

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۲ امتیاز بازآموزی به کلیه مشمولین تعلق می گیرد.

نقش مولکولهای چسبان در سلامت و بیماری

نویسندگان: نسترن عالی زاده^۱، دکتر محمد پزشکی^۲، دکتر محمدرضا خرمی زاده^۳، مهدی نوروزی^۴، دکتر فرشید سعادت^۵، فرناز صفوی فر^۶

خلاصه:

با توجه به پیشرفتهای کوششهایی که در زمینه عمل و اهمیت مولکولهای چسبان فراهم آمده، امید است که بتوان از این مولکولها در تشخیص و درمان بسیاری از بیماریها کمک گرفت. استفاده از آگونیستها و آنتاگونیستها این مولکولها اثرات سمی و جانبی کمتری برای بیماران داشته و به روند درمان سرعت می بخشد. از آنجاییکه هنوز اطلاعات محققین از اعمال فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی این مولکولها کامل نیست، با ایجاد زمینه های تحقیقی بیشتر می توان دستیابی به این اهداف را تسریع نمود.

کلید واژه: مولکولهای چسبان، تشخیص، درمان بیماریها

مقدمه:

سالها قبل از اینکه ارتباط اختصاصی بین مولکولهای چسبان (Adhesion molecules) و برخی بیماریها کشف شود، دانشمندان اهمیت بنیادی مسیرهای ارتباطی بین سلولها، بافتها و ارگانها را درک کرده بودند. مطالعات فراوان روی انسان و حیوان نشان داده است که چسبندگی به واسطه مولکولهای چسبان بین سلولها و سلولها و پروتئینها، در سلامت و بیماری اهمیت دارد. در حال حاضر روشن است که در یک فرد سالم، عملکرد مولکولهای چسبان برای فرایندهایی نظیر رشد جنین (Embryogenesis) تمایز (Differentiation)، مرگ سلولی (Apoptosis)، رگ سازی (Angiogenesis)، بهبود زخم (Wound healing)، التهاب (Inflammation) و رشد و هماهنگی رگها (and integrity)

(Vascular growth) مورد نیاز است. نقص در عمل مولکولهای چسبان سلولی، علت اصلی پیشرفتهای پاتولوژیک در بسیاری از بیماریها از قبیل: سرطان (Cancer)، نقصهای ایمنی (Immune disorders) و بیماریهای قلبی عروقی (disease Cardiovascular) می باشد. در سالهای اخیر، بسیاری از مطالعات به وضوح نشان داده اند که عمل غیر طبیعی مولکولهای چسبان یا کمبود یک مولکول چسبان اختصاصی (ناشی از حذف یا موتاسیون ژنی) می تواند کشنده باشد. همچنین، افزایش بیان یا فعالیت این مولکولها می تواند در حالتهای پاتولوژیک نظیر متاستاز تومورها، پاسخ التهابی در آسم و بیماریهای خود ایمن نقش ایفا نماید (۱، ۲).
همه مولکولهای چسبان، گیرنده های گلیکوپروتئینی

۱- کارشناس ارشد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- استادیار ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- استادیار بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴- مربی ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۵- دانشجوی PHD ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۶- کارشناس ارشد

نقش مولکولهای چسبان در سلامت و ...

اسکلت سلولی متصل می شوند. خانواده اینتگرین ها بر مبنای زیر واحد آنها به زیر خانواده های مختلفی تقسیم می کنند. سه گروه اصلی آنها شامل $\beta 1$ ، $\beta 2$ ، $\beta 4$ اینتگرین ها می باشند (جدول ۱) (۳، ۴).

ب) مولکولهای ابر خانواده ایمنوگلوبولینها:

ابر خانواده ایمنوگلوبولینها گروه بزرگی از مولکولهایی هستند که دارای دو منهای شبیه ایمنوگلوبولینها می باشند. این مولکولها لیگاند اینتگرینها هستند و در ورود لئوسیتها به جایگاههای التهابی و لانه گزینی لئوسیتها دخالت دارند (۲، ۶).

