

İnfeksiyonlara Karşı Konağın Savunmasında Lökosit Adezyon Moleküllerinin Rolü

Serhan Sakarya

Giriş

Deri ve mukoza, infektif ajanlara karşı önemli bir koruyucu bariyerdir. Bu bariyerin fiziksel veya kimyasal etkenlerle bozulması ve potansiyel patojenlerin dokuya geçmesi sonucu infeksiyon gelişir. Dokuda oluşan infeksiyona karşı korunmada görev artık doku makrofajları, mast hücreleri ve dolaşımdan infektif alana aldığı uyarılar sonucu göç eden lökositleridir. İnflamatuar yanıt ilk olarak polimorfonükleer lökositler (PMN) daha sonra mononükleer fagositler ve lenfositler tarafından verilir. İnflamatuar yanıt çok iyi düzenlenmiş kompleks bir olay olmakla birlikte iki kenarı keskin bıçak gibidir. Lökosit trafiğinin bozulması veya inflammatuar yanıtta başarısız olması durumunda, infeksiyonun kontrol edilememesi veya lökositlere bağlı aşırı doku yıkımı olacaktır. Birçok ciddi infeksiyonlarda dolaşımdan dokuya aşırı lökosit geçişi, infeksiyonlara karşı konağın korunmasını sağlarken, lökosit aktivasyonu ve mikroorganizma fagositozu sonucu ortaya çıkan radikaller ve parçalanma ürünleri hem lökosit trafiğini hızlandırmakta, hem de doku yıkımını artırmaktadır. Bunun sonucunda fizyolojik dengeler bozulurak şok, DIC, ARDS gibi fatal klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Klinik açıdan bakıldığında inflammatuar yanıt, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde en önemli terapötik hedefdir. Bu derlemede inflammatuar yanıtta ilk ve en önemli cevap olan nötrofil diyapedezi modeli olarak alınmış, adezyon ve transendotelial migrasyon (TEM)'un regülasyonunda etkili moleküller, moleküler mekanizmalar ve inflammatuar cevap ve konak yanıtında işleyişi gözden geçirilmiştir.

Nötrofilin Damar Dışına Çıkışı (Ekstravazasyon)

PMN'nin inflammatuar alana geçişindeki temel olay, damar endotelinden (EH) migrasyonudur. PMN'nin dolaşımdan dokuya geçişi, başlıca postkapiler venüller veya kapiler yataktan olmaktadır. Bu migrasyon PMN ve EH yüzeyindeki spesifik hücre adezyon molekülleriyle kontrol edilmektedir (Tablo 1).

PMN ve EH arasındaki ilk ilişki selektin/ligand etkileşimiyle olmaktadır. İnflamatuar alandaki EH'nin proinflammatuar sitokinlerle uyarılmasıyla PMN ve EH'deki selektinler ve ligandları ekspresyon olurlar. Selektinlerin ligandları ile bağlanması sonucu PMN önce yavaşlayıp o bölgede yuvarlanır ve bunun sonucu zayıf adezyon oluşur. Adezyonun bundan sonraki aşamasında, bir yandan uyarılmış EH'den salınan kemoatraktanlar PMN yüzeyinde ekspresyon olan β_2 integrinin ekspresyonunu ve karşıt ligandı olan inter-selüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1, CD54)'e ilgisini artırırken, bir yandan da sitokinler EH yüzeyindeki ICAM-1 ekspresyonunu artırır. Bunun sonucu önce kuvvetli adezyon daha sonra da PMN'nin endotel matrisi üzerinde çukurlaşması ve yassılaşıp yayılmasına neden olur. Daha sonra yapısal olarak PMN yüzeyinde ve EH'lerin birleşme bölgelerinde bulunan trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1, CD31)'in homofilik bağlanması sonucu PMN'ler EH birleşkeden kayarak TEM'lerini tamamlarlar.

Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD 21201, ABD

Selektinler

Selektinler, lökosit ve EH'lerde ekspresyon olan Ca^{++} bağımlı tip I transmembran lektinlerdir. L-selektin (CD62L), E-selektin (CD62E) ve P-selektin (CD62P) olmak üzere 3 üyesi vardır. L-selektin lökositlerde, E- ve P-selektin ise EH'lerde bulunurlar. Bütün bu selektinler ve ligandlarının PMN-EH ilişkisindeki rollerinin PMN'nin EH üzerinde yuvarlanması ve yavaşlamasını sağladığı in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (1). Dokudan dokuya veya cinse göre ekspresyon farkı göstermekte olan selektinlerin ve/veya ligandlarının aynı zamanda ekspresyonunun farklı kinetiği nedeniyle, her bir selektin, inflamasyon süreci içinde değişik zamanlarda rol oynamaktadırlar.

L-selektin yapısal olarak bütün lökositlerde ekspresyon olurlar. İnfektif ajan ile aktive olmuş EH üzerinde ekspresyon olan karşıt ligandı sayesinde EH'yi tanı ve adezyonun ilk basamağı olan PMN'nin yavaşlamasını sağlar. PMN'nin kemokin ve forbol esterleri ile uyarılması sonucu hızla PMN yüzeyinden kaybolur. Birçok normal insan serumunda yüksek seviyelerde solübl L-selektin tespit edilmiştir (2). Bununla birlikte bazı hastalıklarda yüksek seviyelerde bulunabildiği gibi bazı hastalıklarda da düşük seviyelerde bulunabilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu, L-selektinin PMN yüzeyinde monoklonal antikorlar ile bloke edilmesi sonucu, intraselüler kalsiyum ve süperoksid iyonlarında ve adezyonun daha sonraki evrelerinde rolü olan yüzey β_2 integrin ekspresyonunda hızla artış olduğu gösterilmiştir (3).

E-selektinler aktive olmamış EH'de bulunmazlar. EH'nin doku hasarı, inflamasyon ve immün reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan sitokinlerle (IL-1, TNF- α , INF- γ) veya bakteriyel lipopolisakarid (LPS)'lerle uyarılması ile de novo protein sentezi sonucu ekspresyon olurlar. E-selektin ekspresyonunda birçok immün ve inflammatuar cevapta yer alan NF-kB'nin aktivasyonu önemli rol oynamaktadır (4,5). E-selektin ekspresyonu, transkripsiyon seviyesinde uyarılma sonucu hızlanmaktadır. Transkripsiyon (aktinomisin D) veya translasyon (sikloheksimid) inhibitörleri ve "transforming" büyüme faktörü- β , E-selektin ekspresyonunu inhibe etmektedirler (6,7). E-selektinin EH yüzeyindeki seviyesi 3-6 saat sonra pik yapıp 24-48 saat içinde normale döner (7,8). Bununla beraber; E-selektinin gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarında özellikle deride kronik olarak ekspresyon olabildiği de gözlenmiştir (9,10). E-selektinin aktive olmuş EH yüzeyinden kayboluşu birçok faktörün kombinasyonu sonucu gerçekleşmektedir. E-selektin gen transkripsiyonu uyarılmadan 6-9 saat sonra hızla azalmakta (7) ve lizozom içine internalize olarak degrade olmaktadır (11,12). Bunlara ek olarak E-selektin mRNA'sının da yarılanma ömrünün kısa olması E-selektinin hızla kaybolmasına neden olmaktadır (13). PMN'deki karşıt bağı ile direkt olarak bağlanan E-selektin, PMN yüzeyindeki integrin moleküllerinin aktivasyonunu sağlamaktadır (14). Bu sayede dolaylı yoldan PMN-EH arasındaki kuvvetli adezyona da yardımcı olmaktadır.

