

นิพนธ์ปริทัศน์

โมเลกุลการยึดเกาะและกลไกควบคุมการยึดเกาะ

ยุทธนา หมั่นดี*

โมเลกุลการยึดเกาะ (Adhesion molecule, AM) คือ อนุที่ใช้ในการเกาะเกี่ยวระหว่าง เซลล์กับเซลล์ หรือเซลล์กับ extracellular matrix proteins (ECMP) โดยปกติ จะเป็นโปรตีนหรือไกลโคโปรตีนบนผิวเซลล์ที่สามารถถูกกระตุ้นให้เพิ่มจำนวน หรือลดจำนวนได้ตามความจำเป็น มีหน้าที่สำคัญในการเกาะติด (adhesion), เคลื่อนตัว (movement), กลิ้งตัว (rolling), เปียดตัว (flattening) และแทรกตัวออก (extravasation หรือ diapedesis) ทำให้เซลล์นั้นๆ สามารถเดินทางไปทำหน้าที่ของมันตามส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ เซลล์ทุกชนิดในร่างกายต่างก็มี AM ชนิดต่างๆ ตามธรรมชาติของมัน เพื่อให้มันเกาะเกี่ยวกันเอง หรือเกาะเกี่ยวกับเซลล์ชนิดอื่นๆ รวมตัวกันเป็นเนื้อเยื่อหรืออวัยวะได้ การยึดเกาะระหว่าง antigen (Ag) กับ antibody (Ab) นั้น ไม่รวมโปรตีนคู่นี้ว่าเป็น AM เนื่องจาก Ag เป็นสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาหรือเกิดขึ้นในร่างกายอย่างผิดปกติ AM มักจะหมายถึง AM ของ เม็ดเลือดขาว, เกร็ดเลือด และ เม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่เนื่องจากกำลังเป็นที่สนใจศึกษาวิจัยกันมากในเม็ดเลือดแดง จะพบ AM แต่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงต้นกำเนิด (erythroid precursor cell) เท่านั้น ไม่พบในเม็ดเลือดแดงตัวแก่ ทำให้เม็ดเลือดแดงไม่สามารถเคลื่อนตัวออกนอกเส้นเลือดได้ด้วยตัวเอง การเดินทางไปตามเส้นเลือดต้องอาศัยแรงบีบของหัวใจ การออกนอกเส้นเลือดก็ต้องมีการฉีกขาดของเซลล์เอนโดทีเลียมต่างจาก

เม็ดเลือดขาวที่สามารถออกนอกเส้นเลือดได้ด้วยตัวเอง โดยใช้ AM บนผิวของมันเกาะเกี่ยวกับเอนโดทีเลียม เกาะติด กลิ้งตัว และแทรกตัวออกไปได้ เพื่อไปยังบริเวณที่มีการอักเสบ และ/หรือการติดเชื้อได้ การทำเช่นนี้ต้องใช้ AM และตัวรับ (receptor) หรือ ligand หลากหลายชนิด รวมทั้ง chemoattractant อีกมากมาย เช่น cytokine, chemokine, toxin เป็นต้น เกร็ดเลือดนั้นมีหน้าที่ในการเกาะกันเองและเกาะกับไฟбрิน, คอลลาเจน, von Willebrand Factor (vWF) ซึ่งเป็น ECMP แต่มันจะเกาะกันได้จะต้องถูกกระตุ้นก่อนด้วยคอลลาเจน, ADP เป็นต้น ซึ่งคอลลาเจนอยู่ใน basement membrane ของเอนโดทีเลียมเมื่อเอนโดทีเลียมเกิดบาดแผลเผยให้คอลลาเจนกระตุ้นเกร็ดเลือดให้หลั่ง ADP ไปกระตุ้นเกร็ดเลือดตัวอื่นๆ ให้เข้ามาเกาะกันอุดตันบาดแผลไม่ให้เสียเลือดออกนอกเส้นเลือดมาก ถ้าบาดแผลเล็ก การกระตุ้นเกร็ดเลือดจะถึงเพียง primary aggregation จะมีเกร็ดเลือดบางส่วนช่วยสมานแผล เมื่อแผลหายแล้วเกร็ดเลือดบางส่วนจะหลุดลอยออกจากการเกาะกันกลับไปเป็นเกร็ดเลือดปกติลอยอยู่ในกระแสเลือดต่อไปได้ แต่ถ้าบาดแผลใหญ่ การกระตุ้นเกร็ดเลือดจะรุนแรงถึง secondary aggregation มันจะเปลี่ยนรูปร่างไปคล้ายดาวมี pseudopod เกาะกับไฟбрิน ซึ่งเป็นผลผลิตของ coagulation เพื่อช่วยกันอุดตันบาดแผลที่ใหญ่และเกร็ดเลือดจะไม่สามารถกลับไปสู่สภาพเดิมได้ การเกาะกันเองและเกาะกับโปรตีนอื่น ๆ

* ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ของเกร็ดเลือดต้องอาศัย AM หลากหลายชนิดเช่นกัน นอกจากนี้ AM ยังมีส่วนอย่างมากต่อ signal transduction, stimulation, co-stimulation, cell-cell / cell-ECMP interaction, growth, differentiation, homing sequestration, extravasation / diapedesis, phagocytosis, cytotoxicity, antigen presentation, tissue / organ forming และ apoptosis เป็นต้น

Adhesion molecule classification สามารถแบ่งตามโครงสร้างของโมเลกุลได้เป็น 4 superfamily คือ selectin, integrin, immunoglobulin superfamily และ miscellaneous

