



Asma Brônquica

ADESÃO DE MOLÉCULAS

A asma é uma doença inflamatória crônica heterogênea caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas, cuja causa ainda não está completamente conhecida. Vários tipos de células participam em seu processo inflamatório, como mastócitos, macrófagos / monócitos, eosinófilos, linfócitos T auxiliares Tipo 2 (TH2), células dendríticas, basófilos, neutrófilos e plaquetas. Todas as células do organismo apresentam proteínas transmembrana caracterizadas como receptores de adesão e de acordo com sua função, atuam na facilitação quanto à adesão da célula a outras células ou à matriz celular. As moléculas de adesão desempenham papéis críticos na manutenção da integridade estrutural de todos os componentes da parede das vias aéreas.

Em patologias como a asma, os leucócitos devem aderir ao endotélio vascular que reveste a microcirculação brônquica, com a migração transendotelial posterior para a luz das vias aéreas, para a perpetuação da reação inflamatória. As moléculas de adesão celular estão envolvidas em praticamente todas as etapas desse processo.^{1,2}

As moléculas de adesão celular (CAMs) são glicoproteínas expressas na superfície das células que medeiam o contato e a comunicação célula a célula.

Essas proteínas são receptores transmembranares compostos por três domínios: intracelular, transmembrana e extracelular. As CAMs medeiam o contato entre duas células através dos receptores de adesão celular que permitem que as células reconheçam e liguem moléculas em outras células ou na matriz extracelular. Os receptores podem formar adesões homofílicas ou homotípicas – entre o mesmo tipo de moléculas (Caderina – caderina) ou heterofílicas ou heterotípicas – entre diferentes tipos de moléculas (Selectinas – mucinas). O processo de adesão é essencial e ocorre em vários eventos biológicos como: morfogênese, crescimento e diferenciação celular, organização tecidual, regulação da apoptose, inflamação, resposta do hospedeiro às infecções e injúria, cicatrização e resposta imunocelular.

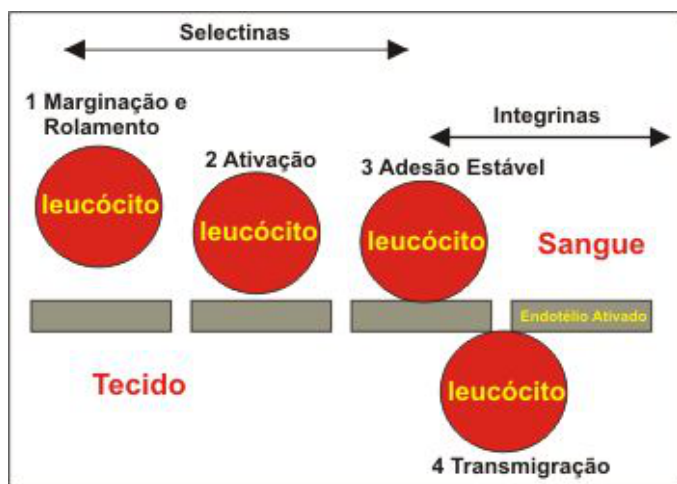
As CAMs funcionam ainda como moléculas sinalizadoras e têm participação essencial na regulação da inflamação e resposta imune, como ocorre na asma. As CAMs são responsáveis pela adesão intercelular, adesão celular ao epitélio e ao endotélio, recrutamento e migração seletiva de células inflamatórias dos 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.³⁻⁵

As moléculas de adesão estão divididas em cinco superfamílias, dependendo de características moleculares comuns: integrinas, selectinas, mucinas, superfamília das imunoglobulinas e caderinas.⁵⁻⁸ **(Tabela 1)**

Tabela 1 – Principais CAMs envolvidas na migração transendotelial dos leucócitos. Fonte com modificações: Referências 1,6

