

# Seladhesie

H.S. Mcij

Departement Fisiologie, Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van Pretoria, Pretoria, 0002

Ontvang 13 Februarie 1998; aanvaar 6 Maart 1998

## UITTREKSEL

*Adhesie van selle aan mekaar en aan intersellulêre matrysmateriaal onderlê die meganismes waardeur selle in weefsels georganiseer is. Sel-selinteraksies deur seladhesiemolekules (SAM's), is nodig vir die behoud van die strukturele en funksionele integriteit van weefsels. Verder neem dinamiese verandering in seladhesie deel aan die groei, ontwikkeling en herstel van weefsels. Adhesiemeganismes is ook intiem verbonde by selbeweeglikheid en -migrasie wat noodsaaklik is vir liggaamsverdedigingsprosesse.*

*Adhesie word bewerkstellig deur gespesialiseerde proteïenmolekules in die selmembraan, sogenaamde seladhesiemolekules. Verskillende SAM-families is geïdentifiseer en dit is bekend dat elke liggaamsel veelvuldige SAM's besit. Kenmerkende kombinasies van SAM-subtipes vorm die basis vir ingewikkelde intersellulêre kommunikasie en intrasellulêre aktiwiteite. Baie siekteprosesse word gekenmerk deur spesifieke veranderinge in die seladhesie en hierdie kennis maak die deur oop vir die ontwikkeling van nuwe geneesmiddels en terapie.*

## ABSTRACT

### Adhesion

*Cell-to-cell adhesion and cell adhesion to the intercellular matrix materials underlie the way in which cells are organised in tissues. Cell-cell interaction through cell adhesion molecules (CAMs) is not only needed to maintain the structural and functional integrity of tissues, but dynamic changes in cell adhesion also participate in tissue growth, development and repair. Adhesion mechanisms are furthermore intimately related to cell motility and cell migration, which are essential in the defence processes of the body.*

*Adhesion is accomplished by specialised protein molecules in the cell membrane, so-called cell adhesion molecules. Several families of CAMs are identified and it is now known that each cell of the body presents multiple CAMs. Distinct combinations of subsets of CAMs provide the basis for intercellular communication and intracellular activities. Specific disturbances of cell adhesion are associated with the pathophysiology of disease states; this knowledge opens the door for the development of new medicines and therapeutic procedures.*

## INLEIDING

Om funksionele weefsels en organe te vorm, moet selle bymekaar gehou word (aan mekaar kleef) en/of ook aan die ekstrasellulêre matrysmateriaal. Georganiseerde, selektiewe seladhesie vervul 'n essensiële en gesofistikeerde rol in die ontwikkeling, groei, normale funksionering en regenerasie van weefsels. Adhesie van dierselle word bewerkstellig deur bepaalde seloppervlakreseptore (adhesiemolekules) wat onder andere die biologiese prosesse van morfogenese, sel-tot-selkommunikasie en selmigrasie onderlê.<sup>1-3</sup> Gedurende die afgelope vyftien tot twintig jaar is baie adhesiemolekules met behulp van immunologiese en molekulêre genetiese tegnieke geïdentifiseer en struktureel ontleed; byna 'n honderd verskillende adhesiemolekules (SAM's) is reeds bekend. Hierdie kennis is nie net gebruik om die normale funksies van hierdie molekules op te klaar nie, maar het verder baie bygedra tot begrip van hulle rol in die patofisiologie van siektes en het ook nuwe moontlikhede vir die diagnose en behandeling van verskeie siektetoestande geskep.<sup>4,6</sup> In hierdie artikel sal 'n kort oorsig gegee word oor die algemene kenmerke van hierdie groep van membraanmolekules en hulle funksies in sommige belangrike sellulêre interaksies. Vir meer omvattende informasie word na verskeie onlangs gepubliseerde oorsigartikels verwys.<sup>7-13</sup>

## BEKENDE SELADHESIEMOLEKULES

Die meeste bekende SAM's kan in een van vier families groepeer word, naamlik kadheriene, immuunglobulien-(Ig-)-agtige SAM's, integriene en selektiene (fig.1) wat elk enkodeer vir

náverwante glikoproteïene. 'n Hele aantal bekende SAM's val egter buite hierdie vier groepe en verteenwoordig waarskynlik lede van bykomstige SAM-families.<sup>13</sup>

As 'n groep het SAM's verskeie gemeenskaplike kenmerke. Hulle is almal glikoproteïene wat in grootte tussen 80 en 200 kDa varieer en hulle het baie koolhidraatsytakke wat 10% tot 60% van hulle totale molekulêre massa uitmaak. Die meeste SAM's is transmembraanproteïene met 'n groot ekstrasellulêre domein, 'n enkele transmembraandomein en 'n relatief kort karboksielterminaal intrasellulêre (sitoplasmiese) domein. Ander SAM's is egter net ekstrasellulêr aan die membraan gekoppel deur glikosielfosfatidielinositol-(GPI-)lipiedbindings, wat laterale diffusie van hierdie molekule in die membraan vergemaklik, en vinnige vrystelling vanaf die membraan deur ekstrasellulêre fosfolipase-aktiwiteit moontlik maak.<sup>13</sup> Deurdat hierdie SAM's ensimatis van die membraan losgemaak kan word, (i) word dinamiese regulering (vermindering) van seladhesie moontlik gemaak, (ii) kan 'n voorraad SAM's voorsien word wat in die ekstrasellulêre matrys vrygestel kan word en (iii) kan 'n oplosbare SAM-ligand voorsien word wat adhesie met aangrensende selle kan ontwig.<sup>14</sup> Alhoewel GPI-gekoppelde seloppervlakproteïene nie oor transmembraan- en intrasellulêre domeine beskik nie, kan hierdie tipe SAM's tog ook betrokke wees by transmembraanse, moontlik deur komplekse te vorm met transmembraanproteïene.<sup>15</sup>

Sommige SAM's is konstitusioneel in selmembrane aanwesig en moet net geaktiveer word (deur byvoorbeeld  $Ca^{2+}$ ), terwyl die vorming van ander geïnduseer moet word. Ongeveer die helfte van die bekende SAM's gaan homofiliese en die helfte heterofiliese bindings aan om intersellulêre adhesie te bewerkstellig. In

verskeie gevalle is daar spesifieke domeine wat noodsaaklik is vir intermolekulêre binding op individuele SAM's geïdentifiseer. In die meerderheid van dié gevalle is die intersellulêre bindingsdomein by die distale aminoterminale van die molekule geleë.<sup>16,17</sup>