1. Selectin superfamily เป็น transmembrane protein มีโครงสร้างสำคัญคือ N-terminal เป็น lectin binding domain ชนิด C-type (Ca^{2+} -dependent) ต่อกับ epidermal growth factor-like domain แล้วต่อกับ repeat sequence หลาย domain คล้ายกับ complement regulatory proteins (CPR domain) จำนวน CPR domain ที่ต่างกันใช้แยกชนิดของ selectin ต่อจากนั้นเป็น transmembrane protein โดยยื่นส่วน C-terminal เข้าไปในไซโตพลาสซึม Selectin สามารถเกาะและหลุดได้อย่างรวดเร็ว โดยมี glycosylated, sialylated proteins ของ AM ใน immunoglobulin superfamily เป็น ligand/Selectin ช่วยให้เม็ดเลือดขาวสามารถเกาะติด, กลิ้งตัว, เปียดตัว และ แทรกตัวออกภายนอกได้ โดยเคลื่อนที่เข้าหา chemokine, cytokine หรือ chemoattractant เพื่อไปยังบริเวณอักเสบ ที่มี chemoattractantเข้มข้นมาก และความเข้มข้นมากของ chemoattractant นี้เองที่ downregulate หรือ shedding ให้ selectin ลดจำนวนลง เพื่อให้เม็ดเลือดขาวเข้ามาอยู่ในบริเวณนั้น (localization) เพื่อจับกินหรือทำลายต้นเหตุของการอักเสบ Selectin แบ่งได้เป็น 3 ชนิด ตาม

เซลล์ที่มีมันอยู่ คือ L-selectin (leukocyte), P-selectin (platelet / endothelium) และ E-selectin (Endothelium)

L-selectin (Leu 8, leukocyte adhesion molecule-1, LAM-1, CD62L) MW 74-100 kDa มี CPR 2 domain พบบนผิวของเม็ดเลือดขาวทุกชนิด มี MadCAM-1, GlyCAM-1, CD34 เป็น ligand มีหน้าที่ช่วยให้ลิมโฟไซต์เกาะกันอยู่ใน peripheral lymph node (homing) ได้ ช่วยนิวโทรฟิล, ลิมโฟไซต์และโมโนไซต์ให้เกาะกับเอนโดทีเลียมในช่วงการเกาะติดและการกลิ้งตัว และช่วยกระตุ้นเอนโดทีเลียมได้ L-selectin ลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อพบความเข้มข้นระดับสูงของ chemoattractant ในบริเวณอักเสบ L-selectin จะมีจำนวนมากน้อยตรงกันข้ามกับ β_2 -integrin ชนิด Mac-1 (CD11b/CD18) เสมอ monoclonal Ab ที่จำเพาะต่อ L-selectin สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวไม่ให้ไปยังบริเวณอักเสบได้

P-selectin (PADGEM, granule membrane protein-140, GMP-140, CD62P) MW 140 kDa มี CPR 9 domain พบบนผิวของเกร็ดเลือด, megakaryocyte และผิวของ Weibel-Palade body (vacuole ที่เก็บสะสม vWF ภายในไซโตพลาสซึม) ของเอนโดทีเลียม นอกจากนี้ยังพบในสายยึดเกาะระหว่างนิวโทรฟิล หรือโมโนไซต์กับเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้น หรือเอนโดทีเลียมในช่วงการเกาะติดและการกลิ้งตัว มี PSGL-1 เป็น ligand P-selectin ร่วมกับ cytokines สามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวน leukocyte integrin ได้ และยังมีส่วนร่วมในการยึดเกาะในช่วงแรกของการอักเสบของ PMN กับ ECMP

E-selectin (endothelial leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1, CD62E) MW 95-115 kDa มี CPR 6 domain พบบนผิวของเอนโดทีเลียมมี ESL-1, PSGL-1 เป็น ligand

E-selectin สามารถเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็วภายใน 3-6 ชั่วโมง เมื่อถูกกระตุ้นด้วย interleukin-1 (IL-1), alpha-tumor necrotic factor (TNF α) และลดลงอย่างรวดเร็วเช่นกันเมื่อ cytokine ลดความเข้มข้นลง หรือเพิ่มความเข้มข้นอย่างมากในบริเวณอักเสบ E-selectin ช่วยยึดเกาะระหว่างนิวโทรฟิล, โมโนซัยท์ และลิมโฟซัยท์ชนิด T-helper กับเอนโดทีเลียมในช่วงการเกาะติดและการกลิ้งตัว การยึดเกาะของ E-selectin รวดเร็วและคงทนกว่า integrin

ในผู้ป่วย leukocyte adhesion deficiency (LAD) type II ซึ่งไม่มี selectin แต่กำเนิด จะพบความผิดปกติของการเกาะติด, การกลิ้งตัวของเม็ดเลือดขาวในการเคลื่อนไปสู่บริเวณอักเสบ หรือติดเชื้อ ผู้ป่วยมักมีการติดเชื้อที่รุนแรงกว่าคนทั่วไป แม้จะเป็นเชื้อโรคที่ไม่รุนแรงก็ตาม

2. Integrin superfamily เป็น transmembrane protein ส่วนของ C-terminal อยู่ภายใต้เยื่อเซลล์เกาะกับ cytoskeleton มีหน้าที่รับและส่งผ่านสัญญาณจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ Integrin molecule เป็น non-covalent heterodimers ประกอบด้วย α และ β อย่างละ 1 chain นับถึงปี 2539 พบ α -chain แล้ว 14 ชนิด เรียกชื่อตามลำดับหมายเลข ส่วน β -chain พบแล้ว 8 ชนิด กลุ่มย่อยของ integrin แบ่งตาม β -chain เป็นหลักได้ 8 กลุ่มย่อย ซึ่งพบแล้วทั้งหมด 20 ชนิด การเรียกชื่อ integrin เรียกได้ 3 แบบคือ descriptive name เช่น lymphocyte function antigen-1 (LFA-1), heterodimeric name เช่น $\alpha_L\beta_2$, cluster designation numeric name เช่น CD11a/CD18 โดยทั้งหมดนี้คือ integrin ตัวเดียวกัน Integrin สามารถเกาะกับ ECMP ได้หลายชนิด เช่น ไฟโบรเนคติน, ไวโทรเนคติน (vitronectin), ลามินิน (laminin), คอลลาเจน, vWF, factor X, ไฟบริโนเจน เป็นต้น และยังแย่งจับกับตัวรับ (receptor) ของ

immunoglobulin superfamily ได้ด้วย จุดที่ยึดเกาะของ integrin กับ ECMP ที่เป็น ligand หรือ counter-receptor พบว่ามักจะเป็น oligopeptide เช่น RGD (Arginine-Glycine-Aspartate) ในไฟโบรเนคติน, DGEA (Aspartate-Glycine-Glutamine-Alanine) และ EILDV (Glutamine-Isoleucine-leucine-aspartate-valine) ใน ECMP ชนิดอื่นๆ พบว่า oligopeptide เหล่านี้สามารถยับยั้งการยึดเกาะของ integrin ได้ นอกจากนี้ integrin ยังจำเป็นต้องใช้ Ca^{2+} ในการทำงานด้วย