Interações Endotélio-Leucocitárias – Proteínas de Adesão					
CAMs		Designação Alternativa	Localização	Ligantes	Função
Família das Selectinas	L-selectina	LAM-1, LECAM-1, MEL-14Ag, CD62L, TQ1, LEU-18, REG.56, LEC.CAM-1	Todos os leucócitos (exceto linfócitos T de memória)	P-selectina, E-selectina, GlyCAM-1, CD34, MAdCAM, podocalixina	Rolamento
	P-selectina	PADGEM, GMP-140, CD62P, LEC.CAM-3	Células endoteliais, plaquetas	L-selectinas, PSGL-1, sLe ^x , sLe ^a	Rolamento
	E-selectina	ELAM-1, CD62E, ELAM-1, LEC.CAM-2	Células endoteliais	L-selectina, PSGL-1, ESL-1, sLe ^x , sLe ^a	Rolamento
Família das Integrinas	LFA-1	$\alpha_1\beta_2$, CD11a/CD18	Todos os leucócitos	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, componentes da matriz extracelular	Adesão, migração
	Mac-1	$\alpha_M\beta_2$, CD11b/CD18	Todos os leucócitos	ICAM-1, ICAM-2, componentes da matriz extracelular	Adesão
	VLA-4	$\alpha_4\beta_1$, CD49d/CD29, integrina- α_4	Linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos	VCAM-1, componentes da matriz extracelular	Adesão
Superfamília das Imunoglobulinas	ICAM-1	CD54	Células endoteliais, células epiteliais, todos os leucócitos	LFA-1, Mac-1, CD43	Adesão, migração
	ICAM-2	CD102	Células endoteliais, alguns leucócitos, plaquetas	LFA-1, Mac-1	Adesão, migração
	VCAM-1	CD106	Células endoteliais, algumas células dendríticas	VLA-4, $\alpha_4\beta_2$	Adesão
	PECAM-1	CD31	Células endoteliais, todos os leucócitos, plaquetas	PECAM-1 (homotípica), $\alpha_v\beta_3$ (heterotípica)	Adesão, migração
	MAdCAM-1	-	Endotélio	L-selectina, $\alpha_4\beta_7$	Adesão, migração

Tabela 1 – Principais CAMs envolvidas na migração transendotelial dos leucócitos. ELAM – endothelial-leukocyte adhesion molecule; ESL – E-selectin ligand; GlyCAM – glycosylation-dependent cell adhesion molecule; GMP – granule membrane protein; LAM – leukocyte adhesion molecule; LEC.CAM – lymphocyte-endothelial cell adhesion molecule; LFA – lymphocyte-function-associated antigen; MAC – macrophage antigen; MAdCAM – mucosal addressin cell adhesion molecule; PADGEM – platelet-activation-dependent granule external membrane protein; PSGL – P-selectin glycoprotein ligand; SLe^x – sialyl Lewis X; SLe^a – sialyl-Lewis A (CA19.9); VLA – very late antigen.



No sítio da inflamação ocorre um extravasamento de leucócitos. Neste processo ocorre inicialmente a vasodilatação de vênulas pós-capilares e mudanças no fluxo sanguíneo com 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} A afinidade de ligação das selectinas é relativamente baixa, mas é suficiente para servir de freio biológico, fazendo com que o leucócito desacelere rapidamente ao rolar nas células endoteliais. Enquanto rolam, os leucócitos podem ser ativados por quimiotáticos, aumentando assim muito a

afinidade de seus receptores de adesão de integrina β_2 para ligantes no endotélio ativado. Quando ocorre a ativação do leucócito sobrevém a parada do rolamento com firme adesão às células endoteliais, evento este resultante da ligação de integrinas β_1 e β_2 expressas nos

leucócitos com vários membros da superfamília das imunoglobulinas expressas no endotélio (ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1). Após a firme fixação ocorre o achatamento da célula, reduzindo a exposição às forças decorrentes do fluxo sanguíneo vascular, aumentando-se desta forma a área de contato com a superfície endotelial vascular. Um sinal quimiotático presente fora da vênula induz os leucócitos a se introduzirem entre as células endoteliais da vênula, quando finalmente o leucócito migra entre as células endoteliais da região apical para a superfície basolateral (diapedese) em direção ao extravascular para o centro inflamatório (**Figura 1**).^{6,8,11-13}

As sucessivas etapas descritas até a migração transendotelial – captura e rolamento, adesão e diapedese – à exceção da marginação oriunda de modificações nas condições hemodinâmicas da circulação sanguínea,^{14,15} todas se originam por interações celulares e são mediadas pela expressão de CAMs localizadas na superfície dos leucócitos e células endoteliais, assim como de seus ligantes.^{6,8,12,13}