در این خانواده مولکولهای چسبان داخل سلولی، ICAM-۵، ICAM-۴، ICAM-۳، ICAM-۲، ICAM-۱، CAM-۱ (Molecule, ICAM)، Intra Cellular Adhesion Molecule-۱ و (۱-adhesion molecule) و VCAM۱ (Vascular Cell Adhesion Molecule-۱) همچنین و MadCAM-۱ (Muscular addressin Cell Adhesion Molecule-۱) و PECAM-۱ (Platelet Endothelial) وجود دارند (جدول ۱) (۳، ۷).

ج) سلکتینها:

سلکتینها که شامل L و P و E سلکتین می باشند، جزء

هستند که نه تنها بر سطح خارجی غشاء سلولها وجود دارند بلکه از میان غشاء عبور کرده و وارد سیتوپلاسم می شوند (شکل ۱). این مولکولها علاوه بر ارتباط میان سلولها و سلول-ماتریکس خارج سلولی، می توانند ارتباط بین داخل سلول و محیط خارج سلولی را فراهم آورند (شکل ۱) (۳، ۴).
مطالعات ده سال اخیر نشان داده که مهمترین خانواده گیرنده های چسبندگی یعنی اینتگرینها، بایستی قبل از اتصال به لیگاند خود، بر سطح سلول بارز شوند. بعضی از بر هم کنش های مولکولهای چسبان، میانجی مسیرهای ارتباطی هستند که برای سلول و عمل عضو ضروری و حیاتی اند (۵).

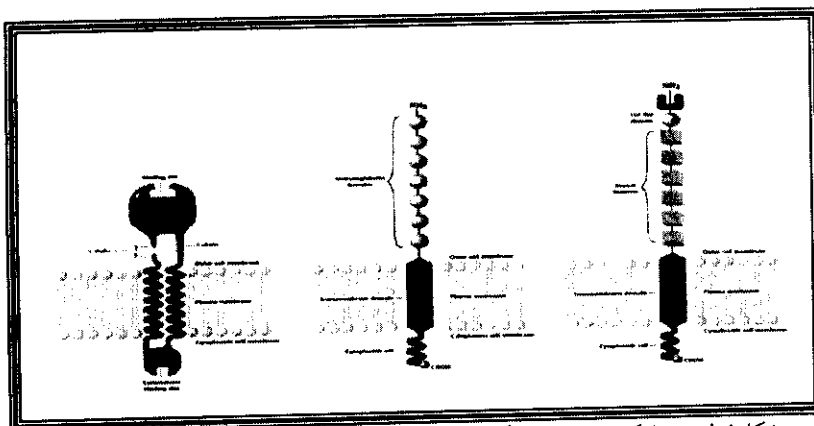
طبقه بندی مولکولهای چسبان سلولی: (Molecules)

(Cell Adhesion)

پنج خانواده اصلی از مولکولهای چسبان شناخته شده اند: اینتگرین ها (Integrins)، مولکولهای ابر خانواده ایمنوگلوبولینها (Ig Super Families)، سلکتینها (Selectins)، موسینها (Mucins)، و کدرینها (Cadherins) (جدول ۱) (۲).

الف) اینتگرینها:

اینتگرینها مولکولهای چسبانی هستند که در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی شامل: تکامل جنینی، حفظ هماهنگی بافتی و لانه گزینی (Homing) لئوسیتها دخالت دارند. اینتگرینها از نظر ساختمانی از دو زنجیره α و β ساخته شده اند که این دو زنجیره بطور غیر کووالانس بهم متصلند. هر دو این زیر واحدها، گلیکوپروتئینهای ترانس ممبرانی هستند که از طریق دو منهای سیتوپلاسمی خود بطور غیر مستقیم بوسیله پروتئین تالین و آلفا اکتینین به فیلامانهای اکتین



شکل ۱: طرح شماتیک از ساختمان اینتگرین (سمت چپ)، ابر خانواده ایمنوگلوبولین (وسط)، و سلکتین (سمت راست). همانطور که در شکل دیده می شود هر مولکول چسبان از سه بخش خارج سلولی، بین غشایی، و داخل سیتوپلاسمی تشکیل شده است.

