Copyright © Athens Medical Society
www.mednet.gr/archives
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE: ISSN 11-05-3992

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
REVIEW

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(Συμπλ 2):7–35
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(Suppl 2):7–35

Μόρια προσκόλλησης
Νέα εργαλεία στο γρίφο του καρκίνου

Κ.Α. Χαραλαμπόπουλος

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Κλινική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Adhesion molecules; novel tools in the cancer jigsaw

Abstract at the end of the article

Στην παρούσα εργασία γίνεται λεπτομερής αναφορά και στις πέντε ομάδες των μορίων προσκόλλησης. Αναλύονται διεξοδικά οι αλληλεπιδράσεις των σημαντικότερων μορίων προσκόλλησης σε σχέση με την συνόλη καρκινογενετική διαδικασία. Περισσότερα από εκατό μόρια προσκόλλησης έχουν πλήρως ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα με γνωστά πολλά δεδομένα από πλευράς φυσιολογίας, βιοχημείας και γενετικής. Ο ρόλος τους διερευνάται τόσο εν υγεία , όσο και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις με επίκεντρο τον καρκίνο. Η εμπλοκή των μορίων προσκόλλησης αφορά τόσο στη πρωτοπαθή διηθητική εξεργασία, όσο και στο σχηματισμό των μεταστατικών εστιών. Γίνεται αναφορά στα κυριότερα μέλη των ομάδων που συγκροτούν τα μόρια προσκόλλησης: τις ιντεγκρίνες, τις καντερίνες, την γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, τις σελεκτίνες και το CD44. Γίνονται αναφορές στο ρόλο τους στην διάγνωση, πρόγνωση και ενδεχομένως στη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου.

Λέξεις ευρετηρίου

CD44
Γονιδιακή υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών
Ιντεγκρίνες
Καντερίνες
Καρκίνος
Μόρια προσκόλλησης
Σελεκτίνες

Βραβείο Συμβουλιδείου Αγωνίσματος
32ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
2006

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Τα τελευταία χρόνια, με έξαρση την τελευταία δεκαετία κυρίως, παρουσιάζεται μια πληθώρα επιστημονικών πληροφοριών πάνω στο θέμα των μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules) και τους πιθανούς ρόλους τους τόσο σε καταστάσεις υγείας, όσο και σε καταστάσεις νόσων.[1–5] Στους πολυκύτταρους οργανισμούς, η αρχική συγκρότηση των διαφόρων ιστών κατά την περίοδο της εμβυογένεσης, η ανάπτυξη και η φυσιολογική λειτουργία τους καθώς επίσης και καθόλη τη διάρκεια της ζωής διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής τους ελέγχεται από ένα σύνολο αντιδράσεων που πραγματοποιούνται είτε μεταξύ κυττάρων (cell-cell), είτε μεταξύ κυττάρων και στοιχείων της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας (cell-matrix). Τα μόρια προσκόλλησης μεσολαβούν σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις και διακρίνονται με βάση το συγκεκριμένο διαχωρισμό σε μόρια προσκόλλησης που μεσολαβούν σε αντιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell adhesion molecules, CAMs) και σε μόρια προσκόλλησης που μεσολαβούν σε αντιδράσεις κυττάρου προς στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας (cell-subsrtatum adhesion molecules, SAMs). Μερικά μόρια προσκόλλησης είναι δυνατόν να μεσολαβούν σε αλληλεπιδράσεις και των δύο προαναφερθέντων τύπων, μπορούν δηλαδή να δρουν τόσο ως CAMs, όσο και ως SAMs. Μέχρι σήμερα, με την έκρηξη των γνώσεων που παρατηρείται στους τομείς της βιολογίας, της φυσιολογίας, της βιοχημείας και της γενετικής, έχει ανευρεθεί και έχει πλήρως προσδιοριστεί ένας μεγάλος αριθμός μορίων προσκόλλησης (>100) που ενεργούν είτε ως CAMs μόρια, είτε ως SAMs, είτε, τέλος, μερικές φορές και με τους δύο τρόπους, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η δομή, η μοριακή γενετική υπόστασή τους, τα λειτουργικά χαρακτηριστικά και ο βιοχημικός τους ρόλος έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Σε μεγάλο βαθμό έχει κατανοηθεί και η φυσιολογική λειτουργία τους καθώς και ο ρόλος που διαδραματίζουν σε διάφορες καταστάσεις, όπως στην εμβρυογένεση, στη φυσιολογική ανάπτυξη, στην εξαγγείωση των λευκών αιμοσφαιρίων, στην επούλωση των τραυμάτων, στη φλεγμονή, στην πήξη του αίματος και την αιμόσταση γενικά, αλλά επιπλέον και στην καρκινική διήθηση και τη μεταστατική διαδικασία· ακόμη, διερευνάται ο ρόλος τους και στη διαδικασία της μεταβίβασης ενδοκυτταρικών μηνυμάτων.[3,4,6–16]

Εκτός, λοιπόν, από τη συμμετοχή των μορίων προσκόλλησης σε μια σειρά φυσιολογικών καταστάσεων και λειτουργιών, όπως αυτές που ήδη αναφέρθηκαν, καθώς και τη συμμετοχή τους σε πολλές νοσηρές καταστάσεις όπως ο καρκίνος, οι λευχαιμίες και οι κακοήθειες γενικά, αλλά και η αθηρωματοσκλήρυνση, η υπέρταση, τα εμφράγματα

και σειρά άλλων νοσολογικών οντοτήτων, όπου ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης είναι αρκούντως σημαντικός, το επιστημονικό αντικείμενο αυτών των μορίων προσφέρει ένα πλατύ ερευνητικό πεδίο για βασική και εφαρμοσμένη κλινική έρευνα. Έτσι, ανοίγονται νέοι ορίζοντες και προοπτικές στους τομείς της έγκαιρης διάγνωσης, της πρόγνωσης, της παρακολούθησης και της εξέλιξης της νόσου, καθώς και της θεραπείας ενδεχομένως στο άμεσο μέλλον. Ο εντοπισμός μορίων προσκόλλησης ή νεοπλασματικών ισοτύπων στην επιφάνεια των κυττάρων μπορεί τα μέγιστα να διευκολύνει στη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων, που συζευγμένα με φάρμακα ή ραδιοϊσότοπα θα προσφέρουν πολλά στους τομείς της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της θεραπείας διαφόρων κακοηθειών.[17] Σε ποια όμως έκταση η επιστημονική ενασχόληση με τα μόρια προσκόλλησης έχει οδηγήσει σε βελτιώσεις στην καθημερινή εργαστηριακή και κλινική πράξη και ειδικότερα στο πρόβλημα του καρκίνου, που ταλανίζει την ανθρωπότητα από τους προχριστιανικούς ακόμη χρόνους; Η παρούσα βιοϊατρική πραγματεία, με τα σύγχρονα δεδομένα που αναφέρονται σε αυτή, επιχειρεί να απαντήσει στο παραπάνω ερώτημα υποδεικνύοντας ταυτόχρονα τις μελλοντικές κατευθύνσεις στους τομείς της έρευνας και της κλινικής εφαρμογής των μορίων προσκόλλησης. Με αυτόν τον τρόπο, τα μόρια προσκόλλησης αναδεικνύονται σε χρήσιμα εργαλεία στην αντιμετώπιση του γρίφου του καρκίνου.

Από το 1889 ακόμη, ο γνωστός μας από τη νόσο του μαστού Paget είχε θέσει το ερώτημα: «τι είναι αυτό που καθορίζει ποια όργανα θα πάσχουν στην περίπτωση ενός διάσπαρτου καρκίνου;».[18] Σήμερα, και αφού έχουν παρέλθει εκατό και πλέον χρόνια, το ερώτημα αυτό παραμένει εν πολλοίς αναπάντητο. Ωστόσο, νέες έρευνες έχουν βελτιώσει σημαντικά τις γνώσεις μας σε ό,τι αφορά στη συμπεριφορά του καρκίνου σε καθαρά μοριακό επίπεδο.

Η έννοια των προσκολλητικών δυνάμεων που συγκρατούν μεταξύ τους τα καρκινικά κύτταρα, καθώς και η ελάττωση αυτών των προσκολλητικών δυνάμεων που επιτρέπει σε μερικά καρκινικά κύτταρα να αποχωριστούν μεταξύ τους και να αποκολληθούν από την αρχική πρωτοπαθή καρκινική εστία μετεγκαθιστάμενα σε άλλο όργανο («πρωτοπαθής εστία-μετάσταση»), δεν είναι έννοια νέα. Αρχικά, διατυπώθηκε από τον Coman το 1944 με άρθρο του στο επιστημονικό περιοδικό Cancer Research σε χρονική περίοδο που η ανθρωπότητα προσπαθούσε να συνέλθει από τα δεινά που προκάλεσε ο Β΄ Παγκόσμιος Πόλεμος.[19] Η επιστημονική περιέργεια και η αναζήτηση του Coman δεν επηρεάστηκαν καθόλου από τα πολλά δεινά και τις αθλιότητες που συσσώρευσε στην ανθρωπότητα ο Β΄ Παγκόσμιος Πόλεμος.[19] Από πλευράς ιστορικής αναδρομής –και ίσως και προς έκπληξη– είναι το γεγονός ότι η χρήση των μορίων προσκόλλησης στην κλινική Ιατρική άρχισε πριν από μερικές δεκαετίες και, συγκεκριμένα, το 1965 βασισμένη στο εύρημα ότι αυξημένα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (carcinoembryonic antigen, CEA) στον ορό ασθενών παρατηρούνταν σε διάφορες κακοήθεις.[20] Πολύ αργότερα, το 1987 μόλις, αποδείχθηκε ότι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, με γνωστές τις εφαρμογές του σε κακοήθειες σήμερα, είναι ένα μόριο προσκόλλησης που συγκαταλέγεται στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών.[21] Έτσι, στις ημέρες μας, η διαδικασία της κυτταρικής προσκόλλησης και τα υπεύθυνα γι' αυτήν μόρια προσκόλλησης προσελκύουν με συνεχώς αυξανόμενους ρυθμούς το ενδιαφέρον και την προσοχή πολλών ερευνητών, βασικών και κλινικών.

Οι μηχανισμοί παθογένειας, ανάπτυξης και εξέλιξης των νεοπλασιών διαφωτίζονται ολοένα και περισσότερο. Η δυνατότητα αφενός παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων (MAb) που κατευθύνονται επιλεκτικά σε συγκεκριμένα μόρια προσκόλλησης και αφετέρου η δημιουργία προκαθορισμένων γενετικών παραλλαγών και παρεμβάσεων στη γενετική δομή των κυττάρων, επέτρεψαν στις ημέρες μας την πλήρη μελέτη μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Η δημιουργία διαγενετικών πειραματοζώων βοήθησε επίσης προς αυτή την κατεύθυνση. Ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές στην παραγωγή ουσιών-μορίων που λειτουργούν ως υποδοχείς προσκόλλησης, καθώς επίσης και τροποποιήσεις της λειτουργίας τους, έχουν προσδιοριστεί σήμερα στην πλειονότητα των όγκων του ανθρώπου με τη χρήση πειραματικών συστημάτων *in vitro* και με ανοσοεντοπίζουσες τεχνικές *in vivo*.[22] Είναι πλέον προφανές ότι βασικές παράμετροι της κακοήθειας, όπως ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, η αποδιοργάνωση της κυτταρικής και της μορφολογικής διαφοροποίησης, η διήθηση και ο αποικισμός των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένα όργανα, μπορεί να ερμηνευτούν –τουλάχιστον μερικώς– με βάση τις παρατηρούμενες αλλαγές στις προσκολλητικές ιδιότητες των νεοπλασματικών κυττάρων και των κυττάρων των ιστών εκείνων που τα υποδέχονται.[23] Είναι άλλωστε γνωστό ότι σε πολλά είδη καρκίνου παρατηρείται μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της δυνατότητας ανάπτυξης ενός όγκου και της μορφολογικής διαφοροποίησής του. Όσο πιο αδιαφοροποίητος είναι ο όγκος, τόσο χειρότερη η πρόγνωση και αντίστροφα. Υπάρχει ελπίδα ότι η αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας σε μόρια προσκόλλησης με εκτραπείσα λειτουργία θα μπορούσε να οδηγήσει σε φαινότυπους με λιγότερη επιθετικότητα και με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ο νεοπλασματικός μετασχηματισμός είναι το αποτέλεσμα της απώλειας των φυσιολογικών μηχανισμών ελέγχου των διαδικασιών της αύξησης και της διαφοροποίησης των

κυττάρων. Υποστηρίζεται ότι για να αποσπαστούν καρκινικά κύτταρα από την πρωτοπαθή εστία και να μεταναστεύσουν «μεθιστάμενα» σε άλλο όργανο, πρέπει να αλλάξουν οι δυνάμεις που τα συγκρατούν σε συνάφεια με το ενδοθήλιο ή με το λεμφοφόρο/αιμοφόρο αγγείο. Αποκτούν έτσι έναν περισσότερο ευκίνητο και διηθητικό φαινότυπο. Για να προσκολληθεί όμως το καρκινικό κύτταρο σε κάποια δευτεροπαθή εστία απαιτούνται επιπλέον και αλλαγές της συμπεριφοράς των ιστών που υποδέχονται τα κύτταρα αυτά. Απαιτούνται δηλαδή, τελικά, αλλαγές στην παραγωγή υποδοχέων-μορίων προσκόλλησης τόσο στο κύτταρο που διηθεί, όσο και στον ιστό που διηθείται.[23] Οι αλλαγές αυτές ενδέχεται να πραγματοποιούνται ανεξάρτητα η μία της άλλης.[24–26] Έτσι, θεωρητικά, η κακοήθης διαδικασία μπορεί να επηρεαστεί σε κάθε στάδιο και να αναχαιτιστεί από τη διαδικασία της προσκόλλησης. Όντως, έχει ανακοινωθεί με μια μελέτη ότι η ενδοφλέβια διασπορά ενιεθέντων καρκινικών κυττάρων σε επίμυες μπορεί να ανασταλεί με την επίσης ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλεβίως ενός πεπτιδίου που αναστέλλει τη λειτουργία προσκόλλησης ενός μορίου προσκόλλησης (μιας ιντεγκρίνης ειδικότερα), καθώς έτσι δεσμεύεται ο υποδοχέας.[27] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν προκαλέσει παρατηρήσεις ότι πρωτεϊνικά ομόλογα ιντεγκρινών που εμπεριέχουν την αλληλουχία αμινοξέων RGD (αργινίνη – γλυκίνη – ασπαρτικό οξύ) μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία νεοπλασμάτων. Πράγματι, η χορήγηση τέτοιων πεπτιδίων σε επίμυες με μελάνωμα ελαττώνει τις πνευμονικές μεταστάσεις.[23,28]

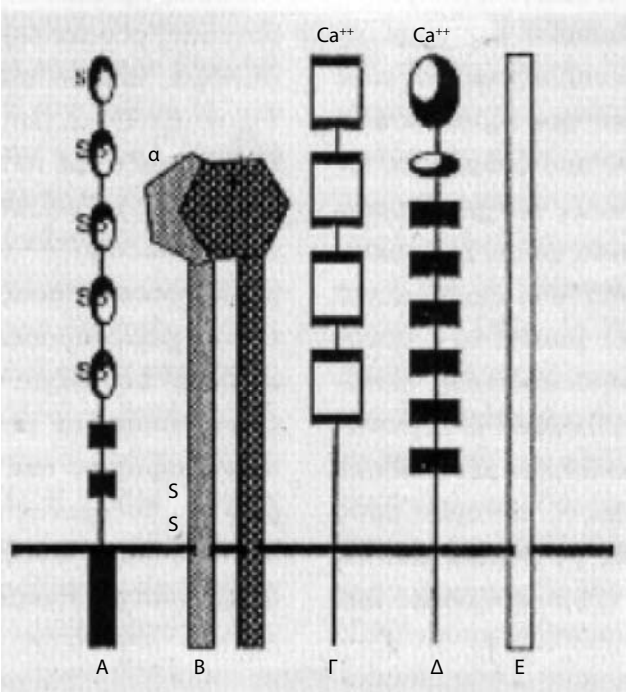
Μελέτες *in vitro* και *in vivo* που αφορούν σε καρκίνους του ανθρώπου έχουν δείξει ότι παρατηρείται μια ευρείας κλίμακας απορρύθμιση της παραγωγής και της λειτουργικότητας διαφόρων μορίων προσκόλλησης. Αυτό έχει επιπτώσεις στη συμπεριφορά των όγκων, επιπτώσεις που σαφώς σχετίζονται με την πορεία της νόσου. Επομένως, ορισμένα μόρια προσκόλλησης μπορεί να αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της πορείας του καρκίνου ή της ανταπόκρισής του στη θεραπεία.[29–31]

Σήμερα, βασικές και κλινικές έρευνες που βρίσκονται σε εξέλιξη, διεθνώς, μας πλουτίζουν συνεχώς με νέες γνώσεις και πληροφορίες και έτσι το όλο πρόβλημα της νεοπλασίας προσεγγίζεται ολοένα και δυναμικότερα με στόχο πάντοτε την υποστήριξη της έγκαιρης διάγνωσης, της πρόγνωσης και πιθανόν και της θεραπείας του μείζονος προβλήματος υγείας που αποτελεί ο καρκίνος με όλες τις συνέπειές του σε απώλεια σημαντικού ποσοστού έμψυχου υλικού καθώς και με τις επιπτώσεις του στην παγκόσμια οικονομία.

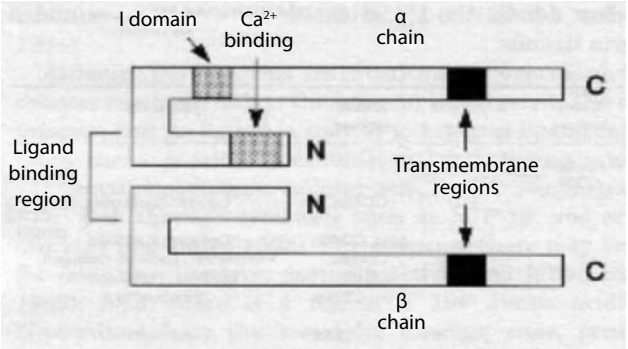
Τα μέχρι σήμερα ανευρεθέντα και προσδιορισθέντα μόρια προσκόλλησης κατατάσσονται σε πέντε γνωστές ομάδες: τις ιντεγκρίνες (integrins),[32] τις καντερίνες (cadherins),[33] τα μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin gene superfamily),[34] τις σελεκτίνες (selectins),[35] και το CD44.[36] Η εικόνα 1 παρουσιάζει σχηματικά τις πέντε οικογένειες των μορίων προσκόλλησης.

2. ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ

Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που υφίστανται ως ετεροδιμερή, αποτελούμενες από α και β αλύσεις, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Η εικόνα 2 παριστάνει σχηματικά τη βασική δομή μιας ιντεγκρίνης. Οι ιντεγκρίνες εκκρίνονται



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση των πέντε οικογενειών μορίων προσκόλλησης. (Α) Γονιδιακή υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών, (Β) ιντεγκρίνες, (Γ) καντερίνες, (Δ) σελεκτίνες, (Ε) CD44. Λεπτομέρειες στο κείμενο.



Εικόνα 2. Βασική δομή ιντεγκρίνης.

από τα επιθηλιακά κύτταρα, αλλά επίσης και από άλλους τύπους κυττάρων που προέρχονται και από τα τρία βλαστικά δέρματα. Υπάρχουν τουλάχιστον 15 διαφορετικοί τύποι α αλύσεων και 9 διαφορετικοί τύποι β αλύσεων. Έτσι, παρέχεται η δυνατότητα δημιουργίας πολλών συνδυασμών μεταξύ τους. Επομένως, υφίσταται ένας σημαντικός αριθμός μοριακών διατάξεων ιντεγκρίνης. Στις ημέρες μας, νέες ιντεγκρίνες και νέοι προσδέτες αυτών εξακολουθούν να ανακαλύπτονται. Η αρχική ταξινόμηση των ιντεγκρινών γινόταν με βάση τη β-υπομονάδα τους. Επειδή όμως είναι δυνατόν μερικές α-υπομονάδες να συνδέονται με περισσότερους από έναν τύπους β-αλύσεων, πιο πρόσφορη ταξινόμηση θεωρείται η λειτουργική ταξινόμησή τους με βάση τα μόρια της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας με τα οποία συνδέονται οι συγκεκριμένοι αυτοί υποδοχείς ιντεγκρινών (πίν. 1). Ο μεγαλύτερος αριθμός ιντεγκρινών είναι μέλη της υποομάδας β_1 ή VLA (very late antigen) και εκφράζονται από μια ποικιλία κυτταρικών τύπων. Τα VLA αντιγόνα ανευρίσκονται στα λεμφοκύτταρα μερικές ημέρες μετά από την ενεργοποίησή τους με μιτογόνα.[16] Η υποομάδα των β_2 ιντεγκρινών αποτελείται από τον υποδοχέα των λεμφοκυττάρων LFA-1 (leukocyte function associated molecule-1), τη Mac-1 ιντεγκρίνη και την p150,95 ιντεγκρίνη, που εκφράζονται αποκλειστικά στα λευκοκύτταρα, όπου επίσης εκφράζεται και η σχετικά πρόσφατα, το 1995, ανακαλυφθείσα ιντεγκρίνη $\alpha_d\beta_2$.[16,37] Η LFA-1 –ή CD11a/CD18 ή $\alpha_L\beta_2$– είναι μια ιντεγκρίνη μοριακού βάρους 275 kDa που εκφράζεται στους περισσότερους τύπους των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος, διαδραματίζοντας ένα ρόλο στις αλληλεπιδράσεις λευκοκυττάρου προς λευκοκύτταρο καθώς και στις αντιδράσεις λευκοκυττάρου προς ενδοθήλιο. Επιπρόσθετα προς τη συμμετοχή της LFA-1 στη διαδικασία της φλεγμονής, η ιντεγκρίνη αυτή εμπλέκεται και στην προσκόλληση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων προς τα κύτταρα «στόχους» τους, στις μεικτού τύπου αντιδράσεις των λεμφοκυττάρων, στον πολλαπλασιασμό τους μετά από ερεθισμό με ειδικά αντιγόνα καθώς επίσης και στην αντισωματική απόκριση που εξαρτάται από τα Τ-κύτταρα.[38] Η LFA-1 έχει εμπλακεί στις περιπτώσεις μεταστάσεων των λεμφωμάτων και έχει ακόμη βρεθεί ότι υπερεκφράζεται σε μικροκυτταρικού τύπου καρκίνωμα του πνεύμονα.[39] Προσδέτες για την LFA-1 ιντεγκρίνη είναι τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1, -2 και -3 της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Η Mac-1 ιντεγκρίνη –ή CD11b/CD18 ή $\alpha_M\beta_2$– είναι μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 265 kDa και εκφράζεται στους περισσότερους τύπους των λευκών αιμοσφαιρίων διαδραματίζοντας ρόλο στις αλληλεπιδράσεις λευκοκυττάρου προς λευκοκύτταρο και λευκοκυττάρου προς ενδοθήλιο (ιδιαίτερα στις αλληλεπιδράσεις ουδετεροφίλων με ενδοθηλιακά κύτταρα). Επιπλέον, η Mac-1 έχει και κάποιο ρόλο στις αντιδράσεις σύνδεσης με το συμπλήρωμα.[38] Προσδέτες της Mac-1 είναι το ICAM-1, το ICAM-3, το ινωδογόνο και το C3bi κλάσμα του συμπληρώματος.[39] Η p150,95 ιντεγκρίνη είναι μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 245 kDa (Leu M_5 ή CD11c/CD18 $\alpha_X\beta_2$), εκφράζεται στους περισσότερους τύπους των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος και συμμετέχει στις αλληλεπιδράσεις λευκοκυττάρου προς λευκοκύτταρο και λευκοκυττάρου προς ενδοθήλιο.[40] Επιπρόσθετα προς τη φλεγμονή, η p150,95 εμπλέκεται στις διαδικασίες της χημειοταξίας, της ενεργοποίησης των Β κυττάρων[41] και στη μέσω CTL καταστροφή των κυττάρων. Προσδέτες για την p150,95 είναι το ινωδογόνο και το C3bi. Η υποομάδα β_3 των ιντεγκρινών, που ονομάζονται επίσης και κυτταροπροσκολλητικές ιντεγκρίνες (cytoadhessins), εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα αιμοπετάλια. Περιλαμβάνουν τη γλυκοπρωτεΐνη των αιμοπεταλίων gpIIbIIIa και τον υποδοχέα της βιτρονεκτίνης.[37–39] Η gpIIb/IIIa αιμοπεταλιακή ιντεγκρίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 250 kDa –ή CD41/CD61 ή $\alpha_{II}\beta_3$– που εκφράζεται στα εν ηρεμία ευρισκόμενα αιμοπετάλια και συνδέεται με το ινωδογόνο.[42,43] Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενεργοποιείται η λειτουργία ως υποδοχέα της gpIIb/IIIa, προκαλώντας υψηλή συγγένεια δέσμευσης προς τη φιμπρονεκτίνη και τον παράγοντα von Willebrand. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση των αιμοπεταλίων.[41]

Οι β-υπομονάδες αλύσεων όλων των ιντεγκρινών είναι αξιοσημείωτα παρόμοιες. Οι ακολουθίες των αμινοξέων τους παρουσιάζουν 40–48 ομολογία με ειδικά δομικά χαρακτηριστικά και ανευρίσκονται σε ένα μεγάλο αριθμό ειδών στη

Πίνακας 1. Λειτουργική ταξινόμηση των ιντεγκρινών με βάση τη συνδετική τους εξειδίκευση.