A família das selectinas é composta por uma família de glicoproteínas de cátions divalentes dependentes encontrados apenas em células vasculares, que medeiam interações iniciais de *adesão entre leucócitos intravasculares e o endotélio vascular, em áreas de inflamação*.¹⁶ São proteínas que ao contrário da maioria das moléculas de adesão, que se ligam a outras proteínas, as *selectinas* interagem com ligantes de carboidratos em leucócitos e células endoteliais. Os três membros da família das selectinas operam nos sistemas vascular e hematológico. A família de selectinas é formada por três proteínas de acordo com as células onde foram identificadas pela primeira vez: E-selectina (Epitelial), P-selectina (Plaqueta) e L-selectina (Leucócito). A afinidade das selectinas com seus ligantes é relativamente baixa.⁷ Isto proporciona um contato dos leucócitos à parede vascular (captura), facilitando o rolamento dessas células ao longo do endotélio, impulsionadas pelo fluxo sanguíneo.^{7,15} A E-selectina é sintetizada e expressa exclusivamente, por breve período (horas), no endotélio vascular após estimulação pelas citocinas e lipossacarídeos (LPS). Ela não é estocada. Cerca de 4 h após a exposição às citocinas ocorre o pico da expressão, que perdura por 12 h. 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.¹⁷ 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. Desempenha um papel importante em muitos mecanismos de defesa do hospedeiro. Nesta etapa, o íntimo contato com as células endoteliais possibilita aos leucócitos encontrar fatores de ativação específicos que induzem a sua firme união e posterior diapedese.¹⁸

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, que também depende de cátions divalentes extracelulares. Essas moléculas são onipresentes, com pelo menos um heterodímero presente em todas as células nucleadas *in vivo*.¹⁹ São pelo menos 18 subunidades α e oito β que já foram clonadas e sequenciadas em humanos, gerando 24 heterodímeros.²⁰ *Os leucócitos expressam pelo menos 13 diferentes integrinas as quais medeiam a ligação com as células endoteliais.* As β_2 integrinas promovem o recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação, promovendo a adesão dos leucócitos circulantes ao endotélio vascular, a migração transendotelial,^{21,22} a formação de sinapses imunológicas nos leucócitos²³ e a sinalização inflamatória nas células envolvidas.²⁴ As β_2 integrinas (subfamílias β_1 e β_2) ao contrário das selectinas, interagem de forma intensa com os seus ligantes nas células endoteliais, dando origem ao processo de adesão, regulam o recrutamento de leucócitos e participam na sinalização imunológica. As integrinas da subfamília β_7 têm sido descritas como as principais moléculas que participam da adesão dos leucócitos ao endotélio durante a migração transendotelial. 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.²⁶ As integrinas participam da adesão célula-célula, da ligação e das interações das células com componentes da matriz extracelular, como a fibronectina. Uma característica importante das integrinas é que elas existem nos estados ativo e inativo.

A superfamília das imunoglobulinas (IgSF) consiste em uma multiplicidade de proteínas da superfície celular de cadeia única, que contêm um ou mais domínios IG ou semelhantes à Ig (unidades de homologia Ig).^{6,8,13} Têm função por ligação homotípica e heterotípica. Participam nos processos de reconhecimento, ligação ou adesão de células. Todos possuem uma região extracelular conhecida como domínios ou dobras de imunoglobulina.²⁷ Cerca de 40% dos 150 ou mais polipeptídeos 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 coreceptores 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*)²⁸ 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*).²⁹⁻³²

Conforme antes mencionado ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-3 e MAdCAM-1 são ligantes para CAMs pertencentes a famílias das selectinas e integrinas. Por outro lado a PECAM-1 funciona como seu próprio ligante, pois realiza interações de caráter homotípico com moléculas do mesmo tipo expressas em outras células.¹⁵

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. Ainda é pouco 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. Elas formam estruturas semelhantes ao zíper nas junções aderentes, regiões de membrana onde uma célula faz contato com outras células.³³ E por último a quinta classe de glicoproteínas, a das mucinas, que servem como ligantes de glicoproteína para as selectinas.³⁴

Na ausência de inflamação raramente os leucócitos interagem com o endotélio vascular. O recrutamento de leucócitos para o local da inflamação envolve uma sequência de eventos bem coordenada e dinâmica, na qual várias CAMs e citocinas quimiotáxicas (quimocinas, anafilatoxinas, mediadores lipídicos) participam ativamente.³⁵ 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.