P-selektinler birçok EH tarafından yapısal olarak sentez edilirler, fakat plazma membranında ekspresyon edilmezler. EH'lerin sek-

Tablo 1. PMN ve EH'de Bulunan Adezyon Molekülleri

PMN	EH	Fonksiyonu
Selektinler		
L-selektin	GlyCAM1 ve diğerleri (müsinler)	Yuvarlanma
İntegrinler		
$\alpha_M\beta_2$	ICAM-1, ICAM-2	Adezyon
$\alpha_L\beta_2$ (CD11a/CD18)	ICAM-1, ICAM-2	Adezyon
$\alpha_4\beta_1$ (CD49d/CD29)	VCAM-1 (CD106)	Adezyon
$\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61)	PECAM-1 (CD31)	TEM
Ig SF		
IAP (CD47)	$\alpha_4\beta_3$ (CD51/CD61)	TEM
PECAM-1 (CD31)	PECAM-1 (CD31)	TEM
Diğerleri		
PSGL-1	P-selektin (CD62P)	Yuvarlanma
ESL	E-selektin (CD62E)	Yuvarlanma

retuar bölümleri olan Weibel-Palade cisimciklerinde depolanmış olarak bulunurlar (15,16). Trombin ve histamin gibi fizyolojik inflamatuvar uyarılar sonrasında sekretuar bölümden hızla plazma membranına mobilize olarak burada eksprese olurlar (15,17). P-selektinin EH'nin yüzeyinde bulunması dolaşımdaki PMN'lerin EH'yi algılayabileceği ilk ve en önemli yanıtlardan bir tanesidir. Endotelin uyarılmasından 5 dakika sonra ekspresyonu pik yaparken 20 dakikada hemen hiç yok denecek kadar azdır (15,18). PMN'lerin P-selektin ile bağlanmaları için sadece ekstraselüler kalsiyuma gereksinimleri vardır (19). P-selektinlerin bağlandıkları PMN'de kendi başlarına sinyal oluşturma yetenekleri yoktur. Ancak endotelle ilişkili trombosit aktive eden faktör (PAF) ile birlikte β_2 integrinlerin ekspresyonunu ve EH'deki karşıt ligandlarına (ICAM-1, ICAM-2) bağlanma afinitesini artırır (20).

Her üç selektinin bilinen ligandları karbonhidrattan zengin müsin tabiatındadır. Ligandlarda bulunan karbonhidratlar yoğun siyalik asid, fukoz ve/veya sülfat tabiatındadır. Siyalik asid ve fukoz tabiatındaki siyalil-Lewis^x (SLe^x, CD15s) her üç selektin için bilinen en önemli ligandır (21-24). E-selektin dışındaki P- ve L-selektinlerin ligandlarına bağlanma için sülfat gereksinimleri vardır (25,26).

İntegrinler

İntegrinler, selektin/ligand ilişkisi sonrası PMN'nin yavaşlayıp EH üzerinde yuvarlanmasını takiben PMN ile EH yüzeyi arasındaki kuvvetli adezyonunda rol oynayan önemli adezyon molekülleri- dir. α ve β zincirlerinin non-kovalent bağlarla bağlanarak oluşturduğu heterodimer yapıda transmembran glikoproteinlerdir. Hücre iskelet proteinlerine bağlanarak ekstraselüler sinyallerin iletimini sağlarlar. 14 α ve 8 β zinciri tanımlanmıştır. Bu zincirlerin değişik kombinasyonları sonrasında farklı doku dağılımı ve ligand bağlanma kapasitesi olduğu bilinen 22 farklı integrin vardır (27).

β_2 (CD18) grubu integrinler PMN-EH ilişkisinde önemli rol oynarlar (28,29). Bu grupta, PMN yüzeyinde eksprese olan β subünit ortak, α subünit farklı 3 integrin bulunmaktadır. Bunlar: $\alpha_L\beta_2$ (CD11a/CD18: Leucocyte function associate antigen-1: LFA-1), $\alpha_M\beta_2$ (CD11b/CD18: Mac-1) ve $\alpha_X\beta_2$ (CD11c/CD18) in-

tegrinlerdir. CD11a/CD18, CD11b/CD18'in EH'deki reseptörleri ICAM I ve II olduğu bilinirken, CD11c/CD18'in reseptörü halen bilinmemektedir (29).

Uyarılmamış PMN'deki Mac-1 ve CD11c/CD18 integrinler hücre içi depolarda bulunurken. LFA-1 için herhangi bir hücre içi deponun varlığına henüz rastlanamamıştır (30,31). Mac-1 in büyük kısmı (%75) spesifik granülde depolanmış olarak, geri kalan kısmı ise sekretuar vezikülde ve plazma membranında bulunmaktadır (32). PMN'nin kalsiyum iyonofor, forobol esterleri, *fMet-Leu-Phe* (fMLP), granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), kompleman 5a (C5a), TNF- α ve lökotrien B4 (LTB4) gibi ajanlarla uyarılması sonucu, Mac-1 ve CD11c/CD18 integrinler, sekretuar vezikül üzerinden plazma membranına transloke olarak ekspresyonları artmaktadır (33). Mac-1 in ekspresyonunda PMN'nin E-selektin ile bağlanmasının da rolü olduğu gösterilmiştir (14). PMN aktivasyonu ile eksprese olan β_2 integrinlerin reseptörlerine ilgisi hızla artmaktadır.

Aktivasyon sonucu PMN'de eksprese olan diğer bir integrin de $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61) integrindir. EH, dendritik epidermal T hücreleri, aktive edilmiş T hücreleri, B lenfoblastoid hücre serileri, mast hücreleri, NK hücreleri ve lenfosit aktive edici katil (LAK) hücrelerde de eksprese olmaktadır. PECAM-1 (CD31) ve integrinle ilişkili protein (IAP, CD47) ile heterofilik olarak bağlanarak PMN'nin TEM'inde önemli rol oynar.

