

THE ROLE OF ADHESION MOLECULES IN IMMUNE SYSTEM

HORVATHOVA M, FERENCIK M

ÚLOHA ADHEZÍVNYCH MOLEKÚL V IMUNITNOM SYSTÉME

Abstract

Horvathova M, Ferencik M:
The role of adhesion molecules in immune system
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (3): 138–145

Adhesion molecules play a major role in many biological functions. They are crucial in the development of embryo into formed organism; later they mediate many physiological and pathological functions. From the immunological point of view they are involved in virtually every process of cell interactions, involving thymic selection and antigen priming, antigen recognition and cell activation, cytotoxicity and lymphocyte recirculation. This review focuses mainly on the role of adhesion molecules in close contact between the cells, crucial for the inflammatory and immune responses. (Tab. 3, Fig. 1, Ref. 29.)

Key words: adhesion molecules, migration of leukocytes, vascular endothelium, immune system.

Začiatkom 80. rokov sa rozšírili poznatky o obranných mechanizmoch ľudského organizmu, najmä vďaka monoklonovým protilátkam, pomocou ktorých sa definovali jednotlivé povrchové znaky buniek imunitného systému, ako aj ich solubilné faktory (osobitne cytokíny). Výskumy posledných 10 rokov dokazujú nevyhnutnosť tesného medzibunkového kontaktu pri zápalovej reakcii a iných biologických procesoch. Interakcie bunka—bunka alebo bunka—matrix, ktoré sú základnou vlastnosťou všetkých mnohobunkových organizmov, sprostredkujú adhezívne molekuly. Existujú dva typy bunkovej adhézie, a to pevná adhézia zabezpečujúca mnohobunkovosť a prechodná adhézia sprevádzajúca rozmanité fyziologické a patologické procesy (napr. cirkulácia lymfocytov, metastázovanie nádorov, imunitné a zápalové odpovede, hojenie rán, embryogenéza, trombóza a iné). Početné štúdie potvrdzujú, že receptory na povrchu buniek, známe ako adhezívne molekuly, sprostredkujú oba typy adhérence. Široké spektrum funkcií adhezívnych molekúl zahŕňa nielen adhéziu medzi bunka-

Abstrakt

Horváthová, M., Ferencík, M.:
Úloha adhezívnych molekúl v imunitnom systéme
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 3, s. 138–145

Adhezívne molekuly majú dôležitú úlohu v mnohých biologických funkciách. Už počas embryonálneho vývoja sa zúčastňujú na utváraní organizmu, neskôr sprostredkujú rôzne fyziologické a patologické funkcie. Z imunologického hľadiska sa začleňujú takmer do každého procesu bunkových interakcií, vrátane selekcie buniek v týmuse a ich senzibilizácie antigénom, rozpoznávania antigénu a aktivácie buniek, cytotoxicity a recirkulácie lymfocytov. Článok sa zameriava na úlohu adhezívnych molekúl v medzibunkových kontaktoch, ktoré sú rozhodujúce pri zápalových a imunitných odpovediach. (Tab. 3, obr. 1, lit. 29.)

Kľúčové slová: adhezívne molekuly, migrácia leukocytov, cievný endotel, imunitný systém.

mi, bunkou a mimobunkovou hmotou, ale aj aktiváciu, migráciu a infiltráciu buniek (Caldéron a Lockey, 1992; Etzioni, 1994; Fajull, 1995).

Adhezívne molekuly majú rozhodujúcu úlohu pri vývoji embrya a pri utváraní organizmu, neskôr sprostredkujú mnohé fyziologické a patologické funkcie v organizme. Z imunologického hľadiska sa zúčastňujú takmer na všetkých bunkových interakciách, ako je napr. selekcia buniek v týmuse, ich senzibilizácia antigénom, rozpoznávanie antigénu a aktivácia buniek, cytotoxicita, usídľovanie a recirkulácia lymfocytov v lymfoidných orgánoch. Hovorí sa o nich ako o „gleji života“ (Pitzalis, 1993; Etzioni, 1996). V procese migrácie leukocytov do miesta zápalu umožňujú adhezívne molekuly interakcie medzi leukocytmi a endotelom alebo proteínmi mimobunkovej hmoty. Kľúčovými bunkami akútneho zápalu sú neutrofily, ktoré ako prvé adherujú na cievný endotel a transendotelovou migráciou opúšťajú krvné riečiško. Adhezívne proteíny dávajú kostimulačný signál pre aktiváciu T-

Department of Clinical Immunology, Institute of Preventive and Clinical medicine, Bratislava. bl@fmed.uniba.sk

Department of Immunology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: M. Horvathova, RND, Dpt of Clinical Immunology, UPKM, Limbova 14, SK-833 01 Bratislava 37, Slovakia.
Phone: Fax: +421.7.59369111

Oddelenie klinickej imunológie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave a Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Adresa: RNDr. M. Horváthová, Oddelenie klinickej imunológie ÚPKM, Limbová 14, 833 01 Bratislava 37.

Tab. 1. The selectin family.