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 sugerem o envolvimento de interações entre E-selectinas^{36,37} 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 respectivamente 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,³⁸⁻⁴⁰ 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.⁴¹ 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.^{42,43} 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^{44,45} 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)^{46,47} também favorecem a migração transendotelial para o espaço extravascular. A adesão via LFA-1 e Mac-1 facilita a migração transendotelial de neutrófilos,⁴⁸⁻⁵¹ sendo que estudos mais recentes demonstraram mecanismos semelhantes para os eosinófilos.^{50,51} A migração transendotelial do eosinófilo pode ser aumentada pela exposição dos eosinófilos a IL-5⁵² ao GM-CSF^{52,54} 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.⁵⁵ Acredita-se que os eosinófilos possam autorregular sua própria sobrevivência através de uma via autócrina.^{56,57}

A adesão de moléculas tem uma participação muito importante no processo inflamatório da asma não só no que se relaciona aos leucócitos e às 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-1.⁵⁸

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

Anterior << Mediadores Lipídicos

Próximo >>Regulação Contr. Cél. Muscular Lisa

Referências01.

01. Lordan JL, Hellewell PG. – Cytokines, Chemokines, and Adhesion Proteins. *In*: Holgate ST, Church MK and Lichtenstein LM. *Allergy*. London: Mosby; 2001:283-302.

02. Johansson MW, Annis DS, Mosher DF. $\alpha(M)\beta(2)$ integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 48:503-510.

03. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84:2068-101.

04. Springer TA. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:827-72.

05. Dunon D, Piali L, Imhof BA. To stick or not to stick: the new leukocyte homing paradigm. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8 :714-23.

06. VALOIS, CRA. Estudo da expressão de moléculas de adesão celular durante a migração transendotelial dos leucócitos no pulmão de camundongos tratados com nanopartículas magnéticas recobertas com DMSA. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade de Brasília – DF. p 103. 2006.

07. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. – *Molecular biology of the cell*. 4th edn. New York: 2002: 2002.

08. Simon SI, Green CE. Molecular mechanics and dynamics of leukocyte recruitment during inflammation. *Annu Rev Biomed Eng* 2005; 7:157-185. .

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; 175:1789-92.

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; 153:2161-7.

11. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules — Blood vessels and blood cells. *N Engl J Med* 1996; 335:43-45.

12. Luscinskas FW, Ma S, Nusrat A, Parkos CA, Shaw SK. Leukocyte transendothelial migration: a junctional affair. *Semin Immunol* 2002; 14:105-13.

13. Burns AR, Smith CW, Walker DC. Unique structural features that influence neutrophil emigration into the lung. *Physiol Rev* 2003; 83:309-36.

14. Doerschuk CM. Leukocyte trafficking in alveoli and airway passages. *Respir Res* 2000; 1:136-40.

15. Wagner JG, Roth RA. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. *Pharmacol Rev* 2000; 52:349-74.

16. McEver RP, Moore KL, Cummings RD. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J Biol Chem* 1995; 270:11025.

17. Valentijn KM, Sadler JE, Valentijn JA, Voorberg J, Eikenboom J. Functional architecture of

Weibel-Palade bodies. *Blood* 2011; 117:5033-5043.

18. Barkhausen T, Krettek C, van Griensven M. L-selectin: adhesion, signalling and its importance in pathologic posttraumatic endotoxemia and non-septic inflammation. *Exp Toxicol Pathol* 2005; 57:39-52.

19. Pilewski JM, Albelda SM. – Cell Adhesion Molecules. – In. Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:523-534.

20. Takada Y, Ye X, Simon S. The integrins. *Genome Biol* 2007; 8: 215.

21. von Andrian UH, Chambers JD, McEvoy LM, Bargatze RF, Arfors KE, Butcher EC. Two-step model of leukocyte-endothelial cell interaction in inflammation: distinct roles for LECAM-1 and the leukocyte beta 2 integrins in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; ;88 :7538-42.

22. Lämmermann T, Bader BL, Monkley SJ, Worbs T, Wedlich-Söldner R, Hirsch K, Keller M, Förster R, Critchley DR, Fässler R, Sixt M. Rapid leukocyte migration by integrin-independent flowing and squeezing. *Nature* 2008; 1;453:51-5.

