

616-001.28-002:547.96

ÚLOHA ADHEZNÍCH MOLEKUL V MECHANISMECH ROZVOJE ZÁNĚTLIVÝCH POSTRADIAČNÍCH ZMĚN – I. INTERCELULÁRNÍ ADHEZNÍ MOLEKULA-1 (ICAM-1)

¹Jan ÖSTERREICHER, ²Viktor MEINEKE, ¹Aleš MACELA, ²Dirk van BEUNINGEN¹Ústav radiobiologie a imunologie, Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové²Institut für Radiobiologie, Sanitätsakademie der Bundeswehr, München

Souhrn

Tato práce předkládá současné poznatky o obecných funkcích a interakcích intercelulární adhezní molekuly 1 (ICAM-1) a vlivu ionizujícího záření na její expresi. Přítomnost ICAM-1 je nezbytná pro penetraci leukocytů skrz cévní stěnu do intersticia libovolné tkáně. Produkce ICAM-1 může být potencována TNF- α a IL-1 β , proinflammatorními cytokiny, které spouštějí obecnou zánětlivou cytokinovou kaskádu způsobující rozvoj zánětu jakékoli etiologie, nejen postradiační.

Klíčová slova: Adhezní molekuly; ICAM-1; Radiobiologie.

The Role of Adhesion Molecules in Inflammatory Postradiation Change Development Mechanisms Part I – Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)

Summary

This paper presents current knowledge about the general functions and interactions of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) as well as the influence of ionizing irradiation on its expression. The presence of ICAM-1 is essential for leucocyte cell penetration through the vascular wall in the interstitial tissues of various organs. The overexpression of ICAM-1 is potentiated by TNF- α and IL-1 β , and by proinflammatory cytokines which mediate the general proinflammatory cytokine cascade responsible for inflammatory development of all etiologies, not only irradiation one.

Key words: Adhesion molecules; ICAM-1; Radiobiology.

Adhezní molekuly

Adhezními molekulami nazýváme proteiny umožňující vazbu mezi příslušnou, zpravidla imunokompetentní buňkou, endoteliemi, komponentami extracelulární matrix a také mezi buňkami navzájem. Nejdůležitějšími adhezními molekulami jsou intercelulární adhezní molekuly (ICAM) a selektiny. Neméně důležité jsou také jejich receptory – integriny (18). Primární úlohou těchto molekul je usnadnit leukocytům migraci skrz cévní stěnu do intersticia a rovněž pohyb těchto buněk danou tkání. Adhezní molekuly vyskytující se na endoteliálních buňkách rozhrávají komplexní interakce mezi endoteliemi a leukocyty, když zprostředkovávají vazbu leukocytů na endoteliální povrch v průběhu diapedeze leukocytů, např. u zánětlivé odpovědi (12).

ICAM-1

ICAM-1 je membránový endoteliální glykoprotein o molekulární hmotnosti 90 kDa zakódovaný na 19. chromozómu (9). ICAM-1 je primární ligan-
dou pro komplexy CD11a/CD18 (LFA-1) a dále se váže na CD11b/CD18 (Mac-1) z rodiny integrinů (3, 13).

Avšak ICAM-1 není jedinou molekulou usnadňující adhezi a penetraci buněk skrz cévní bariéru. Z práce Smitha a spol. (17) vyplývá, že inhibicí ICAM-1 pomocí protilátky lze snížit adhezivitu neutrofilních granulocytů až o 50 %, k čemuž vyvázáním jednotlivých složek jeho receptorů, tj. CD11a a CD11b lze *in vitro* dosáhnout úplného anulování adhezivitu neutrofilů. Z toho vyplývá poznatek, že interakce ICAM-1 s integrinovými receptory neu-