β_1 -integrin (very late antigen, VLA) family มี β -chain เป็นชนิด β_1 (VLA β , gpIIa, CD29) จับคู่กับ α -chain ชนิดต่างๆ พบแล้ว 9 ชนิด VLA เป็นตัวรับของ ECMP หลายชนิด เช่น ไฟโบรเนคติน (RGD), คอลลาเจน, ลามินิน, ไวโทรเนคติน เป็นต้น

VLA-1 ($\alpha_2\beta_1$, CD49a/CD29) MW 210/130 kDa พบในลิมโฟซัยท์ชนิด T ที่ถูกกระตุ้น, โมโนซัยท์, เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ, เซลล์เมลานوما (melanoma cell) มีลามินิน (E1 fragment) และ คอลลาเจนเป็น ligand

VLA-2 ($\alpha_1\beta_1$, CD49b/CD29, gpIa/IIa) MW 155-165/130 kDa พบในลิมโฟซัยท์ ชนิด B และ T, เกร็ดเลือด, ไฟโบรบลาสต์, เอนโดทีเลียม, เซลล์เมลานوما มีคอลลาเจน และลามินิน เป็น ligand จะใช้ส่วนของ connecting segment-1 เป็น adhering part (counter receptor) ทำให้เกร็ดเลือดและ mononuclear cell เกาะกับคอลลาเจนในการสมานบาดแผล (wound healing) และเป็นตัวรับของ echovirus-1

VLA-3 ($\alpha_3\beta_1$, CD49c/CD29, laminin receptor) MW 145-150/130 kDa พบในลิมโฟซัยท์ชนิด B, โกลเมอรูลัสของไต, cultured cell line ส่วนใหญ่ มีลามินิน (E3 fragment), คอลลาเจน และไฟโบรเนคตินเป็น ligand มีส่วนร่วมในการเกาะติดระหว่างเซลล์กับเซลล์ และเซลล์กับ ECMP

VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$, CD49d/CD29, LPAM-2) MW 150/130 kDa พบใน ลิมโฟซัยท์, โมโนซัยท์, อีโอสิโนฟิล, ลิมโฟซัยท์ชนิด NK, ไทโมซัยท์ มี vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) และไฟโบรเนคติน (CS-1 region) เป็น ligand มีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่าง mononuclear cell กับเอนโดทีเลียมในช่วงการเกาะติด, การกลิ้งตัว, การเบียดตัวและการออกภายนอกไปสู่บริเวณอักเสบของ mononuclear cell และช่วยให้ลิมโฟซัยท์ชนิด B และ T สามารถเกิด heterotypic adhesion กันได้

VLA-5 ($\alpha_5\beta_1$, CD49e/CD29, fibronectin receptor) MW 160/130 kDa พบใน memory T-lymphocyte, โมโนซัยท์, เกร็ดเลือด, ไฟโบรบลาสต์ มีไฟโบรเนคตินเป็น ligand ช่วยเป็นตัวเชื่อมระหว่างลิมโฟซัยท์กับไฟโบรเนคติน

VLA-6 ($\alpha_6\beta_1$, CD49f/CD29, laminin receptor) MW 150/130 kDa พบใน เกร็ดเลือด, โมโนซัยท์, ลิมโฟซัยท์ชนิด T, ไทโมซัยท์ มีลามินิน (E8 region) เป็น ligand ช่วยเป็นตัวเชื่อมระหว่างเกร็ดเลือดกับลามินิน

$\alpha_7\beta_1$ (-/CD29) MW 120-125/130 K Da พบในเซลล์กล้ามเนื้อ, เซลล์เมลาโนมา มีลามินิน (E8 region) เป็น ligand มีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างเซลล์กับลามินิน

$\alpha_8\beta_1$ (-/CD29) MW ? ยังมีความรู้เกี่ยวกับ AM ชนิดนี้น้อยมาก

$\alpha_V\beta_1$ (CD51/CD29) MW 165/130 kDa มีไฟโบรเนคตินเป็น ligand

β_2 -integrin (leucam) family มี β -chain เป็นชนิด β_2 (CD18) จับกับ α -chain ชนิดต่างๆ พบแล้ว 3 ชนิด พบอยู่บนผิวของลิมโฟซัยท์ในกระแสเลือดแทบทุกชนิด สามารถเกาะกับ Immunoglobulin superfamily AM ชนิด ICAM-1 และ ICAM-2 ได้, co-stimulate T-lymphocyte ได้, มีส่วนร่วมทำให้ลิมโฟซัยท์ชนิด B เกิด apoptosis,

ในผู้ป่วย leukocyte adhesion deficiency type I จะมีความผิดปกติแต่กำเนิดโดยไม่มียีนควบคุมการสร้าง β_2 -integrin ทำให้เม็ดเลือดขาวขาด β_2 -integrin และมีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายกว่าคนทั่วไป

LFA-1 (lymphocyte function antigen-1, $\alpha_L\beta_1$, CD11a/CD18) MW 180/95 kDa พบบน ลิมโฟซัยท์, นิวโทรฟิล, โมโนซัยท์, มาโครฟาจ มี ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 เป็น ligand มีหน้าที่สำคัญ ในการเกาะติด, กลิ้งตัว, เบียดตัว, แทรกออกสู่ภายนอก ของเม็ดเลือดขาวต่อเอนโดทีเลียมในการเดินทางไปสู่บริเวณอักเสบ, มีส่วนร่วมใน T-lymphocyte response, cytotoxic cell เกาะกับเซลล์เป้าหมาย, mixed-lymphocyte reaction, และ induce T-lymphocyte dependent antibody response