23. Monks CR, Freiberg BA, Kupfer H, Sciaky N, Kupfer A. Three-dimensional segregation of supramolecular activation clusters in T cells. *Nature* 1998; 395:82-86.

24. Szukiewicz D, Kochanowski J, Mittal TK, Pyzlak M, Szewczyk G, Cendrowski K. Chorioamnionitis (ChA) modifies CX3CL1 (fractalkine) production by human amniotic epithelial cells (HAEC) under normoxic and hypoxic conditions. *J Inflamm* 2014; 13;11-12.

25. Tan SM. The leucocyte B2 (CD18) integrins: the structure, functional regulation and signalling properties. *Biosci Rep* 2012; 32:241-269.

26. Diamond MS, Springer TA. The dynamic regulation of integrin adhesiveness. *Current Biology* 1994; 4:506-17.

27. William AF, Barclay AN. The immunoglobulin supergene famili-domains for cell surface recognition. *Annu Rev Immunol* 1988; 6:381-405.

28. Baldwin TJ, Fazeli MS, Doherty P, Walsh FS. Elucidation of molecular actions of NCAM and structurally related cell adhesion molecules. *J Cell Biochem* 1996; 61:502-513.

29. Streeter PR, Lakey-Berg E, Rouse BTN, Bargatze RF, Butcher EC. A tissue-specific endothelial cell molecule involved in lymphocyte homing. *Nature* 1988; 331:41-46.

30. Simmons DL. The role of ICAM expression in immunity and disease. *Cancer Surv* 1995; 24:141-55.

31. Wang JH, Pepinsky RB, Stehle T, et al . The crystal structure of an N-terminal two-domain fragment o f vascular cell adhesion molecule (VCAM-1): a cyclic peptide based on the dolain 1 C=D loop can inhibit VCAM-1-alpha 4 integrin interaction. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92:5714-5718.

32. DeLisser HM, Baldwin HS, Albelda SM. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1/CD31): a multifunctional vascular cell adhesion molecule. *Trends Cardiovasc Med* 199; 7:203-210.

33. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules. *N Engl J Med* 1996; 334:1526-1529.

34. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996; 88:3259-287.

35. Manning AM, Anderson DC, Bristol JA.(eds). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. San Diego, Academic Press, 1994.

36. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med* 1994; 180:371-6.

37. 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; 12:315-9.

38. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986; 137:245-54.

39. Lamas AM, Mulroney CM, Scheimer RP. Studies on adhesive interaction between purified human eosinophils and cultured vascular endothelial cells. *J Immunol* 1988; 140:1500-5.

40. 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; 247:456-9.

41. Rothemberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338:1592-600.

42. 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; 114:1059-68.

43. Albelda SM, Oliver P, Romer L, Buck CA. EndoCAM: a novel endothelial cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1990; 110:1227-37.

44. Huber AR, Kunkel SL, Todd RFI, et al. Regulation of transendothelial migration by endogenous interleukin-8. *Science* 1991; 254:99-102.

45. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1992; 30:689.

46. 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; 179:881-7.

47. Forssman U, Ugucioni 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; 185:2171-76.

48. 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; 83:2008-17.

49. Diamond MS, Staunton DE, de Fougères AR, et al. ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *J Cell Biol* 1990; 111:3129-39.

50. 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; 65:961-71.

51. 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; 78:2089-97.

52. 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; 152:4590-6.

53. Erger RA, Casale TB. IL-8 is a potent mediator of eosinophil chemotaxis through endothelium and epithelium. *Am J Physiol* 1995; 268:L117-22.

54. 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; 151:4989-97.

55. Rothemberg ME, Owen WFJr, Silberstein DS, Soberman RJ, Austen KF, Stevens RL.: Eosinophils cocultured with endothelial cells have increased survival and functional properties. *Science* 1987; 237:645-7.

56. Kita H. The eosinophil: a cytokine-producing cell? *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:889-92.

57. Kay AB, Ying S, Durham SR. Phenotype of cells positive for interleukin-4 and interleukin-5mRNA in allergic tissue reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:208-10.

58. Hellewell PG. Adhesion molecule strategies. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12:137-41.

[Anterior << Mediadores Lipídicos](#)

**Informações Médicas
Home**

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Regulação Contr. Cél. Muscular Lisa](#)