

CZĄSTECZKI ADHEZYJNE W PROCESIE NOWOTWORZENIA I PRZERZUTOWANIA

CELL ADHESION MOLECULES IN THE PROCESS OF CARCINOGENESIS AND METASTASIS

Przemysław Kwiatkowski¹, Janusz Godlewski¹,
Agnieszka Śliwińska-Jewsiewicka¹, Zbigniew Kmiec^{1,2}

¹ Katedra Histologii i Embriologii Człowieka, Wydział Nauk Medycznych,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

² Zakład Histologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Wstęp. Oddziaływania między komórkami oraz między komórką a składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej zachodzą przy udziale cząsteczek, zwanych komórkowymi cząsteczkami adhezyjnymi (CAM). Ponad 100 różnych, poznanych cząsteczek sklasyfikowano w pięciu rodzinach: selektyn, integryn, kadheryn, cząsteczek z nadrodziny immunoglobulin oraz cząsteczek CD44. CAM uczestniczą w procesach embriogenezy i wzrostu narządów, w migracji komórek, gojeniu ran, krzepnięciu, w procesach zapalnych, a także w procesie nowotworzenia.

Cel pracy. Celem pracy było przedstawienie roli CAM w przebiegu rozwoju nowotworów złośliwych, a szczególnie w progresji nowotworu, promowaniu wzrostu guza pierwotnego i powstawaniu narządowo-specyficznych przerzutów odległych.

Omówienie. Interakcje typu komórka – komórka oraz komórka – składniki macierzy zewnątrzkomórkowej warunkują prawidłowy przebieg podstawowych procesów, m.in. wzrostu, różnicowania i migracji komórek. Ponadto CAM odgrywają ważną rolę w przekazywaniu sygnału do wnętrza komórki, wpływając na procesy wzrostu i różnicowania komórek. Cząsteczki adhezyjne odgrywają rolę w progresji nowotworu, promując wzrost guza pierwotnego. Jednocześnie ich udział w wewnątrzkomórkowym mechanizmie transdukcji sygnału ma wpływ na zdolność migracji komórek nowotworowych przez ścianę naczyń i umożliwia powstawanie narządowo-specyficznych przerzutów.

Obserwowane w wielu nowotworach złośliwych zaburzenia ekspresji CAM, związane są z gorszym przebiegiem choroby, szybszym powstawaniem przerzutów i złym rokowaniem. Wstępne doniesienia wskazują na skuteczność wykorzystania w celowanej terapii antynowotworowej inhibitorów integryn w celu zahamowania procesu angiogenezy, a tym samym wzrostu ogniska pierwotnego oraz zmian przerzutowych.

Wnioski. Cząsteczki adhezyjne mogą posłużyć jako markery niektórych nowotworów, pozwalają też ocenić ryzyko nawrotu choroby i powstawania przerzutów. CAM mogą stanowić obiecującą grupę cząsteczek względem stosowanej terapii celowanej.

ABSTRACT

Introduction. The interactions between individual cells as well as between cells and extracellular matrix (ECM) are mediated by cell adhesion molecules (CAM). Over 100 different CAM have been classified into five families: selectins, integrins, cadherins, immunoglobulin superfamily, and CD44. Cell adhesion molecules play important roles in embryogenesis and organ growth, cell migration and leukocyte extravasations, wound healing, coagulation, inflammation and tumour invasion and metastasis.

Aim. The aim of this paper is to present the role of CAM molecules in the biology of malignant tumours, including the growth of primary tumour, its progression and organ-specific metastases.

Discussion. Cell-cell or cell-ECM interactions determine various biological processes such as cell growth, differentiation and cell migration. These functions are evoked by CAM-mediated intracellular signal transduction. By activating normal or abnormal signalling, CAM become important activators of primary tumour growth, tumour cell migration through ECM and wall of blood and lymphatic vessels, thus enabling organ-specific metastases.

It was shown that altered CAM expression in colon, lung, breast and prostate cancer was associated with an adverse clinical course of the disease, faster metastasising and poor prognosis. Preliminary research indicates that cancer-targeted therapy with integrin inhibitors may result in a suppression of tumour angiogenesis and growth inhibition of primary and metastatic tumours.

Conclusions. Cell adhesion molecules are useful markers of some types of tumours. Measurement of CAM expression may be used to evaluate the risk of disease recurrence, metastasis formation and survival time. In addition, CAM can be considered as a new group of molecules for targeted cancer therapy.

