

HÜCRESEL YAPIŞMA MOLEKÜLLERİ

Ali KOKULUDAĞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

ÖZET

HücreSEL yapıŞma molekülleri, çok hücreli organizmaların oluşumunda temel gereksinim olan hücrelerin diğER hücrelerle ve ekstrasellüler matriks proteinleri ile etkileşimlerini sağlar. Bu yazıda kan hücrelerinin dokulara göç etmesi, inflamasyon, immün cevap oluşumu, morfogenezis, yara iyileşmesi, trombozis gibi olaylarda bu moleküllerin rolleri gözden geçirilmiştir. Ayrıca transplante edilen organın rejeksiyonunda, kanserde, astmada, virüs enfeksiyonlarındaki önemleri ve yeni tedavi yaklaşımları özetlenmiştir. Böylece bu moleküllerin önemli bazı olaylardaki fizyolojik rolleri sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: HücreSEL yapıŞma molekülleri, lökosit integrinler, selektin ailesi, immunoglobulin süper ailesi

SUMMARY

Cellular adhesion molecules play a central role in cell-cell and cell-extracellular matrix proteins interactions which are the most basic requirements for the development of multicellular organisms. In this article, I reviewed the role of these molecules in inflammation, wound healing, thrombosis, immune response, morphogenesis and migration of blood cells to the tissues. I also summarized their importance in rejection of the transplanted tissue, cancer, asthma bronchiale, virus infection and newer therapeutic approaches. By this article I presented the physiological role of the cellular adhesion molecules in some important conditions.

Key words: Cellular adhesion molecules, Leukocyte integrins, Selectin family, Immunoglobulin super family

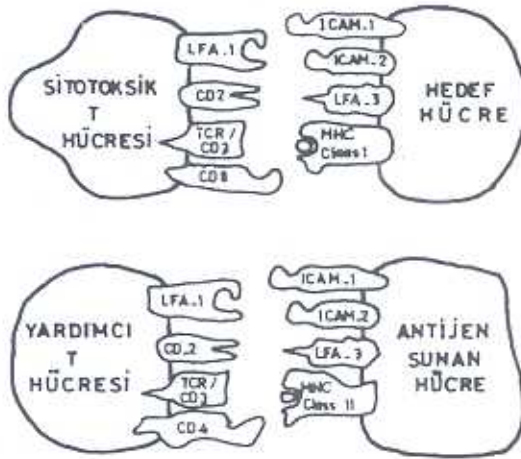
Çok hücreli organizmaların oluşumunda, hücrelerin diğER hücrelerle ve ekstra-sellüler matriks ile etkileşimleri, en önemli temel gereksinimdir(1). YapıŞma, hücrelerin migrasyonunda, lokalizasyonunda, büyüme ve farklılaşmasında, hücreler arasında bilginin iletilmesinde ve immün sistem fonksiyonlarının devamında önemlidir(1). YapıŞma olaylarında rol alan ve diğER hücrelerin yüzey molekülleri (ligand) ile etkileşen hücre membran reseptörlerine HÜCRESEL YAPIŞMA MOLEKÜLLERİ (ANTIJENLERİ) adı verilir.

YapıŞma; (a) hücre-hücre ve (b) hücre-ekstrasellüler matriks arasında olur. Bu yapıŞma molekülleri 3 aile oluşturur:

- 1) Immunoglobulin süper ailesi
- 2) Selektin ailesi
- 3) Integrin ailesi

Immunoglobulin Süper Ailesi: Bu ailenin üyeleri 90-100 aminoasitten oluşan, disülfid bağı ile stabilize olmuş Immunoglobulin homolog

ünitesi (domain) adı verilen ortak bir yapıyı paylaşırlar ki bu moleküllerin tek bir primordial genden geliştiğini ima eder. Bu kalabalık ailenin (şimdilik bilinen 279 üyesi vardır) üyeleri arasında antijen tanınmasında görev alan immunoglobulin (Ig) hafif ve ağır zincirleri, T hüresi antijen reseptörü (TCR) ve yapışmada rol oynayan CD2 (LFA-2), CD4 (Cluster Determinants), CD8, LFA-3, MHC Class I ve II molekülleri, ICAM-1 ve ICAM-2 (Intercellular adhesion molecule) sayılabilir(2). Bu moleküllerin karşılıklı ilişkileri (Şekil 1)'de gösterilmiştir (3).