trofilů jsou sice potřebné, ale ne zcela nepostradatelné pro adhezi a transmembránovou migraci neutrofilů. Expres ICAM-1 není jen záležitostí endoteliálních buněk (4, 18). Například výskyt této molekuly byl zjištěn i u epitelálních buněk dýchacích cest na modelu astmatického poškození dýchacích cest, kdy je ICAM-1 schopen vázat leukocyty na povrch epitelálních buněk (21). Jeho produkce byla také zaznamenána u rejekovaných ledvinových štěpů (2). Z toho lze usoudit, že role ICAM-1 je velice dominantní při transportu zejména neutrofilních granulocytů a vzniku lokálního leukocytárního infiltrátu v místě jakéhokoli zánětlivého poškození tkáně. Tuto domněnku potvrzuje práce Sligha a spol. (16), kteří na modelu ICAM-1 deficientních myší pozorovali nižší intenzitu infiltrace tkáně po aplikaci *Streptococcus pneumoniae* než u myší s normální produkcí tohoto proteinu.

Tvorbu ICAM-1 lze zvýšit aplikací TNF- α , IL-1 β nebo lipopolysacharidu (15). To znamená, že ICAM-1 je úzce spjat s rozvojem zánětlivé odpovědi. Navíc se Whellerová a Perretti (23) domnívají, že aplikací anti-inflamatorních léčiv, zde Dexametazonu, lze dosáhnout inhibici nadprodukce ICAM-1 na povrchu endoteliálních buněk po stimulaci TNF- α , IL-1 β . Podobné výsledky účinku dexametazonu po stimulaci ICAM-1 pomocí IL-1 β na *in vitro* experimentu s buněčnou linií bronchiálních epitelálních buněk zjistili van de Stolpe a spol. (20).

Westlin a Gimbrone (22) pozorovali, že endotel reaguje na podání cytokinů (IL-1, TNF- α) zvýšením schopnosti adherovat leukocyty. Na této vlastnosti se podle autorů podílí především zvýšená exprese povrchových adhezních molekul, jako jsou ICAM-1, E-selektin a VCAM-1.

Role ICAM-1 v ozářených tkáních

Z převážně zánětlivého charakteru postradiačních orgánových změn vyplývá důležitost objasnění úlohy adhezních molekul po ozáření.

Vznik leukocytárního infiltrátu v průběhu rozvoje CNS syndromu akutní nemoci z ozáření byl již popsán (5). Olschowka a spol. (14) zjistili na dávce závislou zvýšenou expresi ICAM-1 v obou hemisférách mozku po ozáření pravé hemisféry myší kmene C3H/HeJ. Po podání protilátky proti ICAM-1 bylo pozorováno významné snížení postradiačního poškození CNS (7).

Zánětlivá infiltrace plic je jednou z hlavních zná-

mek radiační pneumonitidy. Avšak k penetraci leukocytů do plicního intersticia je zapotřebí interakce adhezních molekul, zejména ICAM-1, mezi povrchem endoteliálních buněk a povrchem leukocytů (1). Tvorba ICAM-1 v ozářené plicní tkáni byla popsána v časných intervalech po lokálním ozáření myší na oblast hrudníku nadprahovými dávkami pro vyvolání radiační pneumonitidy, tj. 12 Gy, resp. 20 Gy (11, 19). Ale samotná prahová dávka pro zvýšení exprese ICAM-1 je 2 Gy (10). Tento protein byl produkován endotelem plicních kapilár, avšak v endotelu velkých cév nebyl zjištěn (6, 10), a také alveolárními makrofágy odebranými při broncho-alveolární laváži (11). Nadprodukce ICAM-1 byla pozorována v průběhu 1. týdne po terapeutickém ozáření pacientů s onkologickými onemocněními (10) s maximem za 24 hodin (6, 19), respektive za 2 týdny po jednorázovém ozáření gama zářením dávkou 20 Gy při sledování exprese ICAM-1 pomocí broncho-alveolární laváže (11). Nárůst tvorby ICAM-1 nebyl v pozdějším časovém intervalu naměřen. Hladiny tohoto ukazatele byly měřeny maximálně po dobu 8 týdnů po ozáření (11, 19).

