

Zakład Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Clinical Immunology, University School of Medicine, Lublin

PIOTR POŻAROWSKI

Rola cząsteczek adhezyjnych w zapaleniu

The role of cell adhesion molecules in inflammation

Zainteresowanie cząsteczkami adhezyjnymi datuje się od 1985 roku, kiedy to w czasopiśmie *Blood* ukazał się poświęcony im krótki artykuł przeglądowy [8]. Uświadomił on większości badaczy ich znaczenie nie tylko w fizjologii i w patologii wielu chorób, ale również ich potencjalne możliwości terapeutyczne. Miarą tego zainteresowania niech będzie fakt, że w tym samym czasopiśmie w 1994 roku ukazał się następny artykuł przeglądowy, który liczył już 33 strony i było w nim cytowane aż 479 pozycji piśmiennictwa [2].

Leukocyty znajdują się w nieustannym ruchu krążąc po organizmie nie tylko w krwiobiegu, ale również są one w stanie przeniknąć przez ścianę naczyń i poruszać się w obrębie tkanek. I tak dziewicze limfocyty T i B dążą z pierwotnych do wtórnych narządów limfatycznych, gdzie kontaktują się z antygenem i przekształcają w limfocyty dojrzałe. Limfocyty pamięci migrują do tkanek pozalimfatycznych (np. przewód pokarmowy, skóra), granulocyty, monocyty i limfocyty naciekają zaś miejsca zmienne zapalnie. Należy tutaj podkreślić, że jedynie limfocyty są w stanie opuścić krwiobieg, a następnie do niego powrócić. Inne leukocyty co prawda opuszczają naczynia, ale giną w tkankach docelowych. U podstaw tej wędrówki leżą interakcje cząsteczek adhezyjnych z odpowiednimi ligandami.

Istnieje kilka podstawowych grup cząsteczek adhezyjnych:

1. **Kadheryny** — Dotychczas poznano E-, N- i P-kadherynę, przy czym najważniejsze znaczenie wydaje się mieć E-kadheryna. Występuje ona głównie na komórkach nabłonka i śródbłonka warunkując ich wzajemne przyleganie. Jej niższa ekspresja jest jedną z przyczyn tworzenia przerzutów nowotworowych;
2. **Selektyny** — Dotychczas poznano L-, P-, i E-selektynę. Są to długie cząsteczki adhezyjne występujące na powierzchni komórek inicjujące proces transmigracji leukocytów przez ścianę naczyń. Ligandami selektyn są wielocukry, głównie czterosacharydy sialyl- Lewis X, ale również np. CD34, GlyCAM-1 (ang. *Glycolisa-*

tion-dependend cell adhesion molecule — zależna od glikolizacji cząsteczka adhezji komórkowej), MAdCAM-1 (ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule* — cząsteczka adhezji komórkowej będąca adrezyjną błon śluzowych), czy PSGL-1 (ang. *P-selectin glycoprotein ligand* — ligand glikoproteiny P selektyny);

3. **Cząsteczki Ig-podobne** — Przykładami tej grupy są: CD2, LFA-3 (ang. *lymphocyte function-associated antigen* — antygen związany z czynnością limfocytów), ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule* — cząsteczka adhezji międzykomórkowej), ICAM-2, VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule* — cząsteczka adhezji komórkowej naczyń), czy MAdCAM-1. Są one zaangażowane zarówno w kostymulację, jak i w adhezję komórkową, czy w wiązanie dopełniacza;
4. **Sialomucyny** — Należą do nich: GlyCAM-1, MAdCAM-1, PSGL-1 i CD34. Są one doskonałymi ligandami dla selektyń. Dodatkowo jedna z nich — MAdCAM-1 — dzięki swojej unikalnej budowie (dwie domeny homologiczne ICAM-1 i VCAM-1, domena śluzowopodobna i domena Ig-podobna) może nie tylko łączyć się z selektykami, ale również z niektórymi integrzynami ($\alpha\beta_7$);
5. **Integryny** — stanowią one najlepiej poznaną grupę cząsteczek adhezyjnych. Do tej pory opisano około 20 jej przedstawicieli. Zbudowane są z podjednostki α i podjednostki β . Należy podkreślić, że opisano zdecydowanie więcej podjednostek α (15), niż β (8). Największe znaczenie mają β_1 i β_2 integryny. Pierwsze z nich oprócz podjednostki β_1 (CD29) zawierają pojedyncze podjednostki $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5$, lub α_6 (odpowiednio CD49a–Cd49f). Integryny te są również nazywane odpowiednio VLA-1 do VLA-6 (ang. *very late antigen* — bardzo późny antygen). Pojawiają się one stosunkowo późno w hodowlach stymulowanych mitogenami tj. po około 6–10 dniach hodowli i właśnie z tego powodu zostały tak nazwane. β_1 integryny są podstawowymi receptorami dla białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM — *extracellular matrix*), ale również biorą udział w naciekaniu tkanek przez leukocyty. Drugą ważną grupę stanowią β_2 integryny. Oprócz wspólnego łańcucha β_2 (CD18) w ich skład wchodzi CD11a, CD11b, CD11c tworząc odpowiednio integryny LFA-1, Mac-1 i p150,95. Ta grupa integryn ma kluczowe znaczenie w adhezji granulocytów i monocytów do komórek śródbłonka [4, 5, 9, 10].