Słowa kluczowe: CAM, cząsteczki adhezyjne, nowotwór złośliwy, przerzuty odległe.

Key words: CAM, cell adhesion molecules, malignant tumour, distant metastases.

WSTĘP

Znaczenie zjawiska adhezji międzykomórkowej zostało po raz pierwszy przedstawione 65 lat temu przez Dale'a Comana, który obserwując komórki raka płaskonabłonkowego wargi stwierdził, że to dzięki właściwościom adhezyjnym komórki nowotworowe pozostają w ścisłym kontakcie między sobą, a „rozluźnienie” tych połączeń umożliwia ich migrację, przyczyniając się do tworzenia odległych przerzutów [7]. Wzajemne przyleganie komórek do siebie oraz do makrocząsteczek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM, ang. *extracellular matrix*) zachodzi dzięki glikoproteinom błony komórkowej, które określane są jako cząsteczki adhezji międzykomórkowej (CAM, ang. *cell adhesion molecules*). Rola CAM została potwierdzona w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych. Cząsteczki te ulegają ekspresji na większości komórek w początkowych stadiach morfogenezy i pozostają obecne w tkankach dojrzałych. Interakcje typu komórka – komórka oraz komórka – składniki macierzy zewnątrzkomórkowej wpływają na wiele różnych procesów biologicznych, w tym na wzrost, różnicowanie i migrację komórek. Udowodniono, że cząsteczki adhezyjne odgrywają istotną rolę w przekazywaniu zewnątrzkomórkowych sygnałów do wnętrza komórki wpływając na procesy wzrostu i różnicowania komórek. Wykazano, że opierając się na tym mechanizmie cząstki adhezyjne odgrywają rolę w progresji nowotworu, promując wzrost guza pierwotnego. Zaburzenia ekspresji oraz właściwego funkcjonowania CAM leżą u podstaw zaburzeń morfologicznych, utraty dobrze wykształconych połączeń międzykomórkowych i dezorganizacji cytoskieletu, co ma wpływ na zdolność komórek nowotworowych do odrywania się od masy guza. Potwierdzony jest udział CAM w zmienionej czynności komórek nowotworowych podczas etapu inwazji i przerzutowania. Cząstki adhezyjne umożliwiają komórkom nowotworowym przyleganie i przechodzenie przez ścianę naczynia krwionośnego, stymulują proces angiogenezy i mają wpływ na tworzenie się ogniska przerzutowego w odległych narządach [25, 26].

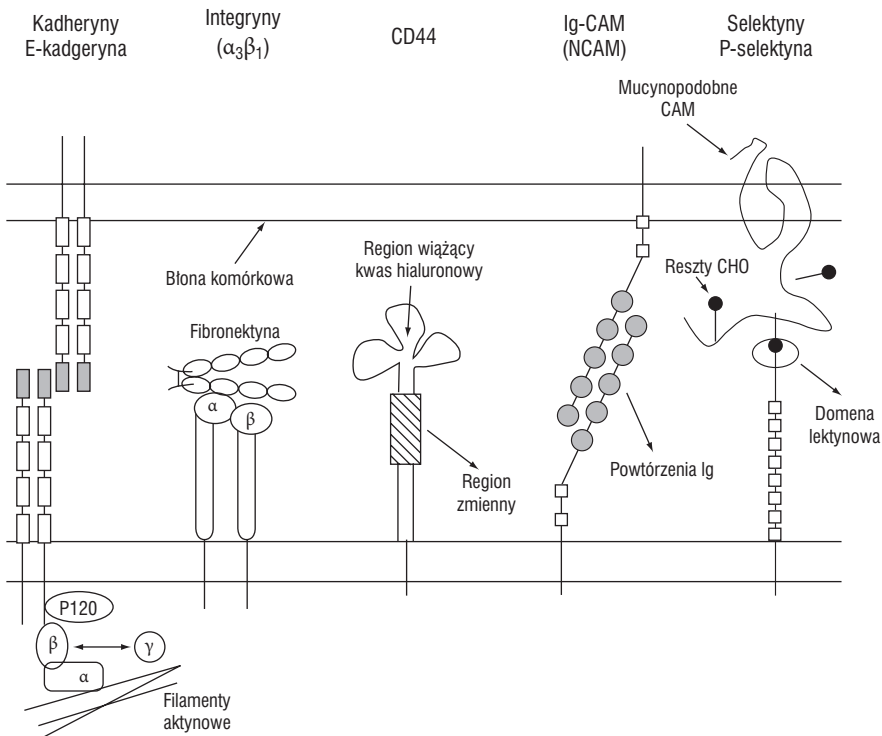
Dane literaturowe wskazują, że cząsteczki adhezyjne, które są produktami genów supresorowych, hamują rozwój nowotworu [27].