## KADHERIENE

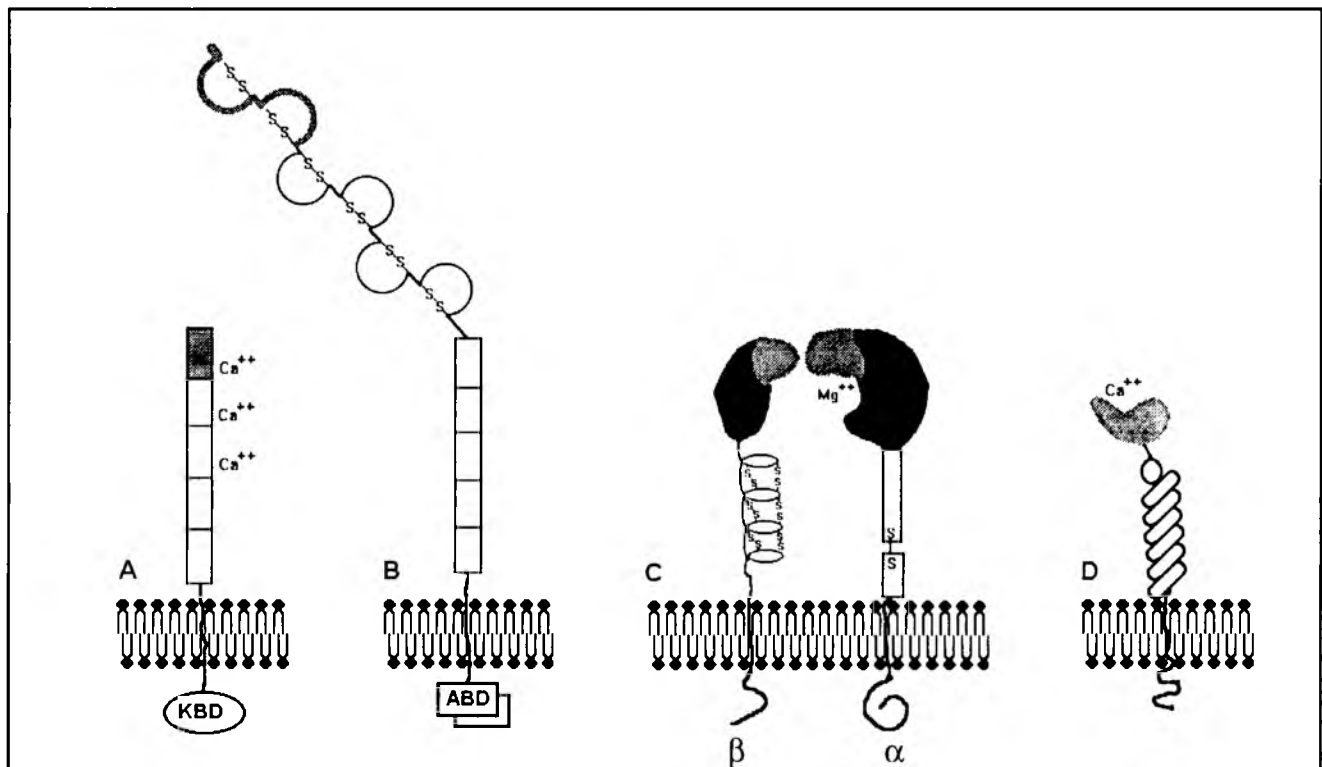
Die benaming kadheriene ("cadherins") is daaraan gekoppel dat hierdie familie van adhesiemolekules kalsiumafhanklike adhesie bewerkstellig. Vir verdere identifisering van verskillende kadheriene word die eerste letter van die weefsel tipe waarin die kadherien eerste aangetoon is, gewoonlik as voorvoegsel gebruik, byvoorbeeld E-kadherien (eerste aangetoon by epiteelselle), N-kadherien (ontwikkelende neuraalbuis), ensovoorts. Kadheriene gaan relatief sterk sel-tot-sel-bindings aan en word algemeen beskou as die belangrikste klas van SAM's betrokke by langdurige sel-seladhesie. Tipies assosieer die intrasellulêre domein van die meeste kadheriene met aktienbondels; die desmogleïen- en desmogleïen-tipe kadheriene (epiteelseldermogene) is uitsonderings wat aan intermediêre intrasellulêre filamente koppel. Die ekstrasellulêre segment maak 75% van die molekule uit en bevat drie herhalende domeine wat elk een paar  $\text{Ca}^{2+}$ -

bindingspunte besit<sup>13,18</sup> (fig. 1A) en in ongeveer 70% van die individuele kadheriene is die twee aminoterminale domeine homologe.<sup>19</sup>

Die E-, N-, B- (in sentrale neurone, ontwikkelende weefsels) R- (in retinaselle) en M- (in ontwikkelende mio- of spierbuis) kadheriene het bepaalde sitoplasmiese domeine wat essensieel is vir hulle selbindende funksie.<sup>20</sup> Hierdie intrasellulêre domeine bewerkstellig blykbaar indirek kadherieninteraksie met aktienfilamente via drie intermediêre sitoskeletproteïene, naamlik  $\alpha$ -,  $\beta$ - en  $\gamma$ -katenien.<sup>21</sup>

T-kadherien, 'n afgeknotte ("truncated") kadherien, is GPI-gekoppel aan die membraan en besit nie 'n sitoplasmiese domein nie, terwyl die desmogleïen- en desmogleïentipes kadheriene 'n totaal verskillende sitosoldomeinsekvensie het, wat hulle assosiasie met intermediêre filamente, in teenstelling met aktienfilamente, reflekteer.

Die intersellulêre bindingsaktiwiteit van kadheriene is blykbaar in die aminoterminale geleë waar kadheriensubtypespesifieke antiliggame adhesie kan blokkeer.<sup>22</sup> Verder is daar amper sonder uitsondering 'n tripeptiedsekvensie histidien-alanien-valien in hierdie gebied aanwesig, wat in homofiliese bindings betrokke kan wees.<sup>23</sup>



FIGUUR 1: Verteenvoorders van elk van die vier hoof families van adhesiemolekules soos voorgestel deur Covault.<sup>13</sup> Die grys gedeeltes verteenwoordig die bindingsdomein van elke molekule.

A: Die ekstrasellulêre segment van kadheriene bevat meestal drie tot vyf herhalende domeine van 110-115 aminosure elk. Die bindingspesifiteit is in die eerste domein geleë, kalsiumbindingspunte is naby die karboksielterminaal aanwesig. Die sitoplasmiese (intrasellulêre) segment bevat 'n katenien-bindingsdomein (KBD).

B: Ig-verwante SAM's bevat van een tot ses voue met disulfiedbindings, somtyds gevolg deur verskeie fibronektienherhalings. Ig-SAM's het dikwels 'n kenmerkende skarniergebied in die ekstrasellulêre segment. Verskeie besit 'n sitoplasmiese ankierenbindingsdomein (ABD). Sommige het geen sitoplasmiese of transmembraandomein nie en is deur glikosiefosfatidiel-inositol-(GPI)-lipiedbindings aan die membraan gekoppel.

C: Integriene is heterodimere: die groter  $\alpha$ -subeenheid bevat  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -bindingspunte, terwyl die  $\beta$ -subeenheid 'n reeks sisteienryke herhalende gedeeltes naby die transmembraandomein besit. Die aminoterminaalgedeelte van die twee subeenhede skakel met mekaar om 'n globulêre kop te vorm, wat die ligandbindingspunt bevat.

D: Selektiene bevat 'n 120-aminosuur- $\text{Ca}^{2+}$ -afhanklike lektiendomein, gevolg deur 'n epidermale groeifaktoragtige domein (sirkel) en 'n wisselende aantal 60-aminosuurherhalings wat elk behoort tot die komplementbeheerproteïene ("complement control") superfamilie (ovaalvoorstellings).