Σύνδεση ιντεγκρινών με στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας	
Κολλαγόνο	β_1-α_1, α_2, α_3, α_v
Φιμπρονεκτίνη	β_1-α_3, α_4, α_5
	β_3-α_v, α_{IIb}
	β_6-α_v
	β_7-α_4
Λαμινίνη	β_1-α_1, α_2, α_3, α_6, α_7
	β_3-α_v
	β_4-α_6
Βιτρονεκτίνη	β_1-α_v
	β_3-α_v, α_{IIb}
	β_5-α_v
Απροσδιόριστα	β_1-α_8, α_9
	β_8-α_v

φύση, όπως στα θηλαστικά, στα πτηνά, στα αμφίβια, στα έντομα και στους μύκητες. Άλλες β-υπομονάδες, όπως οι β_4, β_5, β_6, β_7 και β_8, έχουν χαρακτηριστεί, αλλά δεν έχουν ταυτοποιηθεί πλήρως.

Οι προσδέτες των ιντεγκρινών περιλαμβάνουν βακτηριακές και ιικές πρωτεΐνες, παράγοντες πήξης και ινωδόλυσης, πρωτεΐνες του συμπληρώματος και κυτταρικούς αντι-υποδοχείς, εκτός από τα μόρια προσκόλλησης της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 και CD31,[39] τα οποία αποτελούν κλασικούς προσδέτες των ιντεγκρινών. Αν και οι ιντεγκρίνες εκφράζονται, δεν συνδέονται με τους αντι-υποδοχείς τους εκτός και αν ενεργοποιηθούν. Η στερεοχημική διαμόρφωση και των δύο, δηλαδή και των ιντεγκρινών και του προσδέτη τους, είναι βασικής σημασίας για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο αυτών υποστάσεων. Υφίστανται τουλάχιστον τρεις μηχανισμοί ενεργοποίησης των ιντεγκρινών: κυτταρική ενεργοποίηση μέσω υποδοχέων όπως ο TCR, ενεργοποίηση μέσω κυτταροκινών όπως η MIP-1β και ενεργοποίηση μέσω του μορίου CD31.[44] Επιπλέον, μπορεί να υφίστανται τρεις καταστάσεις σ' ό,τι αφορά στο βαθμό ενεργοποίησης των ιντεγκρινών: αδρανής κατάσταση, μερικώς δραστική μορφή και πλήρως δραστική (ενεργός) κατάσταση. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η αποκάλυψη όχι μόνο των ιντεγκρινών αλλά και άλλων μορίων προσκόλλησης με ανοσοϊστοχημικές τεχνικές δεν καταδεικνύει πάντοτε και τη λειτουργική δραστηριότητα αυτών των μορίων, δεδομένου ότι μορφολογικές διαταραχές που προκαλούνται στο μόριό τους από αυτόχθονα πεπτίδια, συνθετικά πεπτίδια ή αντισώματα μπορεί να τροποποιήσουν τη λειτουργικότητα μορίων προσκόλλησης. Αυτό αποτελεί μεγάλη παγίδα σε όλες τις κλινικοανατομοπαθολογικές μελέτες που δημοσιεύονται εδώ και αρκετό χρόνο.

Στο σημείο αυτό, ας τονιστεί ακόμη ότι υπάρχει μια περιοχή 190 αμινοξέων, που ευρίσκεται στην αμινοτελική πλευρά του μορίου της ιντεγκρίνης και παρατηρείται στις περισσότερες α-υπομονάδες των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών. Η περιοχή αυτή ονομάζεται περιοχή I [38] (I domain) και προσφέρει στο μόριο σημαντικές ιδιότητες σ' ό,τι αφορά στη λειτουργία της αναγνώρισης προσδετών. Φαίνεται ότι η περιοχή αυτή είναι δυνατόν να υφίσταται διαμορφωτικές μεταβολές που μπορεί να είναι σημαντικές στη ρύθμιση της διεργασίας σύνδεσης του μορίου της ιντεγκρίνης με τον προσδέτη του. Οι ιντεγκρίνες συμμετέχουν στη μεταγωγή του σήματος του «έξω-μέσα» τύπου. Η LFA-1 ιντεγκρίνη, όμως, έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει επιπρόσθετα και στη «μέσα-έξω» μεταγωγή του σήματος. Η «έξω-μέσα» μεταγωγή του σήματος αφορά στη μεταφορά του μηνύματος από τα έξω προς το εσωτερικό των κυττάρων, ενώ ο «μέσα-έξω» τύπος αγωγής του σήματος (όπως π.χ. η ένταση αλληλεπίδρασης αντιγόνου και αντισώματος) ρυθμίζεται αποκλειστικά από ενδοκυτταρικά μηνύματα.[38]

Οι ιντεγκρίνες εμπλέκονται σε διαδικασίες όπως η φλεγμονή, η κυτταρική αύξηση, η διαφοροποίηση, ο σχηματισμός των μεσοκυτταρικών διασυνδέσεων και η διαδικασία της πόλωσης.[16] Ο μεγάλος αριθμός προσδετών ιντεγκρινών επιτρέπει την εμπλοκή των ιντεγκρινών σε πολλά επιστημονικά πεδία, όπως στην αιματολογία, στη νευροβιολογία, στη θρόμβωση, στη βιολογία του καρκίνου, στη φλεγμονή, στο AIDS και στην αναπτυξιακή βιολογία.[39] Η LFA-1 ιντεγκρίνη έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται στη διαδικασία της μέσω CTL καταστροφής κυττάρων, στην καταστροφή μέσω των φυσικών φονέων κυττάρων (NK), καθώς και στη διαδικασία πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων, όπως αυτό καταδείχθηκε από την ικανότητα των anti-LFA-1 μονοκλωνικών αντισωμάτων να δεσμεύουν τις ανωτέρω διαδικασίες.[41] Οι ιντεγκρίνες είναι λειτουργικά σημαντικότατες και *in vivo*. Το σύνδρομο της ανεπάρκειας προσκόλλησης των λευκοκυττάρων (leukocyte adhesion deficiency syndrome, LADs) είναι μια νόσος κατά την οποία παρατηρείται έλλειμμα στη β-υπομονάδα των ιντεγκρινών. Οι πάσχοντες από τη διαταραχή αυτή εμφανίζουν υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις, πολλές φορές απειλητικές για τη ζωή τους, ακόμη και από τη στιγμή της γέννησής τους, λόγω λοίμωξης της περιοχής του αποκοπέντος ομφάλιου λώρου (συχνότερα σε παλαιότερες εποχές μη πλήρους αντισηψίας και αποστείρωσης).[38,45]

Οι ιντεγκρίνες εκκρίνονται σε πολύ υψηλές ποσότητες στην επιφάνεια του κυττάρου.

Η ύπαρξη και η φυσιολογική λειτουργία των ιντεγκρινών είναι απαραίτητη προϋπόθεση τόσο κατά την αρχική φάση της συγκρότησης των ιστών (εμβρυογένεση), όσο και μετέπειτα κατά τη διάρκεια της ζωής, αφενός για τη διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής τους και αφετέρου για τη διαδικασία της κυτταρικής διαφοροποίησης.[1,16–18]

Η κατανομή και η εξειδίκευση των ιντεγκρινών στους ιστούς έχουν προσδιοριστεί με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων καθώς και με τεχνικές μοριακής βιολογίας. Οι περισσότερες ιντεγκρίνες μεσολαβούν σε αντιδράσεις κυττάρου προς στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, λειτουργούν δηλαδή ως υποδοχείς στοιχείων του υποστρώματος και ειδικότερα του κολλαγόνου, της λαμινίνης, της φιμπρονεκτίνης και της βιτρονεκτίνης[32,46–49] (πίν. 1). Μερικές ιντεγκρίνες παρουσιάζουν αποκλειστικότητα σύνδεσης με μία, δύο ή περισσότερες ουσίες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας. Έτσι, η ιντεγκρίνη $\alpha_6\beta_1$ δεσμεύει μόνο κολλαγόνο, η $\alpha_1\beta_1$ δεσμεύει λαμινίνη ή κολλαγόνο, ενώ η $\alpha_3\beta_1$ δεσμεύει κολλαγόνο, λαμινίνη ή φιμπρονεκτίνη (πίν. 1). Σημειωτέον ότι μερικές ιντεγκρίνες παρουσιάζουν μεταβαλλόμενη

ειδικότητα και εξειδίκευση στη δράση τους. Αυτό εξαρτάται κυρίως από την προέλευση παραγωγής τους από τους διάφορους τύπους κυττάρων.[50–52] Συμπερασματικά, αυτό που παρατηρείται συχνότερα είναι ότι κάθε διμερές ιντεγκρίνης συνδέεται με αρκετούς προσδέτες.

Μερικές ιντεγκρίνες είναι δυνατόν να μεσολαβούν προσκολλητικά και σε αλληλεπιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο, να είναι δηλαδή μόρια CAMs. Τέτοιες ιντεγκρίνες είναι η $\alpha_4\beta_1$ και η σχετιζόμενη με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία ιντεγκρίνη-1 (lymphocyte function associated-1, LFA-1). Στην περίπτωση δράσης των ιντεγκρινών ως μορίων προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο, οι ιντεγκρίνες προκαλούν προσκόλληση ετεροτυπικού χαρακτήρα συνδεόμενες κυρίως με μερικά μέλη της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, όπως είναι το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-2 (intercellular adhesion molecule-2, ICAM-2) και το αγγειακό μόριο προσκόλλησης (vascular adhesion molecule, VCAM), αλλά και με μέλη της οικογένειας των σελεκτινών, όπως είναι το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1 ή L-σελεκτίνη).[53–55] Όμως, οι περισσότερες ιντεγκρίνες είναι μόρια προσκόλλησης κυττάρων προς στοιχεία του κυτταροσκελετού, συνδέονται δηλαδή με μόρια της υποστρωματικής θεμέλιας ουσίας (είναι μόρια SAMs).

Η εμπλοκή των μορίων προσκόλλησης στη διεργασία της φλεγμονής μελετάται σημαντικά στις ημέρες μας τόσο σε βασικό, όσο και σε εφαρμοσμένο κλινικό επίπεδο. Στην όλη διαδικασία της φλεγμονής ενεργοποιείται το συμπλήρωμα. Ακολουθεί ενεργοποίηση των εγκαταστημένων μακροφάγων με το Fc τμήμα καθώς και των υποδοχέων του συμπληρώματος για να παραχθούν κυτταροκίνες, IL-1β και TNFα, πιθανόν με τη μεσολάβηση της $\alpha_4\beta_1$ ιντεγκρίνης.[53–55] Οι κυτταροκίνες προκαλούν υπερέκκριση του ICAM-1. Τα προϊόντα ενεργοποίησης του συμπληρώματος, οι χημειοκίνες και η αυξημένη ενδοθηλιακή προσκολλητικότητα ολοκληρώνουν τη συρροή και την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, κυρίως με τη μεσολάβηση της $\alpha_M\beta_2$ ιντεγκρίνης. Όμως, η αποτελεσματική μετανάστευση των ουδετεροφίλων από τον αγγειακό χώρο προς τους ιστούς στις θέσεις φλεγμονής προϋποθέτει και τη συνεργική δράση με τα αιμοπετάλια, που πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση της $\alpha_{IIb}\beta_3$ (ή $gpII_bIII_a$) ιντεγκρίνης ή αιμοπεταλιακής ιντεγκρίνης, που είναι ένα πολύ ενδιαφέρον μόριο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων. Αυτή η αιμοπεταλιακή ιντεγκρίνη σχετίζεται με αυξημένες τάσεις δημιουργίας θρόμβων, εμπλεκόμενη μάλιστα άμεσα με αγγειακά, θρομβωτικά, εγκεφαλικά και άλλα επεισόδια.[42,43,56] Τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και τις αγγλοσαξονικές χώρες γενικότερα, όσο και στη χώρα μας προσφάτως, έχει δοθεί άδεια από τους αντίστοιχους οργανισμούς φαρμάκων και κυκλοφορεί ιδιοσκεύασμα έναντι αυτής της ιντεγκρίνης των αιμοπεταλίων.

Διαταραχές στην έκφραση ιντεγκρινών έχουν παρατηρηθεί *in vitro* και *in vivo* σε διάφορα καρκινώματα, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται ο καρκίνος του πνεύμονα,[6,57,58] του μαστού,[59,60] του παχέος εντέρου,[61,62] του προστάτη,[63,64] του στομάχου,[65] του παγκρέατος,[66] του ήπατος και των χοληφόρων,[67] των νεφρών,[68] του δέρματος[69] και των ωοθηκών.[70] Στις περιπτώσεις των επιθηλιακών κακοηθειών αυτών των οργάνων, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν κάποια ελάττωση των παρατηρούμενων επιπέδων έκφρασης μιας ιντεγκρίνης. Γενικά, σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η έκφραση της ιντεγκρίνης είναι ετερογενής σε συνάρτηση πάντοτε με την ιστολογική προέλευση του όγκου και σε μερικές περιπτώσεις με το βαθμό της διαφοροποίησής του. Η μειωμένη έκφραση της συγκεκριμένης κάθε φορά ιντεγκρίνης επισυμβαίνει σταδιακά και σε συνάρτηση πάντοτε με τον ελαττούμενο βαθμό διαφοροποίησης. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του μαστού, για παράδειγμα, μελέτες έχουν καταδείξει ευκρινώς ότι η ιντεγκρίνη $\alpha_2\beta_1$ που είναι υποδοχέας κολλαγόνου, παύει να εκφράζεται ή ελαττώνεται η έκφρασή της στους ήπιας ή χαμηλής διαφοροποίησης όγκους.

Στο κακόηθες μελάνωμα παρατηρούνται διάφορες μεταβολές των επιπέδων των ιντεγκρινών, μεταξύ των οποίων και αύξηση παραγωγής α2, α4 και β3 αλύσεων.[71] Η ιντεγκρίνη $\alpha_4\beta_1$ ανευρίσκεται σε αυξημένη έκφραση στο 40% των διηθητικών κακοήθων μελανωμάτων, γεγονός που σχετίζεται πιθανόν με τη μεταστατική ικανότητα του μελανώματος, καθώς ο υποδοχέας αυτός δεσμεύει το μόριο προσκόλλησης VCAM που βρίσκεται στα επιθηλιακά κύτταρα επιτρέποντας έτσι τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων σε άλλες θέσεις.[71] Πειραματικές μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι η ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ διεγείρει την έκκριση ειδικών μεταλλοπρωτεϊνασών του στρώματος του μελανώματος.[72,73] Πιθανόν οι αλληλεπιδράσεις ιντεγκρινών και μεταλλοπρωτεϊνασών να μεσολαβούν και στις καρκινογενετικές διαδικασίες και άλλων τύπων κακοήθων όγκων, όπως στον καρκίνο του παχέος εντέρου[74] και του μαστού,[75] όπου επίσης παρατηρήθηκε συντονισμένη παραγωγή των μορίων αυτών από το στρώμα των όγκων. Η ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ είναι υποδοχέας της βιτρονεκτίνης και διαπιστώθηκε ότι αν κύτταρα μελανώματος που παράγουν ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ σε χαμηλά επίπεδα ενεθούν σε ποντίκια με ανοσοανεπάρκεια, τότε η ανάπτυξη των καρκινικών αυτών κυττάρων γίνεται πολύ πιο αργά συγκριτικά με κύτταρα που παράγουν φυσιολογικά επίπεδα ιντεγκρίνης $\alpha_v\beta_3$.[76] Το φαινόμενο αυτό αναστρέφεται, αν οι κυτταρικές σειρές χαμηλής παραγωγής διεμβολιστούν με α_v cDNA.[76]

Στην τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, αποκαλύφθηκε η παρουσία της ιντεγκρίνης $\alpha_6\beta_4$ σε μια πολύ λεπτή στιβάδα στην επιφάνεια του επιθηλίου, σε αντίθεση με την εντόπισή της στο προς την πλευρά της βασικής μεμβράνης μέρος του κυττάρου, εντόπιση που παρατηρείται στο φυσιολογικό ή στο χαμηλής διαφοροποίησης νεοπλασματικό επιθήλιο.[77] Γι' αυτό και η αναζήτηση αυτής της ιντεγκρίνης, καθώς και του μορίου προσκόλλησης Ε-καντερίνη της υπεροικογένειας των καντερινών, προτάθηκαν από τον Pignatelli ως διαγνωστική μέθοδος διαλογής (screening) για τον κίνδυνο ανάπτυξης σε γυναίκες της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας.

Οι Paulus et al το 1993 έδειξαν ότι σε κύτταρα αστροκυτώματος υπήρχε αυξημένη έκφραση α3 και β1 αλύσεων συγκριτικά με φυσιολογικά κύτταρα. Αντι-β1 αντισώματα προλαμβάνουν την προσκόλληση των κυττάρων του αστροκυτώματος με πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας.[78]

Σε *in vitro* μελέτες, όπου ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου εισήχθησαν σε τρισδιάστατη γέλη κολλαγόνου για να σχηματίσουν αδενώδεις δομές, αποδείχθηκε καθαρά ότι η $\alpha_2\beta_1$ ιντεγκρίνη είναι το «κλειδί» που μεσολαβεί στους διαφοροποιημένους φαινότυπους.[79]

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το εύρος δυνατοτήτων δράσης των ιντεγκρινών είναι πολύ σύνθετο ακόμη και σε φυσιολογικές καταστάσεις. Ενδιαφέρον καθίσταται το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις έχει διασαφηνιστεί ο επίτοπος του μορίου της ιντεγκρίνης που συνδέεται με το υποστρωματικό στοιχείο της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας. Πρόκειται για μια περιοχή που παρουσιάζει την αλληλουχία αμινοξέων RGD (αργινίνη – γλυκίνη – ασπαρτικό οξύ).[80] Έτσι, πεπτίδια ή συνθετικά ανάλογα που περικλείουν την αλληλουχία αμινοξέων RGD έχουν χρησιμοποιηθεί ερευνητικά για την πρόληψη μεταστάσεων σε άλλα όργανα πέραν της πρωτοπαθούς εστίας (π.χ. μεταστάσεις στους πνεύμονες), προκαλώντας τεράστιο επιστημονικό ενδιαφέρον στη διεθνή ιατρική κοινότητα.

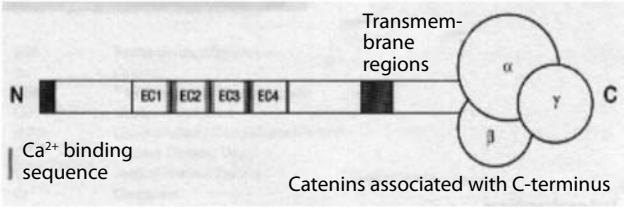
Η κατανομή και η εξειδίκευση των ιντεγκρινών στους διάφορους ιστούς έχει προσδιοριστεί με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και με τη χρήση τεχνικών μοριακής βιολογίας, όπως είναι το συμπληρωματικό DNA και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

Σε ό,τι αφορά ειδικότερα στην εμπλοκή των ιντεγκρινών στη φυσιολογική ανάπτυξη των ιστών, αλλά και τη συμμετοχή τους σε νοσηρές καταστάσεις οργάνων, ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος τους σε τέτοιου είδους καταστάσεις στους νεφρούς[81,82] και τους πνεύμονες.[58,83] Έτσι, οι ιντεγκρίνες κυρίως αλλά και άλλα μόρια προσκόλλησης, –όπως το μόριο προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων (neural cell adhesion molecule, NCAM), η E-cadherin, το ICAM-1 και το VCAM-1– παίζουν σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες τόσο της αρχικής διαφοροποίησης όσο και της ανάπτυξης των νεφρών. Εμπλέκονται όμως και στις παθολογικές καταστάσεις που προσβάλλουν τους νεφρούς, όπως την οξεία σπειραματονεφρίτιδα και την οξεία σωληναριακή νέκρωση.[81,82] Οι ιντεγκρίνες, συνδεόμενες με άλλα μόρια προσκόλλησης, εμπλέκονται στο σύνδρομο της αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων (adult respiratory distress syndrome, ARDS), στη σήψη και σε όλες τις φλεγμονώδεις καταστάσεις (σηπτικές και μη).[7,81,82]

Συμπερασματικά, εκτεταμένες έρευνες που βρίσκονται σε εξέλιξη σήμερα επιχειρούν να καθορίσουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης ιντεγκρινών και των παθολογοανατομικών και κλινικών χαρακτηριστικών σε κάθε κακοήθεια. Πιθανόν οι μελλοντικές εξελίξεις στο θεραπευτικό τομέα να στηρίζονται σε γνώσεις που θα αποκτηθούν μέσα από τέτοιες μελέτες, καθώς οι εναλλαγές στην έκκριση ή και στη λειτουργική δραστηριότητα των υποδοχέων των ιντεγκρινών φαίνεται ότι προσδιορίζουν μερικώς την ανάπτυξη και την εξέλιξη των κακοήθων όγκων.

3. ΚΑΝΤΕΡΙΝΕΣ

Οι καντερίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες και συνιστούν τους κύριους μεσολαβητές της κυττάρου προς κύτταρο προσκόλλησης.[33,84] Η εικόνα 3 παριστάνει σχηματικά τη βασική δομή μιας καντερίνης. Στον πίνακα 2 καταγράφονται γνωστές καντερίνες και παρουσιάζονται μερικά χαρακτηριστικά τους. Η προσκόλληση με τις καντερίνες πραγματοποιείται με μια σειρά ομοτυπικών αντιδράσεων εξαρτώμενων πλήρως από την παρουσία ιόντων ασβεστίου. Δηλαδή, ένα απλό μόριο καντερίνης ενός κυττάρου συνδέεται με ένα άλλο μόριο καντερίνης του ίδιου τύπου σε ένα παραπλήσιο κύτταρο.[33,85,86] Όλες οι καντερίνες συνιστούν μια οικογένεια από 40 τουλάχιστον μέλη, τα οποία, αν και κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια, έχουν κοινά χαρακτηριστικά ως προς τη δομή και τη λειτουργία τους. Δρουν μόνο παρουσία ιόντων



Εικόνα 3. Βασική δομή καντερίνης.

Πίνακας 2. Γνωστές καντερίνες και μερικά χαρακτηριστικά τους.

