



Asma Brônquica

Adesão de Moléculas

As moléculas de adesão celular (CAMs) são glicoproteínas expressas na superfície celular, onde medeiam o contato entre duas células (ambas homotípicas e interações heterotípicas) ou entre células e a matriz extracelular. O processo de adesão é essencial e ocorre em vários eventos biológicos como: morfogênese, crescimento, organização e estabilidade teciduais, inflamação, resposta do hospedeiro às infecções e injúria, cicatrização e resposta imunocelular.

As CAMs funcionam ainda como moléculas sinalizadoras e têm participação essencial na regulação da inflamação e resposta imune, como ocorre na asma. As CAMs são responsáveis pela adesão intercelular, adesão celular ao epitélio e ao endotélio, recrutamento e migração seletiva de células inflamatórias dos vasos sanguíneos até o local da inflamação. As citocinas e outros mediadores inflamatórios influenciam o número e a função das CAMs. A seletividade depende do mediador e do tipo de célula envolvida.

As moléculas de adesão estão divididas em quatro superfamílias, dependendo de características moleculares comuns: integrinas, selectinas, superfamília das imunoglobulinas e caderinas (1) (**Tabela 1**).

Tabela 1: Interações Endotélio-Leucocitárias - Proteínas de Adesão

Moléculas de Adesão	Designação Alternativa	Localização	Ligante	Função
Família das Selectinas				
L-selectina	LAM-1, LECAM-1, MEL-14Ag, CD62L	todos leucócitos	P-selectina, E-selectina, GlyCAM-1, CD34, MAdCAM	Rolamento
P-selectina	PADGEM, GMP-140, CD62P	células endoteliais, plaquetas	L-selectinas, PSGL-1	Rolamento
E-selectina	ELAM-1, CD26E	células endoteliais	L-selectinas, PSGL-1, ESL-1	Rolamento
Família das Integrinas				
$\alpha_1\beta_2$	CD11a/CD18, LFA	todos leucócitos	ICAM-1, ICAM2	Adesão, Migração
$\alpha_M\beta_2$	CD11b/CD18, Mac-1	granulócitos, monócitos	ICAM-1, C3bi, fibrinogênio	Adesão
$\alpha_x\beta_2$	CD11c/CD18	granulócitos, monócitos	VCAM-1, fibronectina	Adesão
$\alpha_4\beta_1$	CD49d/CD29/VLA-4	linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos	VCAM-1, fibronectina	Adesão
$\alpha_4\beta_7$	CD49d/ β_7 , LPAM-1	linfócitos, eosinófilos	MAdCAM-1, VCAM-1, fibronectina	Adesão
Superfamília das Imunoglobulinas				

ICAM-1	CD54	endotélio, monócitos	LFA-1, Mac-1, CD43	Adesão, Migração
ICAM-2	CD102	endotélio	LFA-1	Adesão, Migração
VCAM-1	CD106	endotélio	VLA-4	Adesão
PECAM-1	CD31	endotélio, leucócitos, plaquetas	PECAM-1 (homofílico) $\alpha_v\beta_3$ (heterofílico)	Adesão, Migração
MAdCAM-1	-	endotélio	L-selectina, $\alpha_4\beta_7$	Adesão, Migração

Moléculas de adesão nas interações entre os leucócitos e o endotélio. (ELAM - *endothelial-leukocyte adhesion*); ESL (E- *selectin ligant*); GMP (*granule membrane protein*); LAM (*leucocyte adhesion molecule*); LECAM (*lymphocyte-endothelial cell adhesion molecule*); LFA (*lymphocyte-function-associated antigen*); PADGEM (*platelet-activation-dependent granule external membrane protein*). Modificado de Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. — *Allergy* . 2 end edition. London: Mosby; 2001.

As integrinas são glicoproteínas transmembrana, compostas por dois heterodímeros não-covalentes designados como subunidades α e β , cada uma com grande domínio extracelular e pequena, porém importante, extensão citoplasmática. Participam na organização tissular e como receptores para outras moléculas de adesão. A adesão mediada pela integrina é um processo que requer energia, a qual também depende de cátions divalentes extracelulares. Existem 15 cadeias α e 8 cadeias β que já foram clonadas e seqüenciadas. *Os leucócitos expressam 13 diferentes integrinas as quais medeiam a ligação com as células endoteliais. As mais importantes para adesão endotelial são as integrinas β_1 , β_2 (CD18) e β_7 . A subfamília β_2 é expressa em todos os leucócitos e consiste em uma subunidade β_2 ligada a uma das quatro subunidades α : CD11a (α_L), CD11b (α_M), CD11c (α_X) ou CD11d (α_D). Os linfócitos produzem primariamente CD11a/CD18 (LFA-1 ou *lymphocyte function associated antigen-1*), enquanto que os eosinófilos, neutrófilos e monócitos produzem todos as quatro β_2 integrinas. A expressão de uma ou mais integrinas ocorre na superfície de qualquer célula do organismo, exceto em eritrócitos maduros (2).*