Adhesion molecule	Alternative name	Ligand	Distribution
L-selectin	CD62L, LAM-1, LECAM-1, MEL-14	MAdCAM-1, GlyCAM-1, CD34	leukocytes
P-selectin	CD62P, GMP-140, PADGEM	PSGL-1, Lewis ^x (CD15), Sialyl-Lewis ^x (CD15s)	platelets, endothelium
E-selectin	CD62E, ELAM-1	Sialyl-Lewis ^x , sialyl-Lewis ^a , CLA	endothelial cells

MAdCAM-1 — mucosal addressin cell adhesion molecule-1, GlyCAM-1 — glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1, GMP-140 — granule membrane protein-140, PSGL-1 — P-selectin glycoprotein ligand-1, CLA — cutaneous lymphocyte-associated antigen

Tab. 1. Rodina selektínov.

Adhezívna molekula	Alternatívny názov	Ligand	Distribúcia
L-selektín	CD62L, LAM-1, LECAM-1, MEL-14	MAdCAM-1, GlyCAM-1, CD34	leukocyty
P-selektín	CD62P, GMP-140, PADGEM	PSGL-1, Lewis ^x (CD15), Sialyl-Lewis ^x (CD15s)	trombocyty, endotel
E-selektín	CD62E, ELAM-1	Sialyl-Lewis ^x , sialyl-Lewis ^a , CLA	endotelové bunky

MAdCAM-1 — sliznicová adresínová bunkovo adhezívna molekula-1, GlyCAM-1 — bunkovo adhezívna molekula závislá od glykozylácie-1, GMP-140 — granulóvy membránový proteín-140, PSGL-1 — glykoproteínový ligand P-selektínu-1, CLA — kožný antigén asociovaný s lymfocytmi

buniek, stimulujú efektorové mechanizmy aktivovaných leukocytov (napr. produkciu cytokínov) a regulujú proliferáciu a rast buniek. V úlohe signálnych molekúl ovplyvňujú niektoré funkcie eozinofilov, ako sú degranulácia, sekrécia leukotriénu C4 a tvorba superoxidových aniónov (Henricks a spol., 1996). Informácie o štruktúre, regulácii a funkciách adhezívnych molekúl upresňujú poznatky o mechanizme migrácie leukocytov do miesta zápalu a tvoria základ nových prístupov v rozvoji protizápalovej terapie (Imhof a Dunon, 1997). Adhezívne molekuly, ktoré sprostredkujú interakcie medzi leukocytmi a cievnym endotelom, sa delia podľa štruktúry a funkcie na niekoľko skupín, a to na selektíny (tab. 1), integríny (tab. 2), veľkú rodinu imunoglobulínov (tab. 3), kadheríny, galektíny, proteoglykány a iné (Crockett-Torabi a Fantone, 1995; Horváthová, 1995; Amagai, 1995; Crockett-Torabi a spol., 1996; Schroth, 1996; Brooks, 1996; Hillis a MacLeod, 1996; Mojcik a Schevach, 1997; McEver, 1998; Crockett-Torabi, 1998; Perillo a spol., 1998).

Adhezívne interakcie a imunitný systém

Schopnosť imunitného systému rozpoznať a eliminovať vonkajšie infekčné agensy je založená na kontakte pamäťových buniek a podnecujúceho antigénu, na aktivácii špecifických lymfocytov a ich diferenciácii na efektorové bunky, na zadržiavaní fagocytov a lymfocytov v mieste poškodenia. Regulácia uvedených procesov prebieha za účasti adhezívnych molekúl, ktoré sprostredkujú interakcie medzi leukocytmi a endotelovými bunkami, doručujú kostimulačné signály a umožňujú adhéziu na proteoglykány extracelulárnej hmoty (Pitzalis, 1993).

Hlavnými aktérmi obranného systému sú leukocyty, ktoré sa delia na nešpecifickú (granulocyty a makrofágy) a špecifickú (lymfocyty) vetvu. Pri styku s mikroorganizmami profesionálne fagocyty (neutrofily, eozinofily, makrofágy a monocyty) ich pohltia (fagocytóza) a uvoľnia cytotoxické látky zo svojich intracelulárnych granúl. Neutrofily takto usmrújú najmä extracelulárne parazitujúce baktérie, kým aktivované makrofágy môžu usmrúvať aj intracelulárne parazitujúce mikroorganizmy. Makrofágy

pôsobia aj pri špecifickej imunite (ako bunky prezentujúce antigén), a to v spolupráci s lymfocytmi a ich produktmi. Lymfoidný systém tvorí špecifickú obranu, ktorú reprezentujú dva typy buniek, lymfocyty T a B. Lymfocyty B sa po aktivácii diferencujú na plazmatické bunky produkujúce protilátky, ktoré uľahčujú deštrukciu cudzorodého materiálu rôznymi spôsobmi, ako je napr. neutralizácia bakteriálnych toxínov alebo vírusov, opsonizácia mikroorganizmov, aktivácia komplementu alebo cytotoxicita závislá od protilátky sprostredkovaná bunkami. Účinok T-lymfocytov je založený hlavne na interakcii bunka—bunka. Cytotoxické T-lymfocyty rozoznávajú a usmrújú bunky, ktoré nesú cudzorodý antigén (napr. po vírusovej infekcii). Pomocné T-lymfocyty produkujú rôzne cytokíny, ktoré modulujú aktivitu iných buniek imunitnej odpovede, alebo pomáhajú pri prezentácii antigénu B-lymfocytom. Leukocyty cirkulujú v krvnom a lymfatickom systéme, a tak zabezpečujú nepretržitý dozor, ktorý je predpokladom pre účinnú obranu. Pri poškodení tkaniva alebo pri zápale migrujú z krvného riečiska do miesta poškodenia. Pri akútnom zápale ako prvé migrujú do zápalového ložiska zvyčajne neutrofily, pri chronickom zápale sú to makrofágy a T-lymfocyty, pri alergickom zápale eozinofily. Tento prestup sa uskutočňuje z postkapilárnych venúl a regulujú ho špecificky pôsobiace cytokíny a chemotaktické látky (Broide, 1990; Lanier, 1990; Schroth, 1996; Buc, 1997; Imhof a Dunon, 1997; Winn a spol., 1998).