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie roli cząsteczek adhezyjnych w przebiegu nowotworów złośliwych, ich znaczenia w progresji nowotworu, promowaniu wzrostu guza pierwotnego i powstawaniu narządowo-specyficznych przerzutów odległych.

OMÓWIENIE

Obecnie znanych jest ponad sto różnych cząsteczek adhezyjnych, pełniących kluczową rolę w kontaktach między komórkami. Na podstawie różnic w budowie molekularnej, cząsteczki adhezyjne zaklasyfikowano do pięciu rodzin: selektyn, integryn, kadheryn, cząsteczek z nadrodziny immunoglobulin oraz antygenu różnicowania komórkowego, cząsteczki CD44. Budowa i właściwości cząsteczek adhezyjnych wpływają na regulację głównych funkcji komórki, takich jak różnicowanie, proliferacja, apoptoza i migracja. W organizmie CAM występować mogą w dwóch postaciach – jako białka transbłonowe (mCAM) oraz jako białka rozpuszczalne (sCAM).



Ryc. 1. Schemat budowy pięciu rodzin cząsteczek adhezyjnych. Opis w tekście.

Fig. 1. Schematic representation of five families of cell adhesion molecules. Further explanation within the text.

Zmodyfikowano na podstawie: Nair K.S., Naidoo R., Chetty R.: *Expression of cell adhesion molecules in oesophageal carcinoma and its prognostic value*. J. Clin. Pathol., 2005; 58: 343–351.

Poniżej przedstawiamy krótką charakterystykę każdej z grup oraz ich przydatność w rozpoznawaniu, monitorowaniu leczenia oraz w ocenie rokowniczej niektórych nowotworów.

Kadheryny. Kadheryny stanowią grupę około 30 rodzajów transbłonowych cząstek adhezyjnych, które zbudowane są z domeny zewnątrzkomórkowej (wymagającej odpowiedniego stężenia jonów Ca^{2+}), przezbłonowej oraz wewnątrzkomórkowej. Kadheryny występują w wyspecjalizowanych miejscach komórki zwanych obwódkami zamykającymi i obwódkami zwierającymi, łącząc się z elementami aktywnymi cytoszkieletu za pośrednictwem cząsteczek katenin – α , β i γ , a także białka p120 [29].

Najlepiej poznano właściwości kadheryny nabłonkowej (E), neuronalnej (N), łożyskowej (P) oraz siatkówkowej (R).

Uważa się, że kadheryny są głównymi mediatorami adhezji homotypowej, tzn. cząsteczka kadheryny jednej komórki wiąże się z cząsteczką kadheryny o tym samym typie budowy na drugiej komórce [29].

Najlepiej scharakteryzowano kadherynę E (nabłonkową, określaną także jako uwomorulinę, Arc-1, L-CAM lub cell-CAM 120/80), białko o wielkości 120 kDa, którego gen o nazwie CDH1 leży na chromosomie 16q22.1. Ekspresja genu CDH1 zachodzi głównie w tkance nabłonkowej. Kadheryna E zabezpiecza kontakty międzykomórkowe, pełniąc decydującą rolę w regulacji adhezji komórek nabłonkowych. Defekt któregośkolwiek ze składowych kompleksu kadheryna-katenina prowadzi do utraty zdolności adhezyjnej komórki, natomiast odbudowanie prawidłowej struktury kompleksu kadheryna-kateniny przywraca tę właściwość [35].

Zjawisko utraty adhezji ma kluczowe znaczenie w rozwoju nowotworu na etapie progresji, czyli oddzielania się komórek nowotworowych od masy guza pierwotnego. Stwierdzany spadek ekspresji kadheryny E i katenin w raku piersi, jelita grubego, pęcherza moczowego, przelyku, przekłada się na gorszy przebieg choroby i złe rokowanie. Na podstawie wielu badań zaproponowano, że niski poziom tkankowej ekspresji kadheryny E może być nowym i wartościowym czynnikiem prognostycznym w przebiegu choroby nowotworowej [6, 24, 31, 41, 44].