بهار ۸۳ شماره ۵۲

نسترن عالی زاده و همکاران

وزیر گروه های لنفوسیت های T به نواحی التهاب
دخالت دارد (۲، ۴).

د) موسین ها:

این مولکولها در واقع بهترین لیگاند های
شناخته شده برای سلکتین ها می باشند. این
پروتئینهای به شدت گلیکوزیله، دارای فعالیت
لیگاندی برای هر سه نوع سلکتین هستند و لذا بیشتر
آنها به دو یا سه نوع سلکتین متصل
می شوند (جدول ۱) (۳، ۴).

ه) کدرین ها:

کدرین ها گلیکوپروتئینهای ترانس ممبرانی
هستند که در چسبندگی اختصاصی سلول-سلول
از طریق اتصال هموفیلیک (کدرین-کدرین) وابسته
به کلسیم دخالت دارند. این مولکولها نه تنها برای
مورفوژنز و تشکیل سیناپس ها حیاتی هستند، بلکه
در مهاجم تومورها هم ایفاء نقش می کنند
(جدول ۱) (۳، ۸).

اهمیت عمل اینتگرین ها در شرایط

پاتولوژیک:

در مطالعه تغییرات ایجاد شده در حیواناتی که
در معرض آنتی بادی منوکلونال و دیگر
آنتاگونیست های اینتگرین ها قرار داده شده اند،
اهمیت عمل اینتگرین ها و بیان گیرنده های شان به
اثبات رسیده است. در موشهایی که توانایی ساخت مولکول
اینتگرین خاصی را ندارند، نوعی نقص اختصاصی در عمل
سلول مشاهده شده است (۹). همچنین، نقص در عمل سلول در
بیمارانی که کمبود اینتگرین خاصی را دارند، اتفاق می افتد (۱۰).
از کشف بیماری کمبود چسبندگی لکوسیت (Leukocyte Adhesion
Deficiency) نوع یک LAD (Leukocyte Adhesion
Deficiency) نوع یک بیش از پانزده سال می گذرد.
بیماران مبتلا به LAD۱ بطور جدی در خطر ابتلا به عفونت مزمن،
نقص در ترمیم زخم، التهاب مزمن لثه، و دیر افتادن بند ناف
هستند. این اختلال در نتیجه یک موتاسیون هتروژن در ژن