## IMMUINGLOBULIEN-(IG-)AGTIGE SAM's

Meeste van hierdie SAM-familie (fig. 1B) bemiddel  $\text{Ca}^{2+}$ -onafhanklike adhesie, hoofsaaklik deur homofiliese of heterofiliese binding met ander Ig-verwante SAM's. Die subgroep I-SAM wyk af van hierdie patroon en bewerkstellig divalente kation- ( $\text{Mg}^{2+}$ -) afhanklike adhesie deur interaksie met lede van die integrienfamilie.

Daar bestaan nie 'n standaardbenamingsbeleid vir hierdie familie nie, maar baie word benoem volgens die oorspronklike sel tipe wat aangetoon is om gebruik te maak van 'n spesifieke SAM. Die gemeenskaplike kenmerk van Ig-verwante SAM's is die aanwesigheid van een tot ses herhalende immuunglobuliengagtige disulfiedgebonde voue of domeine, elk ongeveer 100 aminosure lank, met een paar sisteïenresidue, 55-75 aminosure uitmekaar<sup>13</sup> (fig. 1B). Drie variasies van die basiese immuunglobuliendomein is beskryf, naamlik V, C1 en C2 volgens die varieerbare (V) versus konstante (C) gebiede van immuunglobuliene. Meeste SAM's is van die C2-tipe. Die immuunglobuliensuperfamilie is blykbaar 'n baie ou familie wat seloppervlakreceptor-, adhesie- en tradisionele immuunglobulienmolekules insluit.<sup>24</sup>

Behalwe die gewone Ig-domein, besit baie van die Ig-verwante SAM's veelvuldige fibronektientipe III (FN III) herhalings wat tussen die aminoterminaal-Ig-domeine en die selmembraanaanhegtingspunt gelokaliseer is. Hierdie FN III domeine is ook aanwesig in die ekstrasellulêre matrysglikoproteïene fibronektien en tenasien<sup>25</sup> en in 'n moontlike adhesiemolekuul KALIG-1. Hulle word verder aangetref in die ekstrasellulêre deel van membraangeassosieerde proteïen-tirosienfosfatases.<sup>26</sup> Hulle lokalisasie naby die membraanaanhegtingsgebiede dui moontlik daarop dat hulle laterale intermolekulêre binding met aangrensende SAM's op die seloppervlak, of bindings met ander membraanproteïene, kan vorm.

'n Subgroep van die Ig-verwante SAM's, bv. ABGP (ankirienbindende glikoproteïene), neurofusien en NgSAM (neuron/glia SAM's) bevat 'n 110-aminosuur-sitoplasmiese domein wat blykbaar binding met die sitoskeletproteïen ankirien aangaan.<sup>27</sup> Dit lyk dus of adhesie wat deur hierdie SAM's bewerkstellig word, direk aan die sitoskelet gekoppel kan wees, of die sitoskelet kan modifiseer.

## INTEGRIENE

Die integriene het 'n wye verspreiding; alle selle van vertebrate besit waarskynlik een, en dikwels verskeie tipes van die integrienreceptorfamilie. Die naam integriene is oorspronklik voorgestel om die integrale membraanaard en die rol van hierdie SAM's in die handhawing van die integriteit van die koppeling tussen die ekstrasellulêre matrys en sitoskelet aan te dui.<sup>27</sup>

Integriene is heterodimere (fig. 1C): die  $\alpha$ -subeenhede bevat 'n aspartiensuurryke domein wat moontlik betrokke is in divalente kationbinding ( $\text{Ca}^{2+}$  en  $\text{Mg}^{2+}$ ), 'n essensiële kenmerk van integrienreceptorfunksie. Die  $\beta$ -subeenhede bevat sisteïenresidue met veelvuldige intramolekulêre disulfiedbindings. Die aminoterminaalgedeelte van die twee subeenhede skakel met mekaar om 'n globulêre kop te vorm, wat die ligandbindingsgebied bevat. Die intrasellulêre C-terminaal-domeine skakel blykbaar met komponente van die sitoskelet, insluitende talien<sup>28</sup> en  $\alpha$ -aktinien.<sup>29</sup>

Die integriene word funksioneel in drie groepe verdeel: (i) die leukosietantigeenfunksie-(LFA-)adhesiene of leukosietadhesiene, betrokke by leukosiet sel-seladhesie, (ii) die VLA- ("very late antigen") familie, meeste waarvan aan een of meer ekstrasellulêre matryskomponente bind en (iii) die sito-adhesiene, van belang by bloedplaatjiefunksie en hemostase. Integriene bewerkstellig almal adhesie via heterofiliese binding aan nie-

integrienproteïene. Die meeste bind aan meer as een ligand. So ook word verskeie ligande (insluitend fibronektien, kollageen en laminien) deur meer as een integrien gebind. Sommige integriene weer, bewerkstellig sel-seladhesie deur aan Ig-verwante SAM's te bind.<sup>30,31</sup> 'n Gemeenskaplike bindingseienskap van kollageen, fibronektien- en vitronektienintegriene, is die aanwesigheid van die aminosuurdrieling arginien-glisien-aspartien in die bindingsdomein van hulle respektiewelike ligandproteïene.<sup>30,31</sup>

## SELEKTIENE

Selektiene is die mees onlangs ontdekte familie SAM's. Hulle besit 'n aminoterminaal tipe C ( $\text{Ca}^{2+}$ -afhanklik) koolhidraatbindende domein,<sup>32</sup> wat hulle kenmerkende eienskap, sowel as die basis vir die benaming selektiene verteenwoordig. Die ekstrasellulêre domein van selektiene bevat 'n epidermale groei-faktoragtige (EGF) domein en twee tot nege komplementbindende proteïenagtige herhalende gedeeltes, gevolg deur 'n transmembraandomein en 'n kort sitoplasmiese domein (fig. 1D)

Individuele selektiene word aangedui deur die eerste letter van die sel tipe waar hulle die eerste ontdek is voor selektien te plaas, byvoorbeeld L-selektien (leukosiete), E-selektien (endoteel) en P-selektien (plaatjies). L-selektien is aanwesig op sirkulerende limfosiete en bewerkstellig adhesie met die endoteel van venules in perifere limfknope.<sup>33</sup> Endoteel E- en P-selektiene is betrokke by die rolproses van leukosiete oor die endoteel van die venulewand wat hulle binding aan geaktiveerde endoteelselle voorafgaan. Plaatjie P-selektien word in die  $\alpha$ -plaatjiegranules en endoteelgranules gestoor en word binne minute na die seloppervlakte gemobiliseer ná aktivering van plaatjies of inflammatoriese sitokienaktivering van endoteelselle. Plaatjie P-selektien bevorder koppeling van monosiete en neutrofiel aan geaktiveerde plaatjies, sodat hierdie fagositiese selle inkorporeer word in ontwikkelende trombi; dit voorsien só ook 'n meganisme om sirkulerende geaktiveerde plaatjies op te ruim.<sup>34</sup>

## FUNKSIES VAN SELADHESIEMOLEKULES

Die funksies van hierdie molekules omsluit veel meer as die koppeling van selle aan mekaar. SAM's kan eerstens onder andere ook sel-sel-koppeling verhoed: kontak van die neuronale (akson) SAMFII met een tipe ligand, stimuleer aksongroei en voortgesette sel-seladhesie, terwyl kontak met 'n ander tipe ligand tot onttrekking of verlies van adhesie kan lei, sodoende kan aksongroei in 'n bepaalde rigting plaasvind.<sup>35</sup>