A família das selectinas é composta por uma família de receptores encontrados apenas em células vasculares, que medeiam interações iniciais de *adesão entre leucócitos intravasculares e o endotélio vascular, em áreas de inflamação* (3). A família de selectinas é formada por três proteínas: E-selectina, P-selectina e a L-selectina. A E-selectina é sintetizada e expressa exclusivamente, por breve período (horas), no endotélio vascular após estimulação pelas citocinas e liposacarídeos (LPS). Ela não é estocada. Cerca de 4 h após a exposição às citocinas ocorre o pico da expressão, que perdura por 12h. A E-selectina e a P-selectina encontradas na superfície endotelial, funcionam como sítios de ligação para a L-selectina. A P-selectina é sintetizada constitutivamente pelas plaquetas e por células endoteliais e armazenada nos corpos de Weibel-Palade. Após a exposição das células endoteliais aos mediadores inflamatórios (histamina, trombina, C5a) a P-selectina é rapidamente mobilizada para a superfície celular, onde é transitoriamente expressa (30 minutos). A P-selectina tem sua transcrição *upregulated* por várias citocinas, incluindo-se a IL-4 que apresenta importante participação nos processos inflamatórios alérgicos. A L-selectina está constitutivamente presente na superfície microvilosa da maioria dos leucócitos e tem como função a firme fixação inicial dos leucócitos ao endotélio vascular.

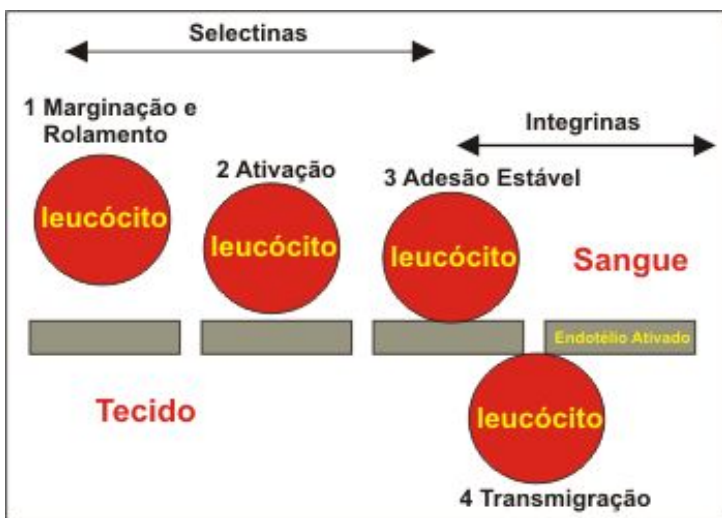
A superfamília das imunoglobulinas (IgSF) consiste em proteínas da superfície celular que contêm um ou mais domínios IG ou semelhantes à Ig (unidades de homologia Ig). Cerca de 40% dos 150 ou mais polipeptídios que têm sido caracterizados na superfície dos leucócitos pertencem a esta superfamília. Estão incluídos nesta superfamília de Ig: anticorpos, receptores de células T, proteínas MHC e co-receptores CD4+, CD8+ e CD28, receptores FC nos linfócitos e várias moléculas de adesão celular. Os membros desta família incluem uma variedade de moléculas de adesão celular neuronais como a NCAM (*neural cell adhesion molecule*), a

NgCAM (*neuron glial cell adhesion molecule*) e moléculas expressas no endotélio vascular, importantes na adesão leucócito-endotelial como a VCAM-1 (*vascular cell adhesion 1*), a PECAM-1 (*platelet-endothelial cell adhesion molecule 1*), as ICAM-1,-2,-3 (*intercellular adhesion molecule 1,2,3*) e a MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule - 1*) (4-7).