İmmünoğlobülin Süper Ailesi

İmmünoğlobülin süper ailesi (Ig SF)'ne ait moleküller hücre yüzey proteinleri olup, antijen tanıma (C1 tipi) veya kompleman bağlama ve hücre adezyonunda (C2 tipi) rol oynarlar. EH-PMN ilişkisinde C2 tipi önemli olup, PMN'lerdeki integrinlerin EH üzerindeki ligandlarıdır. PMN ile EH arasındaki sıkı adezyonda ve TEM'de önemli rol oynarlar. Bu grupta yer alan moleküller, ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3 (CD50), vasküler hücre adezyon moleküllü-1 (VCAM-1, CD104), PECAM-1 (CD31) ve IAP (CD47). ICAM-3 dışındaki tüm immünoğlobülin ailesine ait moleküller EH üzerinde eksprese olurlar.

ICAM-1, EH, lenfositler, monositler, NK hücreleri ve makro-

Tablo 2. Nötrofilin Oluşturduğu Akut İnflamasyonda Anti-Adezyon Tedavi (Hayvan Modeli)

Kullanılan Antikor	Sonuç
ICAM-1	-Schwartzman cevabını önleme (98,99) -Antijenle oluşturulan akut pulmoner inflamasyonda PMN geçişini inhibe etmeme (100) -Forobol esterleri ile oluşan inflamasyonlarda PMN geçişini azaltma (101) -Komplemanlarla oluşturulan akut akciğer hasarında PMN geçişinin kısmi inhibisyonu (102,103) -Ig G ve Ig A immün kompleksleri ile oluşturulan akut pulmoner inflamasyonda PMN geçişini azaltmak (104)
P-selektin	-Komplemanlarla oluşturulan akut akciğer hasarında PMN geçişini azaltmak (105)
E-selektin	-Ig G immün kompleksleri ile oluşturulan akut akciğer hasarında PMN geçişini azaltmak (106) -Antijenle oluşturulan akut pulmoner inflamasyonda PMN geçişini azaltmak (100)
L-selektin	-Kolitlerde lökosit infiltrasyonunu engelleyememe (107) -İnflame peritona PMN migrasyonunu azaltmak (93, 108) -İnflame deriye PMN migrasyonunu azaltmak (109) -İnflame akciğere PMN migrasyonunu azaltmak (110)
PECAM-1	-İnflame periton, deri ve akciğer PMN migrasyonunu azaltmak (111)

fajlarda eksprese olmaktadır (34). EH'lerde, ICAM-1 yapısal olarak az miktarlarda eksprese edilmektedir. IL-1, TNF- α , IFN- γ , LPS ve PMA gibi mediyatörlerle EH'nin uyarılması sonucu ICAM-1 ekspresyonu artmaktadır (35-37). Bunlar dışında trombin ve lökotrien B4 (LTB4) de ICAM-1'in ekspresyonunu artmaktadır (38,39). LFA-1 ve Mac-1 integrin, ICAM-1'in PMN'deki en önemli ligandır (40,41).

ICAM-2 lenfoid hücrelerde ve EH'lerde eksprese olur. ICAM-1'in aksine ICAM-2'nin mRNA ekspresyonu proinflamatuvar sitokinlerle uyarılmamaktadır (42,43). LFA-1 ile bağlanmasına karşın PMN'nin EH'ye adezyonda aktif bir rolü olduğu gösterilememiştir.

ICAM-3, PMN, monosit ve lenfositlerde eksprese olmaktadır. LFA-1'in ligandlarından biridir. ICAM-3, PMN'lerin birbiriyle adezyonu, dışardan hücre içine sinyal ilettiği (44,45) ve IL-8 sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (46). ICAM-3'ün EH üzerinde eksprese olmaması, PMN-EH ilişkisinde primer görevi olmadığını göstermektedir (47-50).

VCAM-1, EH'nin IL-1, TNF- α ve LPS ile uyarılması sonucu eksprese olur (51). ICAM'ın aksine, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-4 de VCAM-1'in EH yüzeyindeki ekspresyonunu artırmaktadır. Ligandı olan $\alpha_v\beta_1$ integrin genellikle lenfosit ve monositlerde eksprese olmaktadır. Yapılan çalışmalar bu integrinin PMN'de de eksprese olabildiğini göstermiştir (52).

PECAM-1, 130-kD ağırlığında bir molekül olup, dolaşımdaki trombositler, monositler, PMN'ler, T-lenfositlerinde ve EH'lerin interselüler birleşmelerinde yapısal olarak eksprese edilmektedir (53,54). PMN'lerin ve diğer lökositlerin EH'ler arasından ekstravasküler alana geçişindeki en önemli adezyon molekülü olup, yapılan in vitro çalışmalarda anti-PECAM-1 ile PMN'nin TEM'ini azalttığı (53,55) fakat kemotaktik ajanlara cevabında herhangi bir etkisinin olmadığını gösterilmiştir (53,55). Yapılan in vitro çalışmalar PECAM-1'in anjiyogeneizde de önemli rolü olduğunu göstermiştir (56). PECAM-1'in heterofilik (Ca^{++} bağımlı) ve homofilik (Ca^{++} bağımlı olmayan) olmak üzere iki türlü bağlanması vardır. Heterofilik bağlanma PECAM-1'le $\alpha_v\beta_3$ arasında, homofilik bağ-

lanma ise PECAM-1 ile PECAM-1 arasında olmaktadır. PMN'nin EH bariyerini geçişinde homofilik bağlanma önemli rol oynamaktadır. ICAM-1 ve VCAM-1'in aksine TNF- α ve IFN- γ PECAM-1'in EH üzerindeki ekspresyonunu azaltmaktadır (57).

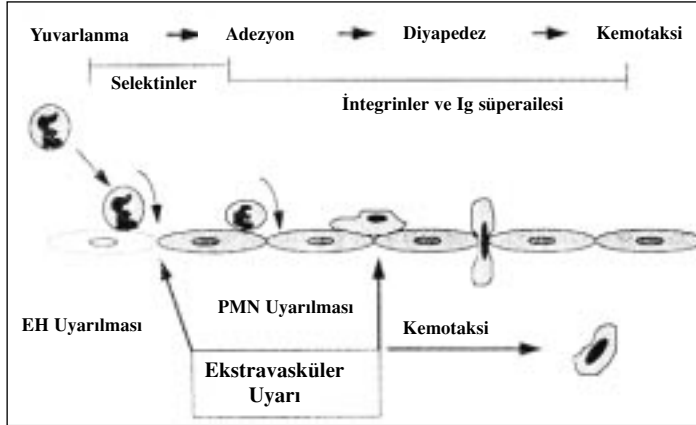
IAP (CD47), PMN in TEM'inde β_2 integrin ve PECAM-1 kadar önemi olan diğer bir moleküldür (58). Lökosit ve EH dışında fibroblast, trombosit, eritrosit ve bazı epitelyal hücrelerde eksprese olmaktadır. $\alpha_v\beta_3$ integrinin ligandı olup, yapılan çalışmalarda antikorlarla bloke edildiğinde PMN'nin kemotaksisi ve TEM'inde ciddi azalma olmaktadır (59).