Tweedens kan selkontakaktivering van spesifieke SAM's lei tot herrangskikking van die sitoskelet waardeur fokale kontakstrukture gevorm word, of dit kan lei tot die vorming van hoogsgeorganiseerde selhegtingskomplekse.<sup>36,37</sup> In ander gevalle speel aktivering van SAM's 'n rol in die mobilisering van intrasellulêre granules en ook endositose. Hierdie prosesse is blykbaar afhanklik van tirosienspesifieke proteïenfosforilering wat deur SAM's gereguleer word.<sup>38</sup> In nóg ander gevalle aktiveer ligandbinding van SAM's kalsiumkanale, waardeur die vry intrasellulêre  $\text{Ca}^{2+}$ -konsentrasie toeneem.<sup>39</sup> Ligandbinding van SAM's kan verder die uitruiltransport van natrium en waterstof stimuleer, met gevolglike alkalinsiering van die sitoplasma,<sup>40</sup> of dit kan kaliumkanale aktiveer, wat gevolglik tot hiperpolarisasie kan lei.<sup>41</sup>

Modulering van sleutelinasellulêre faktore soos pH, vry kalsiumvlakke en membraanpotensiaal deur SAM-binding, kan derhalwe nie net intrasellulêre prosesse aan die gang sit nie, maar dit kan ook die wyse waarop die sel op ander prikkels sal reageer, wysig.<sup>42</sup> Dit blyk dus dat buiten die rol van SAM's ten opsigte van die spesifiteit en sterkte van sel-sel- en sel-ekstrasellulêre matrysadhesie, SAM-binding ook veranderinge in die

sitoskelet kan inisieer, kan lei tot aktivering van tweede-boodskappers en kan bydra tot seldifferensiasie, -proliferasie of -migrasie. Soos hulle rol in hierdie funksies duideliker word, sal terme soos **seladhesiereseptore** of **selkontakreseptore** moontlik die term seladhesiemolekules in sommige gevalle vervang. 'n Kort samevatting van die besondere belang van hierdie molekules in 'n paar gevalle, insluitende epiteel- en endoteel-selaansluitings, leukosietbeweging en neuronale ontwikkeling en plastisiteit, volg.

### Epiteel- en endoteelseladhesie

'n Belangrike eienskap van epiteel- en endoteelselle is die aanwezigheid van gespesialiseerde hegtingskomplekse tussen die selle.<sup>36</sup> Die hegtingskomplekse dien as 'n skans waardeur die beweging van stowwe deur die parasellulêre spasies tussen epiteel- en endoteelselle beperk word. Dit skep dus die moontlikheid vir die regulering van transsellulêre molekulêre transport tussen weefselkompartemente.<sup>37</sup>

E-kadheriene (uvomorulien) is blykbaar by die ontwikkeling van epiteelhegtings betrokke. Volontwikkelde epiteelhegtingskomplekse sluit drie tipes in, naamlik die zonula occludens of hegte aansluitings ("tight junctions"), zonula adherens of intermediêre aansluiting en desmosome. Ten minste vier verskillende lede van die kadherienfamilie dra tot die hegtingskomplekse by.<sup>43-45</sup> wat volgens funksie verskil van epiteel tot epiteel.

### Leukosietadhesie

Die hoogseffektiewe beskermingskapasiteit van die immuunstelsel vereis dat leukosiete baie beweglike selle moet wees tydens transport deur die vaskulêre stelsel, maar terselfdertyd moet hulle in staat wees om die sirkulasie op spesifieke plekke te verlaat om 'n weefsel binne te gaan en omkeerbaar aan potensiële antigeenpresenterende en teikenselle te koppel.

**Limfosiete.** Die immuunstelsel sluit 'n komplekse patroon van hersirkulasie van limfosiete tussen die sirkulasiestelsel en liggaamswefsels, waar sel-seladhesie 'n sleutelrol speel, in. Verskeie resente oorsigsartikels<sup>46-50</sup> kan geraadpleeg word - net 'n baie kort opsomming van die betrokke prosesse volg: Nuutgevormde jong limfosiete vanaf die beenmurg of timus waar hulle ontwikkel het, begin tussen die bloed- en limfstelsel hersirkuleer. Hulle verlaat die sirkulasie by postkapillêre venules in perifere limfoïede weefsel, insluitende limfknope, die milt en Peyer-plaak en tree dan weer later die sirkulasie binne. In hierdie weefsels vind konsentrasie van vreemde antigene vir presentering aan sirkulerende limfosiete plaas. Hersirkulasie van jong limfosiete vind nie lukraak plaas nie, maar hulle vertoon 'n voorkeur vir hersirkulasie deur 'n spesifieke limfoïede weefsel. Deur hersirkulasie deur ander weefsels te vermy, verhoog die selektiewe hersirkulasie of "homing" van limfosiete die moontlikheid vir antigeenstimulering, klonale uitbreiding en die ontwikkeling van geheue- en effektorlimfosiete.

Ná antigeenstimulering verander die hersirkulasiepatroon van die geaktiveerde geheue- en effektorlimfosiete. Hulle verkry nou die vermoë om tussen die vaskulêre stelsel en algemene weefsels te sirkuleer, maar verkies tóg die liggaamswefselkompartemente waarvan die limfdreinerings via die limfoïede weefsel waar hul antigeenblootstelling eerste plaasgevind het - dit wil sê die weefsels waar die primêre bron van hulle spesifieke antigeen mees waarskynlik gehuisves sal wees. Die beperking van limfosietehersirkulasie word verlaag in aktiewe inflammasie weefsels. Hierdie hersirkulasiepatroon bevorder die potensiaal vir sowel inisiële antigeenblootstelling van nuwe

limfosiete, as vir interaksie van geaktiveerde limfosiete met weefselpatogene.

Adhesie aan bloedvatendoteelselle word as die inisiële proses van selektiewe limfosietadhesie beskou. In perifere limfoïede weefsel is daar gespesialiseerde postkapillêre venules aanwezig wat silinder en kubiese epiteelselle bevat - genoem hoë-endoteelvenules (HEV). Hierdie endoteelselle presenteer konstitusionele limfosietadhesiefaktore, wat vaskulêre adrese ( "addressins") genoem word. Baie navorsing is die laaste jare op hierdie gebied gedoen en verskeie spesifieke perifere vaskulêre adrese en limfosiet-"homing"-reseptore is nou bekend.<sup>13, 48-54</sup>

**Neutrofiële.** Regulering van interaksie tussen neutrofiële ('n ander tipe leukosiet) en geïnflammeerde bloedvatendoteelselle blyk selfs nog meer ingewikkeld te wees. Interaksie van neutrofiële met die endoteel van postkapillêre venules begin binne minute na beskadiging van naasliggende weefsel. Die inisiële interaksie kom daarop neer dat die neutrofiel 'n stadige rol-aksie langs die geëffekteerde vaatwand uitvoer, verplat, 'n pseudopodium tussen twee endoteelselle deursteek en dan geleidelik heeltemal deurgly (fig. 2). Blykbaar sluit neutrofieltransendoteelmigrasie in geïnflammeerde weefsel minstens vier stappe en veelvuldige SAM's in.<sup>13, 48, 55-61</sup> Eerstens induseer vrygestelde pro-inflammatoriese stowwe, insluitende tumornekrosefaktor, interleukien 1, bakteriële lipopolisachariede, histamien en trombin, ekspressie van verskeie tipes adhesiemolekules deur endoteelselle. Tweedens begin sirkulerende neutrofiële wat in kontak met die geïnflammeerde endoteel kom, stadig langs die oppervlak rol weens swak adhesie-interaksie tussen die geïnduseerde endoteeladhesiemolekules en koolhidraatligande konstitusioneel aanwezige op die neutrofielmembrane. Derdens lei die aktivering van rollende neutrofiële tot funksionele aktivering van konstitusionele adhesiemolekules tot meer stabiele binding van die neutrofiële aan die geïnflammeerde endoteel, wat dan weer lei tot die transendoteliale migrasie van hierdie neutrofiële.