Mechanizmus cirkulácie lymfocytov

Kostná dreň dospelých jedincov obsahuje prekuzory lymfocytov B a T. Diferenciácia a dozrievanie B-buniek prebieha už v kostnej dreni, kým T-buniek až po ich migrácii do týmusu. Zrelé lymfocyty sa exportujú na perifériu a usídľujú v sekundárnych lymfatických orgánoch (vrátane lymfatických uzlín, Peyerových plakov, tonzil a sleziny). Lymfatickým a krvným obehovým systémom opätovne recirkulujú medzi sekundárnymi lymfoidnými tkanivami (ontogeneticky daná funkcia), pravdepodobne až dovtedy, kým neuhynú, alebo sa nestretnú s cudzorodým antigénom. Bunky B a T sa po prezentácii antigénu ďalej diferencujú a vytvárajú výkonné a pa-

Tab. 2. The integrin family.

Integrin	Alternative name	Ligand	Distribution
$\alpha 1\beta 1$	VLA-1, CD49a/CD29	collagen, laminin	activated B/T cells, fibroblasts
$\alpha 2\beta 1$	VLA-2, CD49b/CD29	collagen, laminin	B-cells, platelets, activated T-cells, fibroblasts, endothelium, epithelial cells
$\alpha 3\beta 1$	VLA-3, CD49c/CD29	epiligrin, fibronectin, collagen, laminin	activated T-cells, epithelial cells, thymocytes, fibroblasts
$\alpha 4\beta 1$	VLA-4, CD49d/CD29	fibronectin, VCAM-1	lymphocytes, eosinophils, thymocytes, fibroblasts, monocytes/macrophages, muscle, neural crest cells
$\alpha 5\beta 1$	VLA-5, CD49e/CD29	fibronectin	lymphocytes, monocytes, thymocytes, fibroblasts, epithelial cells, platelets
$\alpha 6\beta 1$	VLA-6, CD49f/CD29	endothelium	leukocytes, thymocytes melanoma epithelial cells, nervous tissue ?
$\alpha 7\beta 1$		laminin	
$\alpha 8\beta 1$?	
$\alpha 9\beta 1$		tenascin	
$\alpha v\beta 1$	CD51/CD29	fibronectin, vitronectin	epithelial cells
$\alpha L\beta 2$	LFA-1, CD11a/CD18 Mac-1, CD11b/CD18 CR3	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 fibrinogen, iC3b, ICAM-1, factor X	leukocytes, thymocytes myeloid cells, activated B-cells, B leukemic cells
$\alpha M\beta 2$			
$\alpha X\beta 2$	p150,95, CD11c/CD18	fibrinogen, iC3b	myeloid cells, activated B-cells, B leukemic cells, dendritic cells
$\alpha IIb\beta 3$	gpIIb/IIIa, CD41a/CD61	fibrinogen, fibronectin, vWf, vitronectin	platelets, megakaryocytes
$\alpha v\beta 3$	VnR, CD51/CD61	fibrinogen, fibronectin, vWf, vitronectin, thrombospondin, osteopontin, collagen	endothelium, tumour cells monocytes, activated B-cells
$\alpha 6\beta 4$		laminin vitronectin, fibronectin	epithelial cells tumour cells, fibroblasts, monocytes, epithelial cells
$\alpha v\beta 5$			
$\alpha v\beta 6$		fibronectin VCAM-1, fibronectin, MAdCAM-1	?
$\alpha 4\beta 7$			
$\alpha E\beta 7$		E-cadherin vitronectin	lymphocyte subset ?
$\alpha v\beta 8$			

VLA - Very Late Antigen, VCAM-1 - Vascular Cell Adhesion Molecule-1, LFA-1 - Lymphocyte Function Associated Antigen-1, ICAM - Intercellular Adhesion Molecule, MAdCAM-1 - Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1

mäťové lymfocyty, ktoré sú pripravené bojovať proti invadujúcim antigénom. Relatívne dlhý čas cirkulujú ako pokojové bunky, ale po opakovanej prezentácii antigénu sa rýchlo aktivujú. Pamäťové a efektorové lymfocyty cestujú cez lymfoidné orgány, podobne ako naivné bunky, a recirkulujú aj cez extralymfoidné imunitné efektorové miesta (intestinálna lamina propria, pľúčne interstícium, zapálená koža, kĺby). Pamäťové lymfocyty (exprimujú na povrchu znak CD45RO) majú tendenciu vrátiť sa do prostredia, v ktorom sa pr-

výkrát stretli s antigénom. To znamená, že prednostne cestujú do nelymfoidných tkanív a zápalových ložísk. Naopak, naivné lymfocyty sa usídľujú v lymfatických uzlinách a nerecirkulujú v takom rozsahu ako pamäťové bunky. Táto dichotómia vyplýva z odlišnej expresie a aktivácie integrínov na povrchu lymfocytov pri prechode od naivných buniek k pamäťovým. Väčšina pamäťových buniek exprimuje nižšie hladiny L-selektínu, ale 2–4-krát vyššie hladiny integrínov $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ a $\alpha L\beta 2$ ako naivné T-bunky. To zname-

Tab. 2. Rodina integrínov.