Τύπος καντερίνης	Ονομασία καντερίνης	Είδος όπου προσδιορίστηκαν	Μοριακό βάρος (kDa)	Κατανομή σε ιστούς
Κλασικές καντερίνες	E-καντερίνη*	Διάφορα είδη	120	Πρώιμο έμβρυο και επιθήλια
	N-καντερίνη	Διάφορα είδη	135—140	Νευρικοί και μεσοδερματικοί ιστοί
	P-καντερίνη	Άνθρωπος, επίμυες	115	Πλακούντας, δέρμα, επιθήλια, ενδοθήλια
	L-CAM	Όρνιθα	120	Ήπαρ
	R-καντερίνη (καντερίνη-4)	Όρνιθα	126	Αμφιβληστροειδής
	B-καντερίνη (K-CAM)	Όρνιθα	120—122	Εγκέφαλος, διάφοροι άλλοι ιστοί
	EP/C-καντερίνη	Xenopus	125	Ωοκύτταρα, πρώιμο έμβρυο, επιθήλια
	XB/U-καντερίνη	Xenopus	125	Ωοκύτταρα, πρώιμο έμβρυο, επιθήλια
Καντερίνες παρόμοιες με τις κλασικές	M-καντερίνη	Επίμυες	130	Μέες
	K-καντερίνη (καντερίνη-6)	Επίμυες, άνθρωπος		Νεφροί εμβρύων επιμύων, εγκέφαλος
	αθ-καντερίνη (καντερίνη-11)	Επίμυες, άνθρωπος		Οστεοβλάστες, διάφοροι μεσεγχυματικοί ιστοί
	Καντερίνη 5	Άνθρωπος	140	Ενδοθήλια
	Καντερίνη 7—10	Άνθρωπος		Εγκεφαλικός ιστός
	VE-καντερίνη (αγγειοενδοθηλιακή)	Επίμυες, άνθρωπος		Αγγειακό ενδοθήλιο
Δεσμοσωματικές καντερίνες	DSC 1	Άνθρωπος, βοοειδή	120	Πλακώδη επιθήλια
	DSC 2	Άνθρωπος, βοοειδή	120	Όλοι οι ιστοί που έχουν δεσμοσώματα
	DSC 3	Άνθρωπος, βοοειδή	117	Πλακώδη επιθήλια
	Dsg 1=PF-antigen	Άνθρωπος, βοοειδή	150—160	Πλακώδη επιθήλια, ορισμένοι όγκοι
	Dsg 2	Άνθρωπος, βοοειδή	150—160	Όλοι οι ιστοί που έχουν δεσμοσώματα, κυτταρικές καλλιέργειες
	Dsg 3=PV-antigen	Άνθρωπος, βοοειδή	130	Πλακώδη επιθήλια, ορισμένοι όγκοι
Τροποποιημένες καντερίνες	LI-καντερίνη	Επίμυες	125	Ήπαρ, έντερο
	T-καντερίνη (καντερίνη-13)	Όρνιθα, άνθρωπος	95	Εγκέφαλος
	DE-καντερίνη	Drosophila	150	Εξωδερματικά επιθήλια
	Pc42	Άνθρωπος	170	Νευρικός ιστός
	Pc43	Άνθρωπος	150	Νευρικός ιστός
	Fat	Drosophila		Δίσκοι προνυμφών
	Ret	Άνθρωπος, επίμυες	140—190	Περιφερικοί νευρώνες, αιμοποιητικά κύτταρα

ασβεστίου, ενώ η απουσία των ιόντων αυτών από τον εξωκυττάριο χώρο οδηγεί σε ταχεία αποικοδόμηση των καντερινών, που πραγματοποιείται με τη δράση ειδικών κυτταροπλασματικών πρωτεασών. Οι καντερίνες είναι οι κύριοι υπεύθυνοι παράγοντες προσκόλλησης μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, γι' αυτό και όταν αυτές λειτουργούν φυσιολογικά, τότε η αδρανοποίηση όλων των άλλων μορίων προσκόλλησης δεν φαίνεται να έχει οποιαδήποτε βιολογική συνέπεια, μην επηρεάζοντας τις διαδικασίες της προσκόλλησης.[87]

Υπάρχουν διάφοροι τύποι καντερινών, που έχουν λάβει την ονομασία τους από τον τύπο και το είδος του ιστού όπου ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά. Ο σπουδαιότερος εκπρόσωπος των καντερινών είναι η ενδοθηλιακή E-καντερίνη (endothelial cadherin), η οποία στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται και ως LCAM (στην όρνιθα), uvomorulin (στους επίμυες), Arc-1(στο σκύλο), g140 (στο xenopus) και cell-CAM 120/80.[88,89] Άλλες καντερίνες είναι η N-καντερίνη[90] (neural cadherin, N-cadherin), που ανευρίσκεται στους νευρώνες και στους μυϊκούς ιστούς του ενήλικα, με γονίδιο εδραζόμενο στο χρωμόσωμα 18q, η πλακουντιακή P-καντερίνη (placental cadherin, P-cadherin), που ανευρίσκεται στον πλακούντα, το δέρμα και το ενδοθήλιο ανθρώπων και επίμυων, η R-καντερίνη (retinal cadherin, R-cadherin), που ανευρίσκεται στον αμφιβληστροειδή, η αγγειοενδοθηλιακή VE-καντερίνη (vascular endothelial cadherin, VE cadherin) κ.ά.[90,91–93] Οι πρώτες καντερίνες που ανακαλύφθηκαν ήταν η E-καντερίνη, η P-καντερίνη και η N-καντερίνη, γι' αυτό και αναφέρονται ως κλασικές καντερίνες. Η κλωνοποίηση των κλασικών καντερινών έδειξε ότι υπάρχει κοινή βασική δομή και στενή σχέση μεταξύ τους. Με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών μοριακής βιολογίας, όπως ο c-DNA υβριδισμός και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, ανακαλύφθηκαν νέα μέλη της οικογένειας των καντερινών (πίν. 2). Έκπληξη προκάλεσε το εύρημα ότι γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής επιφάνειας των δεσμοσωματίων, όπως οι δεσμογλεΐνες

(desmogleins) και οι δεσμοκολλίνες (desmocollins), ανήκουν στην οικογένεια των καντερινών.[94] Η προσκολλητική τους δράση ασκείται με κάποιο παραπλήσιο μηχανισμό. Ισχυρή ομολογία προς τις καντερίνες έχουν τα πρωτεϊνικά προϊόντα του *ret* πρωτοογκογονιδίου και του *fat* κατασταλτικού γονιδίου των όγκων της *drosophila*.

Η Ε-καντερίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο (μοριακού βάρους 120 kDa) που έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 16q22.1.[95] Παράγεται ως πρόδρομο πολυπεπτίδιο (μοριακού βάρους 135 kDa) από όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του οργανισμού. Από το πρόδρομο αυτό πολυπεπτίδιο με εκτεταμένη καρβοξυλίωση σχηματίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο το ώριμο πεπτίδιο, το οποίο στη συνέχεια μεταναστεύει στην κυτταρική μεμβράνη. Εκεί καταλαμβάνει διαμεμβρανική θέση, παρουσιάζοντας ένα εξωκυτταρικό αμινοτελικό άκρο, το οποίο συνδέεται με τα ιόντα του ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο και ένα καρβοξυλικό άκρο, το οποίο συνδέεται με τις κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που ονομάζονται κατενίνες (α, β και γ κατενίνη).[96–102] Είναι προφανές από τα παραπάνω ότι το λειτουργικό άκρο της καντερίνης είναι αυτό που διαθέτει την καρβολυλική ομάδα (-COOH). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της Ε-καντερίνης είναι περίπου 5 ώρες. Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι καντερίνες συντίθενται αρχικά ως πρόδρομα πολυπεπτίδια. Στη συνέχεια, απαιτείται μια σειρά τροποποιήσεων με γλυκοζυλίωση, φωσφορυλίωση και κατάτμηση της πρωτεΐνης, για να προκύψει τελικά η ώριμη πρωτεΐνη, που αριθμεί 723–748 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 115–140 kDa. Οι διαδικασίες αυτές πραγματοποιούνται στο εσωτερικό του κυττάρου. Το εξωκυτταρικό μέρος των καντερινών αποτελείται από πέντε ξεχωριστές υποπεριοχές (EC1-5), από τις οποίες οι πρώτες τέσσερις του τελικού Ν-άκρου της έχουν αξιοσημείωτη ομολογία σε 110 αμινοξέα περίπου.[103] Η υποπεριοχή που είναι πιο κοντά στην κυτταρική μεμβράνη περιέχει τέσσερα υπολείμματα κυστεΐνης, τα οποία σχηματίζουν με διακυτταρικούς δισουλφιδικούς δεσμούς διμερή (δύο) παρακείμενων μορίων πάνω στην επιφάνεια του κυττάρου. Οι υποπεριοχές EC1-3 εμφανίζουν θέσεις με το πρότυπο DXNDN ή DXD, που θεωρούνται θέσεις δέσμευσης των ιόντων ασβεστίου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα ιόντα ασβεστίου είναι εντελώς απαραίτητα για να εκδηλώσουν οι καντερίνες τη διαμορφωτική και τη συνδετική λειτουργία τους. Σε απουσία των ιόντων ασβεστίου, όχι μόνο δεν εκδηλώνεται η προσκολλητική δράση των καντερινών, που παραμένουν αδρανείς, αλλά επιπλέον αποικοδομούνται ταχύτατα με τη δράση ειδικής πρωτεάσης. Στις τρεις πρώτες υποπεριοχές του Ν-άκρου της καντερίνης υπάρχει επίσης και το πρότυπο LDREXX-XYXL, με άγνωστη μέχρι σήμερα σημασία. Η αλληλουχία HAV (ιστιδίνη, αλανίνη, βαλίνη) ανευρίσκεται σε όλες τις εξωκυτταρικές υποπεριοχές του μορίου και σχετίζεται με τη δεσμευτική εξειδίκευση και τις ομοφιλικές αλληλεπιδράσεις των καντερινών.[104] Η παρουσία της αλληλουχίας HAV στο EC1 είναι σημαντικότατη, όπως αποδείχθηκε με χιμαιρικές μορφές καντερινών. Πεπτίδια που περιείχαν την αλληλουχία HAV ανέστειλαν την προσκόλληση που γίνεται με τις καντερίνες.

Η βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή του μορίου επηρεάζει την ικανότητα των καντερινών να δημιουργούν συμφυτικού τύπου κυτταρικές διασυνδέσεις. Αυτό συμβαίνει γιατί η ενδοκυτταρική αυτή περιοχή της καντερίνης συνδέεται με την ακτίνη του κυτταροσκελετού με τη μεσολάβηση των κατενινών (α, β, γ) και του p120 μορίου, που θεωρείται μια νέα κατενίνη.[101] Μερικές από τις πιο πρόσφατες καντερίνες είναι εντελώς διαφορετικές στη δομή τους συγκρινόμενες με τις κλασικές καντερίνες και εμφανίζουν μερικές ιδιαιτερότητες. Τέτοιες καντερίνες είναι η Μ-καντερίνη, η καντερίνη 5, η Κ-καντερίνη και η ΟΒ-καντερίνη, οι οποίες είναι περικεκομμένες ή παρουσιάζουν άλλα δομικά πρότυπα. Πάντως, όλες οι καντερίνες, όλων των τύπων, απαιτούν την παρουσία ιόντων ασβεστίου για να εκδηλώσουν τις ομοφιλικές κυττάρου προς κύτταρο αλληλεπιδράσεις τους.

Ο μορφογενετικός ρόλος των καντερινών στους πολυκύτταρους οργανισμούς καθορίζεται επακριβώς με βάση την ποσοτική, την ποιοτική, την ιστική και τη χρονική έκκρισή τους.[105,106] Στη διαδικασία σχηματισμού του νευρικού σωλήνα, για παράδειγμα, το εξώδερμα, από το οποίο προέρχεται ο νευρικός σωλήνας, αρχίζει να παράγει Ε-καντερίνη. Όταν το εξώδερμα, με την παρακίνηση του υποκείμενου μεσοδέρματος, εκκολπωθεί για να σχηματίσει το νευρικό σωλήνα, τότε η παραγωγή Ε-καντερίνης σε αυτό το τμήμα του ιστού αντικαθίσταται βαθμιαία με την έκκριση Ν-καντερίνης. Το υπερκείμενο εξώδερμα συνεχίζει την παραγωγή Ε-καντερίνης. Τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, που εξορμώνται από τη νευρική πτυχή του εξωδέρματος, αρχικά παράγουν καντερίνη-6. Όταν αρχίζουν να μεταναστεύουν, ένα μέρος από αυτά μεταβάλλει την έκκρισή του και εκφράζεται με έκκριση καντερίνης-7. Στη συνέχεια, καθώς τα κύτταρα αυτά συσσωρεύονται για να σχηματίσουν τα περιφερικά παράγωγά τους, διαφοροποιούνται και πάλι σε ό,τι αφορά στην έκκρισή τους και παράγουν άλλες καντερίνες, όπως π.χ. Ν-καντερίνη ή καντερίνη 11. Παρόμοιες μεταβολές και εναλλαγές έκφρασης καντερίνης παρατηρήθηκαν και σε άλλα όργανα (οφθαλμός, επιδερμίδα κ.ά.).

Οι καντερίνες, επειδή έχουν κυρίαρχη επίδραση στο διαχωρισμό και στη συσσώρευση των κυττάρων, θεωρούνται μόρια-κλειδιά στη διαδικασία της μορφογένεσης. Αυτό αποδείχθηκε με μια σειρά πειραμάτων τόσο *in vitro*

όσο και *in vivo*. Μεταλλαγμένοι τύποι καντερινών που δεν έχουν την εξωκυτταρική ή την κυτταροπλασματική περιοχή τους, οδήγησαν σε σοβαρές διαταραχές στην ανάπτυξη. Η συνδετική εξειδίκευση των καντερινών, που γίνεται με ομοφιλικού τύπου πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις, αποσπά κατά περίπτωση στα αρχικά στάδια της μορφογένεσης ένα είδος κυττάρων από έναν ετερόλογο κυτταρικό πληθυσμό. Η έννοια αυτή αποτελεί σήμερα τη μοριακή βάση της μορφογένεσης. Βέβαια, *in vivo*, η όλη αυτή διαδικασία είναι πολύ πιο σύνθετη, καθώς μερικά κύτταρα σε δεδομένο χρόνο συνήθως εκκρίνουν περισσότερους από έναν τύπους καντερίνης και έτσι η όλη διαδικασία γίνεται ακόμη πιο πολύπλοκη. Οι καντερίνες δεν δρουν ως μορφορρυθμιστικά μόρια μόνο κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης· έχουν και μετέπειτα άμεση επίδραση στη μορφολογία, στην αρχιτεκτονική και στη φυσιολογική γενικά λειτουργία των κυττάρων. Έτσι, οι ινοβλάστες, παραδείγματος χάρη, όχι μόνον αποκτούν προσκολλητικές ιδιότητες, αλλά μεταβάλλουν και τη μορφολογία τους όταν διεμβολιστούν με συμπληρωματικό DNA καντερίνης. Προφανώς, η Ε-καντερίνη προκαλεί πόλωση της κυτταρικής επιφάνειας, επιφέροντας επανακατανομές σε ένζυμα της μεμβράνης, όπως στις ATPάσες Na^+/K^+ ή σε στοιχεία του σκελετού της μεμβράνης, όπως η φοντρίνη (fodrin). Μελέτες *in vivo* και *in vitro* έχουν δείξει ότι το σύμπλοκο Ε-καντερίνης/κατενινών συνδεέται άμεσα με τις πρωτεΐνες ακτίνη και μυοσίνη του κυτταροσκελετού, συμμετέχοντας έτσι στη σταθερότητα και στην πολικότητα των επιθηλιακών κυττάρων. Έχει ακόμη αποδειχθεί ότι τόσο η β- όσο και η γ-κατενίνη συνδέονται με την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη φασίνη και σχηματίζουν τα ινίδια και τις προσεκβολές (φιλοπόδια), που είναι απαραίτητα συστατικά για την κινητικότητα των κυττάρων.[107] Εκτός από τις ενδοθηλιακές διασυνδέσεις συμφυτικού τύπου, που είναι ένα σύνολο διακυτταρικών επαφών κυτταρικών μεμβρανών που δημιουργούνται καθ' υπεροχήν από τις καντερίνες, φαίνεται ότι τα μόρια αυτά είναι επιπλέον απαραίτητα και για τη δημιουργία των ενδοθηλιακών διασυνδέσεων στεγανού και χασματικού τύπου.[108,109] Έτσι, παρέμβαση με συνοδό διαταραχή της προσκολλητικής λειτουργίας των καντερινών, όπως για παράδειγμα με απομάκρυνση του εξωκυτταρικού ασβεστίου, οδηγεί σε άνοιγμα των μεσοενδοθηλιακών διακυτταρικών διασυνδέσεων στεγανού τύπου με αυξημένη συνοδό διαπερατότητα.[110] Η παρατήρηση αυτή σχετίζεται με την ειδική λειτουργία των αγγειακών τριχοειδών του εγκεφάλου που απαρτίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με όλα τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά διακίνησης ουσιών. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από τους Simionescu et al έδειξαν ότι οι μεσοκυτταρικές διασυνδέσεις παρουσιάζουν ένα διαφορετικό βαθμό περιπλοκής κατά μήκος του αγγειακού δένδρου και αυτό για να ανταποκρίνονται σε διαφορετικές λειτουργικές απαιτήσεις. Έτσι, είναι πολύ καλά οργανωμένες και σε μεγάλο αριθμό στις μεγάλες αρτηρίες και στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, όπου ο έλεγχος της διαβατότητας πρέπει να είναι αυστηρός. Αντίθετα, έχουν αρχέγονη δομή ή έχουν σχεδόν εξαφανιστεί στα μετατριχοειδικά φλεβίδια, όπου απαιτείται η εξαγγείωση των κυκλοφορούντων κυττάρων καθώς και διαφόρων συστατικών του πλάσματος.[111] Οι καντερίνες επιπλέον συμμετέχουν και στη νευρογένεση. Μαζί με άλλα μόρια της επιφάνειας του κυττάρου δρουν καθοδηγητικά και μηνυματικά, προωθώντας την επέκταση των νευραξόνων.

Η ομάδα των κατενινών αποτελείται από την α-κατενίνη, το γονίδιο της οποίας εδράζεται στο χρωμόσωμα 5q και είναι μοριακού βάρος 102 kDa, τη β-κατενίνη με γονίδιο εδραζόμενο στο χρωμόσωμα 3p, με μοριακό βάρος 92kDa, και τη γ-κατενίνη με γονίδιο εδραζόμενο στο χρωμόσωμα 17q και μοριακό βάρος 83 kDa.[96–100] Οι κατενίνες σχηματίζουν με την Ε-καντερίνη σύμπλεγμα, γνωστό ως σύμπλοκο καντερίνης-κατενινών. Αρχικά, οι κατενίνες ανακαλύφθηκαν ως στοιχεία που ανοσοκαθιζάνουν μαζί με τις καντερίνες. Περαιτέρω όμως έρευνες απέδειξαν ειδικότερα ότι οι κατενίνες αντιδρούν με τα τελευταία 72 αμινοξέα της κυτταροπλασματικής περιοχής των καντερινών. Το σύμπλοκο αυτό δεν έχει ομοιογενή κατανομή στην επιφάνεια του κυττάρου, αλλά εντοπίζεται μόνο στα σημεία επαφής μεταξύ των κυττάρων, σχηματίζοντας πολυμοριακές δομές δίκην «φερμουάρ» (διακυτταρικές διασυνδέσεις συμφυτικού και στεγανού τύπου, adherence and tight junctions).[110,111] Απώλεια της λειτουργικότητας ή και της έκφρασης οποιουδήποτε στοιχείου του συμπλόκου καντερίνης/κατενινών καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί σε ασβεστιοεξαρτώμενες αντιδράσεις προσκόλλησης, με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια της κυτταρικής πολικότητας και, τελικά, της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών. Εξάλλου, πειράματα αφαίρεσης γενετικού υλικού, καθώς και μεταλλάξεων που αφορούν στην περιοχή σύνδεσης των καντερινών με τις κατενίνες, έχουν καταδείξει σαφώς ότι η συγκεκριμένη αυτή περιοχή των καντερινών είναι απολύτως απαραίτητη για να επιτευχθεί η σύνδεση των καντερινών με τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες. Η μη έκφραση ή η αποδέσμευση των κατενινών από το σύμπλοκο οδηγεί σε φωσφορυλίωση και σε απελευθέρωση της Ε-καντερίνης.[112] Η βιολογική σημασία του συμπλόκου καντερίνης/κατενινών, καθώς και η αυτόνομη δράση του κάθε μορίου, είναι πολλαπλή και σημαντικότατη. Εμπλέκεται στη διαδικασία της εμβρυϊκής εξέλιξης και διαφοροποίησης, στην πολικότητα, στη σταθερότητα και στην κινητικότητα των κυττάρων, όπως ήδη έχει αναφερθεί, αλλά επιπλέον το σύμπλοκο εμπλέκεται και στη διαδικασία της αγωγής

του μηνύματος (signal transduction, μεταφορά σήματος, μηνυματική διαπόρευση).[112–115]

Σήμερα, είναι πλέον αποδεκτό ότι οι β- και οι γ-κατενίνες βρίσκονται και στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των επιθηλιακών κυττάρων ανεξάρτητα από τη συμμετοχή της Ε-καντερίνης. Η β-κατενίνη συνδέεται και καταστέλλει υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης, όπως είναι ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor, EGF) και το ογκογονίδιο *Erb2*.[114,115] Και οι δύο αυτοί υποδοχείς υπερεκφράζονται σε πολλές νεοπλασίες, όπως στον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Φαίνεται ότι η β- και η γ-κατενίνη ασκούν δράση κατασταλτικού γονιδίου. Επιπλέον, τα μόρια της β-κατενίνης που ασκούν κατασταλτική δράση προέρχονται από το κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα του κυττάρου, ενώ τα μόρια της β-κατενίνης που ασκούν προσκολλητική δράση προέρχονται από τη μεμβράνη του κυττάρου. Τα συστήματα αυτά ανταγωνίζονται μεταξύ τους για τη δέσμευση της β-κατενίνης, καθιστώντας την κατενίνη αυτή ρυθμιστή της εκδήλωσης ή όχι ενός νεοπλασματικού φαινότυπου.

Η α-, η β- και η γ-κατενίνη συνδέονται επίσης με το προϊόν του γονιδίου *APC* (adenomatous polyposis coli).[116,117] Το γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνο για τη φυσιολογική ανάπλαση του ενδοθηλίου του παχέος εντέρου. Μετάλλαξή του παρατηρείται στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση. Οι κατενίνες συνδέονται τόσο με το φυσιολογικό γονίδιο, όσο και με το μεταλλαγμένο. Η Ε-καντερίνη και το γονίδιο *APC* ανταγωνίζονται μεταξύ τους για τη σύνδεσή τους με τις κατενίνες. Το *APC* γονίδιο, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q, είναι υπεύθυνο για τη φυσιολογική ανάπλαση του επιθηλίου του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ υπερέκφραση του γονιδίου αυτού παρατηρείται σε οικογενή πολυποδίαση του παχέος εντέρου καθώς και σε σποραδικές επιθηλιακές νεοπλασίες του πεπτικού συστήματος (>75% σε μερικές μελέτες), της ουροδόχου κύστης και του μαστού.[118,119] Μελέτες έχουν δείξει ότι το γονίδιο *APC* ασκεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στα επίπεδα της β-κατενίνης, αναστέλλοντας τη φυσιολογική διαδικασία της προσκόλλησης των κυττάρων. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία και ερμηνεύουν το φυσιολογικό μηχανισμό ανάπλασης του επιθηλίου του παχέος εντέρου. Στη διαδικασία αυτή, το σύμπλοκο καντερίνης/κατενινών παίζει ρυθμιστικό ρόλο. Αναστολή του ελέγχου των κατενινών οδηγεί σε άναρχο πολλαπλασιασμό των κυττάρων της βασικής μεμβράνης και σε ανεξέλεγκτη μετανάστευσή τους προς τον αυλό του εντέρου. Έτσι, ερμηνεύεται εν μέρει η δημιουργία των πολυπόδων του εντέρου. Εξάλλου, σε περίπτωση τραυματισμού του εντερικού επιθηλίου, οι κατενίνες ενεργοποιούν αυτόν το μηχανισμό με σκοπό την αναγέννηση και την επούλωση του ενδοθηλίου.