### Neurale ontwikkeling en plastisiteit

Meer as twintig SAM's wat in die senuweestelsel aanwezig is, is beskryf, elk met kenmerkende temporale en ruimtelike patrone van ekspressie. Die ekspressie van individuele SAM's deur verskillende tipes neurone en selfs verskillende gedeeltes van neurone, dui daarop dat hulle kan dien as belangrike substrate wat kan bydra tot selektiewe migrasie van selle, groei van aksone en sinapsvorming.<sup>62, 64-66</sup> Die rol van SAM's in aksongroei en sinapsvorming sluit in om (i) die groeiende aksone aktief "instruksies" te gee aangaande die groei- en verandering van rigting, (ii) die rigting vir groeiende aksone langs voorafbepaalde bane aan te wys, (iii) aksongroei te beëindig wanneer die teiken bereik word en aanleiding te gee tot differensiasie van die terminale eindes en om (iv) die moontlikheid te voorsien vir voortgesette modifikasie van sinaptiese kontak volgens behoefte.

Die meganismes waardeur SAM's aksongroei en ander plastiese aanpassings bewerkstellig, is nie heeltemal opgeklare nie, maar dit lyk asof adhesiemolekuulbinding die aktivering of vorming van intrasellulêre tweede-boodskappers stimuleer, wat dan sitoskelet-herorganisasie en groeiëklatiwiteit aan die gang sit.<sup>67, 68</sup> Dit lyk of veranderinge in adhesiemolekuulekspressie wat gedryf word deur sinaptiese aktiwiteit, 'n belangrike rol in die onderhouding van toepaslike funksionele innervering van teikenselle speel. Hierdeur word 'n meganisme voorsien vir die modifisering van die sinaptiese oppervlakarea of aantal sinapse in respons op veranderinge in sinaptiese aktivering of ervaring (sinaptiese plastisiteit).<sup>69, 70</sup>

## SELADHESIE EN SIEKTEPROSESSE

Sel-seladhesie en seladhesie aan ekstrasellulêre matrys is fundamenteel vir die behoud van die normale weefselargitektuur en -funksie. Baie siekteprosesse word gekenmerk deur molekulêre veranderinge in seladhesie wat kan voorkom weens veranderinge in die ekspressie en/of funksie van adhesiereseptore of in die samestelling of integriteit van die ekstrasellulêre matrys.<sup>71-79</sup> Sulke veranderinge kan van primêre belang wees vir die bevordering van siekteprosesse en belemmering van weefselfunksie - veral baie opvallend in kankertoestande. Verder is SAM's by sowel die aanvanklike koppeling as transmembraanopname van baie intrasellulêre patogene betrokke. Begrip van die wyse waarop betrokke SAM's selkontak in normale weefsel reguleer en hoe dit met patologie verander, maak die deur oop vir die ontwikkeling van nuwe geneesmiddels en behandeling.

**Gewysigde seladhesie en kanker.** Die ontwikkeling van tumor tot kanker sluit veranderinge in baie sellulêre prosesse, insluitende sel-seladhesie, in. Verlaagde homotipiese sel-seladhesie is nodig vir metastatiese selle om los te raak van primêre tumore, terwyl nuwe heterotipiese sel-seladhesie belangrik is vir vestiging van 'n verweegdeleë metastases.

Oor die algemeen is daar 'n hoë korrelasie tussen die metastatiese of verspreidingspotensiaal van 'n tumor en sy staat van differensiasie. Swak-gedifferensieerde karsinome besit min sel-selhegtings, versprei gewoonlik maklik en dra 'n swak prognose. Deur hegte sel-seladhesie te handhaaf, hou SAM's selle fisies bymekaar en maak dit kontakbemiddelde sel-seluitruiling van materiaal, wat nodig is vir normale ontwikkeling, differensiasie en onderhoud, moontlik. Dit is nou bekend dat abnormaliteite van SAM's in 'n verskeidenheid van kankertipes 'n rol kan speel.<sup>80-86</sup>

**SAM's en die indringing van patogene in selle in.** Dat SAM's betrokke is by die binding en opname van verskeie intrasellulêre parasiete, insluitende virusse, bakterieë en fungi, is welbekend.<sup>13, 87-91</sup> Veral Ig-verwante SAM's en integriene blyk hier belangrik te wees. Die spektrum van selle wat deur 'n bepaalde virus geïnfecteer word, word gedeeltelik bepaal deur die aan- of afwesigheid van spesifieke reseptorproteïene op die selmembraan.<sup>92</sup> So tree Ig-verwante SAM's as reseptore in verskeie seltipes vir spesifieke virusse op, byvoorbeeld die rhinovirus,<sup>87,92</sup>

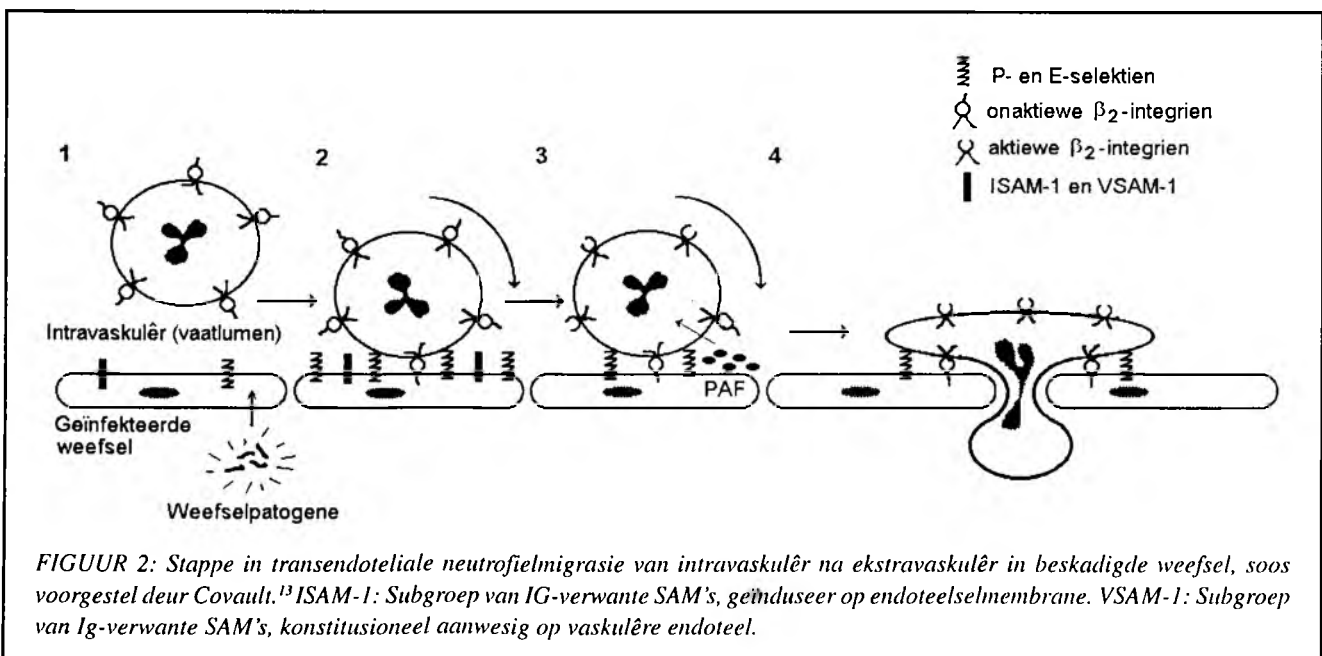
immuungebreksvirus<sup>88</sup> en poliovirus.<sup>89</sup> Integriene weer, word by die fagositotiese opname van intrasellulêre parasiete betrek.<sup>90,91</sup> Alhoewel die meganisme nog nie heeltemal duidelik is nie, kom dit voor asof mikrobiële binding aan integrienseptore, sitoskeletreaksies inisieer wat tot fagositose lei.