Mac-1 (macrophage-1, $\alpha_M\beta_2$, CD11b/CD18) MW 170/95 kDa พบบน มาโครฟาจ, โมโนซัยท์, ลิมโฟซัยท์ชนิด NK, แกรนูโลซัยท์ มี ICAM-1, factor X, ไฟบริโนเจน, C3bi และ unidentified ligand บนเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดเป็น ligand มีหน้าที่สำคัญในการเกาะติด, กลิ้งตัว, เบียดตัว, แทรกตัวออกภายนอกของโมโนซัยท์และนิวโทรฟิล ต่อเอนโดทีเลียม, phagocytosis แบบต้องอาศัยคอมพลีเมนต์

LeuCAMc (complement receptor 4, CR4, $\alpha_X\beta_2$, p150/95, CD11c/CD18) MW 150/95 kDa พบบนมาโครฟาจ, โมโนซัยท์, แกรนูโลซัยท์ ลิมโฟซัยท์ชนิด NK, ลิมโฟซัยท์ที่ถูกกระตุ้น มีไฟบริโนเจน, C3bi และ unidentified ligand บนเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดเป็น ligand มีหน้าที่ช่วยในการเกาะติดของโมโนซัยท์ และแกรนูโลซัยท์ ต่อเอนโดทีเลียมที่อักเสบ

β_2 -integrin (cytoadhesin) family มี β -chain เป็นชนิด β_3 (CD61) จับกับ α -chain ชนิดต่างๆ พบแล้ว 2 ชนิด พบบนเกร็ดเลือด ทำ

หน้าที่เป็นตัวเชื่อมให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด หลังจากเกร็ดเลือดถูกกระตุ้น จนถึงขั้นมีการปล่อยสารออกมา

GpIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$, CD41/CD61) MW 146/105 kDa พบบนเกร็ดเลือด, เอนโดทีเลียม มีไฟบริโนเจน, ไฟโบรเนคติน, vWF, ไวโทรเนคติน, thrombospondin เป็น ligand มีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมในการเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด และการรวมตัวระหว่างเกร็ดเลือดกับ ECMP และ coagulation protein

VNR (Vitronectin receptor, $\alpha_v\beta_3$, CD51/CD61) MW 165/105 kDa พบบน เกร็ดเลือด, เอนโดทีเลียม, โมโนไซต์, ลิมโฟไซต์ชนิด B บางชนิด มีไวโทรเนคติน, ไฟบริโนเจน, vWF, thrombospondin, ไฟโบรเนคติน, osteopontin, คอลลาเจน เป็น ligand มีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมในการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด, เอนโดทีเลียมเกาะกับไวโทรเนคตินและ ECMP ชนิดอื่นๆ, melanoma cell invasion, monocyte migration ไปสู่บริเวณที่มีการอักเสบ

β -integrin ชนิดอื่นๆ

$\alpha_6\beta_4$ (CD49f/CD104) MW 150/150,180, 205 kDa พบใน epithelia endothelium, neuron มีลามินิน (E8 region), epiligrin เป็น ligand มีส่วนช่วยการเกาะกับของอีพิทีเลียมกับ ECMP, cytotoxicity โดยลิมโฟไซต์ชนิด NK และ T

$\alpha_v\beta_5$ ($\alpha_v\beta_5/\beta_1\beta_3$, CD51/-) MW 165/100 kDa พบบนไฟโบรบลาสต์, hepatoma cell, carcinoma cell มีไวโทรเนคติน, ไฟโบรเนคตินเป็น ligand หน้าที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

$\alpha_v\beta_6$ (CD51/-) MW 165/106 kDa พบบน carcinoma cell line มีไฟโบรเนคติน เป็น ligand ส่วนหน้าที่ยังไม่ทราบ

$\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1, CD49d/-) MW 150/120 kDa พบบน mucosal lymphocyte, memory

T-lymphocyte บางชนิด, อีโอสิโนฟิล, เบโซฟิล มี VCAM-1, MadCAM-1, ไฟโบรเนคติน เป็น ligand ช่วยเป็นตัวเกาะระหว่าง mucosal lymphocyte กับ ECMP ในการ homing

$\alpha_E\beta_7$ ($\alpha_E\beta_7/\beta_P$, CD103/-) MW 150/120 kDa พบบน intestinal lymphocyte มี E-cadherin เป็น ligand หน้าที่ยังไม่ทราบ

$\alpha_v\beta_8$ (CD51/-) MW 165/95 kDa ligand และหน้าที่ยังไม่ทราบ

3. Immunoglobulin superfamily เป็น transmembrane glycoprotein ส่วน C-terminal อยู่ใน sub-membrane cytoplasm ยื่น N-terminal ออกสู่ภายนอกเป็น immunoglobulin (Ig) like domain แต่ละชนิดมีจำนวนแตกต่างกันไป พบแล้ว 17 ชนิด อาจแบ่งกลุ่มย่อยได้ 2 กลุ่ม คือ C1-type มีหน้าที่เกี่ยวกับการจดจำสิ่งแปลกปลอม (antigen recognition) และ C2-type เป็น AM และ complement ligand แต่ไม่สามารถแบ่งแยกได้อย่างชัดเจน จึงไม่นิยมแบ่งกลุ่มย่อย

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, CD54) MW 90-115 kDa มี 5 Ig-like domain พบบนลิมโฟไซต์ชนิด B และ T, เอนโดทีเลียม, โมโนไซต์, ไทโมไซต์, dendritic cell, keratinocyte, chondrocyte, ไฟโบรบลาสต์ มี LFA-1, Mac-1, CD43 (leukosialin, sialophorin) เป็น ligand มีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างเม็ดเลือดขาว กับเอนโดทีเลียมที่ถูกกระตุ้น, ลิมโฟไซต์ชนิด T กับเซลล์เป้าหมาย และ antigen presenting cell (APC), T-T และ T-B lymphocyte interaction