Integryny. Integryny należą do grupy transbłonowych glikoprotein o budowie heterodimerycznej, które występują na powierzchni komórek układu odpornościowego, tkanek łącznych, a także na komórkach nabłonkowych. Zbudowane są z podjednostek alfa i beta połączonych niekowalencyjnie, tworzących domenę zewnątrzkomórkową. Obecnie znanych jest 8 rodzajów podjednostek beta i 19 rodzajów podjednostek alfa. Część zewnątrzkomórkowa łańcucha beta zawiera kilka sekwencji bogatych w cysteinę, natomiast fragment zewnątrzkomórkowy łańcucha alfa zawiera specyficzne miejsca wiążące jony Ca^{2+} oraz Mg^{2+} , których obecność warunkuje prawidłową interakcję między łańcuchami oraz prawidłową strukturę przestrzenną, a tym samym zdolność do wiązania ligandów. Domeny wewnątrzkomórkowe obu łańcuchów łączą się bezpośrednio lub pośrednio z cytoszkieletem aktywnym komórki [16, 17, 24].

Integryny pośredniczą głównie w odbieraniu sygnału z macierzy zewnątrzkomórkowej, są receptorami takich składników ECM jak kolagen, laminina, fibrone-

ktyna, czy witronektyna. Innym ligandem integryny są tzw. receptory przeciwstawne należące do rodziny immunoglobulinopodobnych CAM (np. ICAM 1, VCAM 1), które występują między innymi na powierzchni komórek śródbłonka. Połączenia te charakteryzują się dużą siłą wiązania [34]. Integryny odgrywają ważną rolę w procesie zapalenia, umożliwiając przechodzenie krwinek białych przez ścianę naczyń. Przyleganie i wiązanie leukocytów z powierzchnią śródbłonka naczyniowego wynika z połączenia integryny β_2 błony komórkowej leukocyta z receptorami przeciwstawnymi (ICAM 1, VCAM 1) komórek śródbłonka.

Wydaje się, że podobny mechanizm adhezji i przylegania do śródbłonka naczyń dotyczy krążących we krwi komórek nowotworowych. Oddziaływania te mają podstawowe znaczenie w pokonywaniu bariery naczynia i tworzeniu ogniska przerzutowego [3, 19].

Osiedlanie się inwazyjnych komórek nowotworowych tylko w wybranych narządach przypisywane jest interakcji integryny ze specyficznymi receptorami komórek śródbłonka naczyń tych narządów [32, 44]. Wzrost ekspresji integryny zaobserwowano między innymi w raku płaskonabłonkowym skóry, raku szyjki macicy i raku płuca. Stwierdzono także, że wzrost ekspresji integryny w raku drobnokomórkowym płuca oraz w czerniaku, koreluje z krótszym czasem przeżycia chorego [3, 21, 28].

Wykazano również, że cząsteczki integryny uczestniczą w procesie angiogenezy, który jest kluczowy w inwazji nowotworu i tworzeniu przerzutów odległych [4, 23].

Cząsteczki adhezyjne z nadrodziny immunoglobulin. Cząsteczki immunoglobulinopodobne stanowią dużą, liczącą ponad 70 różnych molekuł, rodzinę transbłonowych glikoprotein, które mają zbliżoną budowę do struktury immunoglobulin [19].

Do tej grupy CAM należą cząsteczki adhezji: międzykomórkowej (ICAM), komórkowej naczyń (VCAM), komórkowej płytek i śródbłonka (PECAM), neuronów (NCAM) oraz cząsteczki adhezji komórkowej stanowiące adresynę śluzówkową (Mad-Cam). Do rodziny tej zalicza się także antygen karcynoembrionalny (CEA) [15].

Najlepiej poznanymi adhezynami tej rodziny są cząsteczki ICAM (*intercellular cell adhesion molecules*). Zbudowane są z pięciu domen immunoglobulinopodobnych, których ligandem jest integryna β_2 [9]. Istotny udział ICAM w procesach zapalnych dokumentuje ich zwiększona ekspresja pod wpływem działania na komórki mediatorów stanu zapalnego, takich jak TNF lub interleukina-1 [30].

Cząsteczki adhezyjne VCAM-1 występują na komórkach śródbłonka, makrofagach, komórkach dendrytycznych, a także na komórkach nowotworowych. Pod wpływem cytokin prozapalnych komórki śródbłonka zwiększają ekspresję VCAM-1, co wspomaga przyleganie leukocytów do komórek śródbłonka i stanowi warunek migracji do otoczenia [37].