## SUMMARY

In order to form functional tissues, cells must adhere to one another and to extracellular matrix materials. Cell-cell interaction through cell adhesion molecules (CAMs) is not only needed to maintain the structural and functional integrity of tissues, but dynamic, regulated changes in cell adhesion participate in tissue growth, development, defence and regeneration.

During the past 15-20 years almost 100 different CAMs have been identified and molecularly characterised by means of immunologic and molecular genetic techniques. The majority of CAMs derive from four families, namely cadherins, immunoglobulin (Ig-) like CAMs, integrins and selectins. They are all glycoproteins; most are transmembrane molecules with a large extracellular domain, a transmembrane domain and a short intracellular cytoplasmic domain. Intercellular adhesion is accomplished by homophilic binding in about half of the identified CAMs and by heterophilic binding in the rest. Some are constitutively present, and are activated by for instance  $Ca^{2+}$ ; formation of others is induced by specific factors.

Many CAMs interact with components of the cytoskeleton, and in other cases CAM binding includes activation or generation of intracellular second messengers and stimulation of phosphorylation processes. CAMs thus not only contribute to the specificity and strength of cell-cell or cell-matrix adhesion, but CAM binding can also trigger events leading to cell differentiation, proliferation and migration. CAMs therefore play a special role in the junctional complexes between epi- and endothelial cells, the mobility of lymphocytes and neutrophils (subserving body defence processes) and in neural growth and plasticity. Finally, because of the fundamental importance of CAMs in maintaining normal tissue architecture and function, disturbances of cell adhesion are associated with the pathophysiology of disease processes. This knowledge is applied in the development of new medicines and therapeutic procedures.