Integrín	Alternatívny názov	Ligand	Distribúcia
$\alpha 1\beta 1$	VLA-1, CD49a/CD29	kolagén, laminín	aktivované B/T bunky, fibroblasty
$\alpha 2\beta 1$	VLA-2, CD49b/CD29	kolagén, laminín	B-bunky, trombocyty, aktivované T-bunky, fibroblasty, endotel, epitel
$\alpha 3\beta 1$	VLA-3, CD49c/CD29	epiligrín, fibronektín, kolagén, laminín	aktivované T-bunky, epitel, tymocyty, fibroblasty
$\alpha 4\beta 1$	VLA-4, CD49d/CD29	fibronektín, VCAM-1	lymfocyty, eozinofily, tymocyty, fibroblasty, monocyty/makrofágy, svalstvo, bunky neurálnych výbežkov
$\alpha 5\beta 1$	VLA-5, CD49e/CD29	fibronektín	lymfocyty, monocyty, tymocyty, fibroblasty, epitel, trombocyty, endotel
$\alpha 6\beta 1$	VLA-6, CD49f/CD29	laminín	leukocyty, tymocyty
$\alpha 7\beta 1$		laminín	melanóm
$\alpha 8\beta 1$?	epitel, nervové tkanivo
$\alpha 9\beta 1$		tenascín	?
$\alpha v\beta 1$		CD51/CD29	fibronektín, vitronektín
$\alpha L\beta 2$	LFA-1, CD11a/CD18	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	leukocyty, tymocyty
$\alpha M\beta 2$	Mac-1, CD11b/CD18 CR3	fibrinogén, iC3b, ICAM-1, faktor X	myeloidné bunky, aktivované B-bunky, leukemické B-bunky
$\alpha X\beta 2$	p150,95, CD11c/CD18	fibrinogén, iC3b	myeloidné bunky, aktivované B-bunky, leukemické B-bunky, dendritové bunky
$\alpha IIb\beta 3$	gpIIb/IIIa, CD41a/CD61	fibrinogén, fibronektín, vWf, vitronektín	trombocyty, megakaryocyty
$\alpha v\beta 3$	VnR, CD51/CD61	fibrinogén, fibronektín, vWf, vitronektín, trombospondín, osteopontín, kolagén	endotel, nádorové bunky, monocyty, aktivované B-bunky
$\alpha 6\beta 4$		laminín	epitel
$\alpha v\beta 5$		vitronektín, fibronektín	karcinómové bunky, fibroblasty, monocyty, epitel
$\alpha v\beta 6$		fibronektín	?
$\alpha 4\beta 7$		VCAM-1, fibronektín, MadCAM-1	podskupina lymfocytov
$\alpha E\beta 7$		E-kadherín	podskupina lymfocytov
$\alpha v\beta 8$		vitronektín	?

VLA - veľmi neskorý antigén, VCAM-1 - cievna bunkovo adhezívna molekula-1, LFA-1 - antigén asociovaný s funkciou lymfocytov-1, ICAM - medzibunková adhezívna molekula, MAdCAM-1 - slizničná adresinová bunkovo adhezívna molekula-1

ná, že pamäťové bunky adherujú na endotel vo väčšej miere ako naivné lymfocyty (Butcher a Picker, 1996; Mojciak a Shevach, 1997).

Kontrola imunitných odpovedí a ich integrácia do systému závisí od regulácie migrácie lymfocytov. V evolúcii sa vytvorili vysoko špecializované mikroprostredia, ktoré kontrolujú diferenciáciu, prežívanie a homeostázu zreých lymfocytov. Zložitý systém usídľovania a recirkulácie lymfocytov prepája mikroprostredia medzi sebou navzájom a zároveň s miestami antigénovej ale-

bo mikróbovej infekcie. Za nefyziologických podmienok menia lymfocyty svoj systém recirkulácie a vo zvýšenej miere migrujú do zápalového ložiska (Imhof a Dunon, 1997).

Zápalový proces a diapedéza leukocytov

Sprievodnými javmi pri zápale sú dilatácia vlásočnic, akumulácia tekutín a migrácia leukocytov. Koncom minulého storočia

Tab. 3. Immunoglobulin-like adhesion molecules.

Adhesion molecule	Alternative name	Ligand	Distribution
ICAM-1	CD54	α L β 2, α M β 2 CD43	endothelium, epithelium, leukocytes, fibroblasts, dendritic cells, synovial cells
ICAM-2	CD102	α L β 2	endothelium, lymphocytes, monocytes, platelets
ICAM-3	CD50	α L β 2	leukocytes
VCAM-1	CD106	α 4 β 1 α 4 β 7	activated endothelium, monocytes, synovial cells, follicular dendritic cells
NCAM-1	INCAM-110	NCAM-1	neural cells
LFA-2	CD2	LFA-3(CD58)	lymphocytes, thymocytes
PECAM-1	CD31	CD31, α v β 3	leukocytes, endothelium, synovial cells
LFA-3	CD58	CD2	leukocytes, endothelium, stromal cells
MAdCAM-1		α 4 β 7, L-selectin	mucosal endothelium

ICAM - Intercellular Adhesion Molecule, VCAM-1 - Vascular Cell Adhesion Molecule-1, NCAM-1 - Neuronal Cell Adhesion Molecule-1, LFA - Lymphocyte Function Associated Antigen, PECAM-1 - Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule-1, MAdCAM-1 - Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1

Tab. 3. Adhezívne molekuly patriace do imunoglobulínovej veľkorodiny.