جدول ۱: تقسیم بندی مولکولهای چسبان

RESEPTOR	ALTERNATIVE NAME	CELL TYPE	ECM & CELL SURFACE LIGAND
1- Integrins			
$\alpha 1\beta 1$	VLA-1	Ta, Mono, NK	COLL, LAM
$\alpha 2\beta 1$	VLA-2	B, T, PI, Endo	COLL, LAM
$\alpha 3\beta 1$	VLA-3	B	COLL, LAM, FN, Eipi
$\alpha 4\beta 1$	VLA-4, LPAM-2	Thym, Mono, B, T, NK	FN, Tthrombospondin
$\alpha 4\beta 7$	LPAM-1	Some T, NK, B, Eos,	FN, VCAM-1
$\alpha E\beta 7$	HML-1	Intraepithelial lymph	E-Cadherin
$\alpha M\beta 2$	Mac-1, CD11b/CD18	Mono, Macro, Granul,	FG, ICAM-1, -2, c3bi
$\alpha L\beta 2$	LFA-1, CD11a/CD18	Lymph, Neut, Mono	ICAM-1, -2, -3
$\alpha X\beta 2$	P150/95, CD11c/CD18	Mono, Macro, Ta, Ba, NK, Granulo	FG, c3bi
$\alpha V\beta 3$	VN-R	Endo, some B, Mono	VN, FG, COLL, VWF,
$\alpha 11\beta 3$	Gp11b/111a	PI, Megakar	VN, FG, VWF, FN
2- Ig super family			
ICAM-1	CD45	Mono, Endo, B, T, Thy	$\alpha L\beta 2$, $\alpha M\beta 2$, $\alpha X\beta 2$,
ICAM-2	CD102	Endo, Mono, Dendr	$\alpha L\beta 2$, $\alpha M\beta 2$
ICAM-3	CD50	Peyer patch HEV	$\alpha L\beta 2$, $\alpha D\beta 2$
MadCAM-1		Mesan LN HEV	$\alpha 4\beta 7$, L- selectin
VCAM-1	CD106	Endo, Tissue Macro	$\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$
CD31	PECAM-1	PI, Endo, Mono, Granu	$\alpha V\beta 3$, CD31
CD2	LFA-2, Leu-5	Thym, T, NK	LFA-3 (CD58), CD489
3- Selectins			
L- selectin	CD62L, LECAM-1	B, T, NK, Thym, Mono	GlyCAM-1, Madcam-1
E- selectin	CD62E, ELAM-1	Endo	PSGL-1, CLA, ESL-1
P- selectin	CD62P, GMP-140	Endo, PI, Megakar	PSGL-1
4- Mucins			
GlyCAM-1		PLN HEV, hemato pro	L- selectin
CD34		Wide intr. Vascular	L- selectin
MAdCAM-1		See Ig superfamily	L-selectin, $\alpha 4\beta 7$
5- Cadherins			
E- cadherin	Arc-1, L-CAM, Cell	Epithel.	E-cadherin, $\alpha E\beta 7$

Ligands: FN, fibronectin; VN, vitronectin; COLL, collagen; HA, hyaluronic acid; LAM, laminin; FG, fibrinogen; VWF, von Willbraond factor; Cell types: PI, platelete; Ta, activated T cell; Endo, endothelial; Mono, monocyte; Thym, thymocyte; PBL, peripheral blood leukocyte; NK, natural killer cell; Eos, eosinophil; Leuko, leukocyte; Tm, memory T cell; Epithel, epithelial; Lympho, lymphocyte; Neut, neutrophil; Macro, macrophage; Granulo, granulocyte; Dendr, dendritic cell; Megakar, megakaryocyte; HEV, high endothelial venules; LN, lymph node;

خانواده Adhesive Reseptors هستند و روی لکوسیتها
L-سلکتین (پلاکتها P سلکتین)، و سلولهای اندوتلیال
(E سلکتین) یافت می شوند. سلکتین ها به دلیل دارا بودن یک
دومن شبه لکتینی به این نام خوانده شدند. L سلکتین در ورود
لنفوسیتها و نوتروفیلها به جایگاههای التهابی موثر است (۲، ۴، ۷).
P سلکتین در اولین فاز فراخوانی لکوسیتها به محل ترومبوز و
القاء تولید فیبرین در هموستاز اهمیت دارد (۲، ۴). E سلکتین
احتمالاً اختصاصی ترین مولکول القاء گر (inducer) در سطح
سلولهای اندوتلیال است که در چسبندگی نوتروفیلها، منوسیتها

آن، آسم و بیماریهای انسدادی ریه و دیگر بیماریهای پیشرونده می باشند (۸). ایجاد آگونیست ها و آنتاگونیست های فارماکولوژیک برای اینتگرینها و دیگر مولکولهای چسبان، هدف اصلی بسیاری از کارخانه های داروسازی و محققان غیر وابسته به آنها است.