Endotel Hücre Kaynaklı Kemokinler

Kemokinler, PMN'nin aktivasyonu ve kemotaksisinde önemli mediyatörlerdir. EH tarafından sentezlenen IL-8, ENA-78 (epitelyal nötrofil aktivasyon faktörü, 78 amino asit) ve GRO- α (growth regulated oncogene- α) kemokinleri, C-X-C (α -kemokin) ailesinden olup primer olarak PMN'leri; C-C (β -kemokin) ailesinden olan makrofaj kemotaktan protein-1 (MCP-1), MCP-3 ve RANTES kemokinler ise PMN dışındaki lökositleri aktive ederler (60). PMN'lerin yüzeyinde, C-X-C kemokinlerine yüksek afinitesi olan CXCR1 ve CXCR2 reseptörleri bulunmaktadır. IL-8A, CXCR1 reseptörüne bağlanırken; IL-8B, ENA-78 ve GRO- α , CXCR2 reseptörüne bağlanmaktadır (61-63).

IL-8 inflamatuvar uyarılara cevap veren birçok hücre tarafından salgınır (64,65). İnflamasyon bölgesindeki PMN sayısı ile IL-8 konsantrasyonu arasında doğrudan ilişki mevcuttur (66). IL-8, kemotaksi yanında, integrin reseptörlerinin düzenlenmesi ve ligandlarına ilgisinin artırılması, E-selektin ekspresyonunu aktive edilmesi, PMN'nin aktivasyonu ile degranülasyonu ve homo/heterotipik adezyonunun modülasyonunda da etkilidir (63,65,67,68). PMN üzerindeki B (CXCR2) reseptörünün IL-8'e A (CXCR1) reseptöründen 2-5 defa daha fazla bağlanma yeteneği olmasına karşın, A reseptörü IL-8'e spesifik reseptör olup PMN kemotaksisinde B reseptöründen daha önemlidir (63).

ENA-78, EH, epitelyal hücre ve mast hücreleri tarafından üre-



Şekil 1. Nötrofilin endotelial bariyerden geçişi.

tilip, IL-8 ile birçok ortak özellikleri vardır. PMN'yi uyarak adezyonunu artırmaktadır (69,70).

GRO- α , EH'nin IL-1 veya TNF- α ile uyarılması sonucu EH'den salınan ve PMN'nin aktivasyonu ve kemotaksisinde etkili olan diğer bir kemoatraktanır (71,72).

PMN'nin İnflamasyon Bölgesine Geçiş Mekanizmaları

PMN, EH duvarından geçerek inflamasyon bölgesine ulaşmaya kadar sırasıyla, marjinaliyon, yuvarlanma, PMN aktivasyonu, adezyon, diyaperez ve TEM aşamalarını geçirmektedir (Şekil 1).

Dokunun mikroorganizmalar ile enfekte olması sonrasında gelişen inflamatuvar yanıt sonucu dokudan histamin, trombin, oksidanlar, lökotrienler, sitokinler (özellikle IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler) ve enfektif ajanın türüne göre LPS ortama salınır. Bu mediyatörlere ilk yanıt o bölgedeki damar endotelinin

uyarılması şeklinde olmaktadır. Uyarılan EH'de ilk P-selektin EH yüzeyine hızla transloke olur. Dolaşımında gezinen PMN'ler, uyarılmış EH yüzeyindeki P-selektinleri, yapısal olarak PMN üzerinde bulunan ligandları ile algılayarak PMN ile EH arasında ilk temas gelişir (marjinaliyon). Bu ilk temas sonrasında PMN damar endotelini üzerinde yavaşlayarak yuvarlanmaya başlar (73-75). Yapılan in vivo çalışmalarda PMN'nin yuvarlanması genellikle postkapiler venüllerde olmaktadır (76,77). Bunun yanında PMN üzerinde yapısal olarak bulunan L-selektinin EH'deki ligandı ile bağlanması, PMN'nin EH üzerinde yuvarlanma hızını azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda, L-ve P-selektinin antikolar ile bloke edilmesi sonucu PMN'nin damar endotelini üzerindeki yuvarlanmasının bozulduğu gösterilmiştir (78,79). Ayrıca L- ve P-selektin yetmezlikli farelerde yapılan çalışmalarda, PMN'nin inflamatuvar alana geçişinde gecikme olduğu gösterilmiştir (80-82).

Lökosit adezyon yetmezlikli (LAD) hastalarda sıklıkla tekrarlayan, yumuşak doku ve diğer organların bakteriyel enfeksiyonları görülmektedir. LAD tip II'li hastalarda fukosiyalasyon defektine bağlı olarak selektinlerin ligandlarından siyalil-Lewis^x ve diğer fukosiyaliye karbonhidrat antijenlerinin ekspresyonu olamamaktadır (83,84). E-selektinin PMN'nin EH ile ilişkisinde önemini gösteren diğer bir bulgu da, psoryaz, inflamatuvar barsak hastalığı ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda bölge EH'lerinde eksprese olmasıdır (85,86). Bunlar dışında, bölgedeki trombositlerin fibronektin ve fibrine bağlanması, PMN'nin uyarılmış damar endoteline yönelmesinde ve üzerinde yuvarlanmasında etkili diğer bir önemli faktördür (87,88).