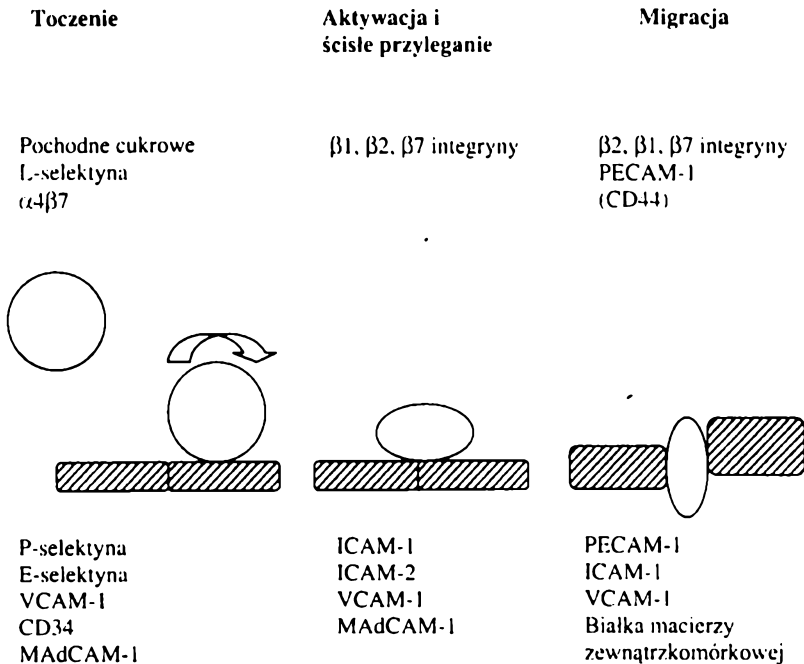
Integryny podobnie jak i inne cząsteczki adhezyjne składają się z części zewnątrzkomórkowej odpowiedzialnej za łączenie odpowiedniego liganda, śródbłonowej i części wewnątrzkomórkowej. Są one zdolne do przewodzenia sygnału zarówno z wnętrza komórki na zewnątrz jak i na odwrót — z zewnątrz do wewnątrz. I tak połączenie odpowiedniego liganda z integrzyną może prowadzić do zmian stężenia jonów w komórce (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), zmian organizacji cytoskeletonu, aktywacji różnych enzymów (np. p125 *focal adhesion kinase*), co w efekcie może indukować syntezę cytokin (np. IL-1, IL-4 i TNF- α). Z drugiej jednak strony zmienione szlaki metaboliczne w komórkach aktywowanych prowadzą do zmian w ekspresji integryn. Limfocyty pamięci mają kilkakrotnie większą ich ekspresję, niż limfocyty dziewicze (zmiany ilościowe). Po aktywacji limfocytów w bardzo krótkim czasie (kilka sekund) kilkakrotnie rośnie ich zależna od integryn adhezja. Dzieje się to dzięki zmianom konformacji przestrzennej integryn niezbędnych do ich aktywacji i prawidłowego działania (zmiany jakościowe) [9, 11].