جلوگیری از ترمبوز عروق و درمان آن:

بر اساس مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی پیش بینی می شود که مهار اینتگرین $\alpha IIb \beta 3$ در پلاک آترواسکلروز، می تواند از تشکیل رگهای خونی جدید جلوگیری کرده، و رشد پلاک را کاهش دهد. این عمل همچنین مهاجرت سلولهای عضلانی صاف را به عروق محدود می سازد. استفاده

از آنتاگونیست های $\alpha IIb \beta 3$ یک راه درمانی جهت جلوگیری از مرگ و میر ناشی از ترومبوز عروق کرونر می باشد. نقش اینتگرین ها در این حالتها تحت بررسی است (۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵).

بررسیها نشان می دهد که Abciximab یک آنتی بادی منوکلونال مهارکننده اینتگرین $\alpha IIb \beta 3$ پلاکت، در بیماران تحت آنژیوپلاستی باعث گشاد شدن عروق می گردد. محققین بر این باورند که اثر ضد ترومبوز Abciximab ناشی از مهار گیرنده های پروتئینی IIb/IIIa پلاکت است که منجر به مهار تجمع پلاکتها می شود (۱۶، ۱۵). یکی دیگر از آنتاگونیست های جدید اینتگرین، Eptifibatide ممکن است به عنوان یک جزء کمکی برای عوامل ترومبولیتیک باعث افزایش طول عمر بیماران مبتلا به ترومبوز عروق کرونر گردد. مطالعه روی ۳۴۰ بیمار نشان داده است که استفاده از نصف مقادیر درمانی عوامل ترومبولیتیک Alteplase همراه با مهارکننده اینتگرین، Eptifibatide، IIb/IIIa باعث بازگرداندن جریان خون به حالت اول در ۷۸٪ از بیماران مبتلا به ترومبوز حاد عروقی می شود. در مقابل، دوز کامل Alteplase بدون Eptifibatide جریان خون را فقط در ۵۴٪ از بیماران به حالت اول بازگردانده است. درمان با Eptifibatide و نصف مقادیر درمانی Alteplase

زنجیره $\beta 2$ اینتگرین (CD ۱۸) ایجاد می شود که این حالت به طور جدی چسبندگی لئوسیت-اندوتلیال را تضعیف نموده و جلوی مهاجرت نوتروفیلها از خون به بافت رامی گیرد (۳، ۴، ۱۰). دوفنوتیپ از LAD۱ وجود دارد: شدید و متوسط. بیماران مبتلا به نوع شدید قادر به بیان CD ۱۸ نیستند و در معرض عفونتهای شدید قرار دارند. برای جلوگیری از مرگ زودرس آنها نیاز به پیوند

جدول شماره ۲ Defect of human integrins

نوع اینتگرین	بیماری	علامه بالینی	درصد بیان اینتگرین
β2 اینتگرین	LAD I	شدید	۱-۰٪ CD18
	شبه LAD I	متوسط	۲-۵٪ CD18
		متوسط / شدید	۵۰٪ CD18
β3 اینتگرین	Glanzman's	خونریزی، عفونتهای قارچی	αIIbβ3 غیر طبیعی
	شبه Glanzman's	خونریزی کم	αIIbβ3 طبیعی
β2β3 اینتگرین	LAD I متغیر	متوسط همراه با خونریزی	αIIbβ3 و CD18 طبیعی

مغز استخوان وجود دارد. بیمارانی که مبتلا به نوع متوسط LAD۱ هستند، مقدار کمی CD ۱۸ بیان می کنند (حد اکثر ۵٪). ابتلا این افراد به عفونتهای شدید اتفاقی است و معمولاً تا بزرگسالی زنده می مانند. ژن درمانی می تواند یک راه مناسب برای این بیماران باشد (۱۰).