Η καντερίνη εκφράζεται ισχυρά στο επιθήλιο του φυσιολογικού εντέρου, αλλά επιπλέον και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Έχει μελετηθεί η έκφραση του συμπλόκου καντερίνης/κατενινών στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn).[120] Διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκφρασής του και της δραστηριότητας της νόσου. Παρατηρήθηκε χαμηλή έκφραση της Ε-καντερίνης και της α-κατενίνης στις εξάρσεις των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, όχι όμως και της β- και της γ-κατενίνης. Γενικά, στις προκαρκινωματώδεις αλλά και στις νεοπλασματικές καταστάσεις του εντέρου η ελαττωμένη έκφραση του συμπλόκου καντερίνης/κατενινών συσχετίζεται με μικρότερη διαφοροποίηση, προχωρημένο στάδιο της νόσου, ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία και ελαττωμένη επιβίωση.[121,122]

Η κλινική σημασία των ανωτέρω παρατηρήσεων είναι πολύ σημαντική, όπως αποδείχθηκε και από τα εμπνευσμένα πειράματα των Hermiston et al, οι οποίοι από ενδοθηλιακά κύτταρα πεπτικού βλεννογόνου κατόρθωσαν να δημιουργήσουν υβριδιακούς επίμυες με διπλό γενετικό υλικό ως προς την έκφραση του συμπλόκου Ε-καντερίνης/κατενινών. Στις κρύπτες του εντέρου, στις οποίες δεν εκφραζόταν το υπό συζήτηση σύμπλοκο, αναπτύχθηκαν ιστολογικές βλάβες του τύπου της νόσου του Crohn.

In vivo μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η Ε-καντερίνη εκφράζεται πολύ νωρίς κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, ενώ έμβρυα που στερούνται του αντίστοιχου γονιδίου δεν αναπτύσσονται. Επιπλέον, έμβρυα που στερούνται του γονιδίου της β-κατενίνης πεθαίνουν ενδομητρίως. Η μη έκφραση της Ε-καντερίνης από ορισμένα εμβρυϊκά κύτταρα αποτελεί αρχικό βήμα προς τη διαφοροποίηση. Τα πρώτα κύτταρα που δεν εκφράζουν την Ε-καντερίνη, διαμορφώνουν το μεσόδερμα. Αργότερα, ορισμένα κύτταρα, αρνητικά στην έκφραση Ε-καντερίνης, ενεργοποιούν το αντίστοιχο γονίδιο και διαφοροποιούνται σε μεσεγχυματικά κύτταρα. Σε *in vitro* μελέτες, η έκτοπη έκφραση της Ε-καντερίνης από κύτταρα του αμφιβληστροειδούς οδήγησε στην απόκτηση επιθηλιακού φαινότυπου από αυτά τα κύτταρα. Είναι λοιπόν πιθανόν ότι η ενεργοποίηση ή όχι του γονιδίου της Ε-καντερίνης από κάποιο κύτταρο κατά την εμβρυϊκή ζωή καθορίζει τη διαφοροποίησή του και την ιστολογική του κατανομή.

Ένα σύνολο δημοσιεύσεων από το 1993 και εντεύθεν απέδειξε ότι η χαμηλή έκφραση της Ε-καντερίνης είναι ένα γενικό φαινόμενο που παρατηρείται σε μια ποικιλία όγκων του ανθρώπου. Εκτός από τον καρκίνο του παχέος εντέρου, η απώλεια της έκφρασης της Ε-καντερίνης έχει συσχετιστεί με μορφολογία χαμηλής διαφοροποίησης σε ένα μεγάλο αριθμό κακοηθειών, όπως τον καρκίνο του μαστού,[123] του

πνεύμονα,[102] του προστάτη,[124] της ουροδόχου κύστης,[125–128] του παγκρέατος,[128] του οισοφάγου,[130,131] του στομάχου,[133,134] της κεφαλής και του αυχένα,[134,135] του λάρυγγα[136] καθώς και του τραχήλου της μήτρας.[137]

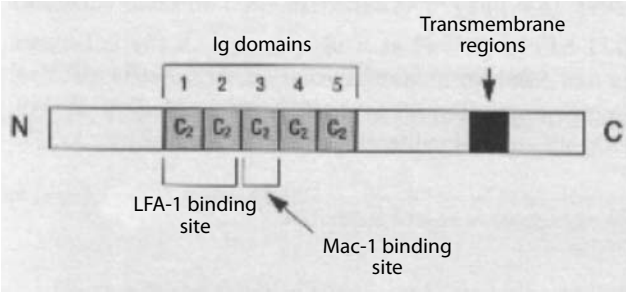
Μεταβολές στην έκφραση του συμπλέγματος Ε-καντερίνης/κατενινών ή και συνοδός αδυναμία να εντοπιστεί η καντερίνη στην παρά τη βασική μεμβράνη πλευρά του ενδοθηλιακού κυττάρου –με ταυτόχρονη ανίχνευσή του στο κορυφαίο τμήμα– έχει παρατηρηθεί σε αρκετές προκαρκινικές καταστάσεις, όπως σε αδενώματα του παχέος εντέρου, σε οισοφάγο Barrett και σε ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας. Συμπερασματικά, το σύμπλοκο καντερίνης/κατενινών έχει σημαντική θέση στη διατήρηση της ομοιοστασίας των πολυκύτταρων οργανισμών, ενώ συμμετέχει και σε πολλούς και ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η δυσμενής προγνωστική αξία της παθολογικής έκφρασης του συμπλόκου Ε-καντερίνης/κατενινών έχει τεκμηριωθεί σε πολλά νεοπλάσματα του ανθρώπου, ενώ σε *in vitro* μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η αποκατάσταση της φυσιολογικής έκφρασης του συμπλόκου οδηγεί σε βελτίωση της βιολογικής συμπεριφοράς των κυττάρων.[138,139] Με ενδιαφέρον, λοιπόν, αναμένονται οι θεραπευτικές εφαρμογές της αναστολής της έκφρασης μορίων προσκόλλησης σε διάφορες νεοπλασίες. Τα αποτελέσματα προκλινικών μελετών, που δείχνουν ελάττωση της συχνότητας αλλά και του μεγέθους των μεταστάσεων, είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

4. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΥΠΕΡΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

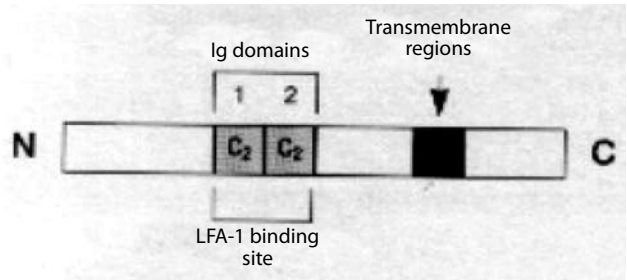
Η γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin gene superfamily, IgSF) είναι μια οικογένεια με πολλά μέλη και αποτελείται από μόρια της κυτταρικής επιφάνειας, περιλαμβάνοντας περίπου το 50% των γλυκοπρωτεϊνών της επιφάνειας των λευκοκυττάρων. Παρουσιάζουν μια δομή που χαρακτηρίζεται από επαναλήψεις περιοχών παρόμοιων με εκείνες που ανευρίσκονται στις ανοσοσφαιρίνες, με μια κοινή σειρά 70–110 αμινοξέων.[140–143] Κάθε μονάδα σταθεροποιείται με ένα δισουλφιδικό δεσμό σταυρωτά μεταξύ των δύο κλώνων. Η Ig περιοχή προσφέρεται για διάφορες λειτουργίες, όπως π.χ. δρώντας ως υποδοχέας αυξητικών παραγόντων, ως υποδοχέας για την Fc περιοχή της ανοσοσφαιρίνης και επιπλέον δρώντας ως μόριο προσκόλλησης καθώς η προσκολλητική αυτή λειτουργία φαίνεται ότι χαρακτηρίζει τα περισσότερα από τα μέλη της συγκεκριμένης υπεροικογένειας. Τα σημαντικότερα μόρια προσκόλλησης αυτής της υπεροικογένειας είναι το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1[144] (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-2[144,145] (intercellular adhesion molecule-2, ICAM-2), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-3[143] (intercellular adhesion molecule-3, ICAM-3), το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1[147] (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), το μόριο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων-1[148] (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1), η «διευθυνσιογόνος» των βλεννογόνων ουσία προσκόλλησης[149] (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1), το μόριο προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων[150] (neural cell adhesion molecule, NCAM) και το γνωστό καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο[151,152] (carcinoembryonic antigen, CEA). Στην οικογένεια αυτή περιλαμβάνονται επιπλέον και μερικά άλλα μόρια που ενέχονται στη διαδικασία της κυτταρικής αναγνώρισης, όπως τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (major histocompatability antigens, MHC), ο υποδοχέας των Τ-κυττάρων, ο υποδοχέας του εκ των αιμοπεταλίων ορμώμενου παράγοντα αύξησης (platelet derived growth factor, PDGF) και ο υποδοχέας του αιμοποιητικού παράγοντα (colony stimulating factor-1 receptor, CSF). Ειδικότερα, το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο ήταν γνωστό από το 1965, αργότερα όμως βρέθηκε ότι ανήκει στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών.[153] Στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών συγκαταλέγεται και το προϊόν του γονιδίου του απαλειφομένου σε καρκίνο του παχέος εντέρου[51,140,142,154] (deleted in colon cancer, DCC). Οι αντιδράσεις προσκόλλησης, στις οποίες μεσολαβούν τα μέλη της οικογένειας αυτής, είναι είτε ομοτυπικού χαρακτήρα αντιδράσεις (π.χ. NCAM συνδέεται με NCAM), είτε ετεροτυπικού χαρακτήρα αντιδράσεις προσκόλλησης.

Η μετανάστευση και το «κύλισμα» (rolling) των λευκοκυττάρων κατά μήκος των αγγείων, καθώς και οι στη συνέχεια ακολουθούσες διαδικασίες της αγγειακής πρόσφυσης των λευκοκυττάρων και της εξαγγείωσής τους, είναι αδύνατον να πραγματοποιηθούν αποκλειστικά και μόνο με τις σελεκτίνες, εμπλέκοντας πάντοτε μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών που έχουν προσκολλητικές ιδιότητες. Για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων, περισσότερο σημαντικά είναι τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1, ICAM-2 και VCAM-1, τα οποία λειτουργούν ως επιφανειακοί προσδέτες για τις LFA-1 –ή CD11a/CD18– και VLA-4 ιντεγκρίνες.

Το ICAM-1 –ή CD54– είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 90 kDa, με πέντε εξωκυτταρικές περιοχές προσομοιάζουσες με ανοσοσφαιρίνη. Οι εικόνες 4 και 5 παρουσιάζουν σχηματικά τη δομή των προσκολλητικών μορίων ICAM-1 και ICAM-2. Οι σημαντικότεροι προσδέτες για το ICAM-1 είναι οι β_2 ιντεγκρίνες LFA-1 και Mac-1 (CD11b/CD18), που εκφράζονται στα λευκοκύτταρα.[155] Η σύνδεση γίνεται μέσω των περιοχών 1 και 2 της ανοσο-



Εικόνα 4. Βασική δομή ICAM-1.



Εικόνα 5. Βασική δομή ICAM-2.

σφαιρίνης. Έτσι, το ICAM-1 μεσολαβεί στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων με κύτταρα που εκφράζουν ICAM-1.[155] Επίσης, το ICAM-1 συνδέεται με ινωδογόνο, υαλουρονικό οξύ, ρινοϊούς, ερυθροκύτταρα επιμολυσμένα με το πλασμώδιο falciparum καθώς και με το CD43 (σιαλοφορίνη). Το ICAM-1 είτε ανιχνεύεται ανοστοϊστοχημικά ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη, είτε ανευρίσκεται σε διαλυτή μορφή στον ορό του αίματος.[155] Εκφράζεται στα ενδοθηλιακά και στα επιθηλιακά κύτταρα, στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα ηωσινόφιλα, στα κερατινοκύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα, στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, στα ηπατοκύτταρα και στους ινοβλάστες. Απορρύθμιση της έκφρασης του μορίου προς υψηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα πραγματοποιείται από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, tumor necrosis factor-alpha, TNF-α, ιντερφερόνη-α, interferon-γ, IFN-γ και ιντερλευκίνη-1, interleukin-1, IL-1), ενώ αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, ελαττώνουν την έκφραση του προσκολλητικού αυτού μορίου.[146,155] Η πιο καλά μελετημένη λειτουργία του ICAM-1 είναι η σχετιζόμενη με την κυκλοφορία των ανοσοκυττάρων. Στις θέσεις της φλεγμονής, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν αύξηση της έκφρασης του ICAM-1 στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και ενεργοποίηση των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών LFA-1 και Mac-1. Αυτό οδηγεί σε προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο περιοχικό ενδοθήλιο, που είναι ένα απαραίτητο βήμα για τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στη θέση της φλεγμονής. Ο κυτταρικός τύπος του ICAM-1 είναι σταθερά συνδεδεμένος με την κυτταρική μεμβράνη. Υφίσταται όμως και ο διαλυτός τύπος του ICAM-1 (soluble, sICAM-1), ο οποίος μπορεί να προσδιοριστεί στον ορό του αίματος με ειδική ενζυμική ανοσοδραστική δοκιμασία, ELISA (enzyme-linked immunospecific assay). Διαλυτές μορφές του ICAM-1 έχουν αναφερθεί στον ορό του αίματος, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο βρογχοπνευμονικό έκπλυμα. Η διαλυτή μορφή του ICAM-1 προέρχεται από πρωτεολυτική περικοπή προδρόμου μορίου ICAM-1. Γενικά, αυξημένα επίπεδα ορού του διαλυτού ICAM-1 συσχετίζονται με διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις που προκαλούνται από βακτήρια, ιούς και αυτοάνοσες καταστάσεις, καθώς και με ορισμένα νεοπλάσματα. Ακόμη, μεταβολές του ICAM-1 έχουν ανευρεθεί σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας του ενήλικα (adult respiratory distress syndrome, ARDS). Τα κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά στην περίπτωση του ARDS αναστέλλουν την έκκριση του ICAM-1 καθώς και του μορίου προσκόλλησης ELAM-1[156] (endothelial leukocyte adhesion molecule-1). Οι Chyczevski et al και Nakae et al, το 1995 και 1996, αντίστοιχα, έδειξαν ότι η διαλυτή μορφή του ICAM-1 παρουσιάζει διακυμάνσεις συσχετιζόμενες με τα επίπεδα μερικών ενδοτοξινών, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και μερικών κυτταροκινών σε περιπτώσεις σηψαιμίας.[157,158] Σε σπειραματοπάθειες ανευρέθηκαν επίσης αυξημένα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης ICAM και VCAM. Ο Hess το 1994 έδειξε ότι το ICAM είναι απαραίτητο για τη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων στον εγκέφαλο, εμπλεκόμενο έτσι σε περιπτώσεις εγκεφαλιτίδων και άλλων ανοσολογικής φύσης διαταραχών του νευρικού συστήματος. Αυξημένα επίπεδα ICAM-1 έχουν βρεθεί επίσης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Το ICAM-2 έχει μοριακό βάρος 55 kDa και ευρίσκεται κυρίως σε υψηλά επίπεδα σε ενδοθηλιακά κύτταρα εν ηρεμία, εκκρίνεται όμως και από τα περισσότερα είδη λευκοκυττάρων.[144,145] Η έκφρασή του δεν πυροδοτείται από την ενεργοποίηση κυτταροκινών. Αυτά τα χαρακτηριστικά κατανομής και έκφρασης του ICAM-2 είναι αντίθετα από τα αντίστοιχα του ICAM-1, καθώς αυτό ανευρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στα λευκοκύτταρα, στα επιθηλιακά και στα εν ηρεμία ευρισκόμενα κύτταρα, ενώ η έκφρασή του διεγείρεται από την IFN-γ, τον TNF-α, την IL-1 και την LPS (λιποπολυσακχαρίδη).[144,145]

Το ICAM-3 (CD50) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 120 kDa, και είναι προσδέτης των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών LFA-1 –CD11a/CD18, $\alpha_L\beta_2$– και $\alpha_d\beta_2$. Το ICAM-3 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα από μη κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, όπως από μονοπύρηνα, λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα, καθώς και από αντιγονοπαρουσιαστι-

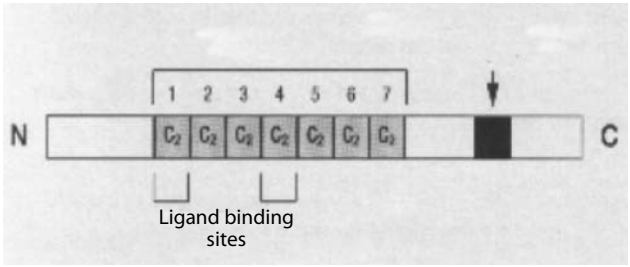
κά κύτταρα, εμφανίζοντας ένα διακριτό τύπο έκφρασης συγκριτικά με τα μόρια ICAM-1 και ICAM-2.[146] Στα εν ηρεμία Τ-κύτταρα, το ICAM-3 είναι ο κύριος προσδέτης για την LFA-1. Το ICAM-3 μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της ανοσιακής απόκρισης, της κυτταρικής προσκόλλησης και της μεταβίβασης του σήματος, καθώς προκαλεί αυξημένη προσκόλληση μέσω των οδών των β_1 και β_2 ιντεγκρινών.[146,159] Φαίνεται ότι το ICAM-3 συσχετίζεται με λεμφώματα και μυελώματα, καθώς το αγγειακό ενδοθήλιο στις καταστάσεις αυτές εκκρίνει αυξημένα ποσά ICAM-3.[160,161] Διαλυτές μορφές του ICAM-3 ανευρίσκονται στο πλάσμα ως αποτέλεσμα πρωτεολυτικής αποκοπής από την κυτταρική επιφάνεια.[160,161] Η εικόνα 6 παρουσιάζει σχηματικά τη δομή του ICAM-3.

Γενικά, τα ICAM μόρια, αποτελώντας προσδέτη ορισμένων ιντεγκρινών, μεσολαβούν σε ετεροτυπικού χαρακτήρα αντιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell adhesion molecules, CAMs).

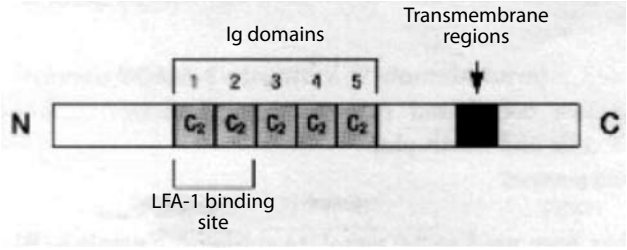
Το VCAM-1 (CD106) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 90 kDa, που εκφράζεται στην επιφάνεια ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων και σε μια ποικιλία άλλου τύπου κυττάρων, περιλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων, των μακροφάγων, των ιστών και των ινοβλαστών του μυελού των οστών.[147] Το VCAM δεν ανευρίσκεται στα εν ηρεμία ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά μπορεί να απορρυθμιστεί προς τα άνω από μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως είναι η IL-1, η IL-4, ο TNF-α και η IFN-γ.[162] Το VCAM-1 είναι προσδέτης των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) σε πολλά κύτταρα, περιλαμβανομένων των ηωσινοφίλων και των $\alpha_4\beta_7$ ιντεγκρινών στα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα της περιφέρειας.[163] Υπάρχουν δύο διακριτοί τύποι VCAM-1: ο ένας αποτελείται από έξι περιοχές ανοσοσφαιρίνης και ο άλλος από επτά.[164] Το VCAM-1 ανιχνεύεται στον ορό του αίματος, προφανώς ως αποτέλεσμα πρωτεολυτικής αποκοπής από την κυτταρική επιφάνεια, με ανοσοενζυμικές ανοσολογικές δοκιμασίες (ELISA).[155] Η εικόνα 7 δείχνει σχηματικά τη δομή του VCAM-1.

Το PECAM-1 (CD31), γνωστό και ως endoCAM, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 120 kDa, που εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των διακυτταρικών διασυνδέσεων και από τους υποπληθυσμούς των Τ-κυττάρων.[148,165] Σε μικρότερες ποσότητες παράγεται από τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα.[148,165] Εκφράζεται επίσης από μια ευρεία ποικιλία μυελοειδών και λεμφοειδών καρκινικών σειρών. Ισότυποι του μορίου υφίστανται. Συνδέεται με ομοτυπικό χαρακτήρα με τον εαυτό του[166] και ετεροτυπικά με την ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$.[167] Το PECAM είναι απαραίτητο για τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου των αγγείων στις διακυτταρικές διασυνδέσεις.[148] Εμπλέκεται στις αλληλεπιδράσεις των $CD8^+$ Τ-κυττάρων με στοιχεία των διακυτταρικών διασυνδέσεων, εφόσον διεγείρει τη μέσω ιντεγκρινών προσκόλληση.[162] Ανευρίσκεται σε διαλυτή μορφή στο πλάσμα και η παρουσία αυτού του κυκλοφορούντος ισοτύπου του PECAM θεωρείται ότι ρυθμίζει τη διαενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων.[167] Εσχάτως, αποδείχθηκε ότι το PECAM μόριο προσκόλλησης είναι πολύ ευαίσθητος δείκτης της νεοαγγείωσης που παρατηρείται στις περιπτώσεις νεοπλασμάτων, εμπλεκόμενο έτσι στη διαδικασία της μετάστασης με αιματογενή και λεμφογενή διασπορά.[168] Η εικόνα 8 παρουσιάζει σχηματικά τη δομή του PECAM.

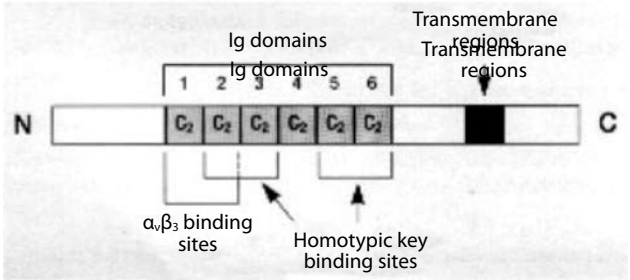
Το MAdCAM-1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 58 kDa, που βρίσκεται στο ενδοθήλιο ορισμένων αγγείων και εμπλέκεται στην εγκατοίκηση των λεμφοκυττάρων σε ειδικούς ιστούς, όπως στους λεμφαδένες και στο λεμφοειδή ιστό που εξορμάται από τους βλεννογόνους.[149] Το μόριο αυτό συγκροτείται από δύο αμινοτελικές Ig περιοχές, εμφα-



Εικόνα 7. Βασική δομή VCAM-1.



Εικόνα 6. Βασική δομή ICAM-3.



Εικόνα 8. Βασική δομή PECAM.

νίζει ισχυρή ομολογία με τα μόρια ICAM-1 και VCAM-1, που ακολουθούνται από μια περιοχή που μοιάζει με τη μουκίνη και τελειώνει με μια περιοχή προσομοιάζουσα με την IgA. Υποδοχείς για το MAdCAM-1 είναι η ιντεγκρίνη $\alpha_4\beta_7$ και η L-σελεκτίνη της επιφάνειας των λευκοκυττάρων.[149]

Το μόριο προσκόλλησης νευρικών κυττάρων NCAM εκκρίνεται από μεγάλη ποικιλία τύπων κυττάρων, κυρίως νευρικής και μεσεγχυματικής προέλευσης.[169] Η παρατήρηση ότι η έκφραση NCAM είναι περιορισμένη σε μεταναστεύοντα κύτταρα έδωσε την εντύπωση, αρχικά, ότι το μόριο αυτό εμπλέκεται στην κακοήθεια. Πραγματικά, οι Aoki et al έδειξαν ότι η απώλεια έκκρισης NCAM σε κυτταρικές σειρές ινοβλαστών ποντικών σχετίζεται με απώλεια έκκρισης της εξ επαφής αναστολής της αύξησης μετά από ιογενή μετασχηματισμό, προσφέροντας έτσι ένα δυναμικό μηχανισμό για την εμπλοκή του NCAM στην ανάπτυξη των όγκων.[150] Πάντως, ανοσοϊστοχημικές μελέτες στην έκκριση του NCAM σε μια ποικιλία ανθρώπινων όγκων δεν έχουν μέχρι σήμερα υποστηρίξει αυτή την υπόθεση. Πράγματι, το NCAM είναι παρόν σε ποικίλο αριθμό νευρικών, νευροενδοκρινικών και μεσεγχυματικών εν γένει όγκων, οι οποίοι θα αναμενόταν να παρουσιάζουν χαμηλή ή πλήρη απώλεια έκφρασης NCAM. Τέτοιοι όγκοι είναι ο όγκος του Wilm, τα αδενώματα της υπόφυσης και τα φαιοχρωμοκυτώματα, καθώς και τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα.[151,170,171] Το NCAM αποτελεί προσδέτη των μορίων προσκόλλησης $\alpha_4\beta_1$ ιντεγκρινών (VLA-4), τα οποία ανευρίσκονται στα λευκοκύτταρα.