Cząsteczki adhezyjne pełnią liczne, bardzo ważne funkcje w organizmie. Przewodzą one sygnały kostymulacyjne, a tym samym regulują śmierć i proliferację komórek. Do pełnej aktywacji limfocytów T potrzeba bowiem co najmniej 2 sygnałów: pierwszego (stymulującego) przewodzonego przez kompleks TCR–MHC oraz drugiego (kostymulującego). Może on być dostarczony przez cytokiny, interakcje limfocytów T z komórkami prezentującymi antygen (np. CD2–LFA–3, CD28–CD80 itp.) oraz białka ECM. Ich receptorami są głównie integryny β_1 , ale również inne nieintegrynowe cząsteczki adhezyjne (CD26). Bez właściwych obydwu sygnałów — stymulującego i kostymulującego — nie dochodzi do pełnej aktywacji limfocytów T, co więcej zazwyczaj prowadzi to do ich anergii lub nawet śmierci na drodze apoptozy [6, 7, 14]. Należy tutaj dodać, że już sam brak sygnałów stymulujących może indukować apoptozę komórek. Proces ten został nazwany *anoikis* (gr. śmierć z osamotnienia) i dotyczy głównie prawidłowych komórek adherentnych. Najlepszym przykładem tego zjawiska jest śmierć komórek nabłonkowych hodowanych w zawieszynie, a więc pozbawionych stymulacji pochodzącej od sąsiednich komórek, czy podłoża. *Anoikis* bywa często zaburzone w komórkach nowotworowych pozwalając przeżyć pojedynczym komórkom, czy ich niewielkim grupom we krwi. Umożliwia to utworzenie ognisk przerzutowych [12].

Cząsteczki adhezyjne mają również kluczowe znaczenie w różnicowaniu komórek. Właśnie dzięki nim dochodzi do interakcji komórek pnia z komórkami podścieliska, tymocytów z komórkami opiekuńczymi grasicy. Pośredniczą one również w kostymulacji komórek pnia jak i tymocytów białkami ECM, co w efekcie umożliwia prawidłowe wykształcenie i dojrzewanie komórek krwi.

Należy również wspomnieć o roli cząsteczek adhezyjnych w adhezji, procesie niezbędnym w migracji komórek. Komórki krwi muszą bowiem na swojej drodze z krwi do miejsc zmienionych zapalnie, czy do wtórnych narządów limfatycznych pokonać warstwę komórek śródbłonkowych (co umożliwia ich adhezja do komórek śródbłonka). Dalsza migracja poprzez tkanki jest możliwa dzięki adhezji komórek do białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ryc. 1).

Migracja przez ścianę naczyńniowa jest złożonym, wieloetapowym procesem, w którym aktywnie uczestniczą obie strony — komórki migrujące oraz komórki śródbłonka. Wstępem do migracji jest toczenie się komórek po powierzchni śródbłonka. Trwa on kilka milisekund i umożliwia wzajemną aktywację zarówno komórki migrującej jak i śródbłonka. Podstawowe znaczenie na tym etapie migracji mają głównie selektyny, choć i inne molekuly adhezyjne są w nim zaangażowane. Następnie migrujące komórki nieruchomieją ściśle przylegając do śródbłonka. Dochodzi do ich pełnej aktywacji. Etap ten trwa również dosyć krótko (1–2 minuty) i jest możliwy głównie dzięki interakcjom integryn z ich ligandami. Najdłuższym trwającym kilka minut etapem migracji jest transmigracja przez warstwę śródbłonka zakończona proteolitycznym strawieniem błony podstawnej. Należy podkreślić, że zarówno komórki migrujące jak i komórki śródbłonka zmieniają swój kształt stając się z jednej strony zbliżone do sześcianu odsłaniając tym samym błonę podstawną, z drugiej strony przybierając kształty elipsoidalne umożliwiające przenikanie przez powstałe nieciągłości. Proces migracji



Ryc. 1.

może być przerwany na każdym etapie. Zazwyczaj tak właśnie się dzieje. Migracja komórek jest możliwa tylko poprzez silnie zaktywowany (głównie chemokiny) śródbłonek w okolicy miejsca zapalenia lub też poprzez tzw. „wysoki śródbłonek”. Charakteryzuje się on stałą wysoką ekspresją cząsteczek adhezyjnych na swojej powierzchni i umożliwia fizjologiczne przenikanie komórek immunokompetentnych do wtórnych narządów limfatycznych. Migracja komórek krwi przez niezmienny śródbłonek praktycznie nie jest możliwa [1, 12, 13].

Najlepszym przykładem roli cząsteczek adhezyjnych w regulacji migracji są wyniki uzyskane po prowokacji antygenowej u osób z alergią. Po 6 godzinach dochodzi u nich do wzrostu ekspresji ICAM-1 i selektyny E, co umożliwia naciek wielu typów komórek zapalnych głównie limfocytów i eozynofili. Jednak po 24 godzinach w nacieku przeważają eozynofile. Jest to spowodowane normalizacją ekspresji ICAM-1 i selektyny E oraz wzrostem ekspresji VCAM-1. Ligandem dla tej cząsteczki adhezyjnej jest VLA-4 występujące głównie na eozynofilach, a nieobecne na neutrofilach [3].