در بیماری Glanzmann thrombastenia یکی دیگر از بیماریهای ژنتیکی نادر، نقص اولیه در تجمع (Aggregation) پلاکتها وجود دارد که به علت کمبود بیان یا عدم عملکرد اینتگرین $\alpha IIb \beta 3$ در پلاکتهاست (۱۱). بیماران مبتلا به این نقص، خصوصاً در هنگام عمل جراحی، دچار خونریزی شدید می گردند. خصوصیات این بیماریها در جدول ۲ خلاصه شده است (۱۰).

LAD۱ متغیر متوسط همراه با خونریزی CD ۱۸ و $\beta 3$ طبیعی

عمل مولکولهای چسبان سلولی در بیماری (کاربرد بالینی اینتگرین ها در درمان):

محققان در حال تحقیق پیرامون درمان بر مبنای مولکولهای چسبان جهت مهار پاسخهای التهابی در جلوگیری از سکتته های مغزی، آنژیوژنز (رگ سازی)، دفع پیوند، پیشرفت تومور و متاستاز

اتفاقی که به بیان اینتگرین نیاز دارد، مهاجرت لکوسیتها از میان اندوتلیال (دیپدز)، به جایگاههای التهابی است. یکی از زیر گروههای ابر خانواده ایمنوگلوبولینها ۱-PECAM، به عنوان لیگاند اصلی اینتگرین برای مهاجرت از میان اندوتلیوم مطرح است. علاوه بر اینکه اینتگرینها نقش مهمی در ایجاد التهاب دارند، یکی از عوامل مهم در تشکیل و تکامل جنین، تشکیل تومور و متاستاز آن و دیگر شرایط پاتولوژیک می باشند. پاسخ التهابی در پیشرفت پاتولوژیک آسم و بیماریهای خود ایمن (مثل روماتیسم مفصلی) موثر است. مهار پاسخ التهابی بوسیله مداخله در اتصال اینتگرین لکوسیتها به اندوتلیوم یا مهار مهاجرت آنها، ممکن است یک راه درمانی مناسب برای بسیاری از این اختلالات باشد (۴).

رشد و متاستاز تومور:

تراکم سلولهای التهابی در گردش خون و خروج از آن، در فرایندهای التهابی همانند متاستاز سلولها در سرطان است. به نظر می رسد چسبندگی برای متاستاز و تهاجم سلولهای سرطانی به بافتهای مجاور ضروری است. در متاستاز تومور، سلولهای توموری از کانون اولیه نئوپلاسم خود جدا می شوند و از طریق گردش خون و اتصال به سلولهای اندوتلیال و دیگر اجزاء بافت به جایگاههای دیگر می روند و در آنجا یک کلنی ثانویه توموری تشکیل می دهند. تغییر در بیان اینتگرین در بسیاری از تومورها گزارش شده است و ممکن است نقش مهمی در فرایند متاستاز داشته باشد. در سیستم های تجربی، اتصال پپتیدهای صناعی کوتاه به گیرنده های اینتگرین سطح سلول توموری، باعث مهار متاستاز می شود. زیرا این عمل، مانع از اتصال سلولهای توموری به اندوتلیوم می گردد (۷، ۱۷).

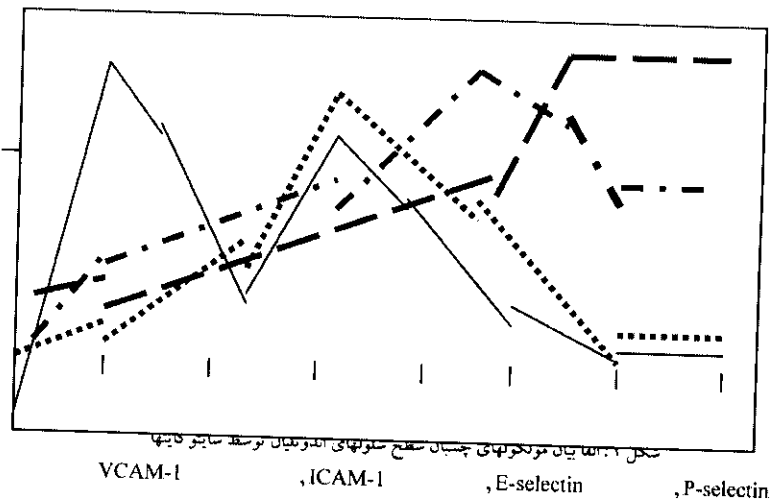
راه مهم دیگر در جلوگیری از رشد تومورها، مهار آنژیوژنز تومور به وسیله تغییر در برهم کنش اینتگرین با ماتریکس خارج سلولی می باشد. به نظر می رسد خانواده αV اینتگرین برای حیات سلولهای اندوتلیال عروق توموری ضروری باشد (۱۸). استفاده از اجزایی که آنژیوژنز را به وسیله مهار فعالیت اینتگرین های αV مهار