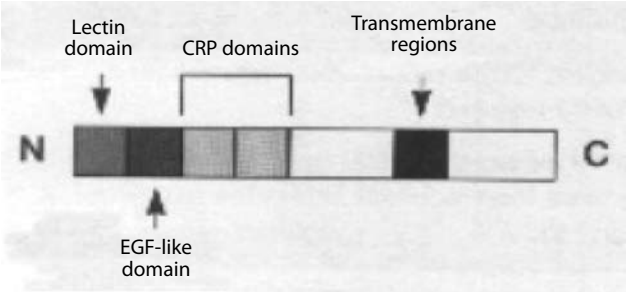
Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, CEA, ανακαλύφθηκε το 1965 ως μια 180 kDa ογκοεμβρυϊκή γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ήταν παρούσα στον ορό ασθενών με καρκίνωμα του παχέος εντέρου.[20] Έκτοτε, κλωνοποιήθηκε και αποδείχθηκε ότι είναι μέλος της οικογένειας IgSF, που μεσολαβεί στη μη εξαρτώμενη εξ ασβεστίου ομοτυπική συσσώρευση των κυτταρικών σειρών επί καρκίνου του παχέος εντέρου.[21,152] Ακόμη, μεσολαβεί στη σύνδεση κυττάρου προς θεμέλιο ουσία.[21,152] Προσθήκη του αντίστοιχου συμπληρωματικού DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικων hamster (chinese hamster ovary, CHO) αυξάνει την ομοτυπική κυτταρική συσσώρευση σε μοντέλο ανεξάρτητο της παρουσίας ιόντων ασβεστίου, επιβεβαιώνοντας έτσι το ρόλο του CEA ως υποδοχέα προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο.[172] Ωστόσο, σε κυτταρικές σειρές, διαταραχή της λειτουργίας του CEA με αντι-CEA μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναστέλλει πάντοτε την κυττάρου προς κύτταρο προσκόλληση και, επιπλέον, CEA, θετικές κυτταρικές σειρές (π.χ. LS174T) δεν επιτυγχάνουν πάντοτε προσκόλληση κυττάρου προς κύτταρο. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η κυτταρική προσκόλληση στην οποία μεσολαβεί το CEA απαιτεί τη συνύπαρξη και άλλων μορίων ή ότι εναλλακτικά το CEA μπορεί να λειτουργήσει ως ένα επιπρόσθετο μόριο που ρυθμίζει την προσκολλητική δραστηριότητα και άλλων προσκολλητικών πρωτεϊνών.[173] Δέον να σημειωθεί ότι το CEA εκκρίνεται στην πλειονότητα των κολοορθικών καρκινωμάτων, αλλά παράγεται και φυσιολογικά μέσα στις κολονικές κρύπτες και έτσι δεν είναι ακόμη γνωστό αν το CEA μπορεί να υποβοηθήσει στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του κολοορθικού καρκίνου. Το 1993, οι Jothy et al έδειξαν ότι τα καρκινικά κύτταρα σε καρκίνο του παχέος εντέρου που βρίσκονται στη διηθούσα πλευρά του όγκου και όπου ενδεχομένως απαιτείται μειωμένη κυτταρική προσκόλληση, παράγουν 2,6 φορές περισσότερο mRNA CEA σε σύγκριση με τα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται κοντά στην αυλική επιφάνεια του όγκου.[174] Οι ίδιοι αυτοί ερευνητές διατύπωσαν την άποψη ότι το CEA έχει διπλή λειτουργία, μία φορά λειτουργώντας ως προσκολλητική πρωτεΐνη και, εναλλακτικά, μία άλλη ενεργώντας ως αντιπροσκολλητική πρωτεΐνη. Το ποια από αυτές τις δύο λειτουργίες θα επικρατήσει εξαρτάται, κατά τους Jothy et al, από το εάν η πρωτεΐνη αυτή κατακρατείται από το κύτταρο ή από το αν εκκρινόμενη οδηγείται στη συνέχεια προς το εξωκυττάριο περιβάλλον.

Το *DCC* (deleted in colon cancer) είναι ένα γονίδιο κατασταλτικό του όγκου, που έχει προσδιοριστεί και κλωνοποιηθεί με βάση τις συχνά παρατηρούμενες εναλλαγές που σημειώνονται σε μια περιοχή του χρωμοσώματος 18q σε περιπτώσεις κολοορθικών καρκίνων.[154] Γενετικές εναλλαγές στο *DCC* γονίδιο βρίσκονται στο 50% των μεγάλων (>1 cm) κολοορθικών αδενωμάτων και σε ποσοστό >70% επί διηθητικών κολοορθικών καρκινωμάτων.[175] Άλλες μελέτες των τελευταίων ετών έχουν δείξει ότι η αδρανοποίηση του *DCC* γονιδίου μπορεί να συμβεί όχι μόνο στις περιπτώσεις κολοορθικού καρκίνου, αλλά επίσης και στο μαστό,[176] στον προστάτη και στην ουροδόχο κύστη,[177] στο ενδομήτριο,[178] σε παγκρεατικούς όγκους[179] και σε μερικές λευχαιμίες.[180] Η αλληλουχία στο ανθρώπινο *DCC* cDNA δείχνει ότι είναι ένα διαμεμβρανικό πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 1.447 αμινοξέα και του οποίου το εξωκυτταρικό τμήμα, με τέσσερις περιοχές δίκην ανοσοσφαιρίνης και έξι δίκην φιμπρονεκτίνης τύπου III, επιδεικνύουν έναν ισχυρά ομόλογο χαρακτήρα προς το μόριο προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων NCAM[154] (neural cell adhesion molecule).

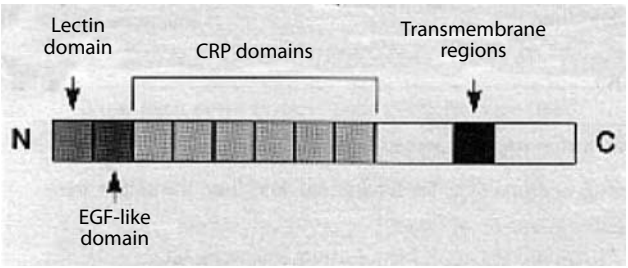
Οι Pierceall et al έδειξαν *in vitro* ότι το *DCC* λειτουργεί ως NCAM προκαλώντας διέγερση της νευριτιδικής αύξησης μέσω ειδικών ενδοκυτταρικών μηνυμάτων.[181] Να σημειωθεί εδώ ότι το NCAM δρα αυξητικά, επιδρώντας μόνο επί ενεργών υγιών νευρικών κυττάρων ή αναγεννώμενων νευρικών ινών, χωρίς να παρουσιάζει δραστικότητα σε ασθενούντα κύτταρα.[182] Ωστόσο, για να εκτιμηθεί ο ρόλος του *DCC* γονιδίου ως κατασταλτικού των όγκων γονιδίου σε επιθηλιακά κύτταρα, απαιτούνται λεπτομερέστερες μελέτες.

5. ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ

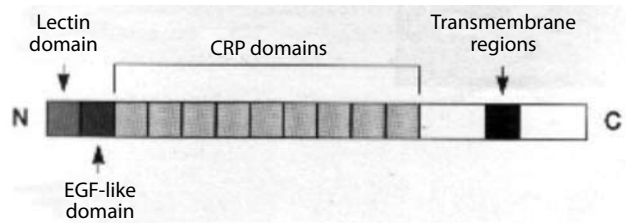
Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες με μια περιοχή πλούσια σε λεκτίνη, με έναν ποικίλοντα αριθμό επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας αμινοξέων και με μια βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή.[183,184] Οι εικόνες 9, 10 και 11 παριστάνουν σχηματικά τη δομή των τριών σημαντικότερων ειδών σελεκτινών (L-, E- και P-σελεκτίνη). Με την παρουσία ασβεστίου, η περιοχή της λεκτίνης συνδέεται με υδατάνθρακες, όπως π.χ. με το υδατανθρακούχο αντιγόνο Lewis, σε γειτνιάζοντα κύτταρα. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν σε ετεροτυπικού χαρακτήρα αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά τη διάρκεια της λεμφοκυτταρικής εγκατοίκησης και λευκοκυτταρικής εγκατάστασης.[184] Ο μεσολαβητικός τους ρόλος εκδηλώνεται κατά την αρχική προσκόλληση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα που παρακολουθεί το «κύλισμά» τους ως απάντηση σε φλεγμονώδη ή και καρκινικό μηχανισμό. Η συσσώρευση των λευκοκυττάρων στη διαδικασία της φλεγμονής ως απόκριση σε μεσολαβητές της φλεγμονής είναι αναγκαία για την αποτελεσματική άμυνα του οργανισμού σε λοίμωξη ή βλάβη. Οι σελεκτίνες αναγνωρίζουν προσδέτες που φέρουν περιοχή υδατάνθρακα, κυρίως δομές που περιέχουν το sialyl-Lewis^X (sLe^X) αντιγόνο. Αυτές οι αντιδράσεις σελεκτινών και υδατανθρακούχων αντιγόνων είναι ασταθείς και επιτρέπουν στα λευκοκύτταρα να «κυλίσουν» κατά μήκος του ενδοθηλίου των αγγείων και προς την κατεύθυνση της αιματικής ροής. Υπάρχουν τρία στενά συσχετιζόμενα μέλη της ομάδας των σελεκτινών: η L-σελεκτίνη[185] (leukocyte selectin), η E-σελεκτίνη[186] (endothelial selectin) και η P-σελεκτίνη[185] (platelet selectin). Ειδικότερα, κάθε σελεκτίνη περιέχει μια N-τελική περιοχή C-τύπου λεκτίνης, που παριστά την περιοχή αναγνώρισης των υδατανθράκων του αντιγόνου και ακολουθείται από ένα μοτίβο (πρότυπο) που μοιάζει με τον επιδερμικό παράγοντα αύξησης (epidermal growth factor, EGF), ενώ ακολουθεί ένας ποικίλος αριθμός βραχέων επαναλήψεων που μοιάζουν με εκείνες των πρωτεϊνών του συμπληρώματος.[187] Αυτά σ' ό,τι αφορά το εξωκυτταρικό μέρος της σελεκτίνης. Υπάρχει ακόμη διαμεμβρανική περιοχή καθώς και μια βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή, όπως ήδη αναφέρθηκε προηγουμένως. Μελέτες με τη χρήση χιμαιρικών μορφών σελεκτινών έχουν δείξει ότι τόσο η περιοχή της λεκτίνης όσο και η περιοχή που προσομοιάζει με τον EGF εμπλέκονται άμεσα στη διαδικασία της κυτταρικής προσκόλλησης και πιθανόν να καθορίζουν την εξειδίκευση στη σύνδεση με τον προσδέτη.[185] Έχει παρατηρηθεί μια ταυτότητα αλληλουχίας αμινοξέων στους υποδοχείς του ανθρώπου, των επίμυων και των βοοειδών. Σε αντίθεση με τα περισσότερα άλλα μόρια προσκόλλησης, ο ρόλος των σελεκτινών περιορίζεται αυστηρά στις αλληλεπιδράσεις των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο των αγγείων. Αυτός ο ρόλος κάνει τα συγκεκριμένα μόρια προσκόλλησης εξαιρετικά ελκυστικούς στόχους ως θεραπευτικούς παράγοντες που σχεδιάζεται να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία καταστάσεων, όπως οι διαταραχές ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, ο σακχαρώδης διαβήτης, η απόρριψη νεφρικού αλλομοσχεύματος, η φλεγμονή, οι αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας, η φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά και η μετάσταση στις περιπτώσεις καρκινικών όγκων.[188] Οι σελεκτίνες είναι πολύ ενδιαφέρουσες στη φυσιολογία του ανθρώπου. Στο σύνδρομο ανεπάρκειας προσκόλλησης των λευκοκυττάρων τύπου II (leukocyte adhesion deficiency II, LAD II), όπου οι προσδέτες των σελεκτινών απουσιάζουν, παρατηρείται αδυναμία συσσώρευσης των ουδετεροφίλων σε θέσεις φλεγμονής, με αποτέλεσμα την εμφάνιση λοιμώξεων που πολλές φορές μπορεί να αποβούν θανατηφόρες και



Εικόνα 9. Βασική δομή L-σελεκτίνης.



Εικόνα 10. Βασική δομή E-σελεκτίνης.



Εικόνα 11. Βασική δομή P-σελεκτίνης.

αρχίζουν ακόμη και από τη χρονική στιγμή της γέννησης με την αποκοπή του ομφάλιου λώρου.[183]

Η L-σελεκτίνη (CD62L, LECAM-1, LAM-1, gp90^{MEL-14}) έχει μοριακό βάρος 74 kDa στο λεμφοκυτταρικό της τύπο και 90 kDa στον ουδετεροφιλικό της τύπο[185] και εκφράζεται από τα λευκοκύτταρα. Η πλειονότητα των Β-κυττάρων και τα παρθενικά Τ-κύτταρα εκφράζουν την L-σελεκτίνη, ενώ μόνο ένας υποπληθυσμός των Τ-κυττάρων μνήμης και των κυττάρων «φυσικών φονέων» (natural killer cells, NK) είναι θετικός σ' ό,τι αφορά στην έκφραση L-σελεκτίνης. Μετά από τη διαφοροποίηση της μυελικής σειράς, η L-σελεκτίνη εκφράζεται από τα περισσότερα κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Οι πρώιμες μορφές των προγεννητόρων της ερυθράς σειράς εκφράζουν επίσης την L-σελεκτίνη, αν και τα ώριμα ευθροκύτταρα δεν έχουν αυτή την ικανότητα. Η L-σελεκτίνη μεσολαβεί στη σύνδεση του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου σε θέσεις φλεγμονής με τα λευκοκύτταρα, καθώς και στη δέσμευση των λεμφοκυττάρων με υποδοχείς ιντεγκρινών στους περιφερικούς λεμφαδένες κατά τη διαδικασία της λεμφοκυτταρικής εγκατοίκησης.[185] Μέσω αυτού του μηχανισμού προφανώς, τουλάχιστον εν μέρει, επιτελείται η διαδικασία της μετάστασης των καρκινικών όγκων στους λεμφαδένες. Το MAdCAM-1 μόριο, που ήδη αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, αποτελεί προσδέτη της L-σελεκτίνης.[185] Υπάρχουν όμως και άλλοι προσδέτες για την L-σελεκτίνη που εκφράζονται από ένα μεγάλο εύρος ιστών, περιλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα παρουσιάζουν αναστρέψιμη απώλεια της έκφρασης της L-σελεκτίνης μέσα σε λίγα λεπτά μετά από την κυτταρική ενεργοποίηση, που οφείλεται στην ενδοπρωτεολυτική απελευθέρωση του υποδοχέα από την κυτταρική επιφάνεια.[185] Η απώλεια της L-σελεκτίνης από την επιφάνεια των ουδετεροφίλων προλαμβάνει την εγκατάστασή τους σε φλεγμονώδεις περιοχές *in vivo*. Η διαλυτή L-σελεκτίνη είναι κατά 3 kDa μικρότερη από την επιφανειακή L-σελεκτίνη και είναι βιοδραστική.[189] Αυξημένα επίπεδα L-σελεκτίνης έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), με λευχαιμίες, αλλά και με κακοήθεις όγκους. Ελαττωμένα επίπεδα L-σελεκτίνης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS).[190]

Η Ε-σελεκτίνη –CD62E ή ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων-1, ELAM-1– έχει μοριακό βάρος 95 kDa και εκφράζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί με κυτταροκίνες.[186,191] Η έκφρασή της φθάνει στο μέγιστο σημείο 4–6 ώρες μετά από τη διέγερση με κυτταροκίνες και στη συνέχεια μειώνεται μέχρι να επανέλθει στα βασικά επίπεδα μέσα σε 24 ώρες. Η Ε-σελεκτίνη μεσολαβεί σε αντιδράσεις προσκόλλησης ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και μερικών Τ-κυττάρων μνήμης με το ενδοθήλιο των αγγείων. Για μερικούς υποπληθυσμούς των Τ-κυττάρων μπορεί να δρα ως ειδικός υποδοχέας ιστικής εγκατάστασης.[185] Έχει ανευρεθεί στο αρθρικό υγρό, σε περιπτώσεις απόρριψης καρδιακών και νεφρικών αλλομοσχευμάτων, και στα αγγεία του δέρματος σε ασθενείς με ψωρίαση και φλεγμονή του δέρματος. Ακόμη, έχει ανευρεθεί σε δερματίτιδα εξ επαφής και σε επιβραδυνομένου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας.[185] Έχουν ανευρεθεί διάφοροι προσδέτες της Ε-σελεκτίνης που εκφράζονται από τα ουδετερόφιλα του αίματος, τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, όπως είναι ο προσδέτης ESL-1[185] (E-selectin ligand-1), με μοριακό βάρος 150 kDa, και ο προσδέτης PSGL-1[185] (P-selectin glycoprotein ligand-1). Η Ε-σελεκτίνη ανευρίσκεται σε βιολογικά ενεργό μορφή στον ορό του αίματος, προφανώς ως αποτέλεσμα πρωτεολυτικής αποκοπής από την κυτταρική επιφάνεια, και σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με διάφορα φλεγμονώδη σύνδρομα.[155,188,190] Διαλυτή Ε-σελεκτίνη βρίσκεται και στο αίμα υγιών ατόμων. Σε περιπτώσεις πλευριτίδων, έχει καταδειχθεί ότι η έκφραση της Ε-σελεκτίνης στο πλευριτικό υγρό είναι σαφώς υψηλότερη σε πλευρίτιδα καλοήθους αιτιολογίας, συγκριτικά με την κακοήθη πλευρίτιδα, κάτι που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για τη διαφορική διαγνωστική των δύο καταστάσεων. Επιπλέον, όπως ήδη αναφέρθηκε, η σύνδεσή της με τις ιντεγκρίνες εμπλέκεται στους παθογενετικούς μηχανισμούς του ARDS.

Σε περιπτώσεις κακοηθειών είναι σημαντικό να τονιστεί ότι με αντισώματα κατά της Ε-σελεκτίνης αναστέλλεται η προσκόλληση που προκαλείται *in vitro* μεταξύ καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου που εκκρίνουν το αντιγόνο Lewis και ενδοθηλιακών κυττάρων που ενεργοποιήθηκαν προηγουμένως με κυτταροκίνες.[192,193] Στις κακοήθειες, ένα άλλο μόριο ενδοθηλιακής προσκόλλησης, το Lu-ECAM-1 που παράγεται στα αγγεία των πνευμόνων, μπορεί να ενοχοποιηθεί στη μεταστατική εμφύτευση καρκινωματωδών κυττάρων του κακοήθους μελανώματος στον πνεύμονα, ενώ αντισώματα κατά αυτού του μορίου μπορεί να αναστείλουν τη μεταστατική διεργασία.[6] Η εμπλοκή των σελεκτινών στη μεταστατική αυτή διαδικασία έχει συζητηθεί. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι στον καρκίνο του πνεύμονα από πλακώδη κύτταρα (squamous cell carcinoma) τα επίπεδα των σελεκτινών (Ε- και Ρ-) είναι σημαντικά αυξημένα. Αυτό όμως δεν παρατηρείται στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα.[6] Έτσι, ο προσδιορισμός των επιπέδων έκφρασης των δύο προαναφερθεισών σελεκτινών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο, πέραν των άλλων υπαρχουσών σήμερα δυνατοτήτων και μεθόδων. Παρατηρήθηκε ότι η έκφραση των δύο παραπάνω αναφερθεισών σελεκτινών

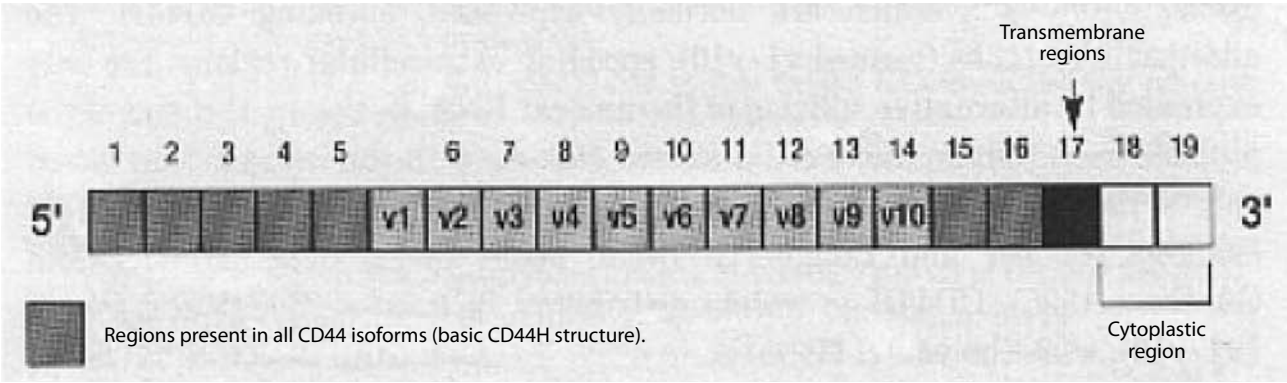
σχετίζεται με το στάδιο του καρκίνου, ενώ η Ε-σελεκτίνη συσχετίζεται επιπλέον και με την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων.[6] Επομένως, τα διαλυτά μόρια σελεκτινών θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο δείκτη για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα από πλακώδη κύτταρα.

Η Ρ-σελεκτίνη –CD62P ή GMP-140 ή PADGEM– έχει μοριακό βάρος 140 kDa και εκκρίνεται από τα σωμάτια Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς και από τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων.[185] Μεταφέρεται ταχέως στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων ως απόκριση σε μια ποικιλία φλεγμονωδών παραγόντων όπως είναι η θρομβίνη, η ισταμίνη, οι παράγοντες του συμπληρώματος, οι ελεύθερες ρίζες και οι κυτταροκίνες.[185] Η διάρκεια ζωής της Ρ-σελεκτίνης στην επιφάνεια των κυττάρων είναι βραχεία καθώς διαρκεί λίγα μόνο λεπτά, καθιστώντας την Ρ-σελεκτίνη ιδανικό υποψήφιο για τη μεσολάβηση σε πρώιμες φάσεις των αντιδράσεων λευκοκυττάρων με ενδοθηλιακά κύτταρα. Ένας προσδέτης για την Ρ-σελεκτίνη είναι η PSGL-1, που ήδη αναφέρθηκε.[185] Χρειάζεται όμως προηγουμένως να υποστεί ειδική γλυκοζυλίωση για να λειτουργήσει ως προσδέτης. Η Ρ-σελεκτίνη μεσολαβεί στην προσκόλληση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων με ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης, μεσολαβεί στη δέσμευση των ενεργοποιημένων Β-κυττάρων με έναν υποπληθυσμό των Τ-κυττάρων σε διεγερμένο ενδοθήλιο *in vitro*. Η κυκλοφορούσα στον ορό διαλυτή Ρ-σελεκτίνη, που είναι λειτουργικά ενεργός, είναι λίγο μικρότερη από την επιφανειακή Ρ-σελεκτίνη, προφανώς λόγω αποκοπής μικρού τμήματος του αρχικού μορίου.