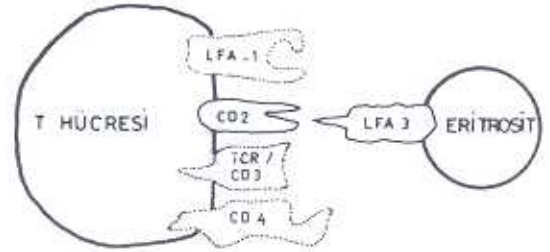


Şekil 1. T. Hücre reseptörleri ve etkileşimleri(3).

CD4 periferik kan lenfositlerinin %60'ında eksprese edilir ve ligandı MHC Class II ile etkileşir. CD8 %40'ında eksprese edilir ve MHC Class I ile etkileşir(4). Bunlar sadece sırasıyla helper (yardımcı) ve supressor/sitotoksik lenfositlerin önemsiz markerları olmayıp T hüresinin antijen reseptörü ile antijen arasındaki etkileşimi stabilize eder ve T lenfosit aktivasyonunda sinyal iletimine aracılık ederler (4).

Bunların katkısı antikorlarla bloke edilirse cevabın oluşması için 100 kat daha fazla antijen konsantrasyonu gerekir.

İnsan T hücreleri ilk defa koyun eritrositleri ile rozet oluşturma özellikleri ile ayırd edilmiştir. Bu olay koyun eritrositleri için reseptör işlevi gören ve tüm periferik T lenfositlerde bulunan CD2 ile eritrositlerde, trombositlerde, endotelial hücrelerde, granulositlerde bulunan LFA-3 (lymphocyte function associated antigen-3) arasındaki etkileşim sayesinde gerçekleşir (Şekil 2).



Şekil 2. Eritrositlerle T hüresi rozet oluşumu (3).

Selektin Ailesi: Bu ailenin üyeleri lektin domaini içermeleri ve selektif hücre trafiğinde rol oynamaları nedeniyle bu ismi alırlar(5). Lenfositler kan, lenf sıvısı ve lenfoid dokular arasında devamlı dolaşım halindedir. Bu lenfosit resirkülasyonu lenfositlerin uygun antijen ile karşılaşma şansını artırır. Ancak bu olay rastgele olmayıp doku spesifitesi gösterir. Doku spesifitesi lenfositlerin yüzeyindeki homing reseptörler (resirkülasyon reseptörleri) ile lenfositlerin dolaşımı terk ettiği High Endotelial Venul (HEV) adı verilen özel postkapiller venüllerde endotelial hücrelerin yüzeyinde

bulunan vasküler adressin adı verilen bağlanma proteinleri arasındaki etkileşim ile sağlanır(3). Periferik lenf bezi homing reseptörü olan MEL-14 (Mouse lymphocyte homing receptor; L-Selectin) bu aileye mensuptur. Bunun insandaki karşılığı LAM-1'dir (Leukocyte adhesion molecule -1). İkisi arasında aminoasit sırası açısından büyük benzerlik vardır(5). MEL-14 inflamasyon alanına nötrofil göçüne de katkıda bulunur. IL-1 ve diğer inflamasyon mediatörleri ile stimülasyondan 2-8 saat sonra endotel hücrelerinde geçici olarak (24 saatten kısa) eksprese edilen ve nötrofil yapışmasına aracılık eden ELAM-1 (endothelial leucocyte adhesion molecule -1; E-Selectin) bu ailenin diğer bir üyesidir(3,6). Bu ailenin son üyesi GMP-140 (granule-membran protein; P-Selectin)'dir. Bu trombositlerin alfa granüllerinde ve endotelial hücrelerin Weibal-Palada cisimciklerinde depolanır ve trombin ile stimülasyondan sonra hızla mobilize olarak monositlerin ve nötrofillerin yapışmasına aracılık eder(3).