Adhezívna molekula	Alternatívny názov	Ligand	Distribúcia
ICAM-1	CD54	α L β 2, α M β 2 CD43	endotel, epitel, leukocyty, fibroblasty, dendritové bunky, synoviálne bunky
ICAM-2	CD102	α L β 2	endotel, lymfocyty, monocyty, trombocyty
ICAM-3	CD50	α L β 2	leukocyty
VCAM-1	CD106	α 4 β 1 α 4 β 7	aktivovaný endotel, monocyty, synoviálne bunky, folikulárne dendritové bunky
NCAM-1	INCAM-110	NCAM-1	nervové bunky
LFA-2	CD2	LFA-3(CD58)	lymfocyty, tymocyty
PECAM-1	CD31	CD31, α v β 3	leukocyty, endotel, synoviálne bunky
LFA-3	CD58	CD2	leukocyty, endotel, stromálne bunky
MAdCAM-1		α 4 β 7, L-selektín	mukózný endotel

ICAM - medzibunková adhezívna molekula, VCAM-1 - cievna bunkovo adhezívna molekula-1, NCAM-1 - neurónová bunkovo adhezívna molekula, LFA - antigén asociovaný s funkciou lymfocytov-1, PECAM-1 - trombocytovo-endotelovo bunková adhezívna molekula-1, MAdCAM-1 - slizničná adresinová bunkovo adhezívna molekula-1

pozoroval Mečnikov schopnosť krvných buniek migrovať k baktériám alebo cudzorodým substanciam a pohltiť ich. Pri zápale sa zvyšuje prílív leukocytov do tkanív a zároveň sa redukuje selekcia, ktorá za normálnych podmienok riadi cieleňé usídľovanie. Bunky imunitného systému cirkulujú v krvi a lymfe ako neadherentné, ale pri migrácii do tkanív sa stávajú adherentnými. Základom imunitného dozoru a imunitnej odpovede je rýchly prechod medzi adherentným a neadherentným štádiom. Pri extravazácii do sekundárnych lymfoidných orgánov vysoké percento lymfocytov ignoruje normálny cievy endotel a skôr využíva postkapilárne venuly, v ktorých sa nachádza vysoký endotel. V podmienkach zápalu získa prilahlý cievy endotel nové adhezívne vlastnosti, ktoré umožňujú prestup leukocytov do miesta poškodenia tkaniva. Leukocyty adherujú na cievy endotel a transendotelovou migráciou riadenou chemoatraktantmi, opúšťajú cirkuláciu. Celý proces poznáme pod názvom diapedéza. Reverzibilná adhérenca leukocytov k endotelu, bazálnym membránam a iným povrchom tvorí základ zápalového procesu. Adhezívne molekuly majú rozhodujúcu úlohu pri zápalových a imunitných odpovediach, najmä v interakciách medzi leukocytmi a endotelom. Všeobecné terapeutické perspektívy na liečbu alebo prevenciu zápalu sú založené na adhezívnych molekulách. Extravazácia leukocytov je príkladom početných adhezívnych interakcií, ktoré prebiehajú podľa všeobecne známych princípov bunkovej adhézie. Migrácia leukocytov z intravaskulárneho priestoru do extravaskulárnych tkanív sa dramaticky zvyšuje pri zápalovej reakcii, vrátane infekčných procesov, rejeckie transplantátov, glomerulonefritídy, ischemicko-reperfúzneho poškodenia tkaniva, astmy, syndrómu dychovej tiesne dospelých, zápalovej artritídy, zápalového ochorenia kĺbov, vaskulitídy a iných autoimunitných ochorení. Aberujúce interakcie leukocytov a endotelu sú kritické pre rozvoj aterosklerotických lézií alebo pri metastázovaní nádorov (Faull, 1995; Imhof a Dunon, 1997).

Mechanizmus poškodenia tkaniva

Dynamický proces akumulácie leukocytov v miestach zápalu sa reguluje tak, aby zabezpečil rýchlu odpoveď a minimálne poškodil zdravé tkanivo. Presnú reguláciu jednotlivých krokov možno prirovnať k zosúladenému „orchestru“. Pri zápalovej odpovedi sa na interakciách leukocytov a cievy endotelu zúčastňuje niekoľko skupín adhezívnych molekúl, osobitne integrínov, selektínov a členov imunoglobulínovej veľkorodiny. Jednotlivé skupiny sprostredkujú rôzne fázy migrácie leukocytov cez endotel. Synchronizácia expzie a funkcie adhezívnych molekúl je základom mobilizácie leukocytov z krvného riečiska do tkanív (Etzioni, 1996).