ICAM-2 (CD102) MW 55-65 kDa มี 2 Ig-like domain พบบนเอนโดทีเลียม, ลิมโฟไซต์ชนิด T, โมโนไซต์, dendritic cell มี LFA-1 เป็น ligand มีหน้าที่เกี่ยวกับ lymphocyte trafficking และ recirculation

ICAM-3 (CD50) MW 116-140 kDa มี 5

Ig-like domain พบบนแกรนูโลไซต์, ลิมโฟไซต์, โมโนไซต์, ไทโมไซต์, เอนโดทีเลียมที่ถูกกระตุ้น มี LFA-1 เป็น ligand อาจมีหน้าที่ควบคุม LFA-1/ICAM-1 adhesion

VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1, INCAM-110, CD106) MW 90-110 kDa มี 7 Ig-like domain พบบนเอนโดทีเลียมที่ถูกกระตุ้น, มาโครฟาจ, dendritic cell, myeloblast, ไฟโบรบลาสต์ มี VLA-4 และ LPAM-1 เป็น ligand มีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างเอนโดทีเลียมที่ถูกกระตุ้นกับลิมโฟไซต์, โมโนไซต์, อีโอสิโนฟิล และระหว่างลิมโฟไซต์กับ dendritic cell

VCAM-1 alt (alternatively spliced VCAM-1) MW 90 kDa มี 6 Ig-like domain พบบนเอนโดทีเลียมที่ถูกกระตุ้นมี VLA-4 เป็น ligand หน้าที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, EndoCAM, CD31) MW 120-130 kDa มี 6 Ig-like domain พบบนเอนโดทีเลียมที่ถูกกระตุ้น, เกร็ดเลือด, แกรนูโลไซต์, โมโนไซต์, ลิมโฟไซต์ชนิด T มี PECAM-1 และ VNR เป็น ligand มีหน้าที่ช่วยให้ leukocyte transmigration ผ่านเอนโดทีเลียม (extravasation) และ T-lymphocyte recruitment

MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) MW 58-66 kDa มี 3 Ig-like domain และ 6 mucin-like sequence พบบน mucosal lymphoid cell, mucosal endothelium มี L-selectin และ LPAM-1 เป็น ligand มีหน้าที่ช่วยให้ lymphocyte homing เข้าสู่ mucosal lymphoid organ (Peyer patch) และ lamina propria venule ได้

LFA-2 (lymphocyte function antigen-2, CD2) MW 47-58 kDa พบบน ลิมโฟไซต์ชนิด T และชนิด NK มี LFA-3, CD48 เป็น ligand

ทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างลิมโฟไซต์ชนิด T กับ antigen presenting cell (APC)

LFA-3 (CD58) MW 55-70 kDa พบบน เม็ดเลือดขาว, เม็ดเลือดแดง, เอนโดทีเลียม, อีพิทีเลียม, ไฟโบรบลาสต์มี LFA-1 เป็น ligand หน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างลิมโฟไซต์ชนิด T กับ APC หรือเซลล์เป้าหมายอื่นๆ

BL-CAM (B-lymphocyte cellular adhesion molecule, CD22) MW 130-140 kDa พบบนลิมโฟไซต์ชนิด B มี sialylated glycoprotein, CD45 เป็น ligand หน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างลิมโฟไซต์ชนิด B กับโมโนไซต์, เม็ดเลือดแดงและ B-B, B-T lymphocyte interaction

Cell-CAM 105 (cell-cell adhesion molecule 105) MW 105 kDa พบบน epithelia endothelium, เกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้น, นิวโทรฟิล, โมโนไซต์มีตัวมันเองเป็น ligand (auto-adhesion) มีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมกับ calmodulin และมีส่วนร่วมใน hemophilic adhesion

NCAM (natural killer cell adhesion molecule, D2-CAM, NKH-1, CD56) MW 120, 140, 180 kDa (various splicing) พบบน ลิมโฟไซต์ชนิด NK, เซลล์ประสาท, ลิมโฟไซต์ชนิด T ที่ถูกกระตุ้น มีตัวมันเอง, เฮปาริน, heparan sulphate เป็น ligand หน้าที่เป็นตัวเชื่อมระหว่างเซลล์หลายชนิดกับเซลล์ประสาท

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte adhesin-4) เป็น disulphide homodimer ยังไม่ทราบ MW พบบนลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้น มี B7 เป็น ligand หน้าที่เป็นตัวเชื่อมใน T-B lymphocyte interaction

B7 (CD80) MW 60 kDa พบบน B-lymphocyte subset มี CD28, CTLA-4 เป็น ligand มีส่วนร่วมใน T-B lymphocyte interaction

B7-2 (CD86) MW 80 kDa พบบน

ลิมโฟซัยท์ชนิด B ที่ถูกกระตุ้น, โมโนซัยท์ มี CD28, CTLA-4 เป็น ligand มีส่วนร่วมใน T-B lymphocyte interaction

CD4 MW 55 kDa พบบน ลิมโฟซัยท์ชนิด T-helper, โมโนซัยท์มี MCH class II antigens เป็น ligand หน้าที่เป็น co-receptor ของลิมโฟซัยท์ชนิด T-helper ต่อ MCH class II restricted antigen recognition

CD8 MW 32-34 kDa heterodimer พบบน cytotoxic/suppressor ลิมโฟซัยท์ชนิด T และ NK มี MCH class I antigens เป็น ligand หน้าที่เป็น co-receptor ต่อ MCH class I restricted antigen recognition

CD48 MW 40-47 kDa พบบนลิมโฟซัยท์, อีโอสิโนฟิล, นิวโทรฟิล มี CD2 และ major unidentified ligand เป็น ligand หน้าที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

4. Miscellaneous ได้แก่ AM ที่ไม่สามารถจัดเข้า superfamily ทั้งสามดังกล่าวได้ ซึ่งมีมากมายหลายชนิด ดังต่อไปนี้

Sialyl Lewis X, sialyl Lewis A มีโมเลกุลเป็น fucosylated tetrasaccharide พบบน เอนโดทีเลียม, immunocyte เป็น ligand ของ selectin