İnflamasyonun devam etmesi sonrasında enfektif, dokuda salgılanan sitokinler (GM-CSF) kemoatraktanlar (fMLP, C5a) ve kemokinler (IL-8) birlikte uyarılmış EH'den salgılanan kemokinler

(IL-8), PAF ve eksprese olan E-selektin PMN'yi uyarır. Bu uyarılma sonrasında depolanan granüllerde depolanan β_2 integrin hızla PMN yüzeyine transloke olur. Uyarımın devam etmesiyle PMN yüzeyinde eksprese olan β_2 miktarı devamlı olarak artar. β_2 miktarındaki artış yanı sıra, β_2 integrinin EH'deki ligandlarına (ICAM-1, ICAM-2) ilgisi de hızla artar. Yapılan çalışmalarda kuvvetli adezyonun oluşmasında, β_2 'nin yüzey ekspresyonundan daha çok ligandlarına ilgisindeki artışın önemli olduğu gösterilmiştir (89-91). PMN'nin uyarılmasıyla birlikte β_2 artışı olurken, L-selektin PMN yüzeyinden hızla kaybolur

	Yuvarlanma	PMN Aktivasyonu	Adezyon	TEM	Subendotelial Migrasyon
PMN	<ul style="list-style-type: none"> • SLe^x ve diğer siyalie, fukosiyaliye yapılar • L-selektin 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitokin, kemokin ve kemoatraktan reseptörleri 	<ul style="list-style-type: none"> • β_1 integrin • β_2 integrin • β_7 integrin • ICAM-3 	<ul style="list-style-type: none"> • PECAM-1 • IAP (CD47) • β_1 integrin • β_2 integrin • β_7 integrin 	<ul style="list-style-type: none"> • β_1 integrin • β_2 integrin • CD44
Endotel hücresi	<ul style="list-style-type: none"> • P-selektin • E-selektin • T-selektin ligandı • CD34 • MadCAM-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Kemokinler (IL-8, MCP-1, MIP-1β) • PAF • E-selektin 	<ul style="list-style-type: none"> • ICAM-1 • ICAM-2 • VCAM-1 • MadCAM-1 	<ul style="list-style-type: none"> • PECAM-1 • IAP (CD47) • ICAM-1 • VCAM-1 	
Ekstravasküler doku	<ul style="list-style-type: none"> • Histamin • Trombin • Oksidan • LPS • Lökotrienler • Sitokinler (IL-1, TNF-α) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitokinler (GM-CSF, IL-5) • Kemoatraktanlar (C5a, fMLP) • Kemokinler (IL-8, MCP-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sitokinler (TNF-α, IL-1, IFN-γ, IL-4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kemokinler • Kemoatraktanlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstraselüler matriks elemanları • Kemokinler • Kemoatraktanlar

Şekil 2. Nötrofilin endotelial bariyerden geçiş sırasında etkili olan mediyatörler.

(92,93) ve PMN şeklini değiştirerek yassılaştır. β_2 integrinin PMN adezyon ve infekte alana geçişindeki önemi LAD tip I'li hastalarda açık olarak gösterilmiştir (94). Otozomal resesif bir genetik hastalık olan LAD tip I'li hastalarda, β_2 integrinin kısmen veya tamamen yokluğu söz konusu olup, PMN'nin inflamasyon alanına geçişinde defekt mevcuttur (95). Bu defekt sonucu hastalarda sık tekrarlayan, yumuşak doku ve diğer organların bakteriyel infeksiyonları görülmektedir. PMN'nin inflammatuar alana geçişinde defekt olmasına karşın, diğer lökositlerin (mononükleer ve eozinofiller) inflamasyon alanına geçişinde herhangi bir defekt söz konusu değildir (94).

PMN'nin EH'ye sıkı adezyonundan sonra inflamasyonun devam etmesi sonucu PMN, EH bariyerinden kayarcasına geçerek subendotelial alana ulaşır. TEM'de rol oynayan en önemli adezyon moleküllü PECAM-1'dir. PECAM-1 hem PMN'de hem de EH'de yapısal olarak eksprese edilmektedir (91) ve TEM, her iki hücredeki PECAM-1'in homofilik bağlanmasıyla bağlıdır. EH'de, PECAM-1 yoğun olarak EH birleşkede eksprese olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, PMN'nin veya EH'nin PECAM-1 antikorlarıyla muamele edilmesi sonucu, TEM inter-endotelial birleşkede bloke edilebileceği gösterilmiştir (55,96). PECAM-1 dışında, EH'nin inflammatuar mediyatörlerle uyarılması sonucu EH bileşke komponentlerinden vasküler endotelial kaderin a ve b gibi moleküller de PMN'nin TEM'inde rol oynarlar (97) (Şekil 2).

Sonuç

Yüze adezyon molekülleri ve ligandlarının ekspresyonu ve birbirlerine olan ilgilerinin artış ve azalışıyla seyreden çok iyi organize edilmiş bir dizi olay sonucu PMN, EH bariyerini geçerek infekte dokuya ulaşmaktadır. Bunların dışında ortama salınan Ca^{++} ve nitrik oksid gibi radikaller bu olaylar dizisinde aktive edici ve inhibe edici rolleri üstlenmektedir.

Bu derlemede bahsettiğimiz PMN'nin inflammatuar bölgeye geçişinde geçerli olan mekanizmaların büyük bir bölümü, vücudun diğer immün savunma mekanizmaları için de geçerli olup türe spesifik küçük değişiklikler gösterebilmektedir. Hayvanlar üzerinde uygulanan anti-adeziv tedavi modelleri (Tablo 2), adezyon moleküllerine yönelik tedavilerin geliştirilmesinin sadece infeksiyonlarla oluşan ve fatal olabilen ciddi inflamasyonların kontrol altına alınmasında değil, iskemi/reperfüzyon, organ transplantasyonları ve otoimmün/kronik inflammatuar hastalıkların tedavisinde de ümit verici ufuklar açmaktadır.