Neutrofilny pôsobiace pri obrane organizmu v prvej línii fagocytujú mikróbnny patogén do fagozómu a usmrtia ho pomocou toxických kyslíkových radikálov, defenzínov a proteáz. Normálna krv obsahuje dostatočnú koncentráciu protizápalových molekúl, ktoré slúžia na rýchlu neutralizáciu toxických zápalových látok. Neutrofilny sa snažia zničiť invadujúci patogén, skôr ako zapríčiniť poškodenie zdravého tkaniva. V spojitosti s mnohými ochoreniami dochádza k poškodeniu tkaniva, ale nie je to len výsledok uvoľnených toxických produktov do krvného obehu. Najmenej dve cesty vedú k poškodeniu tkaniva a obe vyžadujú adhéziu neutrofilov na endotel. Prvý mechanizmus vyplýva z adhérence neutrofilov k endotelovým bunkám a následnej adhérence ďalších neutrofilov k už prichyteným neutrofilom. Akumulácia neutrofilov môže zapríčiniť upchatie malých ciev, ktoré vedie k zhoršeniu prekrvenia tkaniva až k smrti buniek. Druhý mechanizmus je založený na adhérencii neutrofilov k endotelovým bunkám a vytvorení ochranného mikroprostredia, v ktorom koncentrácia zápalových molekúl spôsobí zvýšenie koncentrácie protizápalových molekúl. Nerovnováha koncentrácií vedie k miestnemu poškodeniu endotelu, ku vzniku edému, trombóze a smrti buniek (Etzioni, 1994; Winn a spol., 1998).

rofilov k endotelovým bunkám a následnej adhérence ďalších neutrofilov k už prichyteným neutrofilom. Akumulácia neutrofilov môže zapríčiniť upchatie malých ciev, ktoré vedie k zhoršeniu prekrvenia tkaniva až k smrti buniek. Druhý mechanizmus je založený na adhérencii neutrofilov k endotelovým bunkám a vytvorení ochranného mikroprostredia, v ktorom koncentrácia zápalových molekúl spôsobí zvýšenie koncentrácie protizápalových molekúl. Nerovnováha koncentrácií vedie k miestnemu poškodeniu endotelu, ku vzniku edému, trombóze a smrti buniek (Etzioni, 1994; Winn a spol., 1998).

Migrácia leukocytov a endotel

Endotelová výstelka, ktorá tvorí dynamickú vrstvu medzi krvou a tkanivami, sa zúčastňuje na fyziologickej adaptácii a patofyziologickej dysfunkcii ciev. Endotel je ideálne prispôbený svojim funkciám, vďaka unikátnej anatomickej pozícii a schopnosti produkovať biologicky účinné látky (oxid dusíka, eikosanoídy, cytokíny, rastové stimulatory a inhibitory, vazoaktívne peptidy, pre- a protikoagulačné a fibrinolytické faktory). Metabolicky aktívne endotelové bunky modulujú zápalové a imunitné odpovede, regulujú tonus, permeabilitu a rast ciev, prietok krvi, koaguláciu, adhéziu a diapedézu leukocytov. Endotel syntetizuje aj komponenty mimobunkovej hmoty (napr. fibronektín, kolagén, laminín, vitronektín atď.), ktoré sú nevyhnutné pri adhézii a migrácii krvných buniek do periférnych orgánov. Cievy endotelové bunky sú nielen zdrojom, ale zároveň aj terčom cytokínov a rastových faktorov, ako sú interleukíny (IL) — IL-1, IL-4, IL-6, faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov, faktor stimulujúci kolónie granulocytov, rastový faktor odvodený z trombocytov a iné. Aktivovaný endotel uvoľňuje chemotaktické látky, indukujú vazodilatáciu ciev, zvyšuje expziu adhezívnych molekúl na svojom povrchu, a tak umožňuje adhéziu a diapedézu leukocytov (Schiffirin, 1994; Cain a spol., 1997; Mantovani a spol., 1997; Yamaguchi a spol., 1998; Štvrtinová a spol., 1998). Biomechanické sily (hemodynamický a hemostatický tlak, cyklická rozpínavosť) a humorálne faktory (cytokíny, rastové faktory, hormóny, bakteriálne endotoxíny, leukotriény, aktivované zložky komplementu, chemotaktické peptidy) sa zúčastňujú na adhezívnych interakciách cievy endotelu v zdravom i chorom organizme (Gimbrone a spol., 1997).

Migrácia buniek počas extravazácie leukocytov, embryogenézy alebo hojena rán si vyžaduje sériu adhezívnych a deadhezívnych interakcií medzi leukocytmi a endotelom alebo medzi intracelulárnym aktínom cytoskeletu a cytoplazmovou časťou adhezívnych receptorov. Cievy endotelové bunky zostávajú počas migrácie leukocytov prichytené k svojej základnej membráne a zároveň jedna k druhej. Stabilné interakcie medzi nimi zabezpečujú adhezívne molekuly zo skupiny integrínov a kadhedrínov (Faull, 1995).