Integrin Ailesi: Integrinler hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinde görev alan, ekstrasellüler ortam ile intrasellüler ortam arasında integrasyonu sağlayan (integrin ismi buradan gelir) hücre yüzey glikoproteinleridir. Embryolojik gelişim, hemostaz, trombosit fonksiyonları, yara iyileşmesi, onkojenik transformasyon gibi önemli birçok olayda rol oynarlar(1). Alfa ve beta zincir heterodimerlerinden oluşurlar. 3 alt ailesi vardır. Alt aileler üyelerindeki ortak beta zincirleri (Beta -1,-2,-3) ile belirlenir. Alfa zincirler farklıdır. Ancak integrin ailesinin karışıklığı yeni beta subünitlerin (beta-p,-4,-5,-6) bulunması ile artmıştır (3,7).

1. Beta -1 ailesi : VLA (Very Late Antigen) ailesi

2. Beta -2 ailesi : Lökosit Integrinler

3. Beta -3 ailesi : Glikoprotein (Gp) IIb/IIIa ve Vitronektin reseptörü (VNR)

VLA ailesinin 6 üyesinden ilk ikisi (VLA-1 ve -2) hücrelerin in vitro olarak aktivasyonundan 2-4 hafta sonra T hücre yüzeyinde ilk defa ayır edilmeleri nedeni ile bu ismi almışlardır(4). Ancak daha sonra bulunanlar geç aktivasyon antijenleri değildir. VLA reseptörleri vücutta yaygın olarak bulunurlar ve esas fonksiyonları ekstrasellüler matriks(ECM) komponentlerine (fibronektin, laminin, kollajen, vitronektin) bağlanmayı sağlamaları nedeniyle morfogenez ve yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. VLA ailesinde ortak beta-1 zinciri CD 29; ayrı alfa zincirleri CD49a b,c,d,e,f ile gösterilir. VLA-1 ve -2'nin ekspresyonu aktive T hücrelerine sınırlı olup laminin ve kollajen reseptörü olarak iş görürler. Fibroblastlarda ve epitel hücrelerinde bulunan VLA-3'ün ligandı kollajen, fibronektin ve laminindir. VLA-tüm lenfositlerde, monositlerde ve fibroblastlarda eksprese edilir(4). Matriks reseptörü olarak fibronektin bağlanırken, hücre reseptörü olarak Ig süper ailesine mensup olan ve inflamasyon mediatörlerine endotel hücresinde ekspresyonu uyarılan VCAM-1'e (vascular cell adhesion molecule-1) bağlanır(3). Böylece, VLA-4, lenfosit yapışmasına ve lenfosit trafiğine de yardım eder. VLA-5; T lenfositlerde, fibroblastlarda, endotel ve epitel hücrelerinde ve trombositlerde bulunup, fibronektin reseptörüdür. VLA-6 ise T lenfositlerde ve trombositlerde bulunur. Laminin reseptörüdür(3). T hücre migrasyonunda, ECM proteinlerine tutunmada VLA-4, -5, -6 rol oynar (Tablo I) (8).

Tablo 1. Hücresel Yapışma Molekülleri (3,4):
L: laminin, **K:** kollajen, **F:** fibronektin, **V:** vitronektin, **Fib:** fibrinojen, **VCAM-1:** vascular cell adhesion molecule-1, **B':** aktive B lenfosit, **T':** aktive T lenfosit, **Fb:** fibroblast,

BM: bazal membran, **Tr:** trombosit, **En:** endotel hücresi, **Ep:** epitel hücresi, **BGL:** büyük granüler lenfosit, **Ti:** timosit, **M:** makrofaj, **G:** granulosit, **vWF:** Von Willebrant Faktörü.