Kaynaklar

- Ley K, Gaetgens P, Fennie C, Singer MS, Lasky LA, Rosen SD. Lectin-like cell adhesion molecule 1 mediates leukocyte rolling in mesenteric venules in vivo. *Blood* 1991; 77: 2553-5
- Schleiffenbaum B, Spertini O, Tedder TF. Soluble L-selectin is present in human plasma at high levels and retains functional activity. *J Cell Biol* 1992; 119: 229-38
- Crockett-Torabi E, Sulenbarger B, Smith CW, Fantone JC. Activation of human neutrophils through L-selectin and Mac-1 molecules. *J Immunol* 1995; 154: 2291-302
- Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *Faseb J* 1995; 9: 899-909
- Thanos D, Maniatis T. NF-kappa B: a lesson in family values. *Cell* 1995; 80: 529-32
- Gamble JR, Khew-Goodall Y, Vadas MA. Transforming growth factor-beta inhibits E-selectin expression on human endothelial cells. *J Immunol* 1993; 150: 4494-503
- Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989; 243:1160-5
- Pober JS, Gimbrone MA, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986; 137:1893-6
- Cotran RS, Gimbrone MA, Bevilacqua MP, Mendrick DL, Pober JS. Induction and detection of a human endothelial activation antigen in vivo. *J Exp Med* 1986; 164: 661-6
- Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW, Warnock RA, Butcher EC. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature* 1991; 349: 796-9
- Smeets EF, de Vries T, Leeuwenberg JF, van den Eijnden DH, Buurman WA, Neeffjes JJ. Phosphorylation of surface E-selectin and the effect of soluble ligand (sialyl Lewis^x) on the half-life of E-selectin. *Eur J Immunol* 1993; 23: 147-51
- Wagner DD, Olmsted JB, Marder VJ. Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *J Cell Biol* 1982; 95: 355-60
- Chu W, Presky DH, Swerlick RA, Burns DK. Alternatively processed human E-selectin transcripts linked to chronic expression of E-selectin in vivo. *J Immunol* 1994; 153: 4179-89
- Lo SK, Lee S, Ramos RA, Lobb R, Rosa M, Chi-Rosso G, Wright SD. Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 stimulates the adhesive activity of leukocyte integrin CR3 (CD11b/CD18, Mac-1, alpha m beta 2) on human neutrophils. *J Exp Med* 1991; 173: 1493-500
- McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, Marshall-Carlson L, Bainton DF. GMP-140, a platelet alpha-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. *J Clin Invest* 1989; 84: 92-9
- Berman CL, Yeo EL, Wencil-Drake JD, Furie BC, Ginsberg MH, Furie B. A platelet alpha granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. Characterization and subcellular localization of platelet activation-dependent granule-external membrane protein. *J Clin Invest* 1986; 78: 130-7
- Hsu-Lin S, Berman CL, Furie BC, August D, Furie B. A platelet membrane protein expressed during platelet activation and secretion. Studies using a monoclonal antibody specific for thrombin-activated platelets. *J Biol Chem* 1984; 259: 9121-6
- Bonfanti R, Furie BC, Furie B, Wagner DD. PADGEM (GMP140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *Blood* 1989; 73:1109-12
- Geng JG, Bevilacqua MP, Moore KL, McIntyre TM, Prescott SM, Kim JM, Bliss GA, Zimmerman GA, McEver RP. Rapid neutrophil adhesion to activated endothelium mediated by GMP-140. *Nature* 1990; 343:757-60
- Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, McEver RP, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest* 1993; 92: 559-70
- Varki AP. The screening review system: fair or foul? [Editorial]. *J Clin Invest* 1994; 93: 1871-4
- Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *Faseb J* 1995; 9: 866-73
- Rosen SD, Bertozzi CR. The selectins and their ligands. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6: 663-73
- McEver RP, Moore KL, Cummings RD. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J Biol Chem* 1995; 270:11025-8
- Wilkins PP, Moore KL, McEver RP, Cummings RD. Tyrosine sulfation of P-selectin glycoprotein ligand-1 is required for high affinity binding to P-selectin. *J Biol Chem* 1995; 270: 22677-80
- Imai Y, Lasky LA, Rosen SD. Sulphation requirement for GlyCAM-1, an endothelial ligand for L-selectin. *Nature* 1993; 361: 555-7
- Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25
- Smith CW, Marlin CD, Rothlein R, Toman C, Anderson DC. Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. *J Clin Invest* 1989; 83: 2008-17