Adhezívna kaskáda

Normálny endotel inhibuje koaguláciu a adhéziu krvných leukocytov, a tak zabezpečuje neustále prúdenie krvi v cievach. Leukocyty cirkulujú vnútri cievy ako „bežci“, alebo sa *kotúľajú* v okrajových zoskupeniach. Okrajovosť zabezpečuje migráciu leukocytov k povrchu cievy steny (Cain a spol., 1997). V prípade, že poplachové zápalové cytokíny (faktor nekrotizujúci ná-

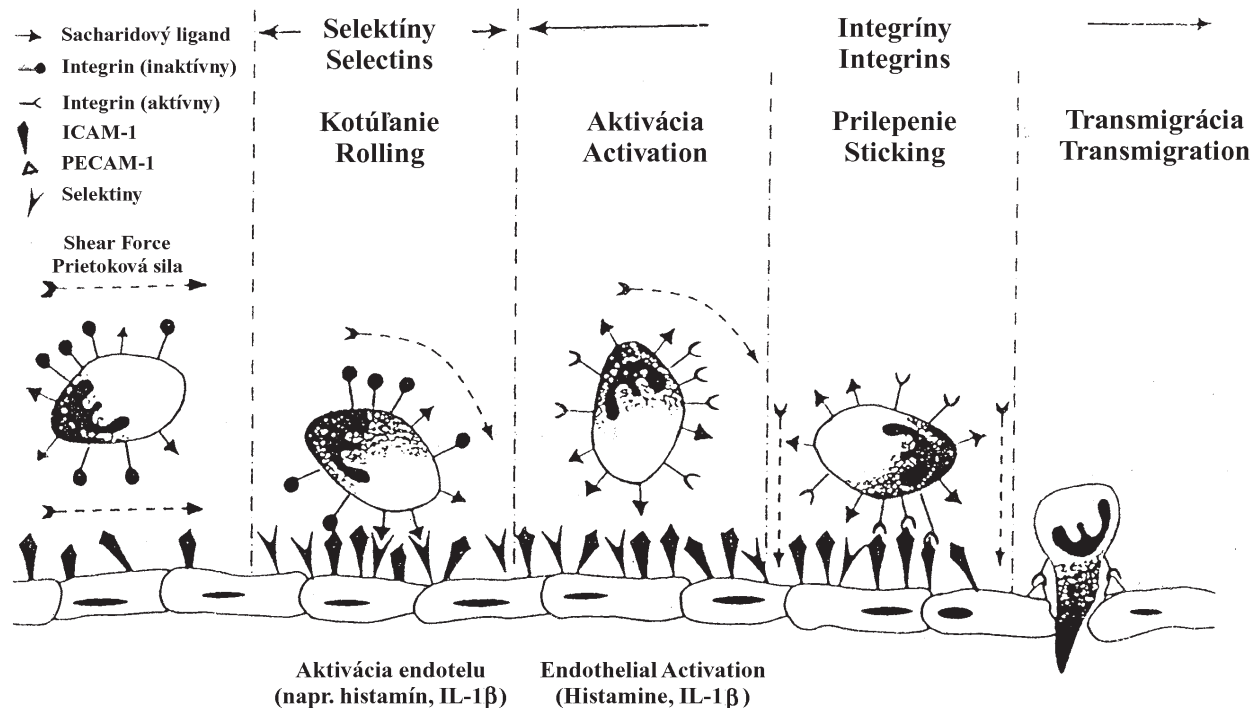


Fig. 1. Adhesion cascade. After endothelial activation by cytokines derived from the inflammatory tissue, selectins are expressed on the endothelium. The interaction between selectins and their leukocyte ligands starts the rolling process. This leads to leukocyte activation with increased expression of integrins which will cause the sticking of the cells to the endothelium. In the last phase, transmigration is mediated mainly by binding of PECAM-1 to integrins (Etzioni, 1996).

Obr. 1. Adhézičná kaskáda. Selektíny sa exprimujú na endoteli po aktivácii cytokínmi uvoľnenými zo zápalového tkaniva. Interakcia medzi selektínnymi a ligandmi leukocytov naštartuje proces „kotúľania“, ktorý vedie k aktivácii leukocytov a zvýšenej expresii integrínov. Ďalším krokom je „prilepenie“ buniek na endotel a následná transmigrácia, ktorá je sprostredkovaná najmä väzbou medzi PECAM-1 a integrínmi (Etzioni, 1996).

dory (TNF)- α , interferón (IFN)- γ , IL-1) a chemoatraktanty (bakteriálne peptidy, fragment komplementu C5a, leukotrién B₄, faktor aktivujúci trombocyty) narušia rovnováhu a aktivujú adhézivne vlastnosti endotelu a leukocytov, leukocyty sa nalepia k priľahlému endotelu a migrujú k porušenému zdroju. Selektíny sprostredkujú počiatočný fenomén, *nadviazanie a kotúľanie*. V nasledujúcom kroku sa mení tvar leukocytov, ktoré sa začnú kĺzať medzi endotelovými bunkami. Adherované bunky sa bez účasti iných adhézivných molekúl opäť uvoľňujú do cirkulácie, je to tzv. prechodná adhézia. Integríny, ako aj členy imunoglobulinovej veľkorodiny, sprostredkujú pevnú adhéziu – *prilepenie* leukocytov k endotelu. Pohyb leukocytov po endoteli sa zastavuje a leukocyty prechádzajú cez základnú membránu endotelu a migrujú cez extravaskulárne tkanivo k svojmu cieľu – *transmigrácia* (obr. 1). Interakciu bunka—medzibunková hmota sprostredkujú členy integrínovej rodiny ($\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha v\beta 1$ atď.) (Pitzalis, 1993; Etzioni, 1994, 1996; Faull, 1995; Mojciak a Shevach, 1997). Zablokovanie integrínov za fyziologických prietokových podmienok inhibuje pevnú adhéziu, ale neovplyvňuje kotúľanie neutrofilov po endoteli. Blokáda selektínov zabraňuje nielen kotúľaniu, ale aj pevnej adhézii neutrofilov. V prípade, že sa zníži tlak hemodynamických síl v stene krvných ciev, pevná adhézia k endotelu sa objaví bez predchádzajúceho kotúľania buniek (Perillo a spol., 1998).