YAPIŞMA MOLEKÜLÜ	YAPISI		LİGAND	DOKU DAĞILIMI
	Alfa	Beta		
(1) Beta -1 Ailesi	(VLA Ailesi)			
VLA-1	CD49a	CD29	L,K	B',T',Fb,BM
VLA-2	CD49b	CD29	L,K	T',Tr,Fb,En,Ep
VLA-3	CD49c	CD29	L,F,K	Ep,Fb
VLA-4	CD49d	CD29	F,VCAM-1	B,T,M,BGL,Fb
VLA-5	CD49e	CD29	F	Ti,T,Fb,Ep,En,Tr
VLA-6	CD49f	CD29	L	T,Tr
(2) Beta-2 Ailesi (Lökosit İntegrinler)				
LFA-1	CD11a	CD18	ICAM -1, ICAM-2	B,T,M,G
Mac-1	CD11b	CD18	C3bi	M,G,BGL
p150,95	CD11c	CD18	C3bi	M,G
(3) Beta-3 Ailesi				
VNR	CD51	CD61	V	B',M,En
GpIb/IIla	CD41	CD61	F,V,Fib, vWF	Tr

Normal insan derisinde bazal hücre tabakasında VLA-2 ve VLA-3 ekspresyonu gösterilmiştir(9). Normal ve iltihabi karaciğer patolojilerinde saptanan VLA integrinlerinin ekspresyonundaki değişiklikler, karaciğer hücre hasarı ve tamiri gibi durumlarda çeşitli VLA reseptörlerince oluşturulan modüle edici sinyallerin önemli olduğunu ima eder(10).

Lökosit integrinler, esas olarak lökositlerde bulunduğundan bu ismi alırlar(3). Lökosit

adhezyon proteinleri (LAP) adını da alırlar, 3 üyesi vardır. Ortak beta zinciri CD18, ayrı alfa zincirleri CD11, a,b,c olarak gösterilir. İlk olarak LFA-1 (Lymphocyte function associated antigen-1) 1982'de bulunmuştur. Diğer iki üye Mac-1 (macrophage antigen -1, Complement receptor -3; CR-3) ve p150/95 (CR-4)'dir. Bunlar özellikle lökosit-endotel hücre etkileşimlerinde, T hücre etkileşimlerinde (LFA-1) ve kompleman bağlanmasında (Mac-1 ve p150/95) rol alırlar(4).

LFA-1 lenfosit, monosit, Natural Killer (NK) hücreler ve granulositlerde; Mac-1 monositlerde, granulositlerde ve büyük granüler lenfositlerde; p150/95 monositlerde, granulositlerde ve bazı aktive T lenfositlerde eksprese edilir.

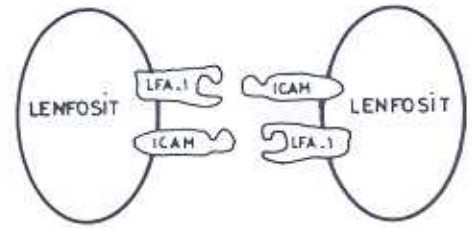
Lenfoid organlara, inflamasyon alanlarına ve graftlara lenfosit lokalizasyonu, vasküler endotel ile olan spesifik etkileşime bağlıdır. Lenfosit yapışmasında en önemli rolü LFA-1 oynar.

LFA-1'e karşı elde edilen monoklonal antikolar (MoAb) hedef hücrelerin sitotoksik T hücrelerinde öldürülmesini, NK aracılı sitotoksisiteyi, granulosit ve periferik kan monositlerince aracılık edilen antikora bağımlı hücresel sitotoksisiteyi içeren ve direkt hücre-hücre temasını gerektiren lökosit fonksiyonlarını inhibe eder(4). Nötrofiller ve lenfositler, graft rejeksiyonunda ve graftın hasara uğratılmasında rol oynar(11). Bu hücrelerin grafta göç etmesini sağlayan ICAM-1'in ekspresyonu rejeksiyonda artarken yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile azalır(11). Anti-LFA-1 monoklonal antikoları rejeksiyonun önlenmesinde immunosupressif ajan olarak denenmiştir. Kemik iliği transplantasyonunda yararlı bulunmuş, ancak böbrek transplantasyonunda akut rejeksiyonun önlenmesinde fayda sağlamamıştır(12).