Wykazano, że w przebiegu wielu nowotworów cząsteczki ICAM oraz VCAM mogą być uwalniane z błony komórkowej i występować w tzw. postaci rozpuszczalnej w surowicy krwi oraz innych płynach ustrojowych, stanowiąc ważny czynnik

prognostyczny w przebiegu chorób nowotworowych. Podwyższone stężenie ICAM w surowicy krwi obserwowano u pacjentów w przebiegu raka jelita grubego, piersi, jajnika, czerniaka oraz ziarnicy złośliwej. Stwierdzono, że wysokie stężenie ICAM korelowało bezpośrednio ze stopniem zaawansowania i złym rokowaniem w przebiegu takich nowotworów, jak rak pierwotny wątroby, chłoniak Hodgkina oraz czerniak [12, 13, 14].

Selektyny. Selektyny, zwane także lektynowymi cząsteczkami adhezyjnymi (Lec-CAM), stanowią rodzinę wysoce konserwatywnych ewolucyjnie glikoprotein, co wyraża się ich podobną budową. W skład części zewnątrzkomórkowej każdej selektyny wchodzi wiążąca jony wapnia domena lektynowa, leżąca za nią domena podobna do czynnika wzrostu naskórka (EGF) oraz domena podobna do białek regulujących układ dopełniacza. Ponadto w cząsteczce selektyny występuje także domena wewnątrzblonowa i wewnątrzkomórkowa. Na podstawie budowy domeny homologicznej z układem dopełniacza wyróżnia się trzy rodzaje selektyn: śródbłonkową (E-selektynę), płytkową (P-selektynę) oraz leukocytarną (L-selektynę).

Główną funkcją selektyn jest pośredniczenie w oddziaływaniach o charakterze heterotypowym między jednojądrzastymi komórkami krwi a ligandami oligosacharydowymi na powierzchni komórek śródbłonka, co umożliwia bezpośredni, chociaż dość słaby, kontakt leukocytów z endotelium [33].

W warunkach fizjologicznych selektyny, podobnie jak CAM z nadrodziny immunoglobulin, występują na powierzchni komórek w niewielkich ilościach. Pod wpływem mediatorów stanu zapalnego, takich jak IL-1 lub TNF, selektyny ulegają przemieszczeniu z cytoplazmy na powierzchnię komórki [18].

Zwiększona ekspresja powierzchniowych selektyn powoduje spowolnienie przepływu leukocytów w naczyniu i zapoczątkowuje proces ich toczenia się po powierzchni komórek śródbłonka. Prowadzi to do zmiany konformacji receptorów integrynowych w błonie komórkowej leukocytów, przez co zwiększa się ich powinowactwo do cząsteczek VCAM-1 i MadCAM-1 komórek śródbłonka, powodując silne wiązanie się obydwu typów komórek. Następnie dochodzi do przeciskania się krwinek białych między komórkami śródbłonka i ich migracji przez błonę podstawną naczynia włosowatego lub małej żyłki do otoczenia.

Podobny mechanizm przylegania i ekstrawasacji przypisuje się komórkom nowotworowym. Stwierdzono wzrost ekspresji E-selektyny i P-selektyny w tkance naciekowej raka tarczycy, w jego przerzutach do węzłów chłonnych, co wiązane jest z udziałem tych cząstek w szerzeniu się nowotworu [1]. Jednocześnie aktywacji selektyn na powierzchni śródbłonka naczyniowego przypisuje się wpływ na adhezję komórek nowotworowych [45].

Inni autorzy potwierdzili wzrost stężenia selektyny P i selektyny E w osoczu chorych na raka płuca i raka jelita grubego i powiązali to zjawisko z gorszym przebiegiem choroby [8, 36].

Antygen CD44. Antygen CD44 jest wielofunkcyjną glikoproteiną, będącą receptorem dla składników macierzy takich jak kwas hialuronowy, osteopontyna, fibronektyna, kolagen. Ze względu na powinowactwo tej cząsteczki do makrocząsteczek ECM odgrywa ona kluczową rolę w interakcjach komórek ze składnikami macierzy. Inne funkcje, jakie przypisuje się cząsteczkom CD44, to pośredniczenie w oddziaływaniach między komórkami, udział w aktywacji limfocytów T, uwalnianiu cytokin oraz ruchu komórek [43].