Στο σημείο αυτό και προκειμένου περί της μεταστατικής διαδικασίας, αλλά ακόμη και σ' ό,τι αφορά στο όλο αίνιγμα της καρκινικής συμπεριφοράς, προφανώς παίζουν ρόλο μόρια προσκόλλησης των καρκινικών κυττάρων και μόρια προσκόλλησης των ιστών που τα υποδέχονται (σύμφωνα και με την αρχική θεωρία του Coman), αλλά και άλλοι παράγοντες μεταξύ των οποίων και οι καλούμενες "addressins" («διευθυνσιογόνες ουσίες» σε ελεύθερη μετάφραση), που προσδιορίζουν ρόλους στο κύκλωμα όγκος-θέση εγκατάστασης-θέση μετάστασης. Όλες οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στη διατύπωση της υπόθεσης «σπόρος και χώμα» ("seed and soil") σχετικά με τη διαδικασία της μετάστασης, ότι δηλαδή εκτός από τη διηθητική ικανότητα του όγκου απαιτείται και πρόσφορο έδαφος για την υποδοχή των καρκινικών κυττάρων, που δημιουργούν έτσι τη μεταστατική εστία.[24,194]

6. CD44

Το CD44 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που μεσολαβεί σε αντιδράσεις που πραγματοποιούνται είτε μεταξύ κυττάρων (cell-cell), είτε μεταξύ κυττάρου και στοιχείων της υποστρωματικής θεμέλιας ουσίας (cell-matrix). Είναι δηλαδή και CAM και SAM μόριο προσκόλλησης. Το CD44 συνδέεται με υαλουρονικό οξύ, που ως γνωστόν αποτελεί βασικό συστατικό της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, αλλά και με άλλες πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας.[195,196] Η εικόνα 12 παριστάνει σχηματικά τη δομή του CD44. Στον άνθρωπο, το γονίδιο της πρωτεΐνης CD44 εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p12 και αποτελείται από 21 τουλάχιστον εξόνια.[197] Το CD44 εμπλέκεται σε διεργασίες όπως η εμβρυϊκή ανάπτυξη, η μετανάστευση των κυττάρων, η αγγειογένεση, η ενεργοποίηση και ο αποικισμός των λεμφοκυττάρων, καθώς και η παρουσίαση χημικών παραγόντων και ορμονών. Επιπλέον, το ενδοκυττάριο τμήμα του CD44 εμπλέκεται στο μηχανισμό της μετάδοσης σήματος και την αλληλεπίδραση με τον κυτταροσκελετό, με σκοπό τη ρύθμιση της μετανάστευσης και της κυτταρικής διαίρεσης.



Εικόνα 12. Βασική δομή CD44.

Το CD44 εκφράζεται ευρέως σε ποικίλους τύπους κυττάρων, με ιδιαίτερη έμφαση στα λεμφοκύτταρα, στα μακροφάγα, στους ινοβλάστες, στα επιθηλιακά κύτταρα και στα κερατινοκύτταρα.[198,199] Ακόμη, έχει ανιχνευτεί και σε ορισμένους τύπους κυττάρων όπου συνήθως δεν εκφράζεται. Τέτοια κύτταρα είναι τα ερυθροκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Περιορισμένος αριθμός κυττάρων, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, οι καρδιακές ίνες και μερικά κύτταρα του δέρματος και του όρχεως, στερούνται έκφρασης CD44. Η έκφραση του CD44 στο κεντρικό νευρικό σύστημα περιορίζεται στη λευκή ουσία και, συγκεκριμένα, στα αστροκύτταρα και στα νευρογλοιακά κύτταρα.

Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 10 ισότυποι του CD44 (variant isoforms, CDv).[198,199] Ο πλέον συχνός ισότυπος, που αναφέρεται και ως «σταθερός» ή αιμοποιητικός τύπος (CD44s ή CD44H), έχει μοριακό βάρος 85kDa και εκφράζεται κυρίως στα λεμφοκύτταρα, στους ινοβλάστες, στα αιμοποιητικά κύτταρα και σε ορισμένους όγκους μεσεγχυματικής και νευροεκτοδερμικής προέλευσης. Ο τύπος αυτός κωδικοποιείται από 10 εξώνια και αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα (exons 1s-7s), ένα διαμεμβρανικό (exon 8s) και ένα κυτταροπλασματικό (exons 9s-10s).[196] Ο τύπος αυτός εμπλέκεται κυρίως στην αλληλεπίδραση κυττάρων-κυττάρων και κυττάρων-εξωκυττάριου στρώματος. Παρόμοιος τύπος ανιχνεύεται στα μακροφάγα, στους ινοβλάστες, στα ινοσαρκώματα και στα αστροκύτταρα. Το CD44, αρχικά, περιγράφηκε ως ένας υποδοχέας χρήσιμος στον αποικισμό των λεμφοκυττάρων, καθώς μεσολαβεί στην απόσπαση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων από το αίμα και στην είσοδό τους στο λεμφικό ιστό. Σε μελέτες *in vitro*, όπου επιχειρήθηκε αποικισμός επίμυων με στέλεχος του στρεπτοκόκκου της ομάδας Α, παρατηρήθηκε ότι στα πειραματόζωα που παρουσίαζαν επάρκεια έκφρασης του CD44 ο στρεπτόκοκκος συνδεόταν με τα κερατινοκύτταρα σε υψηλό ποσοστό. Αντίθετα, στους επίμυες που παρουσίαζαν έλλειψη έκφρασης του CD44, ο στρεπτόκοκκος συνδεόταν με τα κερατινοκύτταρα σε μικρότερο ποσοστό. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι το CD44 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης του αποικισμού του ρινοφάρυγγα από στελέχη του στρεπτοκόκκου της ομάδας Α, παριστάνοντας μια νέα προσέγγιση στην πρόληψη των λοιμώξεων του φάρυγγα.[198,200]

In vitro μελέτες έχουν αναδείξει ένα νέο ρόλο για το CD44 στη ρύθμιση της παραγωγής IFN-γ από τα $CD4^+$ Τ-κύτταρα –που εκφράζουν μια ενεργοποιημένη μορφή του CD44– κατά τη διάρκεια λοιμώξεων (π.χ. *Streptococcus, Toxoplasma gondii*) και καταδεικνύουν τη συμβολή του CD44 στη ρύθμιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.[201] Επίσης, έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αυξάνονται τα επίπεδα του CD44 στο αρθρικό υγρό.[202] Φαίνεται ότι συστατικά του εξωκυτταρικού υποστρώματος, όπως το υαλουρονικό οξύ, το κολλαγόνο, η ινονεκτίνη, η λαμινίνη, η οστεοποντίνη και η σεργλυκίνη, συνδέονται με το CD44.[197] Αυτό προσδίδει μεταστατική ικανότητα σε ορισμένα νεοπλάσματα. Το CD44 προσέλκυσε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών, όταν σε πειραματικές εργασίες βρέθηκε ότι η παρουσία ορισμένων ισοτύπων του μορίου παρείχε μεταστατική δυνατότητα σε μη μεταστατικά κύτταρα. Αυτό παρατηρήθηκε σε κυτταρικές σειρές αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος. Σήμερα, έχει διαπιστωθεί ότι μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των επιτόπων των ισοτύπων του CD44 αναχαιτίζουν τη μεταστατική διαδικασία καρκινικών κυττάρων. Διαταραχές στην έκφραση του CD44 ή των ισοτύπων του έχουν αναφερθεί σε διάφορα νεοπλάσματα ή κυτταρικές σειρές. Διαταραχές στην έκφραση του CD44 φαίνεται ότι επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος. Στα περισσότερα νεοπλάσματα, όπως στον καρκίνο του μαστού, του στομάχου, του παχέος εντέρου, στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και στο μη Hodgkin λέμφωμα, η υπερέκφραση του CD44 συσχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά, μεγαλύτερη μεταστατική ικανότητα και μικρότερη επιβίωση.[203–212] Υπάρχουν όμως και νεοπλάσματα όπου η απώλεια ή η μειωμένη έκφραση του CD44 συσχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά και με μικρότερη επιβίωση, όπως παρατηρείται σε καρκινώματα από πλακώδη κύτταρα της κεφαλής και του αυχένα, στα καρκινώματα του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του τραχήλου της μήτρας και στα μελανώματα.[213–218] Η ποικιλία στην έκφραση των ισοτύπων του μορίου CD44 πιθανόν να αντανακλά τη διαφορετική έκφραση των ιστών από τους οποίους προέρχονται οι διάφοροι ισότυποι. Προς το παρόν, παραμένει άγνωστο εάν οι διαταραχές της έκφρασης εμπλέκονται στην παθογένεια του καρκίνου ή αν αυτό είναι το αποτέλεσμα της πολυσταδιακής διαδικασίας της καρκινογένεσης.

CD44 έχει ανιχνευτεί και στον ορό και τα επίπεδά του γενικά αντανακλούν την ενεργότητα της νόσου, ενώ έχει ανευρεθεί και στον ορό φυσιολογικών ατόμων.[219] Η πηγή προέλευσης του διαλυτού CD44 δεν είναι γνωστή. Έχει βρεθεί ότι τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και όχι τα λεμφοκύτταρα, όταν διεγερθούν σε καλλιέργειες, αποβάλλουν τα CD44. Επίσης, η αλληλεπίδραση των λεμφοκυττάρων με τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και όχι με τους ινοβλάστες έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια μερικών επιφανειακών αντιγόνων. Επιπλέον, διαλυτό CD44 έχει ανιχνευτεί και σε καλλιέργειες κερατινοκυττάρων και καρκινικών κυττάρων. Η βιολογική σημασία του ανιχνεύσιμου CD44 στον ορό δεν είναι γνωστή. Έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με καρκίνωμα

ουροδόχου κύστης αυξάνονται τα επίπεδα του διαλυτού CD44v2 στα ούρα. Επιπρόσθετα, ασθενείς με καρκίνωμα στομάχου ή εντέρου σε προχωρημένο στάδιο εμφανίζουν επίσης αυξημένα επίπεδα CD44 στον ορό.[219]

6.1. Το CD44 στη μεταστατική διαδικασία του καρκίνου

Η μετάσταση είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας πολυσταδιακής διαδικασίας, η οποία λαμβάνει χώρα όταν κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα προσκολλώνται στη βασική μεμβράνη μέσω ειδικών επιφανειακών υποδοχέων. Ακολούθως, με την έκκριση ενζύμων που διασπούν τη βασική μεμβράνη και την ενδιάμεση εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του ξενιστή, επιτυγχάνεται μεταναστευτική ώθηση των κυττάρων διαμέσου του συνδετικού στρώματος προς τις αιμοφόρες και λεμφικές οδούς. Τα νεοπλασματικά αυτά κύτταρα, εφόσον επιβιώσουν στο εχθρικό περιβάλλον του κυκλοφορικού συστήματος, θα προσκολληθούν στα αγγεία του οργάνου-στόχου, θα διαπεράσουν τη βασική μεμβράνη των αγγείων και θα εισέλθουν στον εξωκυττάριο χώρο. Για να επιτευχθεί μετάσταση, τα νεοπλασματικά κύτταρα θα πρέπει να είναι ικανά να πολλαπλασιαστούν και να επιβιώσουν στο νέο μικροπεριβάλλον.[220,221]

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών έχει εστιαστεί στους υποκείμενους μηχανισμούς που διέπουν τη διηθητική επέκταση των όγκων. Με την πρόοδο στη μοριακή βιολογία είναι πλέον φανερό ότι η διηθητική και η μεταστατική ικανότητα του νεοπλασματικού κυττάρου δεν εξαρτάται μόνο από την αποικοδόμηση της βασικής μεμβράνης και του εξωκυττάριου στρώματος, αλλά και από την απορρύθμιση των μορίων προσκόλλησης. Έχει βρεθεί ότι υποδοχείς του μορίου κυτταρικής προσκόλλησης CD44 στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων καθορίζουν τις αλληλεπιδράσεις των κυττάρων μεταξύ τους, αλλά και την αλληλεπίδραση κυττάρων και συστατικών της θεμέλιας ουσίας.[222] Διαταραχές στην έκφραση μορίων προσκόλλησης συμβάλλουν στην απόσπαση των νεοπλασματικών κυττάρων από την αρχική τους θέση. Διαταραχές στην έκφραση του CD44 φαίνεται ότι επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά των νεοπλασμάτων, όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω. Υπερέκφραση του CD44 σε μη Hodgkin λεμφώματα φαίνεται ότι συσχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά και μικρότερη επιβίωση.[211,212] Στον καρκίνο του μαστού, η υπερέκφραση του CD44 συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση.[201,202] Στον καρκίνο του στομάχου, η έκφραση του CD44 συσχετίζεται με το βαθμό διαφοροποίησης και τις μεταστάσεις.[205,206] Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ισχυρότερη έκφραση του CD44v6 στο διάχυτο τύπο σε σύγκριση με τον εντερικό τύπο, προσδίνοντάς του μεγαλύτερη μεταστατική ικανότητα και υποστηρίζοντας τη διαφορετική βιολογική τους συμπεριφορά. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η υπερέκφραση του CD44 συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και με μεταστατική συμπεριφορά.[207,208] Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, αυξημένη έκφραση του CD44v6 σχετίζεται με χαμηλή διαφοροποίηση και μικρότερη επιβίωση. Αν και στα περισσότερα καρκινώματα υψηλά επίπεδα έκφρασης του CD44 συσχετίζονται με επιθετική συμπεριφορά, σε ορισμένους τύπους καρκινωμάτων, όπως στα καρκινώματα εκ πλακωδών επιθηλίων της περιοχής της κεφαλής και του αυχένα, βρέθηκε ότι η μειωμένη έκφραση του CD44 και των ισοτύπων CD44v9, CD44v2 συσχετίζεται με χαμηλής διαφοροποίησης όγκους και με μικρότερη επιβίωση.[213] Απώλεια ή μειωμένη έκφραση του CD44 σε καρκίνωμα του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του τραχήλου της μήτρας και σε μελανώματα συσχετίζονται με επιθετική συμπεριφορά των νεοπλασμάτων αυτών.[214,218]

Διαταραχές της έκφρασης του γονιδίου του CD44 ανιχνεύονται από τα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης και αυξάνονται όταν το νεόπλασμα έχει μεταπέσει σε διηθητικό και μεταστατικό τύπο. Οι παρατηρήσεις αυτές προκύπτουν από διάφορες μελέτες, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε προνεοπλασματικές καταστάσεις, όπως είναι οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις του ουροθηλίου, τα αδενώματα του παχέος εντέρου, καθώς επίσης και οι αρχόμενες αλλοιώσεις κακοήθους εξαλλαγής από *in situ* σε διηθητικό καρκίνωμα.[223,224] Επίσης, έχει βρεθεί ότι η έκφραση του CD44 σχετίζεται με την αυξητική δραστηριότητα του όγκου, όπως αυτή εκτιμάται από διάφορους δείκτες πολλαπλασιασμού (PCNA, Κι-67),[225] καθώς και με την έκφραση της μεταλλαγμένης p53 πρωτεΐνης.[226]

Υπάρχουν δεδομένα ότι οι μέθοδοι της έκφρασης του CD44 θα μπορούσαν να εφαρμοστούν πλέον για τη διάγνωση αρκετών παθήσεων. Οι μέθοδοι προσδιορισμού του CD44 είναι η ανοσοϊστοχημεία, με τη χρήση διαθέσιμων μονοκλωνικών αντισωμάτων για την ανίχνευση της πρωτεΐνης του CD44 και των ισοτύπων του, η τεχνική PCR για τη μελέτη του γονιδιώματος και η ανοσοενζυμική μέθοδος προσδιορισμού του CD44 στον ορό του ασθενούς. Ο συνδυασμός και των τριών μεθόδων που αναφέρθηκαν για την ανίχνευση του CD44 και των ισοτύπων παρέχει χρήσιμες πληροφορίες στον κλινικό ιατρό σ' ό,τι αφορά στη διάγνωση και στην πρόγνωση αρκετών παθήσεων. Επιπρόσθετα, η γνώση του ρόλου των ισοτύπων του CD44v στην εξέλιξη και τη μετάσταση των κακοήθων νεοπλασμάτων θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντική συμβολή στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών. Έτσι, η σύνδεση ειδικού αντισώματος στο εξώνιο 6v του CD44 θα μπορούσε να εμποδίσει τη μετάσταση κακοήθων κυττάρων στους πνεύμονες. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για την

πλήρη διαλεύκανση του πολλαπλού ρόλου της οικογένειας των γλυκοπρωτεϊνών του CD44 και κατά συνέπεια για τις κλινικές εφαρμογές του.

Συμπερασματικά, ο ρόλος του μορίου CD44 και των διαφόρων ισοτύπων του, τόσο σε κακοήθειες όσο και σε διάφορες άλλες παθολογικές καταστάσεις, χρήζει ριζικού επαναπροσδιορισμού και επανελέγχου.

7. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

7.1. Γενικότητες – Πού είμαστε σήμερα;

Στις ημέρες μας υπάρχει η δυνατότητα πλήρους μελέτης μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Οι δυνατότητες προκαθορισμένων γενετικών παραλλαγών και παρεμβάσεων στη δομή των κυττάρων, μαζί με τις υφιστάμενες δυνατότητες παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων που εκλεκτικά κατευθύνονται εναντίον ορισμένων μορίων προσκόλλησης, κατέστησαν εφικτή την προσέγγιση στα βιοχημικά, φυσιολογικά, βιολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης.

Στην πλειονότητα των ανθρώπινων όγκων έχουν προσδιοριστεί σήμερα μεταβολές σε ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά αρκετών μορίων που λειτουργούν ως υποδοχείς προσκόλλησης. Ο προσδιορισμός αυτός έγινε με τη χρήση πειραματικών συστημάτων *in vitro* και με ανοσοεντοπίζουσες μελέτες *in vivo*. Σήμερα, είναι πλέον προφανές ότι βασικές συνιστώσες της κακοήθειας, όπως ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, η αποδιοργάνωση της κυτταρικής και μορφολογικής διαφοροποίησης, η διήθηση και ο αποικισμός των καρκινικών κυττάρων σε όργανα μακριά από την πρωτοπαθή εστία, μπορούν να ερμηνευτούν τουλάχιστον μερικώς με τις αλλαγές που παρατηρούνται στις προσκολλητικές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων. Έτσι, μια ελάττωση στην προσκολλητική δυνατότητα ενός κυττάρου προς στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας μπορεί να επιτρέψει στα νεοπλασματικά κύτταρα να διαφύγουν από τον έλεγχο που φυσιολογικά ασκείται από το εξωκυτταρικό περιβάλλον τους και, κατά συνέπεια, να γίνουν περισσότερο ευκίνητα, αποκτώντας έτσι έναν πιο διηθητικό φαινότυπο.

Από πλευράς φυσιολογίας, είναι γνωστό ότι οι διακυτταρικές διασυνδέσεις στον επιθηλιακό ιστό παρουσιάζουν μια δυναμική οργάνωση και αναδιοργάνωση, που τους δίνει τη δυνατότητα άλλοτε να επιτρέπουν τη δίοδο ορισμένων συστατικών του πλάσματος και άλλοτε όχι. Βασικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη δομή των διακυτταρικών διασυνδέσεων, μεταξύ άλλων (π.χ. κονεξίνες, οκλουτίνη Z0-1, Z0-2, rab 13 κ.ά.), είναι και μερικά μόρια προσκόλλησης. Άρα, μεταβολές ποιοτικού ή ποσοτικού χαρακτήρα σε αυτά τα μόρια έχουν άμεσο αντίκτυπο στη δομή και την αρχιτεκτονική του επιθηλίου, διαταραχή που σαφώς χαρακτηρίζει την καρκινική διαδικασία. Η απώλεια ελέγχου της ικανότητας δημιουργίας και διατήρησης φυσιολογικών διακυτταρικών δεσμών είναι στοιχείο απαραίτητο προκειμένου ένα καρκινικό κύτταρο να προσβάλλει έναν ιστό είτε διηθώντας τον αρχικά, είτε προσβάλλοντάς τον κατά τη μεταστατική διαδικασία. Σήμερα, έχει αποδειχθεί ότι οι υποδοχείς προσκόλλησης και οι σχετιζόμενες με αυτούς πρωτεΐνες-προσδέτες του κυτταροσκελετού συμμετέχουν στη διαδικασία της αγωγής του σήματος (signal transduction) μεταφέροντας διεγερτικά ή και ανασταλτικά μηνύματα της αύξησης. Άρα, και εδώ, ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των μορίων προσκόλλησης μπορεί να συμβάλλουν στην ανεξέλεγκτη υπερπλασία των νεοπλασματικών κυττάρων. Σε ποικιλία όγκων του ανθρώπου είναι διαπιστωμένη μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της ικανότητας ανάπτυξής τους και της μορφολογικής τους διαφοροποίησης. Ελπίζεται ότι η αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας των μορίων προσκόλλησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε φαινότυπους με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Πράγματι, εναλλαγές έκφρασης ορισμένων μορίων προσκόλλησης, όπως αυτές προέκυψαν είτε μετά από δέσμευση των μορίων αυτών με μονοκλωνικά αντισώματα, είτε μετά από γενετικούς χειρισμούς παρέμβασης με συμπληρωματικό DNA ή antisense DNA, οδήγησαν σε δραματικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στη διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων. Άλλοι ερευνητές έχουν δείξει ότι η διηθητική και η μεταστατική δυνατότητα νεοπλασματικών κυττάρων μειώνεται όταν οι όγκοι των κυττάρων αυτών υπόκεινται σε θεραπεία.

Φυσικά, τέτοια ευρήματα δίνουν μια άλλη διάσταση και προοπτική στην καταρρακτοειδή μεταστατική διαδικασία που τελικά ενδέχεται να έχουν άμεσο αντίκτυπο στο προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων από καρκίνο. Όμως, και παρόλα αυτά, φαίνεται ότι η μεταστατική διαδικασία είναι πολύ πιο σύνθετη διαδικασία, καθώς και πολλοί άλλοι τροποποιητές της βιολογικής απόκρισης παρεμβαίνουν σε αυτή, όπως π.χ. είναι οι διαλυτοί παράγοντες αύξησης (growth factors), οι κυτταροκίνες και διάφοροι άλλοι μεσολαβητές, που σαφώς εμφανίζουν προσθετικά και ένα βαθμό αλληλεπίδρασης με τα μόρια προσκόλλησης.

7.2. Γενικά συμπεράσματα και προοπτικές

Κλινικά, τα μόρια προσκόλλησης ενδέχεται να αποτελούν εκλεκτικούς δείκτες ορισμένων νεοπλασιών. Αυτό μπορεί να συνεισφέρει στην έγκαιρη διάγνωση και στην πρόγνωση διαφόρων καρκινικών εξεργασιών, δεδομένου ότι σε μερικές περιπτώσεις υποστροφές των όγκων απαιτούν νέα θερα-

πευτική αντιμετώπιση (π.χ. σε όγκους κεφαλής και αυχένα). Σε άλλες περιπτώσεις, για παράδειγμα ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου, μήτρας και οισοφάγος Barrett, η χρήση μεθόδου διαλογής με επιθηλιακή Ε-καντερίνη μπορεί πολύ έγκαιρα να αποκαλύψει την καρκινική μεταστροφή αυτών των προκαρκινικών καταστάσεων. Επιπλέον, ο εντοπισμός μορίων προσκόλλησης ή των νεοπλασματικών ισοτύπων τους στην επιφάνεια των κυττάρων μπορεί να διευκολύνει τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, που συνεζευγμένα με φάρμακα ή ραδιοϊσότοπα θα μπορούν να οδηγηθούν εκλεκτικά, αξιοποιώντας διαγνωστικούς, προγνωστικούς και θεραπευτικούς στόχους. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στους κλινικούς γιατρούς έχουν προκαλέσει παρατηρήσεις ότι πρωτεϊνικά ομόλογα ιντεγκρινών που περιέχουν την αλληλουχία αμινοξέων RGD μπορεί να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά σε νεοπλασματικές εξεργασίες. Πράγματι, η χορήγηση τέτοιων πεπτιδίων σε ποντικούς με μελάνωμα ελαττώνει τις πνευμονικές μεταστάσεις.