A ICAM-1 é um simples polipeptídeo transmembrana dos domínios tipo 5-Ig-C2. Os sítios de ligação para o CD11a estão nos domínios 1 e 2 e para o CD11b no domínio 3. A ICAM-1 é constitutivamente expressa no epitélio, nos fibroblastos e a baixos níveis nas células endoteliais, tendo a sua transcrição também regulada por várias citocinas e pela LPS. A VCAM-1 também é expressa pelas células endoteliais e algumas células dendríticas e consiste de sete domínios Ig cujos domínios 1-3 e 4-6 são homólogos. A VCAM-1 tem a sua expressão basal muito baixa nas células endoteliais, porém pode ser aumentada sob ação de citocinas como a IL-4. Sua fixação maior ocorre através do ligante VLA-4 nos domínios 1 e 4. A PECAM-1 apresenta 6 domínios Ig e é expressa constitutivamente pelas células endoteliais, leucócitos e plaquetas. As mesmas citocinas que estimulam a *upregulation* da ICAM-1 nas células endoteliais determinam a redistribuição da PECAM-1 para a periferia da célula sem afetar a quantidade total expressa por cada célula; este processo pode facilitar a migração dos leucócitos entre as células endoteliais adjacentes. A MAdCAM-1 contém três domínios Ig, dois do tipo C2 e um tipo A1. A MAdCAM-1 também apresenta um domínio mucina- *like* que serve como ligante para L-selectina. Pouco ainda é conhecido sobre a regulação da expressão da MAdCAM-1.

A família das caderinas é constituída de proteínas que medeiam a adesão célula-célula dependente de Ca^{2+} nas junções celulares.

Na ausência de inflamação raramente os leucócitos interagem com o endotélio vascular. O recrutamento de leucócitos para o local da inflamação envolve uma seqüência de eventos bem coordenada e dinâmica, na qual várias CAMs e citocinas quimiotáxicas (quimocinas, anafilatoxinas, mediadores lipídicos) participam ativamente (8). A adesão dos leucócitos circulantes ao endotélio vascular é fundamental para uma efetiva defesa contra infecção e injúria. Os leucócitos devem aderir ao endotélio, penetrar na parede do vaso, transpô-la e migrar para o sítio da inflamação. No caso específico da inflamação crônica alérgica, como a da asma, ainda questiona-se como os eosinófilos (porém não os neutrófilos) são seletivamente recrutados.



No sítio da inflamação ocorre um extravasamento de leucócitos. Neste processo ocorre inicialmente a vasodilatação de vênulas pós-capilares e mudanças no fluxo sanguíneo (desaceleração), resultando na marginação dos leucócitos ao longo do endotélio vascular, processo este mediado por selectinas e seus ligantes-opostos, ricos em carboidratos (9,10). À medida que o leucócito rola, as L-selectinas se despreendem e suas integrinas são ativadas por pelo menos uma de uma variedade de quimocinas e citocinas quimiotáticas associadas a superfície endotelial. Quando ocorre a ativação do leucócito sobrevém a parada do rolamento com firme adesão ao endotélio, evento este resultante

da ligação de integrinas β_1 e β_2 expressas no leucócitos com vários membros da superfamília da imunoglobulinas expressas no endotélio (ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1). Após a firme fixação ocorre o achatamento da célula, reduzindo a exposição as forças decorrentes do fluxo sanguíneo vascular, aumentando-se desta forma a área de contato com a superfície endotelial vascular. Finalmente o leucócito migra entre as células endoteliais da região apical para a superfície basolateral (diapedese) em direção ao extravascular (**Figura 1**).

Como a asma é caracterizada pelo excessivo acúmulo de eosinófilos e de linfócitos T nas vias aéreas, particularmente na submucosa, torna-se muito importante compreender as interações iniciais destas células com o endotélio da microvasculatura brônquica assim como o seu recrutamento pela circulação. Dados atuais sugerem o envolvimento de interações entre E-selectinas (11,12) e seus ligantes ICAM-1 e LFA-1 (*leucocyte function associated antigen*) ($\alpha_L\beta_2$) e entre VCAM-1 e VLA-4 (*very late antigen*) ($\alpha_4\beta_1$) no recrutamento de eosinófilos na resposta alérgica das vias aéreas. Outros estudos demonstram que para os eosinófilos e linfócitos T, as integrinas $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_4\beta_7$ e o CD44 são capazes de mediar o rolamento nas VCAM-1, MAdCAM-1 e em superfícies cobertas por derivados do ácido hialurônico.