Badania ostatnich lat wskazują także na udział CD44 w procesie migracji komórek nowotworowych, które ekspozycja na swojej powierzchni duże ilości zmienionej cząsteczki CD44 [39]. Udowodniono, że wzrost ekspresji antygeny CD44 koreluje z większym stopniem zaawansowania choroby w przebiegu raka żołądka oraz raka nerki. Stwierdzono, że poziom cząsteczki CD44 korelował ze zwiększonym potencjałem przerzutowym komórek raka trzustki i był niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu chłoniaka Hodgkina oraz raka jelita grubego [22, 40, 42]. Wykazano, że zwiększona ekspresja antygeny CD44 na powierzchni komórek raka piersi, korelowała z wielkością guza, zajęciem węzłów chłonnych oraz zwiększoną zdolnością do tworzenia przerzutów, szczególnie do kości. Z powyższych względów poziom antygeny CD44 uważa się obecnie za marker przerzutowania [38, 42, 43].

WNIOSKI

Dobrze poznana rola cząsteczek adhezyjnych w procesach fizjologicznych pozwala zrozumieć ich udział w patologii procesu nowotworowego. Wykazano, że zmiany ekspresji tych cząsteczek przekładają się na ich istotny udział w poszczególnych etapach nowotworzenia. Stwierdzany w nowotworach złośliwych spadek ekspresji kadheryn powoduje utratę wiązań międzykomórkowych, co stanowi warunek oddzielania się komórek nowotworowych od masy guza pierwotnego i ich migracji. Obserwowany w nowotworach wzrost ekspresji selektyn i integryn tłumaczony jest aktywacją wewnątrzkomórkowej adhezyjnej kaskady sygnałowania, co prowadzi do przylegania i wiązania krążących we krwi komórek nowotworowych ze ścianą naczynia krwionośnego, zapoczątkowując powstawanie przerzutów odległych w narządach preferencyjnych. Dane literaturowe wskazują na korelacje między spadkiem ekspresji kadheryn oraz wzrostem ekspresji selektyn, integryn i cząsteczek CD44 ze stopniem zaawansowania choroby nowotworowej, powstawaniem odległych przerzutów, złym przebiegiem choroby oraz złym rokowaniem. Wskazuje to, że cząsteczki adhezyjne mogą być ważnym czynnikiem prognostycznym w przebiegu choroby nowotworowej. Przedstawione wyniki badań stanowiły punkt wyjścia do badań nad nowymi związkami, mogącymi selektywnie blokować te procesy. W fazie badań klinicznych są przeciwciała monoklonalne, blokujące integryny, takie jak witaksyna, abegryna, volociximab, a także pochodne sulfonamidów, cząsteczki E7820 [34].