Byl také sledován účinek intercelulárních adhezních molekul jako prognostického faktoru následného rozvoje radiační pneumonitidy. Ishii a Kitamura (10) měřili hladiny solubilní formy intercelulární adhezní molekuly 1 (sICAM-1) v krevní plazmě a ve vzorcích broncho-alveolárních laváží u pacientů po frakcionovaném ozáření plic (po 2 Gy) v celkové dávce cca 60 Gy pro onkologická onemocnění plic. Na souboru 30 pacientů zjistili v průběhu 1. týdne po ozáření gama zářením signifikantně vyšší produkci sICAM-1 ve vzorcích z plazmy i z broncho-alveolární laváže ve skupině 12 pacientů, u kterých se následně projevil příznak radiační pneumonitidy, oproti skupině pacientů bez rozvoje tohoto onemocnění.

Lze se domnívat, že tvorba a účinek ICAM-1 jsou významné z hlediska patogenetických mechanismů postradiačních plicních změn a také je perspektivní molekulou určující vyšší predispozici k rozvoji radiační pneumonitidy.

Také přítomnost zánětlivého infiltrátu po ozáření kožní tkáně je dobře známou skutečností. V prvním týdnu po ozáření kůže dochází k rozvoji časného erytému a po jeho odeznění se za 2–3 týdny po ozáření objevuje fáze pozdního erytému. Intenzita těchto reakcí je závislá na dávce a při ozáření vysokými dávkami ionizujícího záření může dojít i ke splynutí obou fází erytému kůže (5). Heckmann

a spol. (8) zjistili, že intenzita akutní zánětlivé post-radiační kožní reakce (fáze časného erytému) na modelu ozářených buněčných linií ozařovaných UV zářením a 5 a 10 Gy gama záření je závislá na expresi intercelulárních adhezních molekul endoteliálními buňkami. Tuto nadprodukcí však může způsobit nejenom vliv ionizujícího záření, ale také UV záření a samotná aplikace prozánětlivých cytokinů. Nadprodukce ICAM-1 byla sledována v průběhu 1 týdne po ozáření a signifikantně vyšší hodnoty byly naměřeny za 24 hodin *in vivo* i *in vitro* experimentu. Otázkou zůstává exprese ICAM-1 v časovém intervalu delším než 1 týden po ozáření.

Závěr

Lze předpokládat, že úloha adhezních molekul je u mnoha postradiačních tkáňových poškození podobná a blokáda jejich funkční aktivity by mohla alespoň snížit histopatologické a klinické projevy postradiačních změn.

ICAM-1 je velmi důležitou adhezní molekulou, která se podílí na rozvoji postradiačních změn zánětlivého charakteru. Při snížení exprese ICAM-1 je následně významně snížena i penetrace neutrofilů přes endoteliální bariéru do cílové tkáně. Navíc měření hladiny solubilních intercelulárních adhezních molekul v séru se jeví jako jedna z perspektivních metod odhadu rozvoje postradiačních zánětlivých komplikací u pacientů po radioterapeutické intervenci. Na druhé straně, produkce ICAM-1 není specifická pouze pro mechanismy postradiačních zánětlivých onemocnění a má význam pouze u těch případů, u kterých jistě známe všechny potenciální faktory vyvolávající zánět.