Mac-1, kompleman reseptör-3 (CR-3) ile; p150/95 ise CR-4 ile ekivalandır. Her ikisinin de ligandı C3bi'dir. Mac-1, C3bi ile kaplı eritrositlerin fagositozuna ve erimesine aracılık eder. Ayrıca nötrofillerin ve monositlerin endotelial ve epitelial yüzeylere bağlanmasını ve nötrofil agregasyonunu sağlar. p150/95'de nötrofillerin ve monositlerin yapışmasında rol

oynar. T hücre aktivasyonunun bir göstergesidir. Sitotoksik T lenfositlerce heterojen olarak eksprese edilir.

LFA-1'in ligandları, ICAM-1 ve yeni bulunan ICAM-2'dir. (Şekil 3). ICAM-1 vasküler endotelial hücreler, mukozal epitelial hücreler, fibroblastlar ve düşük düzeyde periferik kan lökositlerince ekspres edilir. İnflamasyonda IL-1, gamma-interferon, tümör nekroz faktör ile ekspresyonu artar(4). ICAM-2'nin ekspresyonu ise sitokinlerle etkilenmez(13). LFA-1 ile immunoglobulin süper ailesine mensup ICAM-1, -2 arasındaki etkileşim bu iki aile arasındaki bilinen ilk etkileşimdir.



Şekil 3. Lenfosit etkileşim (3)

ICAM-1 immün aktivasyonunun ve cevabın erken bir göstergesi olarak önem taşır. ICAM-1'in hücre yüzey ekspresyonu çeşitli hastalıklarda gösterilmiştir. Örneğin; insan karaciğer allograft rejeksiyonunda (11), otoimmün tiroid hastalığında. Bugün serumda çözünür formdaki ICAM-1 immunolojik yöntemlerle saptanabilir ve çeşitli iltihabi hastalıkların tanısında yararlı olabilir(3).

Beta-3 (CD61) ailesinden vitronektin reseptörü (VNR) ve gp IIb/IIIa birer ECM reseptörüdür. Bu aile cytoadhesinler olarak da bilinir(4). VNR

trombositlerde, nötrofillerde, endotel hücrelerinde, osteoklastlarda, fibroblastlarda ekspres edilir. Kompleman aktivasyonu olan yerlerde terminal kompleman kompleksinin birikimi hücre yapışma yerlerini oluşturur. Komplemanın SC5b-9 kompleksi vitronektin reseptörü ile hücre yapışmasına aracılık eder(15). Bunun içindeki S protein ile vitronektinin amino asid sırası aynıdır. Gp IIb/IIIa trombositlerin en önemli integrinidir. Trombositlerde VLA-2, -5,-6'da bulunur. Gp IIb/IIIa'nın 4 ligandı vardır: Fibrinojen, Von Willebrant faktörü, fibronektin ve vitronektin. Esas fonksiyonu trombositlerin birbirine bağlanmasını böylece trombosit agregasyonunu sağlamasıdır. Bu molekülün fonksiyon görebilmesi için trombositlerin aktivasyonu şarttır(16). Gp IIb/IIIa'nın trombosit agregasyonunda esas mediatör olduğunun delili, bunun genetik olarak defekti sonucu oluşan Glanzmann Trombastenisinde hastaların trombositlerinin aktivasyona cevapta agrege olmamasıdır. Diğer taraftan GpIIb/IIIa'yı nötralize eder MoAb'ler trombosit agregasyonunu önlerler(7).

Lökosit Yapışma Eksikliği Hastalığı: 1974'te tekrarlayan, hayatı tehdit edici bakteriyel ve fungal enfeksiyonların eşlik ettiği, nötrofillerin kemotaksisinde ve fagositozunda eksikliğin görüldüğü bir grup immün yetersizlikli hasta rapor edildi(1). Göbek kordonunun geç ayrılması, cerahat oluşumu ve kötü yara iyileşmesi diğer bulgular idi. Hastaların kronik lökositozuna rağmen enfeksiyon alanlarında birkaç lökosit bulunur. Buna karşılık tranfüze edilen lökositler enfeksiyon alanlarına göç ederler. Daha sonra yapılan çalışmalarda esas defektin her üç lökosit integrinin eksikliğine bağlı yapışma kusuru olduğu anlaşılmıştır.