PIŚMIENNICTWO

1. Bal N., Kocer N.E., Ertorer M.E., Canpolat E.T., Kayaselcuk F.: *Maspin, E-selectin, and P-selectin expressions in papillary thyroid carcinomas and their correlation with prognostic parameters*. Pathology – Research and Practice, 2008; 204(10): 743–750.
2. Bessa X., Elizalde J.I., Mitjans F., Pinol V., Miquel R., Panes J., Piulats J., Pique J.M., Castells A.: *Leukocyte recruitment in colon cancer: role of cell adhesion molecules, nitric oxide, and transforming growth factor beta1*. Gastroenterology, 2002; 122: 1122–1132.
3. Borowska K., Jędrych B., Czerny K., Zabielski S.: *Udział integrzyn w procesach fizjo- i patologicznych*. Pol. Merkuriusz Lek., 2006; 21: 362–366.
4. Cai W., Chen X.: *Anti-angiogenic cancer therapy based on integrin $\alpha\beta3$ antagonism*. Anti-cancer agents in Medicinal Chemistry, 2006; 6: 407–428.
5. Chambers A.F., Matrisian L.M.: *Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis*. J. Natl. Cancer Inst., 1997; 89: 1260–1270.
6. Chu Y.Q., Ye Z.Y., Tao H.Q., Wang Y.Y., Zhao Z.S.: *Relationship between cell adhesion molecules expression and the biological behavior of gastric carcinoma*. World J. Gastroenterol., 2008; 14(13): 1990–1996.
7. Coman D.R.: *Decreased Mutual Adhesiveness, a Property of Cells from Squamous Cell Carcinomas*. Cancer Research, 1944; 4: 625–629.
8. Ferroni P., Roselli M., Martini F.: *Prognostic value of soluble P-selectin levels in colorectal cancer*. Intl. J. Can., 2005; 111(3): 404–408.
9. Frick C., Odermatt A., Zen K., Mandell K.J., Edens H., Portmann R., Mazzucchelli L., Jaye D.L., Parkos C.A.: *Interaction of ICAM-1 with $\beta2$ -integrin CD11c/CD18: Characterization of a peptide ligand that mimics a putative binding site on domain D4 of ICAM-1*. Eur. J. Immunol., 2005; 35(12): 3610–3621.
10. Grębecka L.: *Migracja komórek nowotworowych w organizmie*. Kosmos, 1995; 44: 405–436.
11. Radzikowski C., Opolski A., Wietrzyk J.: *Postęp w badaniach procesu inwazyjnego i przerzutowania*. Nowotwory – Journal of Oncology, 2002; 53: 57–65.
12. Gruss H.J., Dolken G., Brach M.A., Mertelsmann R., Herrmann F.: *Serum levels of circulating ICAM-1 are increased in Hodgkin's disease*. Leukemia, 1993; 7: 1245–1249.
13. Hakansson A., Gustafsson B., Krysander L., Hjelmqvist B., Rettrup B., Hakansson L.: *Expression of ICAM-1 During IFN-alpha-Based Treatment of Metastatic Malignant Melanoma: Relation to Tumor-Infiltrating Mononuclear Cells and Regressive Tumor Changes*, Journal of Interferon & Cytokine Research, 1999; 19(2): 171–177.
14. Hamazaki K., Gochi A., Shimamura H., Kaihara A., Maruo Y., Doi Y., Orita K., Lygidakis N.J.: *Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in hepatocellular carcinoma*. J. Hepato-Gastroenterology, 1996; 43(7): 229–234.
15. Horst A.K., Ito W.D., Dabelstein J., Schumacher U., Sander H., Turbide C., Brummer J., Meinertz T., Beauchemin N., Wagener C.: *Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 modulates vascular remodeling in vitro and in vivo*. J. Clin. Invest., 2006; 116: 1596–1605.
16. Humphries M.J.: *Integrin cell adhesion receptors and the concept of agonism*. Trends Pharmacol. Sci., 2000; 21: 29–32.
17. Humphries M.J.: *Integrin structure*. Biochem. Soc. Trans., 2000; 28: 311–339.
18. Klintman D., Li X., Thorlacius H.: *Important Role of P-Selectin for Leukocyte Recruitment, Hepatocellular Injury, and Apoptosis in Endotoxemic Mice*, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 2004; 11(1): 56–62.
19. Mantur M., Wojszel J.: *Cząsteczki adhezyjne oraz ich udział w procesie zapalnym i nowotworowym*. Pol. Merk. Lek., 2008; 24(140): 177–180.
20. Matsushita Y., Cleary K.R., Ota D.M., Hoff S.D., Irimura T.: *Sialyl-dimeric Lewis-X antigen expressed on mucin-like glycoproteins in colorectal cancer metastases*. Lab. Invest., 1990; 63: 780–791.
21. McGary E.C., Lev D.C., Bar-Eli M.: *Cellular adhesion pathways and metastatic potential of human melanoma*. Cancer Biol. Ther., 2002; 1(5): 459–465.
22. Michael A., Dalgleish A.: *Markery nowotworowe w raku nerki*. Współcz. Onkol., 2002; 6(2): 64–68.