افزایش مشکلات خونریزی که بعضی اوقات در بیماران که از دوز کامل Alteplase به تنهایی استفاده می کنند، دیده می شود، ارتباطی ندارد. به نظر می رسد که Eptifibatid نیز در بیماران مبتلا به ترومبوز حاد کرونر و افرادی که می خواهند تحت آنژیوپلاستی قرار گیرند مفید باشد.

پاسخهای التهابی و اختلالات ایمنولوژیک:

فرایندهای التهابی به عنوان شاخصی برای درک عمل اینتگرین ها و دیگر مولکولهای چسبان در هنگام مهاجرت لکوسیتها از خون به بافت بکار می رود (۱). چندین مولکول چسبان (CAM) باید بارز شوند تا باعث چسبندگی بیشتر اندوتلیوم برای سلولهای التهابی جریان خون گردند. در پاسخ التهابی اولیه، مدیاتورهای التهابی (سایتوکاینها) باعث افزایش بیان سلکتین ها روی سلولهای اندوتلیال می شوند. در محل آسیب دیده، تعامل با تمایل کم با لکوسیتها باعث افزایش تعداد این سلولها بر سطوح

شکل ۲



اندوتلیال می گردد (شکل ۲).

اتصال ضعیف و چرخش لکوسیتها روی اندوتلیوم باعث تحریک بیان و فعالسازی اینتگرینهای $\beta 2$ بر سطح لکوسیتها می شود. وقتی که اینتگرینهای $\beta 2$ لکوسیت با اعضاء ابر خانواده ایمنوگلوبولینها واکنش می دهد، چسبندگی بیشتر می شود. آخرین

ضروری است (۲۲). رشد عروق خونی جدید در هنگام ترمیم زخم نیز به بیان اینتگرین ها نیاز دارد. آنتی بادی منوکلونال علیه اینتگرین $\alpha 5 \beta 1$ (که به فیبرینوژن متصل می شود)، آنژیوژنز را در *in vivo* مهار می کند. این اینتگرین در بافت طبیعی بیان نمی شود (۲۳).

آسم و بیماریهای انسدادی ریه و درمان آن:

التهاب مجاری هوایی از خصایص تعدادی از بیماریهای دستگاه تنفس از جمله آسم و دیگر بیماریهای انسدادی ریه می باشد. التهاب به وسیله سلولهای عرضه کننده آنتی ژن و سلولهای دندریتیک از طریق فعال کردن سلول $Th2$ و ایجاد اتوزینوفیلی صورت می گیرد و مولکولهای چسبان در ایجاد و تشدید آن نقش دارند. سرکوب مولکولهای چسبان اتوزینوفیلها که مانع از ورود آنها به فضای ریه می گردد، به عنوان یکی از راهکارهای درمانی مورد توجه قرار گرفته است (۲۵). در این راستا طرق ذیل توسط مراکز علمی و شرکتهای داروسازی مورد تحقیق قرار گرفته اند:

۱- استفاده از ترکیباتی با وزن مولکولی پایین نظیر CY9652 که به عنوان ممانعت کننده بر روی VLA-4

(Very Late Antigen-4) عمل می کند.