## LITERATUURVERWYSINGS

1. Weiss, P. (1947). The problem of specificity in growth and development, *Yale J. Biol. Med.*, 19, 235-278.
2. Steinberg, M.S. (1963). Reconstruction of tissues by dissociated cells, *Science*, 141, 401-408.
3. Gumbinar, B.M. (1996). Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis, *Cell*, 84, 345-357.
4. Humphries, M.J., Olden, K.E., Yamada, K.M. (1986). A synthetic peptide from fibronectin inhibits experimental metastasis of murine melanoma cells, *Science*, 233, 467-470.
5. Cronstein, B.N. & Weissmann, G. (1993). The adhesion molecules of inflammation, *Arthritis Rheum.*, 36, 147-157.
6. Menger, M.D., Vollmar, B. (1996). Adhesion molecules as determinants of disease: from molecular biology to surgical research, *Br. J. Surg.*, 83, 588-601.
7. Hynes, R.O., Lander, A.D. (1992). Contact and adhesive specificities in the associations, migrations and targeting of cells and axons, *Cell*, 68, 303-322.
8. Edelman, G.M., Crossin, K.L. (1991). Cell adhesion molecules: Implications for a molecular histology, *Annu. Rev. Biochem.*, 60, 155-190.
9. Ugarova, T, Agbanyo, F.R., Plow, E.F. (1995). Conformational changes in adhesive proteins modulate their adhesive function, *Thromb. Haemost.*, 74, 253-257.
10. Schlegel, P.G. (1997). The role of adhesion and costimulation molecules in graft-versus-host disease, *Acta Haematol.*, 97, 105-117.
11. Verfaillie, C.M., Hurley, R., Lundell, B.J., Zhao, C., Bhatra, R. (1997). Integrin-mediated regulation of hematopoiesis: Do BCR/ABL-induced defects in integrin function underlie the abnormal circulation and proliferation of CML progenitors?, *Acta Haematol.*, 97, 40-52.
12. Steinberg, M.S. (1996). Adhesion in development: an historical overview, *Dev. Biol.*, 180, 377-388.
13. Covault, J. (1996). In: *Molecular biology of membrane transport disorders*. Schultz, S.G., Andreoli, T.E., Brown, A.M., Fambrough, D.M., Hoffman, J.F., Welsh, M.J. eds. (Plenum Press, New York) pp. 11-45.
14. Stoeckli, E.T., Kuhn, T.B., Duc, C.O., Ruegg, M.A., Sonderegger, P. (1991). The axonally secreted protein axonin-I is a potent substratum for neurite growth, *J. Cell. Biol.*, 112, 449-455.
15. Low, M. (1989). Glycosyl-phosphatidylinositol: A versatile anchor for cell surface proteins, *FASEB J.*, 3, 1600-1608.
16. Hall, A.K., Rutishauser, U. (1987). Visualization of neural cell adhesion molecule by electron microscopy, *J. Cell. Biol.*, 104, 1579-1586.
17. Staunton, D.E., Dustin, M.L., Erickson, H.P., Springer, T.A. (1990). The arrangement of immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus, *Cell*, 61, 243-254.
18. Ringwald, M., Schuh, R., Vestweber, D., Eistetter, H., Lottspeich, F., Engel, J., Dolz, R., Jahnig, F., Eppelin, J., Mayer, S., Muller, E., Kemler, R. (1987). The structure of cell adhesion molecule uvomorulin. Insights into the molecular mechanism of Ca-dependent cell adhesion, *EMBO J.*, 6, 3647-3653.
19. Geiger, B., Ayalon, O. (1992). Cadherins, *Annu. Rev. Cell. Biol.*, 8, 307-332.
20. Nagafuchi, A., Tacheiki, M. (1988). Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain, *EMBO J.*, 7, 3679-3684.
21. Ozawa, M., Ringwald, M., Kemler, R. (1990). Uvomorulin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 4246-4250.
22. Nose, A., Tsuji, K.E., Tacheiki, M. (1990). Localization of specificity determining sites in cadherin cell-cell adhesion molecules, *Cell*, 61, 147-155.
23. Blaschuk, O.W., Sullivan, R., David, S.E., Pauliot, Y. (1990). Identification of a cadherin cell adhesion recognition sequence, *Dev. Biol.*, 139, 227-229.
24. Williams, A.F., Barclay, A.N. (1988). The immunoglobulin superfamily-domains for cell surface recognition, *Annu. Rev. Immunol.*, 6, 381-405.
25. Leahy, D.J., Hendrickson, W.A., Aukhil, I.E., Erickson, H.P. (1992). Structure of a fibronectin type III domain from tenascin phased by a MAD analysis of the selenomethionyl protein, *Science*, 258, 987-991.
26. Tian, S.S., Tsoulfas, P., Zinn, K. (1991). Three receptor-linked protein-tyrosine phosphatases are selectively expressed on central nervous system axons in *Drosophila* embryo, *Cell*, 67, 675-685.
27. Tamkun, J.W., Desimone, D.W., Fonda, D., Patel, R.S., Buck, C., Hurwitz, A.F., Hynes, R.O. (1986). Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin, *Cell*, 46, 271-282.
28. Horwitz, A., Duggan, K., Buck, C., Beckerle, M.C., Burridge, D. (1968). Interaction of plasma membrane fibronectin receptor with talin - a transmembrane linkage, *Nature*, 320, 531.
29. Otey, C.A., Pavelko, F.M., Burridge, K. (1990). An interaction between  $\alpha$ -actinin and  $\beta 1$ -integrin subunit in vitro, *J. Cell Biol. III*, 721-729.
30. Pierschbacher, M.D., Ruoslahti, E. (1984). Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule, *Nature*, 309, 30-33.
31. Ruoslahti, E., Pierschbacher, M.D. (1987). New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins, *Science*, 238, 491-497.
32. Erbe, D.V., Watson, S.R., Presta, L.G., Wolitsky, B.A., Foxall, C., Bradley, B.K., Lasky, L.A. (1993). P- and E- selectin use common sites for carbon carbohydrate ligand recognition and cell adhesion, *J. Cell Biol.*, 120, 1227-1235.
33. Lasky, L.A., Singer, M.S., Yednock, T.A., Dowbenko, D., Fennie, C., Rodriguez, H., Nguyen, T., Stachel, S., Rosen, S.D. (1984). Cloning of a lymphocyte homing receptor reveals a lectin domain, *Cell*, 56, 1045-1055.
34. Larsen, R., Celi, A., Gilbert, G.E., Furie, B.C., Erban, J.K., Bonfant, R., Wagner, D.D., Furie, B. (1989). PADGEM protein: A receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes, *Cell*, 59, 305-312.
35. Brummendorf, T., Hubert, M., Treubert, U., Leuschner, R., Tarnot, A.E., Rathjen, F.G. (1993). The axonal recognition molecule FII is a multifunctional protein: Specific domains mediate interactions with Ng-CAM and restriction, *Neuron*, 10, 711-727.
36. Farquar, M.G., Palade, G.E. (1963). Junctional complexes in various epithelia, *J. Cell Biol.*, 17, 375-412.
37. Schneeberger, E.E., Lynch, R.D. (1992). Structure, function and regulation of cellular tight junctions, *Am. J. Physiol.*, 262, L647-L661.
38. Burnidge, K., Turner, C.E., Romer, L. (1992). Tyrosine phosphorylation of paxillin and P125FAK accompanies cell adhesion to extracellular matrix: A role in cytoskeletal assembly, *J. Cell Biol.*, 119, 893-903.
39. Schwartz, M.A. (1993). Spreading of human endothelial cells on fibronectin triggers elevation of intracellular free calcium, *J. Cell Biol.* 120, 1003-1010.
40. Schwartz, M.A., Lekchene, C.E., Ingber, D.E. (1991). Insoluble fibronectin activates the Na/H antiporter by clustering and immobilizing integrin  $\alpha 5 \beta 1$ , independent of cell shape, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 88, 7849-7853.
41. Becchetti, A., Arcangeli, A., Riccarda del Bene, M., Olivotto, M.E., Wanke, E. (1992). Response to fibronectin-integrin interaction in leukaemia cells: Delayed enhancing of  $K^+$  current, *Proc. R. Soc. London, B. Ser.*, 248, 235-240.
42. Fuortes, M., Jin, W-W.E., Nathan, C. (1993). Adhesion-dependent protein tyrosine phosphorylation in neutrophils treated with tumor necrosis factor, *J. Cell Biol.*, 120, 777-784.
43. Boller, K., Vestweber, D., Kemler, R. (1985). Cell-adhesion molecule uvomorulin is localized in the intermediate junctions of adult intestinal epithelial cells, *J. Cell Biol.*, 100, 327-332.
44. Volk, T., Geiger, B. (1986). A-CAM: A 235-kD receptor of intercellular adherens junctions. I. Immunoelectron microscopic localization and biochemical studies, *J. Cell Biol.*, 103, 1441-1450.
45. Buxton, R.S., Cowin, P., Franke, W.W., Garrod, D.R., Green, K.J., King I.A., Koch, P.J., Magee, A.J., Rees, D.A., Stanley, J.R., Steinberg, M.S. (1993). Nomenclature of the desmosomal cadherins, *J. Cell Biol.*, 121, 481-483.