23. Moschos S.J., Drogowski L.M., Reppert S.I., Kirkwood J.M.: *Integrins and cancer*. *Oncology*, 2007; 21: 13–20.
24. Nair K.S., Naidoo R., Chetty R.: *Expression of cell adhesion molecules in oesophageal carcinoma and its prognostic value*. *J. Clin. Pathol.*, 2005; 58: 343–351.
25. Ohene-Abuakwa Y., Pignatelli M.: *Adhesion molecules as diagnostic tools in tumor pathology*. *Int. J. Surg. Pathol.*, 2000; 8: 191–200.
26. Ohene-Abuakwa Y., Pignatelli M.: *Adhesion molecules in cancer biology*. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2000; 465: 115–126.
27. Okegawa T., Li Y., Pong R.C., Hsieh J.T.: *Cell adhesion proteins as tumor suppressors*. *J. Urol.*, 2002; 167: 1836–1843.
28. Oshita F., Kameda Y., Ikehara M., Tanaka G., Yamada K., Nomura I., Noda K., Shotsu A., Fujita A., Arai H., Ito H., Nakayama H., Mitsuda A.: *Increased expression of integrin β_1 is a poor prognostic factor in small-cell lung cancer*. *Anticancer Res.*, 2002; 22: 1065–1070.
29. Paredes J., Correia A.L., Ribeiro A.S., Albergaria A., Milanezi F., Schmitt F.C.: *P-cadherin expression in breast cancer: a review*. *Breast Cancer Res.*, 2007; 9: 214.
30. Perabo F., Sharma S., Gierer R., Wirger A., Fimmers R., Steiner G., Adam M., Schultze-Seemann W.: *Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin in urological malignancies*. *Indian J. Cancer*, 2001; 38: 1–7.
31. Popov Z., Medina S., Lefrere-Belda M.A.: *Low E-cadherin expression in bladder cancer at the transcriptional and protein level provides prognostic information*. *Br. J. Cancer*, 2000; 83: 209–214.
32. Radzikowski C., Opolski A., Wietrzyk J.: *Postępy w badaniach procesu wzrostu inwazyjnego i przerzutowania*. *Nowotwory*, 2002; 52(30): 56–65.
33. Resto A., Burdick M.M., Dagia N.M., McCammon S.D., Fennewald S.M., Sackstein R.: *L-selectin-mediated lymphocyte-cancer cell interactions under low fluid shear conditions*. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283(23): 15816–15824.
34. Rolski J., Nemiec M.: *Inhibitory integryn w leczeniu nowotworów*. *Współczesna Onkologia*, 2008; 12(8): 374–379.
35. Ropponen K., Eskelinen M., Lipponen P.: *Reduced expression of a catenin is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma*. *J. Clin. Pathol.* 1999; 52: 10–16.
36. Roselli M., Mineo T.C., Martini F., Mariotti S., Ambrogi V., Spila A., D'Alessandro R., Basili S., Guadagni F., Ferroni P.: *Soluble selectin levels in patients with lung cancer*. *Int. J. Biol. Markers*, 2000; 17(1): 56–62.
37. Sawa Y., Ueki T., Hata M., Iwasawa K., Tsuruga E., Kojima H., Ishikawa H., Yoshida S.: *LPS-induced IL-6, IL-8, VCAM-1, and ICAM-1 Expression in Human Lymphatic Endothelium*. *J. Histochem. Cytochem.*, 2008; 56(2): 97–109.
38. Sheen-Chen S.M., Chen W.J., Eng H.L., Sheen C.C., Chou F.F., Cheng Y.F.: *Evaluation of the prognostic value of serum soluble CD44 in patients with breast cancer*. *Cancer Invest.*, 1999; 17: 581–585.
39. Setälä L., Lipponen P., Tammi R., Tammi M., Eskelinen M., Alhava E., Kosma V.M.: *Expression of CD44 and its variant isoform v3 has no prognostic value in gastric cancer*. *Histopathology*, 2001; 38(1): 13–20.
40. Stauder R., Eisterer W., Thaler J., Gunthert U.: *CD44 variant isoforms in non-Hodgkin's lymphoma: a new independent prognostic factor*. *Blood*, 1995; 85: 2885–2899.
41. Ślubowski T., Ślubowska M.: *Biomarkery w raku piersi. Część II: markery białkowe, DNA, adhezji komórkowej i oporności lekowej*. *Współczesna Onkologia*, 2007; 11(5): 240–246.
42. Tenderenda M.: *Badania nad znaczeniem prognostycznym wybranych markerów angiogenezy, proliferacji komórkowej i przerzutowania u chorych operowanych z powodu raka żołądka – aktualny stan wiedzy*. *Wiad. Lek.*, 2006; 59: 855–860.
43. Wang S.J., Wong G., De Heer A.M., Xia W., Bourguignon L.: *CD44 variant isoforms in head and neck squamous cell carcinoma progression*. *Laryngoscope*, 2009; 119(8): 1518–1530.
44. Wiśłowski M., Wiśłowska M.: *Mechanizmy przerzutowania i molekularne markery progresji nowotworów złośliwych. I. Rak jelita grubego*. *Postępy Hig. Med. Dosw.*, 2006; 60: 453–470.
45. Zeisig R., Stahn R., Fichtner I.: *Inhibition of carbohydrate mediated cell adhesion by liposomes as a possible way to prevent tumour metastasis*. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2002; 7(2): 270–271.