Περαιτέρω μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τα θετικά αυτά αποτελέσματα και κλινικές μελέτες αναμένεται να αρχίσουν σύντομα. Η κλωνοποίηση το 1992 ενός γονιδίου στο χρωμόσωμα 16q που ρυθμίζει την κυτταρική προσκόλληση (cell adhesion regulator, CAR) αποτέλεσε το πρώτο μεγάλο και σημαντικό βήμα στην κατανόηση των πολύπλοκων σχέσεων που διέπουν τα κύτταρα με το περιβάλλον τους.

Με την αυξανόμενη πρόοδο στη μοριακή βιολογία, καθίσταται δυνατή η μελέτη γενετικών και βιοχημικών διαταραχών σε κακοήθη κύτταρα και, κατά συνέπεια, ο καθορισμός νέων βιολογικών δεικτών διάγνωσης και πρόγνωσης του καρκίνου. Η αξιοσημείωτη συμβολή της τεχνικής της PCR παρέχει τη δυνατότητα αξιολόγησης δομικών και λειτουργικών γενετικών ανωμαλιών, ακόμη και σε μικρά δείγματα κυτταρολογικού υλικού, όπως σε βιοψίες διά λεπτής βελόνης από μαστό ή από ούρα ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστης ή επιχρίσματα από καρκίνωμα παχέος εντέρου. Η γνώση των δομικών ανωμαλιών των γονιδίων που σχετίζονται με ογκογένεση παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για τον καθορισμό ομάδων υψηλού κινδύνου με κληρονομική ή περιβαλλοντική προδιάθεση για ανάπτυξη καρκινώματος. Επιπρόσθετα, η παρουσία ογκογόνων γονιδίων που σχετίζονται με καρκίνο παρέχει τη δυνατότητα όχι μόνο πρόληψης αλλά και θεραπευτικής αντιμετώπισης ενός κακοήθους νεοπλάσματος.

Ίσως –ευκταίον– στο άμεσο προσεχές μέλλον να μπορέσει η ιατρική επιστήμη να απαντήσει στο ερώτημα του Paget και να διαλευκάνει λεπτομερειακά την αδρή θεωρία του Coman.

ABSTRACT

Adhesion molecules; novel tools in the cancer jigsaw

K.A. CHARALABOPOULOS

Department of Physiology, Clinical Unit, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(Suppl 2):7–35

In the present study the topic of adhesion molecules regarding their involvement in the whole carcinogenetic process is discussed in detail. Until now, more than a hundred adhesion molecules have been fully identified, and their role so in normal as in various pathologies, including cancer, is under continuous investigation. Adhesion molecules are involved so in the initial invasive carcinogenetic process, as in the metastatic foci creation. The role of some members of integrins, cadherins, immunoglobulin gene superfamily, selectins and CD44 that comprise adhesion molecules is discussed. Their role in diagnosis, prognosis, and possibly in treatment, is also referred.

Key words: Adhesion molecules, Cancer, Integrins, Cadherins, Immunoglobulin gene superfamily, Selectins, CD44

Βιβλιογραφία

1. EIDELMAN GM, CROSSIN KL. Cell adhesion molecules: Implications for a molecular histology. *Annu Rev Biochem* 1991, 60:155–190
2. CHARALABOPOULOS K, PIGNATELLI M. Adhesion molecule and cancer. *Arch Hell Med* 2001, 18:16–19
3. CHARALABOPOULOS K, BINOLIS J, KARKABOUNAS S. Adhesion of molecules in carcinogenesis. *Exp Oncol* 2002, 24:249–257
4. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Πρόσφατα δεδομένα αξιοποίησης των μορίων προσκόλλησης στις νεοπλασίες. *Ελληνική Ιατρική* 1999, 65:241–245
5. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Δομή και λειτουργία των καντερινών. Ο ρόλος τους στην καρκινογένεση και άλλες παθολογικές

καταστάσεις. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1999, 16:127–135
6. CHARALABOPOULOS K, PAPALIMNEOU V, CHARALABOPOULOS A. Adhesion molecules in lung cancer. *Exp Oncol* 2003, 25:16–21
7. CHARALABOPOULOS K, KARACHALIOS G. Adhesion molecules and lung disease. *Pneumon* 2000, 13:50–56
8. DESPLACES A, POUPON MF. The metastic process. *Bull Cancer* 1994, 81:751–754
9. SAIKI I. Inhibition of tumor cell adhesion and metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993, 20:363–372
10. DEJANNA E, BREVIARIO F, CAVEDA L. Leukocyte endothelial cell adhesive receptors. *Clin Exp Rheumatol* 1994, 10:525–528
11. LAMPUGNANI MG, CAVEDA L, BREVIARIO F, DEL MASCHIO A, DEJANA E. Endothelial cell to cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. *Baillieres Clin Haematol* 1993, 6:539–558
12. MORIGI M, ZOJA C, FIGLIUZZI M, FOPPOLO M, MICHELETTI G, BONTEMPELLI M, SARRONI M ET AL. Fluid shear stress modulates surface expression of adhesion molecules by endothelial cells. *Blood* 1995, 85:1696–1703
13. STEFANOVIC J. Inflammation, immunity and surgery. *Bratisl Lek Listy* 1995, 96:245–249
14. WU KK, THIAGARAJAN P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med* 1996, 47:315–331
15. HAWIGER J. Macromolecules that link platelets following vessel wall injury. *Ann NY Acad Sci* 1987, 509:131–141
16. ALBEDA SM, BUCK CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* 1990, 4:2868–2880
17. ROUGON G, DURBEC P, FIGARELLA-BRANGER D. Adhesion molecules in cancer. *Cancer J* 1992, 5:137–141
18. PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889, i:571–573
19. COMAN DR. Decreased mutual adhesiveness, property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 1944, 4:625–629
20. GOLD P, FREEDMAN SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965, 121:439–443
21. PAXTON RJ, MOOSER G, PANDLE H. Sequence analysis of carcinoembryonic antigen: Identification of glycosylation sites and homology with the immunoglobulin superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84:920–924
22. PIGNATELLI M, LIU D, NIGAM AK, GAGHIARDI G, LALANI EN, STAMP GWH. Adhesion molecules in neoplasia: An overview. In: Epenetos AA, Rignatelli M (eds) *Cell adhesion in cancer and inflammation*. Harwood Academic Publishers SA, Yverdon, Switzerland, 1995:1
23. ALBELDA SM. Biology of disease: Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumour progression and metastasis. *Lab Invest* 1993, 68:4–11
24. LIOTTA LA, STETLER-STEVENSON WG. Tumour invasion and metastasis: An imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res* 1991, 51:5054s–5059s
25. AZNAVORIAN S, STRACKE ML, KRUTZCH H, SCHIFFMAN E, LIOTTA LA. Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumour cells. *J Cell Biol* 1990, 110:1427–1438
26. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας με αντιπροσκολλητική δράση. *Ιατρική* 1998, 74:151–154
27. RUOSLAHTI E, GIANCOTTI PG. Integrins and tumour cell dissemination. *Cancer Cell* 1989, 1:119–126
28. MIZEJEWSKI GJ. Role of integrins in cancer: Surgery of expression pattern. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999, 222:124–138
29. TSAMBALAS S, CHARALABOPOULOS A, SYRIGOS K, GIANNAKOPOULOS X, EVANGELOU A, SOFIKITIS N ET AL. E-cadherin adhesion molecule is a useful prognostic marker in bladder cancer patients. 12th International Congress in Anti-cancer Treatment, ICACT, Paris, France, 2002
30. CHARALABOPOULOS K, TSAMBALAS S, SYRIGOS K, GIANNAKOPOULOS X, KALFAKAKOY V, KIORTSIS D ET AL. Correlation of E-cadherin expression with clinicopathological data in patients suffering from transitional cell carcinoma of the bladder. *Exp Oncol* 2003, 25:180–185
31. PIGNATELLI M. Loss of cell-cell and cell-matrix adhesion molecules in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1993, 68:507–514
32. HYNES RQ. Integrins: Versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 1992, 69:11–25
33. TAKEICHI M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenic regulator. *Science* 1991, 251:1451–1455
34. WILLIAMS AF, BARCLAY AN. The immunoglobulin superfamily domained for cell surface recognition. *Annu Rev Immunol* 1988, 6:381–386
35. BEVILACQUA M, BUTCHER E, FURIE B, FURIE B, GALLATIN M, GIMBRONE M ET AL. Selectins: A family of adhesion receptors. *Cell* 1991, 67:233–241
36. ARUFFO A, STAMENCOVIC I, MELNICK M, UNDERHILL CB, SEED B. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990, 61:1303–1313
37. VAN DEN VIEREN M. A novel leukointegrin, $\alpha_d\beta_2$, binds preferentially to ICAM-3. *Immunity* 1995, 3:683–690
38. LARSON RS, SPRINGER TA. Structure and function of leukocyte integrins. *Immunol Rev* 1990, 114:181–217
39. HAAS TA, PLOW EF. Integrin-ligand interactions: A year in review. *Curr Opin Cell Biol* 1994, 6:656–662
40. HOGG N. The p150, 95 molecule is a marker of human mononuclear phagocytes: Comparison with expression of class II molecules. *Eur J Immunol* 1986, 16:240–248
41. PIGOTT R, POWER C. *The adhesion molecules facts book*. Academic Press, London, 1993: 89–92
42. CARLOS TM, HARLAN JM. Leukocyte endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994, 84:2068–2101
43. BLUCHBERN BK, GADEK TR. Glycoprotein IIbIIIa antagonists. *Annual Rep Med Chem* 1993, 28:79–87
44. McKAY CR, IMHOF BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today* 1993, 14:99–102
45. ANDERSON DC, SPRINGER TA. Leukocyte adhesion deficiency: An inherited defect in the Mac-1, LFA-1 and p150, 95 glycoproteins. *Annu Rev Med* 1987, 38:175–194
46. SONNENBERG A, LINDERS CJ, MODDERMAN PW, DAMSKY CH, ANMAILLEY M, TIMPL R. Integrin recognition of different cell-binding fragments of laminin (p1, E3, E8) and evidence that alpha 6 beta 1 but not alpha 6 beta 4 functions as a major receptor for fragments E8. *J Cell Biol* 1990, 110:2145–2152
47. RUOSLAHTI E, DIERSCHBACHER MD. New perspectives in cell ad-

hesion RGD and integrins. *Science* 1987, 238:491–497
48. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Οι ιντεγκρίνες ως υποδοχείς προσκόλλησης σε νεοπλασίες. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1998, 15:166–169
49. LOH I, OIVULA J, KIVILAKSO O, KIVILUOTO T, FROEJDMAN K, YAMADA Y, ET AL. Basement membrane laminin-5 is deposited in colorectal adenomas and carcinomas and serves as a ligand for alpha 3 beta 1 integrin. *APMIS* 2000, 108:161–172
50. ELICES MJ, HEMLER ME. The human integrin VLA-2 is a collagen receptor on some cells and a collagen/laminin receptor on others. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 86:9906–9910
51. LANGUINO LR, GEHLSEN KR, WAYNER E, CARTER WG, ENGVALL E, RUOSLAHTI E. Endothelial cells use $\alpha_2\beta_1$ integrin as a laminin receptor. *J Cell Biol* 1989, 109:2415–2462
52. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Ιντεγκρίνες. Στο: *Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος*. Αυτοέκδοση, Αθήνα, 1997:10–16
53. ELICES MJ, OSBORN L, TAKADA Y, CROUSE C, LUHOWSKYJ S, HEMLER ME ET AL. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at site distinct from VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990, 60:577–584
54. SPRINGER TA. Adhesion receptors on the immune system. *Nature* 1990, 346:425–434
55. BECHTER OE, EISTERER W, DIRNHOTER S, PALL G, KUEHR T, STAUDER R ET AL. Expression of LFA-1 identifies different prognostic subgroups in patients with advanced follicle center lymphoma (FCL). *Leuk Res* 1999, 23:483–488
56. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Πρόσφατα δεδομένα αξιοποίησης των μορίων προσκόλλησης σε νεοπλασίες. *Ελληνική Ιατρική* 1999, 65:241–245
57. DAMJANOVICH L, ALBELDA SM, BUCK CA. Distribution of integrin cell adhesion receptors in normal and malignant lung tissue. *Immun J Resp Cell Mol Biol* 1992, 6:197–203
58. GOGALI A, CHARALABOPOULOS K, CONSTANTOPOULOS S. Integrin receptors in primary lung cancer. *Exp Oncol* 2004, 26:106–110
59. HANBY AM, GILLET CE, PIGNATELLI M, STAMP GW. Beta 1 and beta 4 integrin expression in metacarn and formalin fixed material from *in situ* ductal carcinoma of the breast. *J Pathol* 1993, 171:257–262
60. JONES JL, CRITCHLEY DR, WALKER RA. Alteration of stromal protein and integrin expression in breast; a marker of premalignant change? *J Pathol* 1992, 167:399–406
61. KITAYAMA J, NAGAWA H, NAKAYAMA H TUNO N, SHIBATA Y, MUTO T. Functional expression of beta 1 and beta 2 integrins on tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1999, 34:327–333
62. KOUKOULIS GK, VITRANEN I, MOLL R, QUARANTA V, CROULD VE. Immunolocalization of integrins in the normal and neoplastic colonic epithelium. *Virchow Arch* 1993, 63:373–383
63. BONKHOF H, STEIN V, REMBERGER K. Differential expression of α_6 and α_2 very late-antigen integrins in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Hum Pathol* 1993, 24:243–248
64. KNOX JD, CRESS AE, CLARK V, MANRIQUEZ L, AFFINITO KS, DALKIN BL ET AL. Differential expression of extracellular matrix molecules and the alpha$_6$-integrins in the normal and neoplastic prostate. *Am J Pathol* 1994, 145:167–174
65. RAMKISSON YP, WILDING JC, FILIPE MI, HALL PA, PIGNATELLI M. Cell-matrix interactions in gastric carcinoma. *J Pathol* 1993, A4(Suppl)169:120
66. ELENRIEDER V, ALDER G, GRESS TM. Invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999, (Suppl 4):46–50
67. VOLPES R, VANDEROORD, DESMET UJ. Distribution of the VLA family of integrins in normal and pathological human liver tissue. *Gastroenterology* 1991, 101:200–206
68. BICHLER KH, WECHSEL HW. The problematic nature of metastasized renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999, 19:1463–1466
69. STAMP GW, PIGNATELLI M. Distribution of β_1, α_1, α_2 and α_3 integrin chains in basal cell carcinomas. *J Pathol* 1991, 163:307–313
70. STROBEL T, CANNISHA SA. Beta 1-integrins partly mediate binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium *in vitro*. *Gynecol Oncol* 1999, 73:362–367
71. ALBELDA SM, METTE SA, ELDER DA, STEWART R, DAMJANOVICH L, HERLYN M. Integrin distribution in malignant melanoma: Association of the β3 subunit with tumor progression. *Cancer Res* 1990, 50:6757–6764
72. SEFTOR RE, SEFTOR EA, GEHLSEN KR, STETLER-STEVENSON WG, BROWN PD, RUOSLAHTI E ET AL. Role of the αvβ3 integrin in human melanoma cell invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:1557–1561
73. ΜΠΑΤΙΣΤΑΤΟΥ Α, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Μελάνωμα και μόρια προσκόλλησης. *Bio-Thema* 2005, 13:72–78
74. POULSOM R, PIGNATELLI M, STETLER SW, LIOTTA LA, WRIGHT PA, JEFFERY RE ET AL . Stromal expression of 72 kDa type iv collagenase (MMP-2) and TIMP-2 mRNAs in colorectal neoplasia. *Am J Pathol* 1992, 141:389–396
75. PIGNATELLI M, CARDILLO MR, HANBY AN, STAMP GW. Integrins and their accessory adhesion molecules in mammary carcinoma. Loss of polarization in poorly differentiated tumors. *Hum Pathol* 1992, 23:1159–1166
76. FELDING-HABERMAN B, MUELLER BM, ROMENDAHL CA, CHERESH DA. Involvement at integrin α_v gene expression in human melanoma tumorigenicity. *J Clin Invest* 1992, 89:2018–2022
77. CARICO E, FRENCH D, BUCCI B, FALCIONI R, VECCHIONE A, MARIANI-COSTANTINI R. Integrin β4 expression in the neoplastic progression of cervical epithelium. *Gynecol Oncol* 1993, 49:61–66
78. PAULUS W, BAURI I, SCHUPPAN D, ROGGENDORF W. Characterization of integrin receptors in normal and neoplastic human brain. *Am J Pathol* 1993, 143:154–163
79. LIU P, GAGLIARDI G, NASIM MM, ALISON MR, OATES T, LALANI EN, ET AL. Transforming growth factor alpha can act as morphogen and/or nitrogen in a colorectal carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1994, 56:603–608
80. DEL BUONO R, PIGNATELLI M, BODMER WF, WRIGHT NA. The role of the arginine-glycine-aspartic acid directed cellular binding to type 1 collagen and rat mesenchymal cells in colorectal tumor differentiation. *Differentiation* 1991, 46:97–103
81. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ, ΠΑΠΑΛΙΜΝΑΙΟΥ Β. Υποδοχείς προσκόλλησης ιντεγκρινών και σπειραματονεφρίτιδα. *Ιατρικά Χρονικά* 2000, 23:177–180
82. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ, ΠΑΠΑΛΙΜΝΑΙΟΥ Β. Τα μόρια προσκόλλησης στην ανάπτυξη των νεφρών και την οξεία σωληναριακή νέκρωση. *Ελληνική Ιατρική* 2000, 66:237–242
83. ROSTAGNO C, FELICI M, GENSIMN GF. Hemostatic vascular interactions in the pathogenesis and the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Ann Hell Med Int* 1994, 9:236–242
84. TAKEICHI M. Cadherins in cancer. Implications for invasion and

metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993, 5:806–811
85. ALBELDA SM. Biology of disease: Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumour progression and metastasis. *Lab Invest* 1993, 68:4–11
86. PIGNATELLI M. Integrins, cadherins, and catenins: Molecular cross talk in cancer cells. *J Pathol* 1998, 186:1–2
87. PIGNATELLI M, BODMER WF. Genetics and biochemistry of collagen binding-triggerred glandular differentiation in a human colon carcinoma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85:5561–5565
88. LEVENBERG S, SADOT E, GIOCHBERG P, GEIGER B. Cadherin-mediated transmembrane interactions. *Cell Adhes Commun* 1998, 6:161–170
89. BEHRENS J, FRIXEN V, SCHIPPER J, WEIDNER M, BIRCHMEIER W. Cell adhesion in invasion and metastasis. *Semin Cell Dev Biol* 1992, 3:169–174
90. KLJAVIN IJ, LAGENAUER C, BIXBY JL, REHR A. Cell adhesion molecules regulating neurite growth from amacrine and rod photoreceptor cells. *J Neurosci* 1994, 14:5035–5049
91. WALSH FS, BARTON CH, PUTT W, MOORE SE, KELSELL D, SPURR N ET AL. N-cadherin gene maps to human chromosome 18 and is not linked to the E-cadherin gene. *J Neurochem* 1990, 55:805–812
92. BREIER G, BREVIARIO F, CAVEDA L, BERTHIER R, SCHNÜRCH H, GOTSCH U ET AL. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial cadherin in early stage development of cardiovascular system. *Blood* 1996, 87:630–641
93. CAVEDA L, MARTIN-PADURA I, NAVARRO P, BREVIARIO F, CORADA M, GULINO D ET AL. Inhibition of cultured cell growth by vascular endothelial cadherin. *J Clin Invest* 1996, 98:886–893
94. PARKER AE, WHEELER GN, ARNEMANN J, PIDSLEY SC, ATALIOTIS P, THOMAS CL ET AL. Desmosomal glycoproteins II and III. Cadherin-like functional molecules generated by alternative splicing. *J Biol Chem* 1991, 266:10438–10445
95. NATT E, MAGENIS RE, ZIMMER J, MANSURI A, SCHRERER G. Regional assignment of the human loci for uvomorulin (UVO) and chymotrypsinogen B (CTRB) with the help of two overlapping deletions on the long arm of chromosome 16. *Cytogenet Genome Res* 1989, 50:145–149
96. GUMBINER BM, McCREA PD. Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins. *J Cell Sci* 1993, 17:155–158
97. OZAWA M, NURUKI K, TOYOYAMA H, OHI Y. Cloning of an alternative form of plakoglobin (gamma-catenin) lacking the fourth armadillo repeat. *J Biochem Tokyo* 1995, 118:836–840
98. KNUDSEN KA, WHEELOCK MJ. Plakoglobin, or an 83 kd homologue distinct from beta-catenin, interacts with E-cadherin and N-cadherin. *J Cell Biol* 1992, 118:671–679
99. McPHERSON JD, MORTON RA, EWING CM, WASMUTH JJ, OVERHAUSER J, NAGAFUCHI A ET AL. Assignment of the human alpha catenin gene (CTNNA1) to chromosome Sq21-q22. *Genomics* 1994, 19:1881–1893
100. KRAUSS C, LIEHR T, HULSKEN J, BEHRENS J, BIRCHMEIER W, GRZESCHIK KH ET AL. Localization of the human beta catenin gene (C-TNNB1) to 3p21: A region implicated in tumor development. *Genomics* 1994, 23:272–275
101. PIEPENHAGEN PA, NELSON WJ. Defining E-cadherin associated protein complexes in epithelial cells: Plakoglobin, beta- and gamma catenin are distinct components. *J Cell Sci* 1993, 104:751–757
102. CHARALABOPOULOS K, GOGALI A, KOSTOULA OK, CONSTANTOPOULOS SH. Cadherin superfamily of adhesion molecules in primary lung cancer. *Exp Oncol* 2004, 26:256–260
103. NAGAR B, OVERDUIN M, IKURA M, RINI JM. Structural basis of calcium induced E-cadherin rigidification and dimerization. *Nature* 1996, 380:360–364
104. SHAPIRO L, FANNON AM, KWONG PD, THOMPSON A, LEHMANN MS, GRÜBEL G ET AL. Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins. *Nature* 1995, 374:327–357
105. STEINBERG MS, TAKEICHI M. Experimental specification of cell sorting, tissue spreading and specific spatial patterning by quantitative differences in cadherin expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:206–209
106. TAKEICHI M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr Cell Biol* 1995, 7:619–627
107. OZAWA M, KEMLER R. Molecular organization of the uvomerulin-catenin complex. *J Cell Biol* 1992, 116:989–996
108. CHARALABOPOULOS K, SYRIGOS K, PAPALIMNEOU V, HABIB N, PIGNATELLI M. Role of E-cadherin/catenin complex in primary liver tumors. *Ann Gastroenterol* 2000, 13:177
109. RUBIN LL. Endothelial cells: Adhesion and tight junctions. *Curr Opin Cell Biol* 1992, 4:830–833
110. ANDERSON MJ, BALDA MS, FANNING AS. The structure and regulation of tight junctions. *Curr Opin Cell Biol* 1993, 5:772–778
111. SIMIONESCU N, SIMIONESCU M. Endothelial transport macromolecules: Transcytosis and endocytosis. *Cell Biol Rev* 1991, 25:5–80
112. SHIBAMOTO S, HAYAKAWA M, TAKEICHI M, HORI T, OKU N, MIYAZAWA K ET AL. Tyrosine phosphorylation of beta-catenin and plakoglobin enhanced by hepatocyte growth factor and epidermal growth factor in human carcinoma cells. *Cell Adhes Commun* 1994, 1:295–305
113. OCHIAI A, AKIMOTO S, KANAS Y, SHIBATA T, OYAMA T, HIROHASHI S. C-erb-2 gene product associates with catenins in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 205:73–78
114. KANAI Y, OCHIAI A, SHIBATA T, OYAMA T, USHIJIMA S, AKIMOTO S ET AL. C-erb-2 gene product directly associates with beta catenin and plakoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 208:1067–1072
115. SHIBATA T, OCHIAIA A, KANAI Y, AKIMOTO S, GOTOH M, YASUI N ET AL. Dominant-negative inhibition of the association between beta-catenin and c-erb-2 by N-terminally deleted beta-catenin suppresses the invasion and metastasis of cancer cells. *Oncogene* 1996, 13:883–889
116. SU LU, VOGELSTEIN B, KIUZLER KW. Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. *Science* 1993, 262:1734–1738
117. RUBINFELD B, SOUZA B, ALBERT I, MÜLLER O, CHAMBERLAIN SH, MASIARZ FR ET AL. Association of the APC gene product with beta catenin. *Science* 1993, 262:1731–1736
118. TSAO T, SHIBATA D. Further evidence that one of the earliest alterations in colorectal carcinogenesis involves APC. *Am J Pathol* 1994, 145:531–534
119. SMITH KJ, LEVY DB, MAUPIN D, POLLARD TD, VOGELSTEIN B, KINZLER KW. Wild-type but not mutant APC associates with the