46. Woodruff, J.J., Clarke, L.M. & Chin, Y.H. (1987). Specific cell-adhesion mechanisms determining migration pathways of recirculating lymphocytes, *Annu. Rev. Immunol.*, 5, 201-222.
47. Picker, L.J., Butcher, E.C. (1992). Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing, *Annu. Rev. Immunol.*, 10, 561-591.
48. Stewart, M., Hogg, N. (1996). Regulation of leukocyte integrin function: affinity vs avidity, *J. Cell Biol.*, 61, 554-561.
49. Butcher, E.C., Picker, L.J. (1996). Lymphocyte homing and homeostasis, *Science*, 272, 60-66.
50. Hunt, S.W., Harris, E.S., Kellerman, S.A., Shimizu, Y. (1996). T-lymphocyte interactions with endothelium and extracellular matrix, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 7, 59-86.
51. Lasky, L.A., Singer, M.S., Dowbenko, D., Imati, Y., Henzel, W.J., Grimley, C., Fennie, C., Gilbert, N., Watson, S.R., Rosen, S.D. (1992). An endothelial ligand for L-selectin is a novel mucin-like molecule, *Cell*, 69, 927-938.
52. Picker, L.J., Terstappen, L.W.M.M., Rott, L.S., Streeter, P.R., Stein, H., Butcher, E.C. (1990). Differential expression of homing-associated adhesion molecules by T cell subsets in man, *J. Immunol.*, 145, 3247-3255.
53. Symon, F.A., Wardlaw, A.J. (1996). Selectins and their counter receptors: a bitter sweet attraction, *Thorax*, 51, 1155-1157.
54. Dunon, D., Piali, L., Imhof, B.A. (1996). To stick or not to stick: the new leukocyte homing paradigm, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 8, 714-723.
55. Butcher, E.C. (1991). Leucocyte-endothelial cell recognition: Three (or more) steps to specificity and diversity, *Cell*, 67, 1033-1036.
56. Sugama, Y., Tirupathi, C., Janakidevi, K., Andersen, T.T., Fenton, J.W., Malik, A.B. (1992). Thrombin-induced expression of endothelial P-selectin and intercellular adhesion molecule-1: A mechanism for stabilizing neutrophil adhesion, *J. Cell Biol.*, 119, 935-944.
57. Lawrence, M.B., Springer, T.A. (1991). Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: Distinction from and prerequisite for adhesion through integrins, *Cell*, 65, 859-873.
58. Pakianathan, D.R. (1995). Extracellular matrix proteins and leukocyte function, *J. Leukoc. Biol.*, 57, 699-702.
59. Jacob, G.S., Welply, J.K., Scudder, P.R., Kirmaier, C., Abbas, S.Z., Howard, S.C., Keene, J.L., Schmuke, J.J., Broschat, K., Steininger, C. (1993). Studies on selectin-carbohydrate interactions, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 376, 283-290.
60. Van de Stolpe, A., Van der Saag, P.T. (1996). Intercellular adhesion molecule-1, *J. Mol. Med.*, 74, 13-33.
61. Del Pozo, M.A., Sanchez-Mateos, P., Sanchez-Madrid, F. (1996). Cellular polarization induced by chemokines: a mechanism for leukocyte recruitment?, *Immunology Today*, 17, 127-136.
62. Hynes, R.O., Lander, A.D. (1992). Contact and adhesive specificities in the associations, migrations and forgetting of cells and exons, *Cells*, 68, 303-322.
63. Reichardt, L.F., Tomaselli, K.J. (1991). Extracellular matrix molecules and their receptors: Functions in neural development, *Annu. Rev. Neurosci.*, 14, 531-570.
64. Walsh, F.S., Doherty, P. (1996). Cell adhesion molecules and neuronal regeneration. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 8, 707-713.
65. Tessier-Lavigne, M., Goodman, C.S. (1996). The molecular biology of axon guidance, *Science*, 274, 1123-1133.
66. McKerracher, L., Chamoux, M., Arregui, C.D., (1996). Role of laminin and integrin interactions in growth cone guidance, *Mol. Neurobiol.*, 12, 95-116.
67. Doherty, P., Ashton, S.V., Moore, S.E., Walsh, F.S. (1991). Morphoregulatory activities of NCAM and N-cadherin can be accounted for by G protein-dependent activation of L- and N- type neuronal Ca<sup>2+</sup> channels, *Cell*, 67, 21-33.
68. Williams, E.J., Doherty, P., Turner, G., Reid, R.A., Hemperly, J.J., Walsh, F.S. (1992). Calcium influx into neurons can solely account for cell contact-dependent neurite outgrowth stimulated by transfected L1, *J. Cell Biol.*, 199, 883-892.
69. Baily, C.H., Chen, M., Keller, F., Kandel, E.R. (1992). Serotonin-mediated endocytosis of apCAM: An early step of learning-related synaptic growth in Aplysia, *Science*, 256, 645-649.
70. Mayford, M., Barzilai, A., Keller, F., Schacher, S., Kandel, E.R. (1992). Modulation of an NCAM-related cell adhesion molecule with long-term synaptic plasticity in Aplysia, *Science*, 265, 638-644.
71. Kita, K., Miwa, H., Nakase, K., Kawakami, K., Kobayashi, T., Shirakawa, S., Tanaka, I., Ohta, C., Tsutani, H., Oguma, S. (1993). Clinical importance of CD7 expression in acute myelocytic leukemia, *Blood*, 81, 2399-2405.
72. McMurray, R.W. (1996). Adhesion molecules in autoimmune disease, *Semin. Arthritis Reum.* 25, 215-233.
73. Cacciola, R.R., Stagno, F., Impera, S., Assisi, A.R., Cacciola, E. Jr., Guglielmo, P. (1997). Beta-1-integrin expression in adult acute lymphoblastic leukemia: possible relationship with the stem cell antigen CD34, *Acta Haematologica*, 97, 63-66.
74. Rosefeld, M.E. (1996). Cellular mechanisms in the development of atherosclerosis, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 30: suppl. 1-11.
75. Borradori, L.C., Sonnenberg, A. (1996). Hemidesmosomes: roles in adhesion, signalling and human diseases, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 8, 647-656.
76. Uchiyama, T., Ishikawa, T., Imura, A. (1996). Cell adhesion molecules in HILV-I infection, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 14: 14-18.
77. Sit, K.H. (1996). Cell rounding with "ripp off" detachment, *Histol. Histopath.*, 11, 215-217.
78. Kupper, T.S. (1995). Adhesion molecules in scleroderma: collagen binding integrins, *Int. Rev. Immunol.*, 12, 217-225.
79. Bruijn, J.A., de Heer, E. (1995). Adhesion molecules in renal disease, *Lab. Invest.*, 72, 387-394.
80. Albelda, S.M. (1993). Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis, *Lab. Invest.*, 68:4-17.
81. Oka, H., Shiozaki, H., Kobayashi, K., Inoue, M., Tahara, H., Kobayashi, T., Takatuka, Y., Matsuyoshi, N., Hirano, S., Takeichi, M., Mori, T. (1993). Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis, *Cancer Res.*, 53: 1696-1701.
82. Shiozaki, H., Tahara, H., Oka, H., Miyata, M., Cobayashi, K., Tamura, S., Ibarra, K., Koki, Y., Hirano, M., Takeichi, M., Mori, T. (1991). Expression of immuno-reactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers, *Am. J. Pathol.*, 139: 17-23.
83. Giroldi, L.A., Schalken, J.A. (1993). Decreased expression of the intercellular adhesion molecule E-cadherin in prostate cancer: Biological significance and clinical implications, *Cancer Metast. Rev.*, 12:29-37.
84. Fearon, E.R., Cho, K.R., Nigro, J.M., Kern, S.E., Simons, J.W., Ruppert, J.M., Hamilton, S.R., Preisinger, A.C., Thomas, G., Kinzler, K.W., Vogelstein, B. (1990). Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers, *Science*, 247: 49-56.
85. Tuszynski, G.P., Wang, T.N., Berger, D. (1997). Adhesive proteins and the haemotogenous spread of cancer, *Acta Haematologica*, 97, 29-39.
86. Johnson, J.P., Rummel, M.M., Rothbacher, U., Sers, C. (1996). MUC18: A cell adhesion molecule with a potential role in tumor growth and tumor cell dissemination, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 213, 95-105.
87. Staunton, D.E., Merluzzi, V.J., Rothlein, R., Barton, R., Marlin, S.D., Springer, T.A. (1989). A cell adhesion molecule, ICAM-1 is the major surface receptor for rhinoviruses, *Cell*, 56, 849-853.
88. Stattent, Q.J., Weiss, R.A. (1988). The CD4 antigen: Physiological ligand for HIV receptor, *Cell*, 52, 631-633.
89. Mendelsohn, C.L., Wimmer, E., Racniello, V.R. (1989). Cellular receptor for poliovirus: Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily, *Cell*, 56, 855-865.
90. Isberg, R.R., Leong, J.M. (1990). Multiple B1 chain integrins are receptors for invasion, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells, *Cell*, 60, 861-871.
91. Relman, D., Tuomanen, E., Falkow, S., Golenback, D.T., Saukkonen, K.E., Wright, S.D. (1990). Recognition of a bacterial adhesion by an integrin: Macrophage CR3 (amb2, CD11b/CD18) binds filamentous haemagglutinin of Bordetella pertussis, *Cell*, 61, 1375-1382.
92. Rossmann, M.G. (1994). Viral cell recognition and entry, *Protein Sci.*, 3 1712-1725.