Um grupo de moléculas expressas no endotélio vascular liga-se às β_2 integrinas (família CD18) da superfície dos leucócitos facilitando a firme adesão intercelular ao endotélio microvascular (13-15), seguida por transmigração. Incluem-se neste grupo da superfamília das imunoglobulinas, moléculas de adesão intercelular ICAM-1 e 2, VCAM-1 e as relacionadas às plaquetas – PeCAM-1. As β_2 integrinas interagem com as moléculas ICAM-1 das células endoteliais, enquanto que as β_1 integrinas interagem com as moléculas VCAM-1. A via CD18-ICAM-1 é utilizada por todos os leucócitos, enquanto que a via VLA-4/VCAM-1 é utilizada somente por eosinófilos e mononucleares (16). O acúmulo seletivo nas respostas inflamatórias alérgicas, de eosinófilos e em menor expressão pelos linfócitos e monócitos, é gerado pela via VLA-4/VCAM-1, induzida pela liberação de IL-4 e IL-13 dos linfócitos TH2. O início ou aumento da expressão ICAM-1 nas células endoteliais decorre da ação de mediadores pró-inflamatórios tais como a IL-1, IFN- γ e TNF- α .

Após completada a adesão dos leucócitos ao endotélio, eles migram pela superfície da luz para alojarem-se na junção intercelular onde “forçam passagem” entre as células endoteliais para ingressarem no espaço extravascular. As PeCAM-1 situam-se nas junções basolaterais das células endoteliais, incluindo zonas de junção intercelular, e atuam facilitando a transmigração de neutrófilos através da barreira endotelial (17,18). Nesta migração transendotelial participam ainda várias integrinas ($\alpha_5\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_L\beta_2$, e $\alpha_M\beta_2$) e membros da IgSF como a ICAM-1, a VCAM-1 e já citada PECAM-1.

A subsequente migração subendotelial através do tecido extravascular é dependente de gradientes de quimiocinas, citocinas quimiotáticas e interações de adesão com a matriz extracelular. Baixas concentrações de IL-8 (19,20) produzidas pelo endotélio vascular e secretada nas regiões subendoteliais, aumentam a adesão leucocitária e induzem a sua migração. Outras substâncias quimiotáticas como IL-2, IL-5, RANTES (*regulated upon activation in normal T-cells, expressed and secreted*), PAF, eotaxina-1 e 2 (específicas para eosinófilos) (21,22) também favorecem a migração transendotelial, para o espaço extravascular. A adesão via LFA-1 e Mac-1 facilita a migração transendotelial de neutrófilos (23-26), sendo que estudos mais recentes demonstraram mecanismos semelhantes para os eosinófilos (27,28). A migração transendotelial do eosinófilo pode ser aumentada pela exposição dos eosinófilos a IL-5 (27) ao GM-CSF (27,29) ou a expressão *upregulate* do CD11b.

Ao final, já no foco inflamatório, os leucócitos ampliam suas funções citotóxicas, liberando oxidantes, proteases e outros produtos como fatores de crescimento e citocinas. Os eosinófilos ao contrário dos neutrófilos podem sobreviver nos tecidos por períodos longos, às vezes semanas, dependendo das citocinas do microambiente (30). Acredita-se que os eosinófilos possam auto-regular sua própria sobrevivência através de uma via autócrina (31,32).

A adesão de moléculas tem uma participação muito importante no processo inflamatório da asma não só no que se relaciona aos leucócitos e as células endoteliais, mas também por intermédio de mastócitos que expressam

β_1 integrinas; macrófagos que produzem ICAM-1, VLA-4, PSGL-1, L-selectinas e CD11b; células dendríticas que produzem VLA-4 e PSGL-1 e células epiteliais que expressam a ICAM-1 (33).

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Resposta Tardia da Asma](#)

[Próximo >> Características Patológicas](#)

Bibliografia:

01. Kumar A, Busse W. Airway inflammation in asthma. *Science & Medicine* 1995; 2:38.
02. Diamond MS, Springer TA. The dynamic regulation of integrin adhesiveness. *Current Biology* 1994; 4:506.
03. McEver RP, Moore KL, Cummings RD. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J Biol Chem* 1995; 270:11025.
04. Streeter PR, Lakey-Berg E, Rouse BTN, Bargatze RF, Butcher EC. A tissue-specific endothelial cell molecule involved in lymphocyte homing. *Nature* 1988; 331:41.
05. Simmons DL. The role of ICAM expression in immunity and disease. *Cancer Surveys: Cell Adhesion and Cancer*. 1995; 25:141.
06. Wang JH, Pepinsky RB, Stehle T, *et al* . The crystal structure of an N-terminal two-domain fragment of vascular cell adhesion molecule (VCAM-1): a cyclic peptide based on the domain 1 C=D loop can inhibit VCAM-1-alpha 4 integrin interaction. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92:5714.
07. DeLisser HM, Baldwin HS, Albelda SM. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1/CD31): a multifunctional vascular cell adhesion molecule. *Trends in Cardiovascular Med* 1997; 7:203.
08. Manning AM, Anderson DC, Bristol JA. (eds). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. San Diego, Academic Press, 1994.
09. Spertini O, Luscinskas FW, Gimbrone MA, Tedder TF. Monocyte attachment to activated human vascular endothelium in vitro is mediated by leukocyte adhesion molecule-1 (L-selectin) under nonstatic conditions. *J Exp Med* 1992; 175:1789.
10. Knol EF, Tackey F, Tedder TF, *et al* . Comparison of human eosinophil and neutrophil adhesion to endothelium cells under nonstatic conditions. Role of L-selectin. *J Immunol* 1994; 153:2161.
11. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med* 1994; 180:371.
12. Wein M, Sterbinky SA, Bickel CA, Scheimer RP, Bochner BS. Comparison of human eosinophil and neutrophil ligands for P-selectin: ligands for P-selectin differ from those for E-selectin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12:315.
13. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction of IL-1 and interferon- γ (tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986; 137:253.
14. Lamas AM, Mulrone CM, Scheimer RP. Studies on adhesive interaction between purified human eosinophils and cultured vascular endothelial cells. *J Immunol* 1988; 140:1500.
15. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts G, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247:247.
16. Rothemberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338:1592.
17. Albelda SM, Muller WA, Buck CA, Newman PJ. Molecular and cellular properties of PeCAM-1 (endoCAM/CD31): a novel vascular cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1991; 114:1059.

18. Albelda SM, Oliver P, Romer L, Buck CA. EndoCAM: a novel endothelial cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1990; 110:1227.
19. Huber AR, Kunkel SL, Todd RFI, et al. Regulation of transendothelial migration by endogenous interleukin-8. *Science* 1991; 254:99.
20. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1992; 30:689.
21. José PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD et al. Eotaxin: a potent co-eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation. *J Exp Med* 1994; 179:881.
22. Forssman U, Uguccioni M, Loetscher P, et al. Eotaxin-2, a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3, and acts like eotaxin on human eosinophil and basophil leukocytes. *J Exp Med* 1997; 185:2171.
23. Smith CW, Marlin SD, Rothlein R, Toman C, Anderson DC. Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils *in vitro*. *J Clin Invest* 1989; 83:2008.
24. Diamond MS, Staunton DE, de Fougères AR, et al. ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *J Cell Biol* 1990; 111:3129.
25. Diamond MS, Staunton DE, Marlin SD, Springer TA. 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; 65:961.
26. Furie MB, Tancinco MVA, Smith CW. Monoclonal antibodies to leukocyte integrins CD11a/CD18 and CD11b/CD18 or intercellular adhesion molecule-1 inhibit chemoattractant-stimulated neutrophil transendothelial migration *in vitro*. *Blood* 1991; 78:2089.
27. Ebisawa M, Liu MC, Yamada T, et al. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. II. Potentiation of eosinophil transendothelial migration by eosinophil-active cytokines. *J Immunol* 1994; 152:4590.
28. Erger RA, Casale TB. IL-8 is a potent mediator of eosinophil chemotaxis through endothelium and epithelium. *Am J Physiol* 1995; 268:L117.
29. Tomioka K, MacGlashan DWJ, Lichtenstein LM, Bochner BS, Schleimer RP. GM-CSF regulates human eosinophil responses to F-Met peptide and platelet activating factor. *J Immunol* 1993; 151:4989.
30. Rothemberg ME, Owen WF Jr, Silberstein DS, Soberman RJ, Austen KF, Stevens RL. Eosinophils cocultured with endothelial cells have increased survival and functional properties. *Science* 1987; 237:645.
31. Kita H. The eosinophil: a cytokine-producing cell? *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:889.
32. Kay AB, Ying S, Durham SR. Phenotype of cells positive for interleukin-4 and interleukin-5 mRNA in allergic tissue reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:208.
33. Hellewell PG. Adhesion molecule strategies. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12:137.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Resposta Tardia da Asma](#)

[Próximo >> Características Patológicas](#)