Literatura

1. BARTON, RW. - ROTHLEIN, R. - KSIAZEK, J., et al.: The effect of anti-intercellular adhesion molecule-1 on phorbol-ester-induced rabbit lung inflammation. *J. Immunol.*, 1989, vol. 143, p. 1278-1282.
2. COSIMI, AB. - CONTI, D. - DELMONICO, FL., et al.: In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD54) in nonhuman primates with renal allografts. *J. Immunol.*, 1990, vol. 144, p. 4604-4612.
3. DIAMOND, MS. - STAUNTON, DE. - MARLIN, SD., et al.: Binding of the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. *Cell*, 1991, vol. 65, p. 961-971.
4. DOUGHERTY, GJ. - MURDOCH, S. - HOGG, N.: The function of human intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the generation of an immune response. *Eur. J. Immunol.*, 1988, vol. 18, p. 35-39.
5. FAJARDO, LF.: Morphologic patterns of radiation injury. *Front. Radiat. Ther. Oncol.*, 1989, vol. 23, p. 75-84.
6. HALLAHAN, DE. - VIRUDACHALAM, S.: Ionizing radiation mediates expression of cell adhesion molecules in distinct histological patterns within the lung. *Cancer Res.*, 1997, vol. 57, p. 2096-2099.
7. HAMADA, Y. - IKATA, T. - KATOH, S., et al.: Involvement of an intercellular adhesion molecule 1-dependent pathway in the pathogenesis of secondary changes after spinal cord injury in rats. *J. Neurochemistry*, 1996, vol. 66, p. 1525-1531.
8. HECKMANN, M. - DOUWES, K. - PETER, R., et al.: Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation. *Exp. Cell Res.*, 1998, vol. 238, p. 148-154.
9. HORLEY, KJ. - CARPENITO, C. - BAKER, B., et al.: Molecular cloning of murine intercellular adhesion molecule (ICAM-1). *EMBO J.*, 1989, vol. 8, p. 2889-2896.
10. ISHII, Y. - KITAMURA, S.: Soluble intercellular adhesion molecule-1 as an early detection marker for radiation pneumonitis. *Eur. Respir. J.*, 1999, vol. 13, p. 733-738.
11. KAWANA, A. - SHIOYA, S. - KATOH, H., et al.: Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 on alveolar macrophages in the acute stage of radiation-induced lung injury in rats. *Radiat. Res.*, 1997, vol. 147, p. 431-436.
12. MALIK, AB. - LO, SK.: Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol. Rev.*, 1996, vol. 48, p. 213-229.
13. MARLIN, SD. - SPRINGER, TA.: Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *Cell*, 1987, vol. 51, p. 813-819.
14. OLSCHOWKA, JA. - KYRKANIDES, S. - HARVEY, BK., et al.: ICAM-1 induction in the mouse CNS following irradiation. *Brain behavior and immunity*, 1997, vol. 11, p. 273-285.
15. POBER, JS. - BEVILACQUA, MP. - MENDRICK, DL., et al.: Two distinct monokines interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells. *J. Immunol.*, 1986, vol. 136, p. 1680-1687.
16. SLIGH, JE. - BALLANTINE, CM. - RICH, SS., et al.: Inflammatory and immune responses are impaired in mice deficient in intracellular adhesion molecule 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, p. 8529-8533.
17. SMITH, CW. - MARLIN, SD. - ROTHLEIN, R., et al.: Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. *J. Clin. Invest.*, 1989, vol. 83, p. 2008-2017.
18. SPRINGER, TA.: Adhesion receptors of the immune system. *Nature*, 1990, vol. 346, p. 425-434.
19. TSUJINO, K. - KODAMA, A. - KANAOKA, N., et al.: Expression of pulmonary mRNA encoding ICAM-1, VCAM-1, and P-selectin following thoracic irradiation in mice. *Radiat. Med.*, 1999, vol. 17, p. 283-287.
20. Van de STOLPE, A. - CALDENHOVEN, E. - RAAIJ-

- MAKERS, JAM., et al.: Glucocorticoids-mediated repression of intercellular adhesion molecule-1 expression in human monocytic and bronchial epithelial cell lines. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1993, vol. 8, p. 340-347.
21. WEGNER, CD. - GUNDEL, RH. - REILLY, P., et al.: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science*, 1990, vol. 247, p. 456-459.
22. WESTLIN, WF. - GIMBRONE, MA.: Neutrophil-mediated damage to vascular endothelium: role of cytokine activation. *Am. J. Pathol.*, 1993, vol. 142, p. 117-128.
23. WHELLER, SK. - PERRETTI, M.: Dexamethasone inhibits cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1

up-regulation on endothelial cell lines. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, vol. 331, p. 65-71.

Korespondence: Kpt. doc. MUDr. Jan Österreicher, Ph.D.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: osterreicher@pmfhk.cz

Do redakce došlo 8. 3. 2000