۲- آنتی بادی منوکلونال مانند Bio ۱۲۱۱ که مستقیماً VLA-4 و ICAM-1 را مورد هدف قرار می دهد.

۳- ترکیبات ممانعت کننده آلفا ۱ و ۳- فوکوزیل ترانسفراز. این آنزیم در تنظیم عملکرد سلکتین ها نقش دارد.

می کنند و یا ساخت داروهایی که هدفشان اینتگرین های این تو مو رهاست، ممکن است راهبردهای جدیدی در درمان سرطان باشد.

عقونت:

ویروسها و دیگر ارگانسیم ها جهت اتصال به بافتها نیاز به اینتگرینهای دست نخورده و دیگر مولکولهای چسبان سطح سلولی دارند. مولکولهای چسبان داخل سلولی نیز در چسبندگی پلاسمو دیوم های عامل مالاریا در گلبولهای قرمز آلوده به سلولهای اندوتلیال مویرگها شرکت دارند (۱۷). افزایش بیان مولکولهای چسبان داخل سلولی که بوسیله سایتوکاینها میانجیگری می شود، ممکن است باعث وخیم شدن بیماری لایم (Lyme) که عامل آن بورلیا Burgdorferi است، شود. این اسپروکت از طریق اتصال به اینتگرین $\alpha 1 \beta 3$ به پلاکتها متصل می شود لیکن این عمل بوسیله توالی RGDS (یک پپتید کوتاه آرژنین-گلیسین-آسپارتات-سرتین) مهار می گردد (۱۹). در یک مسیر مشابه کدرین ها، باسیلهای گرم منفی روده ای مانند شیگلا فلکسنسری، قبل از اینکه به سلولهای اپی تلیال روده حمله کنند به کدرین ها متصل می شوند (۲۰).

ترمیم زخم:

کراتینوسیتها که به زخم مهاجرت می کنند، اینتگرین های $\alpha 5 \beta 1$ را بارز می کنند (۲۱). به نظر می رسد که بیان این اینتگرین ها برای اتصال کراتینوسیتها به لیگاندهای ماتریکس لخته خون

References:

- 1- *Pediatr Res*. 1996; 39:191-8
- 2- *Heart*. 1998; 79:249-31.
- 3- *Incyclopedia of Immunol*. 1998: 26-32.
- 4- *Advances in Immunol*. 1995; 58: 345-396.
- 5- *Immunological Reviews*. 1998; 163: 197-215.
- 6- *Lancet*. 1994; 343: 831-836.
- 7- *Mol. Pathol*. 1998; 51: 175-184.
- 8- *Oncogene*. 1998; 17: 1365-73.
- 9- *Pediatr. Res*. 1996; 39: 191-198.
- 10- *Lancet*. 1999; 353: 341-343.
- 11- *Blood*. 1990; 75: 1383-1395.
- 12- *Cell Mol. Life Sci*. 1998; 54: 502-513.
- 13- *N. Engl. J. Med*. 1995; 332: 1553-1555.
- 14- *JAMA*. 1992; 281: 1402-1414.
- 15- *JAMA*. 1999; 1407-1414.
- 16- *Am. Heart J*. 1999; 138: 1-2.
- 17- *Proc Soc Exp Biol Med*. 1990; 195: 168-171.
- 18- *Adv. Cancer Res*. 1999; 76: 1-20.
- 19- *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 1993; 90: 7059-7063.
- 20- *Cell*. 1994; 76: 829-830.
- 21- *J. Cell Biol*. 1991; 115: 1737-1739.
- 22- *J. Invest. Dermatol*. 1993; 101: 600-604.
- 23- *Science*. 1994; 294: 569-571.
- 24- *Clin. Exp. Allergy*. 1997; 27: 128-141.
- 25- *Tips*. 1998; 19: 160-164.