Hastalığın moleküler düzeydeki nedeni ise ortak beta zinciri (CD18) genini etkileyen 5 ayrı mutasyondur(16). Otosomal resesif geçiş gösteren hastalığın şiddeti ve hastanın yaşam süresi eksikliğin derecesi ile paraleldir(17). Şiddetli olgularda kemik iliği transplantasyonu ile tedavi yapılmadıkça 2 yaşın altında ölüm kaçınılmazdır(3).

Virüs Reseptörleri: Hücre sel yapışma molekülleri, patojenler için reseptör işlevi görebilir. CD4 insanda AIDS etkeni HIV'in (Human immunodeficiency virus) ligandı işlevini görür. HIV CD+ T yardımcı hücrelerini enfekte eder, öldürür. Enfektivite için CD4 ile HIV zarfındaki glikoprotein (gp)-120 arasındaki bağlanma şarttır(18). Gp-120, CD4'ün MHC class II molekülü ile etkileşimini inhibe ederek, helper T hücre cevaplarını engeller. Diğer taraftan timusda CD4+ T lenfosit oluşumunu da bloke edebilir(19). CD4'ün gp-120'ye bağlanmasını taklit edebilecek bir peptid veya MoAb, enfeksiyonu bloke edebilir.

Bilindiği gibi soğuk algınlığı etkeni rinovirüse karşı etkili bir aşı, virüsün zarf proteininin çok değişken olması nedeniyle geliştirilememiştir. Virüsün 100'den fazla serotipinin %90'ını epitelial hücre reseptörü olarak ICAM-1'i kullanır(5,7). Etkili bir anti-viral profilaksiyi oluşturmada, virüsün hücreye bağlanmasının önlenmesi bir yol olabilir. İlginç olan nokta, virüslerin ICAM-1 ve CD4'de yapışma moleküllerinin bağlandığı bölgelerde bağlanmasıdır.(3).

Anti-İnflamatuvar Etki: Daha önce söylendiği gibi iltihabi cevabın gelişiminde gerekli olan aktif nötrofillerin endotele yapışması

lökosit integrinlerin iş görmesine bağlıdır. İltihabi cevabın amacı yayılan patojenleri lokalize etmek iken aynı iltihabi cevabın morbidite ve mortaliteye yol açan önemli konak doku harabiyetinden sorumlu olması nadir değildir. SLE gibi otoimmün hastalıklarda görülen vaskülitin bir nedeni de immun kompleks birikimi olmadan nötrofillerin intravasküler aktivasyonu ve agregasyonudur(20). Lökosit integrinlere karşı MoAb'lerin belirgin anti-inflamatuvar ve immunosupressif etkisi olduğu gösterilmiştir.

İskemi-reperfüzyon zedelenmesini takiben oluşan doku hasarının oluşumunda nötrofillerin esas suçlu olduğu düşünülür. Lökosit integrin MoAb'lerin iskemik-reperfüzyon zedelenmesini azaltmak için kullanılması bir çalışmada araştırılmıştır. Myokardial infarktüsün bir köpek modelinde, kan akımı önce kesilmiş, sonra tekrar açılmıştır. MoAb'lerin kullanılması ile köpeklerin myokardiyumundaki nötrofil sayısı ve reperfüzyon zedelenmesi iki kat azaltılmıştır(1).

İmmun Gözetimindeki Roller: İmmun sistemin önemli özelliklerinden biri spontan olarak beliren aberran hücelere karşı yeteneğidir.

Böylece neoplazi gelişiminde sadece neoplastik transformasyon değil konak savunmasında (immün gözetim) kaçma da önemlidir. Yüksek dereceli lenfomalı hastaların tümör hücrelerinin LFA-1 eksprese etmediği, normal lökositlerin ise normal seviyelerde eksprese ettiği gösterilmiştir (21). Bu durum kötü prognoz ve relaps ile birlikte. Bu bulgular LFA-1 eksprese etmeyen tümör hücrelerinin in vivo olarak etkili immun cevabı başlatamadığı, immün gözetimden kaçtığını ima eder.