Platelet glycoprotein IV (gpIIb, CD36) MW 88 kDa พบบนเกร็ดเลือด, โมโนซัยท์, เอนโดทีเลียม เป็น ligand ของ thrombospondin และ คอลลาเจน

Platelet glycoprotein Ib/IX complex (gplb/IX, CD42a,b,c,d) MW 23, 160, 22, 85 kDa พบบนเกร็ดเลือด เป็น ligand ของ vWF, thrombin เป็นตัวเชื่อมเกร็ดเลือดกับเอนโดทีเลียมที่เสียหายผ่าน vWF และ thrombin

H-CAM (HARMES, Pgp-1, CD44) MW 85-250 kDa เป็น proteoglycan มี 5 isotype พบบนเม็ดเลือดขาว, อีพิทีเลียม, ไฟโบรบลาสต์เป็น ligand ของ hyaluronate (CD44H ligand),

ไฟโบรเนคติน, ลามินิน, คอลลาเจน เป็นตัวเชื่อมระหว่างเม็ดเลือดขาวกับ subendothelium ในขณะแทรกตัวออกภายนอกหลอดเลือดและการเกาะกันเองระหว่าง marrow stromal cell และ lymphoid precursor ในช่วง maturation

Thrombospondin เป็น homodimeric MW 450 kDa สะสมอยู่ใน α -granule ของเกร็ดเลือด จะหลั่งออกสู่ภายนอกเมื่อถูกกระตุ้น อาจพบได้ในเซลล์ชนิดอื่นๆ ด้วย พบว่าในบริเวณเนื้อเยื่อที่เสียหาย, บริเวณที่อักเสบ จะมีความเข้มข้นสูง มีหน้าที่ช่วยให้บาดแผลหายและมีส่วนร่วมใน tumor metastasis และ inflammatory response

Unusually large vWF ปกติจะสะสมอยู่ในเอนโดทีเลียมและเกร็ดเลือด จะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกสู่ภายนอกโดย leukocyte elastase ทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมให้เกร็ดเลือดเกาะกลุ่มอย่างรวดเร็วและรุนแรง

CLA เป็น sialylated, fucosylated membrane protein เป็น ligand ของ E-selectin พบบนลิมโฟซัยท์ชนิด T-helper มีส่วนร่วมในการอักเสบของผิวหนัง

CR1 (complement receptor 1, C3b/C4b receptor, CD35) MW 235-290 kDa พบบนเม็ดเลือดขาว, เม็ดเลือดแดง เป็น ligand ของ C3b, C4b ช่วยในการ complement dependent phagocytosis

Endoglin (CD105) MW 170 kDa homodimer พบบนเอนโดทีเลียม อาจจะมี integrin เป็น ligand ยังไม่ทราบหน้าที่

Fcε RII (low affinity IgE receptor, CD23) MW 45 kDa พบบน dendritic cell, ลิมโฟซัยท์, โมโนซัยท์, อีโอสิโนฟิลเป็น ligand ของ IgE, CR2 (CD21) มีหน้าที่ควบคุมการผลิต IgE และเป็นตัวเชื่อม B-lymphocyte adhesion

GlyCAM-1 มี MW 50 kDa เป็น ligand ของ

L-selectin ทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมของลิมโฟซัยท์ใน peripheral lymph node addressin

L-VAP-2 มี MW 70 kDa พบบนเอนโดทีเลียม, ลิมโฟซัยท์ชนิด B, CD8+ve T-lymphocyte ทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมของลิมโฟซัยท์ กับ เอนโดทีเลียม

PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand 1) MW 220 kDa เป็น ligand ของ P-selectin

Syndecan MW 85-92 kDa พบบน ลิมโฟซัยท์ชนิด B ตัวอ่อน, plasma cell, อีพิทีเลียม, เอนโดทีเลียม เป็น ligand ของ คอลลาเจน, ไฟโบรเนคติน, thrombospondin basic fibroblast growth factor มีหน้าที่ stabilize endothelium sheet และเป็น ECMP receptor

VAP-1 (vascular adhesion protein-1) MW 90 kDa พบบน mucosal endothelium, peripheral lymph node, synovium ยังไม่ทราบ ligand และหน้าที่แน่ชัด

CD9 มี MW 22-27 kDa พบบนเกร็ดเลือด, ลิมโฟซัยท์ชนิด B ตัวอ่อน, ลิมโฟซัยท์ชนิด T ที่ ถูกกระตุ้น, อีโอสิโนฟิล, เบโซฟิล

CD34 มี MW 105-120 kDa พบบน เอนโดทีเลียม, stem cell มี L-selectin เป็น ligand

CD39 มี MW 78 kDa พบบน ลิมโฟซัยท์ ชนิด B

CD40 มี MW 48 kDa พบบน ลิมโฟซัยท์ ชนิด B, dendritic cell, อีพิทีเลียม

CD40 ligand พบบนลิมโฟซัยท์ชนิด T ที่ ถูกกระตุ้น เป็น ligand ของ CD40

CD59 (protectin MIRL) MW 19 kDa พบ บนเม็ดเลือดขาว, เอนโดทีเลียม, อีพิทีเลียม

CD63 มี 53 kDa พบบนเกร็ดเลือดที่ถูก กระตุ้น, โมโนซัยท์, แกรนูโลซัยท์, ลิมโฟซัยท์

กลไกควบคุมการยึดเกาะ (Regulation mechanism of adhesion) ในสภาวะปกติของร่างกายจะ

มี homeostatic balance ระหว่าง adhesion / de-adhesion อยู่เสมอ เพื่อให้การ recirculation และ homing ของเม็ดเลือดขาวอยู่ในสภาพสมดุล การควบคุมการยึดเกาะทำได้โดยการเพิ่มหรือลด avidity และ/หรือ จำนวนของ AM ตัวอย่างเช่น LFA-1 บนลิมโฟซัยท์ในสภาวะปกติ กับสภาวะอักเสบ หรือติดเชื้อจะมี avidity (ความรวดเร็วและแข็งแรง) ในการเกาะกับ ligand ของมัน (ICAM-1) ต่างกัน การเกิด cross-linking ของ T-lymphocyte receptor ทำให้เพิ่ม avidity ของ LFA-1 และจะถึงจุด สูงสุดในเวลาประมาณ 10-20 นาที Cell-cell adhesion จะจับกันแข็งแรงเมื่อทั้งคู่มี MHC antigen ที่เหมือนกัน หรือ recognized ซึ่งกัน และกันได้ T-lymphocyte ในสภาวะปกติจะไม่มี spontaneous adhesion เพราะ AM ไม่ถูกกระตุ้น ต่อเมื่อถูกกระตุ้นให้เป็น activated T-lymphocyte แล้ว antigen-independent adhesion จะเกิดขึ้น ก่อน แต่การเกาะกันจะไม่แข็งแรง เมื่อทั้งคู่ recognized MHC antigen ของกันและกันแล้วจึง จะเกาะกันอย่างแข็งแรง