29. Stacker SA, Springer TA. Leukocyte integrin P150,95 (CD11c/CD18) functions as an adhesion molecule binding to a counter-receptor on stimulated endothelium. *J Immunol* 1991; 146: 648-55
30. Miller LJ, Bainton DF, Borregaard N, Springer TA. Stimulated mobilization of monocyte Mac-1 and p150,95 adhesion proteins from an intracellular vesicular compartment to the cell surface. *J Clin Invest* 1987; 80: 535-44
31. Bainton DF, Miller LJ, Kishimoto TK, Springer TA. Leukocyte adhesion receptors are stored in peroxidase-negative granules of human neutrophils. *J Exp Med* 1987; 166: 1641-53
32. Sengelov H, Kjeldsen L, Diamond MS, Springer TA, Borregaard N. Subcellular localization and dynamics of Mac-1 (alpha m beta 2) in human neutrophils. *J Clin Invest* 1993; 92:1467-76
33. Carlos TM, Harlan JM. Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev* 1990; 114: 5-28
34. Patarroyo M. Leukocyte adhesion in host defense and tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60: 333-48
35. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986; 137:245-54
36. Lane TA, Lamkin GE, Wanciewicz E. Modulation of endothelial cell expression of intercellular adhesion molecule 1 by protein kinase C activation. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 945-52
37. Pober JS, Gimbrone MA, Cotran RS, Reiss CS, Burakoff SJ, Fiers W, Ault KA. Ia expression by vascular endothelium is inducible by activated T cells and by human gamma interferon. *J Exp Med* 1983; 157:1339-53
38. Palmblad JE, Lerner R. Leukotriene B4-induced hyperadhesiveness of endothelial cells for neutrophils: relation to CD54. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 300-4
39. Sugama Y, Malik AB. Thrombin receptor 14-amino acid peptide mediates endothelial hyperadhesivity and neutrophil adhesion by P-selectin-dependent mechanism. *Circ Res* 1992; 71: 1015-9
40. Diamond MS, Staunton DE, de Fougerolles AR, Stacker SA, Garcia-Aguilar J, Hibbs ML, Springer TA. ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *J Cell Biol* 1990; 111:3129-39
41. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 1986; 137: 1270-4
42. Nortamo P, Li R, Renkonen R, Timonen T, Prieto J, Patarroyo M, Gahmberg CG. The expression of human intercellular adhesion molecule-2 is refractory to inflammatory cytokines. *Eur J Immunol* 1991; 21:2629-32
43. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34
44. del Pozo MA, Pulido R, Munoz C, Alvarez V, Humbria A, Campanero MR, Sanchez-Madrid F. Regulation of ICAM-3 (CD50) membrane expression on human neutrophils through a proteolytic shedding mechanism. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2586-94
45. Bossy D, Buckley CD, Holness CL, Littler AJ, Murray N, Collins I, Simmons DL. Epitope mapping and functional properties of anti-intercellular adhesion molecule-3 (CD50) monoclonal antibodies. *Eur J Immunol* 1995; 25: 459-65
46. Kessel JM, Hayflick J, Weyrich AS, Hoffman PA, Gallatin M, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Coengagement of ICAM-3 and Fc receptors induces chemokine secretion and spreading by myeloid leukocytes. *J Immunol* 1998; 160: 5579-87
47. Vazeux R, Hoffman PA, Tomita JK, Dickinson ES, Jasman RL, St. John T, Gallatin WM. Cloning and characterization of a new intercellular adhesion molecule ICAM-R. *Nature* 1992; 360: 485-8
48. Juan M, Vilella R, Mila J, Yague J, Miralles A, Campbell KS, Friedrich RJ, Cambier J, Vives J, De Fougerolles AR. CDw50 and ICAM-3: two names for the same molecule. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1508-12
49. Fawcett J, Holness CL, Needham LA, Turley H, Gatter KC, Mason DY, Simmons DL. Molecular cloning of ICAM-3, a third ligand for LFA-1, constitutively expressed on resting leukocytes. *Nature* 1992; 360: 481-4
50. de Fougerolles AR, Springer TA. Intercellular adhesion molecule 3, a third adhesion counter-receptor for lymphocyte function-associated molecule 1 on resting lymphocytes. *J Exp Med* 1992; 175: 185-90
51. Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, Yee E, Rosa M, Osborn L, Chi-Rosso G, Newman B, Lobb R, Rosso M. Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells. *Blood* 1990; 76: 965-70 [Erratum: *Blood* 1990; 76: 2420]
52. Kubes P, Niu XF, Smith CW, Kehrli ME, Reinhardt PH, Woodman RC. A novel beta 1-dependent adhesion pathway on neutrophils: a mechanism invoked by dihydrocytochalasin B or endothelial transmigration. *Faseb J* 1995; 9: 1103-11
53. Albelda SM, Muller WA, Buck CA, Newman PJ. Molecular and cellular properties of PECAM-1 (endoCAM/CD31): a novel vascular cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1991; 114: 1059-68
54. van Mourik JA, Leeksa OC, Reinders JH, de Groot PG, Zandbergen-Spaargaren J. Vascular endothelial cells synthesize a plasma membrane protein indistinguishable from the platelet membrane glycoprotein IIa. *J Biol Chem* 1985; 260: 11300-6
55. Muller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993; 178: 449-60
56. Albelda SM, Oliver PD, Romer LH, Buck CA. EndoCAM: a novel endothelial cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1990; 110: 1227-37
57. Stewart RJ, Kashur TS, Marsden PA. Vascular endothelial platelet endothelial adhesion molecule-1 (PECAM-1) expression is decreased by TNF-alpha and IFN-gamma. Evidence for cytokine-induced destabilization of messenger ribonucleic acid transcripts in bovine endothelial cells. *J Immunol* 1996; 156:1221-8
58. Lindberg FP, Gresham HD, Schwarz E, Brown EJ. Molecular cloning of integrin-associated protein: an immunoglobulin family member with multiple membrane-spanning domains implicated in alpha v beta 3-dependent ligand binding. *J Cell Biol* 1993; 123: 485-96
59. Cooper D, Lindberg FP, Gamble JR, Brown EJ, Vadas MA. Transendothelial migration of neutrophils involves integrin-associated protein (CD47). *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3978-82
60. Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997; 18: 231-40
61. Asagoe K, Yamamoto K, Takahashi A, Suzuki A, Maeda A, Nohgawa M, Harakawa N, Takano K, Mukaida N, Matsushima K, Okuma M, Sasada M. Down-regulation of CXCR2 expression on human polymorphonuclear leukocytes by TNF-alpha. *J Immunol* 1998; 160: 4518-25
62. Ahuja SK, Murphy PM. The CXC chemokines growth-regulated oncogene (GRO) alpha, GRObeta, GROgamma, neutrophil-activating peptide-2, and epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide-78 are potent agonists for the type B, but not the type A, human interleukin-8 receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 20545-50
63. Murphy PM. Neutrophil receptors for interleukin-8 and related CXC chemokines. *Semin Hematol* 1997; 34: 311-8
64. Baggiolini M, Moser B, Clark-Lewis I. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines. The Giles Filley Lecture. *Chest* 1994; 105: 95-8S
65. Gimbrone MA, Obin MS, Brock AF, Luis EA, Hass PE, Hebert CA, Yip YK, Leung DW, Lowe DG, Kohr WJ. Endothelial interleukin-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions. *Science* 1989; 246: 1601-3
66. Williams FM. Neutrophils and myocardial reperfusion injury. *Pharmacol Ther* 1996; 72:1-12
67. Kuijpers TW, Hakker BC, Hart MH, Roos D. Neutrophil migration across monolayers of cytokine-prestimulated endothelial cells: a role for platelet-activating factor and IL-8. *J Cell Biol* 1992; 117: 565-72
68. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989; 84: 1045-9
69. Imaizumi T, Albertine KH, Jicha DL, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Human endothelial cells synthesize ENA-78: relationship to IL-8 and to signaling of PMN adhesion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 181-92
70. Bozic CR, Gerard NP, Gerard C. Receptor binding specificity and pulmonary gene expression of the neutrophil-activating peptide ENA-78. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 302-8