Astmada ICAM-1'in Rolü: Astmanın esas karakteristiğinin bronşların aşırı duyarlılığı olduğu ve bununla klinik şiddet arasında paralellik olduğu bilinmektedir. Bronş aşırı duyarlılığının sebebi muhtemelen buradaki eosinofil infiltrasyonu ve eosinofillerden açığa çıkan mediatörlerce (major bazik protein) oluşturulan epitelial hasardır. Eosinofillerin göçünde de ICAM-1 önemli rol oynamaktadır. Astmanın primatlardaki modelinde solunum yollarında ICAM-1 ekspresyonu artmıştır. Sonuç olarak ICAM-1'in antagonize edilmesi eosinofil infiltrasyonunu ve dolayısıyla solunum yolu aşırı duyarlılığını azaltabilir(22).

KAYNAKLAR

1. Kishimoto TK, Larson RC, Corbi A, Dustin M, Staunton D, Springer T. The leukocyte integrins. *Advances in immunology* 1989; 46: 149-182.
2. Roitt J. *Essential Immunology*. Seventh Edition. London: Blackwell Scientific Publishers Inc, 1991; 198-200.
3. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-434.
4. Shevach, E.M.: Accessory molecules. In: William, E.P., ed. *Fundamental Immunology*. Second Edition, New York: Raven Press Ltd, 1989; 413-441.
5. Tedder T, Penta A, Levine H, Freedman A. Expression of the human leukocyte adhesion molecule, LAM-1. *J Immunol* 1990; 144: 532-540.

6. 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: 1160-1164.
7. Ruoslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991; 87: 1-5.
8. Shimizu Y, Van Severter G, Horganm K, Shav S. Regulated expression and binding of three VLA integrin receptors on T cells. *Nature* 1990; 345: 250-253.
9. Klein E, Steinmayer T, Mattes J, Kaufmann R, Weber L. Integrins of normal human epidermis: differential expression, synthesis and molecular structure. *Br J Derma* 1990; 123: 171-178.
10. Volpes R, Van den Oord J, Desmet V. Distribution of the VLA family of integrins in normal and pathological human liver tissue. *Gastroenterology* 1991; 101: 200-206.
11. Adams DH, Shaw J, Hubscher SG, Rothlein R, Neuberger J. Intercellular adhesion molecule-1 on liver allografts during rejection. *Lancet*. 1989; 2: 8672: 1122-1124.
12. Mauff B, Hourmant M, Rougier J, Hirn M. Effect of anti-LFA-1 (CD11a) monoclonal antibodies in acute rejection in human kidney transplantation. *Transplantation* 1991; 52: 291-296.
13. Staunton D, Dustin M, Springer TA. Functional cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-2. *Nature* 1989; 339: 61-67.
14. Seth R, Raymond F, Makgoba M. Circulating ICAM-1, isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991; 338: 83-84.
15. Biesecker G. The complement SC5b-9 complex mediates cell adhesion through a vitronectin receptor. *J Immunol* 1990; 145: 209-214.
16. Kishimoto TK, Hollander N, Roberts TM, Anderson D, Springer TA. Heterogeneous mutations in the beta subunit to the LFA-1. *Cell* 1987; 50: 193-202.
17. Dimanche BM, Le Deist F, Quillet A, et al. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on the expression of LFA-1 in the moderate phenotype of leukocyte adhesion deficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9 (3): 200-207.
18. Landau N, Warton M, Littman D. The envelope glycoprotein of the human immunodeficiency virus binds to the immunoglobulin-like domain of CD4. *Nature* 1988; 334: 159-164.
19. Clayton LK, Sieh M, Pious DA, Reinherz EL. Identification of human CD4 residues affecting class II MHC versus HIV-1 gp120 binding. *Nature* 1989; 339: 548-553.
20. Argenbright LW, Barton RW. Interactions of leukocyte Integrins with intercellular adhesion molecule 1 in the production of inflammatory vascular injury in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 259-272.
21. Clayberger C, Medeiros LJ, Link MP, et al. Absence of cell surface LFA-1 as a mechanism of escape from immunosurveillance. *Lancet* 1987; 1(8558): 533-536.
22. Wegner C, Gundel R, Reilly P, Haynes N, Letts G, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247: 456-459.