Activated cell ไม่เพียงแต่เพิ่ม avidity เท่านั้น แต่ยังสามารเพิ่มจำนวนของ AM ได้ด้วยการ expression ของ AM มีหลายระดับมากน้อยแตกต่างกันไป ขึ้นกับระยะเวลาที่เซลล์ถูกกระตุ้น และขึ้น กับวัตถุประสงค์ในการกระตุ้นว่าจะให้เซลล์นั้นไป homing อยู่ในเนื้อเยื่อ หรือเดินทางไปสู่บริเวณ อักเสบอย่างรวดเร็ว การแสดงออกของ AM บน เม็ดเลือดขาวหรือเอนโดทีเลียมหรือเซลล์ใดก็ตาม มีทั้งชนิดเสริมกัน (เพิ่ม-ลด ไปด้วยกัน), ด้านกัน (เพิ่ม-ลด ตรงข้ามกัน) หรือ เป็นทั้งสองแบบ แล้ว แต่สถานการณ์ เช่น selectin adhesion จะเพิ่ม-ลดจำนวนและความแรงตาม ligand หรือตัวรับ ของมันบนเซลล์คู่กรณีได้ ถ้าอยู่ภายในหลอดเลือด แล้ว selectin adhesion จะเป็นแบบชั่วคราวและ ไม่คงทน แต่ก็ทำให้เม็ดเลือดขาว เดินทางได้ช้า

มาก เมื่อเทียบกับเม็ดเลือดแดง $\text{TNF}\alpha$ หรือ IL-1 สามารถกระตุ้นการแสดงออกของ E-selectin ได้ แต่เป็นแบบชั่วคราวในระยะเวลาสั้น ถ้ามี $\text{IFN}\gamma$ ร่วมด้วยจะช่วยยืดระยะเวลา ในกรณีที่ไม่มี chemoattractant หรือ adhesion จาก AM คู่อื่นๆ ร่วมด้วย ปฏิกริยาการเกาะกันจะผกผันกลับ เม็ดเลือดขาวที่เกาะติดเอนโดทีเลียม จะหลุดเข้าไป recirculate ตามปกติ แต่ถ้ามี chemoattractant ส่งมาจากบริเวณอักเสบ จะส่งเสริมให้เกิด secondary adhesion คือมี expression ของ AM อื่นๆ เช่น integrin, Ig-like และ ligand ของมัน มาช่วยในการเกาะกัน ทำให้เม็ดเลือดขาว สามารถเกาะกับเอนโดทีเลียมได้แน่น และมีการกลิ้งตัว, เบียดตัว, ฝังตัว (infiltration) หรือแทรกออกสู่ภายนอกหลอดเลือด หรือ diapedesis ออกนอกหลอดเลือดไปสู่ ECM และบริเวณอักเสบได้

จากการเปลี่ยนแปลง avidity, การแสดงออก และการกระจายของ AM บน T-lymphocyte subset อาจจะเป็นรูปแบบของ immune/autoimmune response ได้ เช่น CD8^+ T-lymphocyte จะมีการแสดงออก ของ LFA-1 สูงกว่า CD4^+ T-lymphocyte จากการทดลองฉีด MoAb ต่อ α_4 -chain ของ integrin ในหนู non-obese diabetic (NOD) พบว่าสามารถยับยั้ง CD4^+ T-lymphocyte ได้ แต่ไม่มีผลต่อ CD8^+ T-lymphocyte แสดงว่าในกลุ่มย่อยของลิมโฟไซต์จะมีการแสดงออก และการกระจายของ AM ต่างกัน ทำให้การยึดเกาะกับเอนโดทีเลียม และการ transendothelial migration ของแต่ละประชากรของลิมโฟไซต์ในกลุ่มย่อยแตกต่างกัน จากการใช้ *in vitro* endothelium model พบว่า CD4^+ T-lymphocyte ที่จะสามารถ transendothelium ได้ จะต้อง positive : α_L (CD11a), α_3 (CD49c), α_4 (CD49d), α_5 (CD49e), α_8 (CD49f) และ H-CAM (CD44) แต่ negative L-selectin (CD62L) ซึ่งเป็นลักษณะของ memory

T-lymphocyte $\text{TNF}\alpha$, $\text{INF}\gamma$ และ IL-1 สามารถกระตุ้นเอนโดทีเลียมได้ และ induce transendothelial migration ของ L-selectin (CD62L)+ T-lymphocyte แต่ไม่มีผลต่อ surface AM ของ migratory CD4^+ T-lymphocyte