microtubule cytoskeleton. *Cancer Res* 1994, 54:3672–3675
120. KARAYIANNAKIS A, SYRIGOS KN, EFSTATHIOU J, VALIZADEH A, NODA M, PLAYFORD RJ ET AL. Expression of catenins and E-cadherin during epithelial restitution in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 1998, 185:413–418
121. CHARALABOPOULOS K. Antigrowth activity of interleukin-4 on cancer cells. *Galenus* 2001, 43:129–139
122. SYRIGOS KN, KARAYIANNAKIS A, HARRINGTON K, PIGNATELLI M. Abnormal p120 expression correlates with poor survival in bladder cancer patients. *Eur J Cancer* 1998, 34:1901–1904
123. PIGNATELLI M. E-cadherin: A biological marker of tumor differentiation. *J Pathol* 1993, 171:181–182
124. UMBASS R, ISAACS WB, BRINGUIER PP, SCHAAFSMA HE, KARTHAUS HF, OOSTERHOF GO ET AL. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1994, 54:3929–3933
125. CHARALABOPOULOS K, TSAMBALAS S, SYRIGOS K, GIANNAKOPOULOS X, KALFAKAKOU V, KIORTSIS D ET AL. Correlation of E-cadherin expression with clinicopathological data in patients suffering from transitional cell carcinoma of the bladder. *Exp Oncol* 2003, 25:180–185
126. SYRIGOS KN, KRAUSZ T, WAXMAN J, PANDHA H, ROWLINSON-BUSZA G, VERNE J ET AL. E-cadherin expression in bladder cancer using formalin-fixed, parafin embended tissues: Correlation with histopathological grade, tumor stage and survival. *Int J Cancer* 1995, 64:367–370
127. SYRIGOS K, HARRINGTON K, CHARALABOPOULOS K, KARAYIANNAKIS A, WAXMAN J, PIGNATELLI M. Altered expression of the catenin complex in bladder cancer. *Eur Urol* 1998, 86:343
128. TSABALAS S, CHARALABOPOULOS K, SYRIGOS K, GIANNAKOPOULOS X, EVANGELOU A, SOFIKITIS N ET AL. E-cadherin is a useful prognostic marker in bladder cancer patients. 13th International Congress on Anti-cancer Treatment, ICACT, Paris, 2002
129. PIGNATELLI M, ANSARI JQ, GUITER P, LIU D, HIRANO S, TAKEICHI M ET AL. Loss of membranous E-cadherin expression in pancreatic cancer: Correlation with lymph node metastasis, high grade and advanced stage. *J Pathol* 1994, 174:243–251
130. SYRIGOS K, KARAYIANNAKIS A, CHARALABOPOULOS K, KATIRTZOGLOU N, PIGNATELLI M. Abnormal expression of E-cadherin in dysplastic Barrett's oesophagus. *Ann Gastroenterol* 2000, 168:92
131. JANKOWSKI J, NEWMAN PM, KANDEMIR O, HIRANO S, TAKEICHI M, PIGNATELLI M. Differential expression of E-cadherin in normal, metastatic and dysplastic oesophageal mucosa: A putative biomarker. *Int J Oncol* 1994, 4:441–448
132. CHARALABOPOULOS K, PAPALIMNEOU V, EVANGELOU A, KALFAKAKOU V, KIORTSIS D, KOLETTAS E ET AL. Is the E-cadherin downregulation observed in *Helicobacter pylori* infection associated with gastric cancer development ? An additional element in the disease jigsaw. *Exp Oncol* 2003, 25:270–273
133. MAYER B, JOHNSON JP, LEITL F, JAUCH KW, HEISS MM, SCHILDBERG FW ET AL. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: Downregulation correlates with cellular dedifferentiation and grandular disintegration. *Cancer Res* 1993, 53:1690–1695
134. MATTIJSEN V, RETERS HM, SCHOLKWISK L, MANNI JJ, VAN 'T HOF-GROOTENBOER B, DE MULDER PH ET AL. E-cadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma is associated with clinical outcome. *Int J Cancer* 1993, 55:580–585
135. GEORGOLIOS A, BATISTATOU A, MANOLOPOULOS L, CHARALABOPOULOS K. Role and expression patterns of E-cadherin in head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* (in press)
136. MITTARI E, CHARALABOPOULOS A, BATISTATOU A, CHARALABOPOULOS K. The role of E-cadherin/catenin complex in laryngeal cancer. *Exp Oncol* 2005, 27:1–6
137. VESSEY CJ, WILDING J, FOLARIN N, HIRANO S, TAKEICHI M, SOUTTER P ET AL. Altered expression and function of E-cadherin in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1995, 176:151–159
138. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Οι υποδοχείς προσκόλλησης σε επιθηλιακούς όγκους. *Νοσοκομειακά Χρονικά* 1998, 60:260–266
139. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ ΑΚ, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Οι υποδοχείς προσκόλλησης ως στόχος κλινικής θεραπείας. *Ιατρικά Χρονικά* 2002, 25:203–206
140. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Μόρια προσκόλλησης της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών και κακοήθειες. *Ιατρικά Χρονικά* 1998, 21:245–247
141. HUNKAPILLER TH, HOOD L. Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. *Adv Immunol* 1989, 44:1–63
142. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Σύμπλεγμα Ε-καντερίνης/κατενινών στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση και όχι μόνο. *Health Review* 1998, 4:45–46
143. ΠΑΠΑΛΙΜΝΑΙΟΥ Β, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος πνεύμονος. *Πνεύμων* 2001, 2:109–117
144. CARTWRIGHT JE, WHITLEY GS, JOHNSTONE A. The expression and release of adhesion molecules by human endothelial cell lines and their consequent binding of lymphocytes. *Exp Cell Res* 1995, 217:329–335
145. CUNNINGHAM AC, KIRBY JA. Regulation and function of adhesion molecules expression by human alveolar epithelial cells. *Immunology* 1995, 86:279–286
146. ACEVEDO A, DEL POZO MA, ARROYO AG, SANCHEZ-MATEOS P, GONZALEZ-AMARO R, SANCHEZ-MADRID F. Distribution of ICAM-3 bearing cells in normal human tissues. Expression of a novel counter-receptor for LFA-1 in epidermal Langerhans cells. *Am J Pathol* 1993, 143:774–783
147. HOLNESS C, SIMMONS DL. Structural motifs for recognition and adhesion in molecules of the immunoglobulin superfamily. *J Cell Sci* 1994, 107:2065–2070
148. MŰLLER A. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993, 178:449–460
149. BUCKLEY CD, DOYONNAS R, NEWTOP JP, BLYSTONE SD, BROWN EJ, WATT SM ET AL. Identification of $\alpha_v\beta_3$ as a heterotypic ligand for CD31/PECAM-1. *J Cell Sci* 1996, 109:436–445
150. AOKI J, UMEDA M, TAKIO K, TITANI K, UTSUMI H, SASAKI M ET AL. Neural cell adhesion molecule mediated contact dependent inhibition of growth of near diploid mouse fibroblast cell line m5S/1m. *J Cell Biol* 1991, 115:1751–1761
151. THOMSON JA, GRUNERT F, ZIMMERMAN W. Carcinoembryonic antigen gene family: Molecular biology and clinical perspectives. *J Clin Lab Anal* 1991, 5:344–348

152. LEVIN LV, GRIFFIN TW. Specific adhesion of carcinoembryonic antigen-bearing colorectal cancer cells to immobilized carcinoembryonic antigen. *Cancer Lett* 1991, 60:143–152
153. GOLD P, FREEDMAN SO. Demonstration of tumor specific antigens in human coloni carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965, 121:439–443
154. FEARON ER, CHO KR, NIGRO JM, KERN SE, SIMONS JW, RUPPERT JM ET AL. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990, 47:247–256
155. GEARING AJH. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: Pathological significance. *Ann NY Acad Sci* 1992, 667:324–331
156. CRONSTEIN BN, KIMMEL SC, LEVIN RI, MARTININK F, WEISSMAN GA. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and intracellular adhesion molecule-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:9991–9995
157. CHYCREWSKI L, DEREK W. Endothelial cell activation in shock. *Rosz Acad Med Bialmyst* 1995, 40:1–12
158. NAKAE H, ENDO S, INADA K, TAKAKUWA T, KASAI T. Changes in adhesion molecule levels in sepsis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996, 91:329–338
159. HESS DC, BLUTWALA J, SHEPPARD JC, ZHAO W, SMITH J. ICAM-1 expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett* 1994, 168:201–204
160. CAMPANERO MR, DEL POZO MA, ARROYO AG, SANCHEZ-MATEOS P, HERNANDEZ-CASELLES T, CRAIG A ET AL. ICAM-3 interacts with LFA-1 and regulates the LFA-1/ICAM-1 cell adhesion pathway. *J Cell Biol* 1993, 123:1007–1016
161. DOUSSIS-ANAGNOSTOPOULOU I, KAKLAMANIS L, CORDELL I [Προσοχή! Πριν από αυτό να συμπληρωθούν ακόμη 3 συγγραφείς] ET AL. ICAM-3 expression on endothelium in lymphoid malignancy. *Am J Pathol* 1993, 143:1040–1043
162. SHIMIZU Y. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 1992, 13:106–112
163. RUEGG C, POSTIGO AA, SIKORSKI EE, BUTCHER EC, PYTELA R, ERLE DJ. Role of integrin $\alpha_4\beta_7/\alpha_4\beta_p$ in lymphocyte adherence to fibronectin and ICAM-1 and in homotypic cell clustering. *J Cell Biol* 1992, 117:179–189
164. KYBULSKI MI, FRIES JW, WILLIAMS AJ [Προσοχή! Πριν από αυτό να συμπληρωθούν ακόμη 3 συγγραφείς] ET AL. Gene structure, chromosomal location are basis for alternative mRNA splicing of the human VCAM-1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88:7859–7863
165. VAPORCIYAN AA. Involvement of PECAM-1 in neutrophil recruitment *in vivo*. *Science* 1993, 262:1580–1582
166. FAWCETT J, BUCKLEY C, HOLNESS GL, BIRD IN, SPRAGG JH, SAUNDERS J ET AL. Mapping the homotypic binding sites in CD31 and the role of CD31 adhesin in the formation of inter-endothelial cell contacts. *J Cell Biol* 1995, 128:1229–1241
167. GOLBERGER A. Biosynthesis and processing of the cell adhesion molecule PECAM-1 includes production of a soluble form. *J Biol Chem* 1994, 269:17183–17191
168. HOGG N, BERLIN C. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte trafficking. *Immunol Today* 1995, 16:327–330
169. CHUONG CM, EDELMAN GM. Alterations in neural cell adhesion molecules during development of different regions of the nervous system. *J Neurosci* 1984, 4:2354–2368
170. HAGE R, ELBERS HR, BRUTEL DE LA RIVIERE A, VAN DEN BOSCH JM. Neural cell adhesion molecule expression: Prognosis in patients with resected non-small cell lung cancer. *Chest* 1998, 114:1316–1320
171. MOLENAAR WM, MUNTINGHE FL. Expression of neural cell adhesion molecules and neurofilament protein isoforms in skeletal muscle tumors. *Hum Pathol* 1998, 29:1290–1293
172. BENCHIMOL S, FUKS A, JOTHY S, BEAUCHEMIN N, SHIROLA K, STANNERS CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989, 57:327–334
173. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Γονιδιακή υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών. Στο: *Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος*. Αυτοέκδοση, Αθήνα, 1997:19–22
174. JOTHY S, YUAN SY, SHIROTA K. Transcription of carcinoembryonic antigen in normal colon and colon carcinoma. *In situ* hybridization study and implication for a new *in vivo* functional model. *Am J Pathol* 1993, 143:250–257
175. VOGELSTEIN B, FEARON ER, HAMILTON SR, KERN SE, PREISINGER AC, LEPPERT M ET AL. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988, 319:525–534
176. DEVILEE P, VAN VM, KUIPERS DN, PEARSON PL, CORNELISSE CJ. Somatic genetic changes of chromosome 18 in breast carcinomas: Is the DCC gene involved? *Oncogene* 1991, 6:311–315
177. WU SQ, STORER BE, BOOKLAND EA, KLINGELHUTZ AJ, GILCHRIST KW, MEISNER LF ET AL. Nonrandom chromosome losses in stepwise neoplastic transformation *in vitro* of human uroepithelial cells. *Cancer Res* 1991, 51:3323–3326
178. IMAMURA T, ARIMA T, KATO H, MYAMOTO S, SASAZUKI T, WAKE N. Chromosomal deletions and K-ras gene mutations in human endometrial carcinomas. *Int J Cancer* 1992, 51:47–52
179. HOHNE MW, HALATSCH ME, KAHF GF, WEINEL RJ. Frequent loss of expression of the potential tumor suppressor gene DCC in ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1992, 52:2616–2619
180. PORFIRI E, SECKER WI, HOFFBRAND AV, HANCOCH JF. DCC tumor suppressor gene is inactivated in hematologic malignancies showing monosomy 18. *Blood* 1993, 81:2696–2701
181. PIERCEALL WI, CHO RR, GETZENBERG RH, REALE MA, HEDRICK L, VOGELSTEIN B ET AL. NIH3T3 cells expressing the deleted in colorectal cancer tumor suppressor gene product stimulate neurite outgrowth in rat PCIZ pheochromocytoma cells. *J Cell Biol* 1994, 124:1017–1027
182. FIGARELLA-BRONGER D, NEDELEC J, PELLISSIER JF, BOUCRANT J, BIANCO N, ROUGON G. Expression of various isoforms of neural cell adhesive molecules and their highly polysialylated comiter parts in diseased human muscles. *J Neurol Sci* 1990, 98:21–36
183. VON ANDRIAN UH. *In vivo* behavior of neutrophils from two patients with distinct inherited LAD syndromes. *J Clin Invest* 1993, 91:2893–2897
184. BEVILACQUA M, BUTCHER E, FURIE B, FURIE B, GALLATIN M, GIMBRONE M ET AL. Selectins: A family of adhesion receptors. *Cell* 1991, 67:233–241

185. TEDDER TF, STEEBER DA, CHEN A, ENGEL P. The selectins: Vascular adhesion molecules. *FASEB* 1995, 15:551–556
186. BEVILACQUA MP. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84:9238–9243
187. ROSEN SD, BERTOZZI CR. The selectins and their ligands. *Curr Opin Cell Biol* 1994, 6:663–673
188. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Ενδοθηλιακά και λευκοκυτταρικά μόρια προσκόλλησης στη διαδικασία της φλεγμονής. *Γαληνός* 1998, 40:583–594
189. WALCHECK B, KAHN J, FISHER JM, WANG BB, FISK RS, PAYAN DG ET AL. Neutrophil rolling altered by inhibition of L-selectin shedding *in vitro*. *Nature* 1996, 380:720–723
190. GEARING AJH, NEWMAN W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993, 14:506–512
191. SIMMONS D, NEEDHAM L. Cloning cell surface molecules using monoclonal antibodies. In: Gordon G. *(ed) Vascular endothelium: Interactions with circulating cells*. Chapter 1, 1991, Philadelphia, WB Saunders Co
192. NATSUSHITA Y, CLEARY KR, OTA DM, HOFF SD, IRIMURA T. Sialydometric Lewis-x antigen expressed on musin-like glycoproteins in colorectal cancer metastases. *Lab Invest* 1990, 63:780–791
193. LAURI D, NEED HAM L, MARTIN-PADURA I, DEJANA E. Tumor cell adhesion to endothelial cells: Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 as an inducible adhesive receptor specific for colon carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83:1321–1324
194. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Φυσιολογία μετανάστευσης λευκοκυττάρων και μόρια προσκόλλησης. *Ιατρικά Χρονικά* 1997, 20:566–568
195. ARUFFO A, STAMENKOVIC I, MELNICK M, UNDERHILL CB, SEED B. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990, 61:1303–1313
196. HAYNES BF, LIAO HX, PATTON KL. The transmembrane hyaluronate receptor (CD44): Multiple functions, multiple forms. *Cancer Res* 1991, 3:347–353
197. STANDER R, GŰNTHAT U. CD44 isoforms. Impact on lymphocyte activation and differentiation. *Immunologist* 1995, 3:78–83
198. FOX SB, FAWCETT J, JACKSON DG, COLLINS I, GATTER KC, HARRIS AL ET AL. Normal human tissues, in addition to some tumors, express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res* 1994, 54:4539–4546
199. TERPE HJ, START H, PREHM P, GUNTHERT U. CD44 variant isoforms are preferentially expressed in the basal epithelia of non-malignant human fetal and adult tissues. *Histochem Cell Biol* 1994, 101:79–89
200. RUIS P. CD44 isoforms during differentiation and development. *Bioessays* 1995, 17:17–24
201. McKAY CR, TERPE HT, STAUDER R, MARSTON WL, STARK H, GUNTHERT U. Expression and modulation of CD44 variant isoforms in humans. *J Cell Biol* 1994, 124:71–82
202. HAYNES BF, HALE LP, PATTON KL, MARTIN ME, MCCALLUM RM. Measurement of an adhesion molecule as an indicator of inflammatory disease activity. *Arthritis Rheum* 1991, 34:1434–1443
203. IOACHIM E, KAMINA S, ATHANASSIADOU S, GOUSSIA A, AGNANTIS NJ. Glycoprotein CD44 expression in human breast cancer: An immunohistochemical study including correlation with cathepsin D, type IV collagen, laminin, fibronectin, EGFR, c-erbB-2 oncoprotein, p53, steroid receptor status and proliferative indices. *Breast J* 1997, 3:112–119
204. KAUFMANN M, HEIDER KH, SINN HP, VON MINCKWITZ G, PONTA H, HERRLICH P. CD44 variant exon epitopes in primary breast cancer and length of survival. *Lancet* 1995, 345:615–619
205. DAMMRICH J, VOLLMERS HP, HEIDER KH, MÜLLER-HERMELINK HK. Importance of different CD44v6 expression in human gastric intestinal and diffuse type cancers for metastatic lymphogenic spreading. *J Mol Med* 1995, 73:395–401
206. YASUI W, KUDO Y, NAKA K, FUJIMOTO J, UE T, YOKOZAKI H, ET AL. Expression of CD44 containing variant exon 9 (CD44v9) in gastric adenomas and adenocarcinomas: Relation to the proliferation and progression. *Int J Oncol* 1998, 12:1253–1258
207. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ, ΣΥΡΙΓΟΣ Κ, PIGNATELLI M. Έκφραση των μορίων προσκόλλησης CD44 σε καρκίνο παχέος εντέρου. 1ο Πανηπειρωτικό Ιατρικό Συνέδριο, Ιωάννινα, 2000:75, 84
208. IOACHIM E, GOUSSIA A, AGNANTIS NJ. Glycoprotein CD44 expression in colorectal neoplasms. An immunohistochemical study including correlation with cathepsin D, extracellular matrix components, p53, Rb, bcl-2, c-erbB-2, EGFR and proliferation indices. *Virchows Arch* 1999, 434:45–50
209. GOLDBRUNNER RH, BERNSTEIN JJ, TONN JC. ECM-mediated glioma cell invasion. *Microsc Res Tech* 1998, 43:250–257
210. KUPPNER MC, VAN MEIR E, GAUTHIER T, HAMOU MF, DE TRIBOLET N. Differential expression of the CD44 molecule in human brain tumors. *Int J Cancer* 1992, 50:572–577
211. TERPE HJ, LOOPMANN R, IMHOF B GÜNTHERT U. Expression of integrins and CD44 isoforms in non-Hodgkin lymphomas. *J Pathol* 1994, 174:89–100
212. RISTAMAKI R, JOENSUU H, SODERSTROM KO JALKANEN S. CD44v6 expression in non-Hodgkin's lymphoma: An association with low histological grade and poor prognosis. *J Pathol* 1995, 176:259–267
213. KANKE M, FUJII M, KAMEYAMA K, KANZAKI J, TOKUMARU Y, IMANISHI Y, ET AL. Clinicopathological significance of expression of CD44 variants in head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2000, 91:410–415
214. SUGINO T, GORHAM H, YOSHIDA K, BOLODEOKU J, NARGUND V, CRANSTON D, ET AL. Progressive loss of CD44 gene expression in invasive bladder cancer. *Am J Pathol* 1996, 149:873–882
215. IOACHIM E, CHARCHANDI A, STAVROPOULOS NE, GOUSSIA A, CHARCHANTI A, STEFANOU D, ET AL. Expression of the cell adhesion molecule CD44 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Tumor Marker Oncol* 1997, 12:27–36
216. YOSHIDA BA, CHEKMAREVA MA, WHARAM JF, KADKHODAIAN M, STADLER WM, BOYER A, ET AL. Prostate cancer metastasis. *In Vivo* 1998, 12:49–58
217. SAEGUSA M, MACHIDA D, HASHIMURA M, OKAYASU I. CD44 expression in benign, premalignant, and malignant ovarian neoplasms: Relation to tumour development and progression. *J Pathol* 1999, 189:326–337
218. REGAUER S, OTT A, BERGHOLD A, BEHAM A. CD44 expression in sinonasal melanomas: Is loss of isoform expression associated with advanced tumour stage? *J Pathol* 1999, 187:184–190
219. GUO YJ, LIU G, WANG X, JIN D, WU M, MA J, ET AL. Potential use

of soluble CD44 in serum as indicator of tumor burden and metastasis in patients with gastric or colon cancer. *Cancer Res* 1994, 54:422–426

220. MUTSUMURA Y, HANBURY D, SMITH J, TARIN D. Non-invasive detection of malignancy by identification of unusual CD44 gene activity in exfoliated cancer cells. *Br Med J* 1994, 308:619–624
221. GUNTHERT U. CD44: A multitude of isoforms with diverse functions. *Curr Top Microbiol Immunol* 1993, 184:47–63
222. BARTOLAZZI A, PEACH R, ARUFFO A, STAMENKOVIC I. Interaction between CD44 and hyaluronate is directly implicated in the regulation of tumor development. *J Exp Med* 1994, 180:53–66
223. IMAZEKI F, YOKOSUKA O, OHTO M, OHTO M, ISONO K, OMATA M. Expression of variant CD44-messenger RNA in colorectal adenocarcinomas and adenomatous polyps in humans. *Gastroenterology* 1996, 110:362–368
224. IOACHIM E, ASSIMAKOPOULOS D, GOUSSIA AC, PESCHOS D, SKEVAS A, AGNANTIS NJ. Glycoprotein CD44 expression in benign, premalignant and malignant epithelial lesions of the larynx: An immunohistochemical study including correlation with Rb, p53, Ki-67 and PCNA. *Histol Histopathol* 1999, 14:113–118
225. ABBASI AM, CHESTER KA, TALBOT IC, MACPHERSON AS, BOXER G, FORBES A, ET AL. CD44 is associated with proliferation in normal and neoplastic human colorectal epithelial cells. *Eur J Cancer* 1993, 14:1995–2002
226. MULDER JWR, WEILENGA VJM, POLAK MM, VAN DEN BERG FM, ADOLF GR, HERRLICH P, ET AL. Expression of mutant p53 protein and CD44 variant proteins in colorectal tumorigenesis. *Gut* 1995, 36:76–80

Corresponding author:

K. Charalabopoulos, 13 Solomou street, GR-452 21 Ioannina, Greece
e-mail: kcharala@cc.uoi.gr