71. Goebeler M, Yoshimura T, Toksoy A, Ritter U, Brocker EB, Gillitzer R. The chemokine repertoire of human dermal microvascular endothelial cells and its regulation by inflammatory cytokines. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 445-51
72. Metzner B, Barbisch M, Parlow F, Kownatzki E, Schraufstatter I, Norgauer J. Interleukin-8 and GRO alpha prime human neutrophils for superoxide anion production and induce up-regulation of N-formyl peptide receptors. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 789-91
73. Raud J, Lindbom L. Leukocyte rolling and firm adhesion in the microcirculation [Editorial]. *Gastroenterology* 1993; 104:310-4
74. Lindbom L, Xie X, Raud J, Hedqvist P. Chemoattractant-induced firm adhesion of leukocytes to vascular endothelium in vivo is critically dependent on initial leukocyte rolling. *Acta Physiol Scand* 1992; 146:415-21
75. Atherton A, Born GV. In vivo measurement of the adhesiveness of granulocytes to blood vessel walls. *Bibl Anat* 1973; 12: 138-45
76. Ley K, Gaetgens P. Endothelial, not hemodynamic, differences are responsible for preferential leukocyte rolling in rat mesenteric venules. *Circ Res* 1991; 69: 1034-41
77. Perry MA, Granger DN. Role of CD11/CD18 in shear rate-dependent leukocyte-endothelial cell interactions in cat mesenteric venules. *J Clin Invest* 1991; 87: 1798-804
78. Ley K, Tedder TF, Kansas GS. L-selectin can mediate leukocyte rolling in untreated mesenteric venules in vivo independent of E- or P-selectin. *Blood* 1993; 82: 1632-8
79. Dore M, Korthuis RJ, Granger DN, Entman ML, Smith CW. P-selectin mediates spontaneous leukocyte rolling in vivo. *Blood* 1993; 82: 1308-16
80. Mayadas TN, Johnson RC, Rayburn H, Hynes RO, Wagner DD. Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P-selectin-deficient mice. *Cell* 1993; 74: 541-54
81. Arbones ML, Ord DC, Ley K, Ratech H, Maynard-Curry C, Otten G, Capon DJ, Tedder TF. Lymphocyte homing and leukocyte rolling and migration are impaired in L-selectin-deficient mice. *Immunity* 1994; 1: 247-60
82. Ley K, Bullard DC, Arbones ML, Bosse R, Vestweber D, Tedder TF, Beaudet AL. Sequential contribution of L- and P-selectin to leukocyte rolling in vivo. *J Exp Med* 1995; 181: 669-75
83. Etzioni A, Frydman M, Pollack S, Avidor I, Phillips ML, Paulson CJ, Gershoni-Baruch R. Brief report: recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency. *N Engl J Med* 1992; 327:1789-92
84. Phillips ML, Schwartz BR, Etzioni A, Bayer R, Ochs HD, Paulson JC, Harlan JM. Neutrophil adhesion in leukocyte adhesion deficiency syndrome type 2. *J Clin Invest* 1995; 96: 2898-906
85. Koch AE, Burrows JC, Haines GK, Carlos TM, Harlan JM, Leibovich SJ. Immunolocalization of endothelial and leukocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissues. *Lab Invest* 1991; 64: 313-20
86. Corkill MM, Kirkham BW, Haskard DO, Barbatis C, Gibson T, Panayi GS. Gold treatment of rheumatoid arthritis decreases synovial expression of the endothelial leukocyte adhesion receptor ELAM-1. *J Rheumatol* 1991; 18: 1453-60
87. Kuijper PH, Gallardo Torres HI, Lammers JW, Sixma JJ, Koenderman L, Zwaginga JJ. Platelet and fibrin deposition at the damaged vessel wall: cooperative substrates for neutrophil adhesion under flow conditions. *Blood* 1997; 89: 166-75
88. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. *Blood* 1996; 88: 146-57
89. Vedder NB, Harlan JM. Increased surface expression of CD11b/CD18 (Mac-1) is not required for stimulated neutrophil adherence to cultured endothelium. *J Clin Invest* 1988; 81: 676-82
90. Brown E. Neutrophil adhesion and the therapy of inflammation. *Semin Hematol* 1997; 34: 319-26
91. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-101
92. Jung TM, Dailey MO. Rapid modulation of homing receptors (gp90MEL-14) induced by activators of protein kinase C. Receptor shedding due to accelerated proteolytic cleavage at the cell surface. *J Immunol* 1990; 144:3130-6
93. Jutila MA, Rott L, Berg EL, Butcher EC. Function and regulation of the neutrophil MEL-14 antigen in vivo: comparison with LFA-1 and MAC-1. *J Immunol* 1989; 143: 3318-24
94. Anderson DC, Schmalsteig FC, Finegold MJ, Hughes BJ, Rothlein R, Miller LJ, Kohl S, Tosi MF, Jacobs RL, Waldrop TC. The severe and moderate phenotypes of heritable Mac-1, LFA-1 deficiency: their quantitative definition and relation to leukocyte dysfunction and clinical features. *J Infect Dis* 1985; 152: 668-89
95. Harlan JM. Leukocyte adhesion deficiency syndrome: insights into the molecular basis of leukocyte emigration. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67: S16-24
96. Nourshargh S, Williams TJ. Molecular and cellular interactions mediating granulocyte accumulation in vivo. *Semin Cell Biol* 1995; 6: 317-26
97. Del Maschio A, Zanetti A, Corada M, Rival Y, Ruco L, Lampugnani MG, Dejana E. Polymorphonuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *J Cell Biol* 1996; 135: 497-510
98. Argenbright LW, Barton RW. The Shwartzman response: a model of ICAM-1 dependent vasculitis. *Agents Actions* 1991; 34:208-10
99. Argenbright LW, Barton RW. Interactions of leukocyte integrins with intercellular adhesion molecule 1 in the production of inflammatory vascular injury in vivo. The Shwartzman reaction revisited. *J Clin Invest* 1992; 89: 259-72
100. Gundel RH, Wegner CD, Torcellini CA, Clarke CC, Haynes N, Rothlein R, Smith CW, Letts LG. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 mediates antigen-induced acute airway inflammation and late-phase airway obstruction in monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88: 1407-11
101. Barton RW, Rothlein R, Ksiazek J, Kennedy C. The effect of anti-intercellular adhesion molecule-1 on phorbol-ester-induced rabbit lung inflammation. *J Immunol* 1989; 143: 1278-82
102. Mulligan MS, Varani J, Warren JS, Till GO, Smith CW, Anderson DC, Todd RFD, Ward PA. Roles of beta 2 integrins of rat neutrophils in complement- and oxygen radical-mediated acute inflammatory injury. *J Immunol* 1992; 148: 1847-57
103. Mulligan MS, Smith CW, Anderson DC, Todd RFD, Miyasaka M, Tamatani T, Issekutz TB, Ward PA. Role of leukocyte adhesion molecules in complement-induced lung injury. *J Immunol* 1993; 150: 2401-6
104. Mulligan MS, Wilson GP, Todd RF, Smith CW, Anderson DC, Varani J, Issekutz TB, Miyasaka M, Tamatani T, Miyasaka M. Role of beta 1, beta 2 integrins and ICAM-1 in lung injury after deposition of IgG and IgA immune complexes. *J Immunol* 1993; 150: 2407-17 [Erratum *J Immunol* 1993;150:5209]
105. Mulligan MS, Polley MJ, Bayer RJ, Nunn MF, Paulson JC, Ward PA. Neutrophil-dependent acute lung injury. Requirement for P-selectin (GMP-140). *J Clin Invest* 1992; 90:1600-7
106. Mulligan MS, Warren JS, Smith CW, Anderson DC, Yeh CG, Rudolph AR, Ward PA. Lung injury after deposition of IgA immune complexes. Requirements for CD18 and L-arginine. *J Immunol* 1992; 148:3086-92
107. Podolsky DK, Lobb R, King N, Benjamin CD, Pepinsky B, Sehgal P, deBeaumont M. Attenuation of colitis in the cotton-top tamarin by anti-alpha 4 integrin monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1993; 92:372-80
108. Watson SR, Fennie C, Lasky LA. Neutrophil influx into an inflammatory site inhibited by a soluble homing receptor-IgG chimera. *Nature* 1991; 349: 164-7
109. Lewinsohn DM, Bargatze RF, Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: evidence of a common molecular mechanism shared by neutrophils, lymphocytes, and other leukocytes. *J Immunol* 1987; 138:4313-21
110. Mulligan MS, Miyasaka M, Tamatani T, Jones ML, Ward PA. Requirements for L-selectin in neutrophil-mediated lung injury in rats. *J Immunol* 1994; 152: 832-40
111. Vaporciyan AA, DeLisser HA, Yan HC, Thom SR, Jones ML, Ward PA, Albelda SM. Involvement of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 in neutrophil recruitment in vivo. *Science* 1993; 262:1580-2