Cytokine เป็นส่วนสำคัญที่สุดที่ส่งมาจากเนื้อเยื่อบริเวณบาดเจ็บ และ หรือบริเวณอักเสบ สามารถกระตุ้น AM expression และ avidity ได้ $\text{TNF}\alpha$, $\text{INF}\gamma$, IL-1 , IL-4 และ IL-6 สามารถเพิ่มจำนวน AM ได้ $\text{TNF}\alpha$ สามารถกระตุ้น ICAM-1 บน synovocyte, fibroblast, synovial endothelium, (ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis, RA), glomerular mesangial cell (ในหนู), thymocyte, astrocyte และ pancreatic β -islet cell และยังสามารถ induce expression VCAM-1 บน synovocyte และ glomerular mesangial cell (ในหนู) ได้ $\text{INF}\gamma$ สามารถเพิ่มจำนวน ICAM-1 บนเอนโดทีเลียม, synovocyte และ synovial fibroblast, glomerular mesangial cell (ในหนู), ไทโมไซต์, astrocyte และ pancreatic β -islet cell ได้ และยังสามารถเสริมฤทธิ์กันกับ cytokine ชนิดอื่นๆ กระตุ้นการแสดงออกของ AM ได้ เช่น เสริมฤทธิ์ $\text{TNF}\alpha$ และ IL-1 ในการ induce ICAM-1 และ VCAM-1 นอกจากนี้ $\text{TNF}\alpha$, $\text{INF}\gamma$ และ IL-1 ร่วมกันกระตุ้น ICAM-1 expression บนเอนโดทีเลียม, synovocyte และสามารถเพิ่มการเกาะติดของ peripheral blood mononuclear cell (PBMC) ต่อ synovocyte ได้ MoAb ต่อ ICAM-1 (CD45) และ ต่อ β_2 -integrin (CD18) สามารถยับยั้ง $\text{TNF}\alpha$ และ IL-1 induce PBMC adhesion ต่อ synovial fibroblast ได้

IL-4 สามารถกระตุ้น monocyte induce expression ของ VCAM-1 บน synovial fibroblast ได้ และ LFA-1, LFA-3 expression บน lymphoma cell line ได้ IL-6 กระตุ้น ICAM-1 บน synovocyte ได้ แต่ไม่ดีเท่า $\text{TNF}\alpha$ หรือ $\text{INF}\gamma$ และ

ยังสามารถเพิ่ม expression ICAM-1 บน hepatic sinusoidal cell ในหนู autoimmune MRL (Ir/Ir) Cytokine regulation ต่อ AM expression ดูเหมือนจะเป็นแบบจำเพาะต่อตัวรับและเนื้อเยื่อ TNF α , IFN γ หรือ IL-1 จะ induce ICAM-1 แต่ไม่ induce VCAM-1 บน synovial fibroblast ในผู้ป่วย RA IL-4 กระตุ้น monocyte induce expression ของ VCAM-1 บน synovocyte แต่ไม่กระตุ้น ICAM-1 บน synovocyte และ dermal fibroblast Cytokine ดูเหมือนจะกระตุ้น AM expression แบบขึ้นกับปริมาณและระยะเวลา เช่น maximum expression ของ ICAM-1 จะปรากฏภายใน 8 ชั่วโมง หลังจาก exposure แล้วจะลดลงอย่างรวดเร็วหลัง cytokine ลดลงหรือหมดไป

TNF α , IFN γ , IL-1, IL-4 และ IL-6 มีส่วนเกี่ยวข้องอย่างมากในพยาธิกำเนิดของ autoimmune diseases เช่น RA, systemic lupus erythematosus (SLE), multiple sclerosis (MS) เป็นต้น การดำเนินของโรคเกิดจาก cytokine ไปเพิ่ม AM และ/หรือ ligand ของมันบน lymphoid และ non-lymphoid tissue ที่เกี่ยวข้อง เช่นเอนโดทีเลียม หรือเซลล์เป้าหมายอื่นๆ ทำให้เกิดการสะสมเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วของ activated immunocompetent cell เกิดการเสียหายของเนื้อเยื่อ, epitope spreading และมี autoimmune response อย่างไม่รู้จัก

นอกจากนี้ยังมี soluble factor อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการ leukocyte adhesion และ chemotaxis Chemoattractant และ leukocyte activator เช่น endotoxin, C5b, leukotriene B₄, histamine, thrombin และ chemokine ที่สามารถชักนำเม็ดเลือดขาวให้เดินทางเข้าไปสะสมอยู่ในบริเวณที่มีการอักเสบ Soluble adhesion molecule (sAM) มีหน้าที่ในการควบคุมความรุนแรงของการเกาะติดโดยการเข้าแย่งจับกับ ligand หรือตัวรับของ AM

นั้นๆ sAM จะมีระดับเพิ่มสูงขึ้นใน โรคที่มีการอักเสบ แต่อย่างไรก็ตามพยาธิสรีรวิทยา และนัยสำคัญทางคลินิกของ sAM ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดพบว่า neuropeptide และฮอร์โมน ต่างก็มีส่วนเกี่ยวข้องกับเกาะติด Substance P, vasoactive intestinal peptide, calcitonin gene-related peptide สามารถเพิ่ม cutaneous infiltration และการเกาะติดของ PMN ต่อเอนโดทีเลียม โดยการเพิ่ม P- และ E-selectin Ovarian steroid hormone สามารถกระตุ้น expression ของ CAM-105 ซึ่งเป็น adhesive glycoprotein บนเกร็ดเลือด, เอนโดทีเลียม และแกรนูโลไซต์ได้ มีปัจจัยอื่นๆ อีกมากมายที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น การยับยั้ง การเปลี่ยนแปลงทั้ง expression, avidity และ regulation ของ AM และ ligand ของมัน เช่น T-lymphocyte receptor, cytokine, chemoattractant, chemokine และ neurohormone เป็นต้น ทำให้การศึกษาวิจัยหาความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวกับ Adhesion Molecule และ Ligand ของมันยังเป็นที่น่าสนใจ และมีนักวิทยาศาสตร์มากมายสนใจทำกันอย่างเข้มข้นในปัจจุบัน และแม้แต่ในอนาคตก็ตาม

เอกสารอ้างอิง

1. McMurray RW. Adhesion molecules in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 215-34.
2. Moor MC, *et al.* New concepts in the immunology of sickle cell disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 385-403.
3. R&D Systems. Cell Adhesion Molecules. Academic Service Poster. 1996; 4-10 The Quadrant, Barton Lane, Abingdon, Oxon OX14 3YS, ENGLAND.
4. Serotec. Adhesion Marker Expression by Leucocyte and Endothelial cell. Academic Service Poster 1995; 22 Bankside, Station Approach, Kidlington, Oxford OX5 1JE, ENGLAND.