Literatúra

- Amagai M.:** Adhesion molecules. I: Keratinocyte-keratinocyte interactions; cadherins and pemphigus. *J. Invest. Dermatol.*, 104, 1995, s. 146–152.
- Broide D.:** Bunyky zánetu. S. 130–140. In: Stites D.P., Terr A.I. (Eds.): *Základní a klinická imunológia*. Victoria Publishing 1990.
- Brooks P.C.:** Cell adhesion molecules in angiogenesis. *Cancer Met. Rev.*, 15, 1996, s. 187–194.
- Buc M.:** *Klinická imunológia*. Bratislava, Veda 1997, 363 s.
- Butcher E.C., Picker L.J.:** Lymphocyte homing and homeostasis. *Science*, 272, 1996, s. 60–66.
- Cain B.S., Meldrum D.R., Selzman C.H., Cleveland J.C., Meng X., Sheridan B.C., Banerjee A., Harken A.H.:** Surgical implications of vascular endothelial physiology. *Surgery*, 122, 1997, s. 516–526.
- Caldéron E., Lockey R.F.:** A possible role for adhesion molecules in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 90, 1992, s. 852–865.
- Crockett-Torabi E., Fantone J.C.:** Signal transduction and leukocyte adhesion molecules. S. 63–98. In: Ward P.A., Fantone J.C. (Eds.): *Adhesion molecules and the lung*. Marcel Dekker, 1996.
- Crockett-Torabi E., Fantone J.C.:** The selectins: Insights into selectin-induced intracellular signaling in leukocytes. *Immunol. Res.*, 14, 1995, s. 237–251.

- Crockett-Torabi E.:** Selectins and mechanisms of signal transduction. *J. Leukoc. Biol.*, 63, 1998, s. 1—14.
- Etzioni A.:** Adhesion molecules – Their role in health and disease. *Pediat. Res.*, 39, 1996, s. 191—198.
- Etzioni A.:** Adhesion molecules in host defense. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1, 1994, s. 1—4.
- Faull R.J.:** Adhesion molecules in health and disease. *Aust. NZ J. Med.*, 25, 1995, s. 720—730.
- Gimbrone M.A., Nagel T., Topper J.N.:** Biochemical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J. Clin. Invest.*, 99, 1997, s. 1809—1813.
- Henricks P.A.J., Bloemen P.G.M., Nijkamp F.P.:** Adhesion molecules and the recruitment of eosinophils to the airways. 68th Forum in Immunology, 1996, s. 18—28.
- Hillis G.S., MacLeod A.M.:** Integrins and disease. *Clin. Science*, 91, 1996, s. 639—650.
- Horváthová M.:** Adhezívne molekuly v interakciách leukocytov a endotelu. *Bratisl. lek. Listy*, 96, 1995, s. 217—222.
- Imhof B.A., Dunon D.:** Basic Mechanism of leukocyte migration. *Horm. Metab. Res.*, 29, 1997, s. 614—621.
- Lanier L.:** Buňky imunitní odpovědi: Lymfocyty a mononukleární fagocyty. S. 62—72. In: Stites D.P., Terr A.I. (Eds.): *Základní a klinická imunologie*. Victoria Publishing 1990.
- Mantovani A., Bussolino F., Introna M.:** Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol. Today*, 18, 1997, s. 231—240.
- McEver R.P.:** Leukocyte adhesion through selectins under flow. *Immunologist*, 6, 1998, s. 61—67.
- Mojcik Ch.F., Shevach E.M.:** Adhesion molecules. A rheumatologic perspective. *Arthr. Rheum.*, 40, 1997, s. 991—1004.
- Perillo N.L., Marcus M.E., Baum L.G.:** Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. *J. Mol. Med.*, 76, 1998, s. 406—412.
- Pitzalis C.:** Adhesion and migration of inflammatory cells. *Clin. Exp. Rheum.*, 11, 1993, Ssuppl. 8, s. S71—S76.
- Schiffrin E.L.:** The endothelium and control of blood vessel function in health and disease. *Clin. Invest. Med.*, 17, 1994, s. 602—620.
- Schroth M.K.:** Adhesion molecules in asthma and allergy. *Immunol. Allerg. Clin. North Amer.*, 16, 1996, s. 643—657.
- Štvrtinová V., Ferenčík M., Hulín I., Jahnová E.:** Cievy endotel ako operátor prenosu informácií medzi kardiovaskulárnym a imunitným systémom. *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, s. 5—19.
- Winn R., Vedder N., Ramamoorthy Ch., Sharar S., Harlan J.:** Endothelial and leukocyte adhesion molecules in inflammation and disease. *Blood Coag. Fibrinol.*, 9, 1998, Suppl. 2, s. S17—S23.
- Yamaguchi H., Ishii E., Tashiro K., Miyazaki S.:** Role of umbilical vein endothelial cells in hematopoiesis. *Leukemia Lymphoma* 31, 1998, s. 61—69.

Received September 3, 1999.

Accepted February 11, 2000.