Dalsze poznanie roli cząsteczek adhezyjnych w procesach chorobowych otwiera wiele potencjalnych możliwości leczniczych. Selektynowe zablokowanie ekspresji poszczególnych cząsteczek adhezyjnych stwarza możliwości na całkowite wyeliminowanie nacieku zapalnego, bądź nawet na wywieranie wpływu na jego skład. Obecnie okazało się, że wiele od dawna stosowanych leków przeciwzapalnych i przeciwalergicznych (cyklosporyna, glikortykosterydy, kromony, leki przeciwhistaminowe, antybiotyki, mukolityki) działa również poprzez zmniejszanie ekspresji cząsteczek adhe-

zyjnych — głównie ICAM-1 i selektyny E. W wielu ośrodkach trwają obecnie badania eksperymentalne, próby przedkliniczne i kliniczne dotyczące zastosowania nowych wysoce selektywnych leków przeciwadhezyjnych. Na przykład próbuje się stosować przeciwciała monoklonalne blokujące $\alpha 4$ integryny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. W ostrym odrzucaniu przeszczepu nerki stosuje się natomiast przeciwciała monoklonalne anty-LFA-1 i anty-ICAM-1. Co więcej, wyhodowanie świń pozbawione ekspresji cząsteczek adhezyjnych stworzy niewyczerpany rezerwuar narządów do przeszczepu, które co prawda będą rozpoznawane jako obce, ale układ immunologiczny biorcy nie będzie w stanie ich odrzucić [3]. Być może w niedalekiej przyszłości leki przeciwadhezyjne zastąpią powszechnie stosowane obecnie niesterydowe leki przeciwzapalne.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams D.H., Shaw S.: Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet*, 1994; 343: 831–836.
2. Carlos T.M., Harlan J.M.: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*, 1994; 84: 2068–2101.
3. *Chciałowski A.*: Udział cząsteczek adhezyjnych w zapaleniu alergicznym. In: Płusa T. editor, *Immunoterapia chorób układu oddechowego*. Medpress, Warszawa 2000.
4. *Dejana E., Corada M., Lamugnani M.G.*: Endothelial cell-to-cell junctions. *FASEB J.*, 1995; 9: 910–918.
5. *Etzioni A.*: Integrins — the glue of life. *Lancet*. 1999; 353: 341–343.
6. *Gorski A., Kupiec-Weglinski J.W.*: Extracellular matrix proteins, regulators of T-cell functions in healthy and diseased individuals. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1995; 2: 646–651.
7. *Górski A.*: The role of cell adhesion molecules in immunopathology. *Immunol. Today*, 1994; 15: 251–255.
8. *Harlan J.M.*: Leukocyte-endothelial interactions. *Blood*, 1985; 65: 513.
9. Hogg N., Berlin C.: Structure and function of adhesion receptors in leukocyte trafficking. *Immunol. Today*, 1995; 16: 327–330.
10. *Hynes R.O.*: Integrins: versality, modulation, and signalling in cell adhesion. *Cell*, 1992; 69: 11–25.
11. *Rosales C., Juliano R.L.*: Signal transduction by cell adhesion receptors in leukocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 1995; 57: 189–198.
12. *Ruoslahti E., Reed J.C.*: Anchorage dependence, integrins and apoptosis. *Cell*, 1994; 77: 477–478.
13. *Shimizu Y., Newman W., Tanaka Y., i wsp.*: Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol. Today*, 1992; 13: 106–112.
14. *Shimizu Y., Shaw S.*: Lymphocyte interactions with extracellular matrix. *FASEB J.* 1991; 5: 2292–2299.

SUMMARY

Cell adhesion molecules play an important role as well as in normal cell development and in pathogenesis of many diseases. They are crucial in cell growth, death, proliferation, maturation, migration and adhesion to endothelial cells or extracellular matrix proteins. Several groups of them (selectins, integrins, Ig-like cell adhesion molecules, sialomucins and kadherins) were presented. Additionally, the role of adhesion molecules in leukocytes transmigration through endothelial cells and perspectives for future researches and future clinical applications of cell adhesion molecules were discussed in this review.

