

Las moléculas de adhesión y su implicación en la respuesta inmunitaria al cáncer oral

AUTORES:

Isabel Fernández Ángel (1), Alberto Rodríguez Archilla (2), Miguel Ángel González Moles (3), Isabel Ruiz Ávila (4).

- (1) Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Doctor en Medicina y Cirugía. Hospital Clínico Universitario «San Cecilio» de Granada. España.
- (2) Profesor Asociado de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.
- (3) Profesor Titular de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.
- (4) Especialista en Anatomía Patológica. Hospital General de Jaén. España.

Fernández I, Rodríguez A, González MA, Ruiz I. Las moléculas de adhesión y su implicación en la respuesta inmunitaria al cáncer oral. *Medicina Oral* 2000; 5: 25-35. © Medicina Oral. B-96689336. ISSN 1137-2834

RESUMEN

El desarrollo y evolución de un tumor depende de múltiples factores, muchos de ellos desconocidos para nosotros y, en consecuencia, imprevisibles.

Muchos tumores no evolucionan de la forma esperada y, por lo tanto, los parámetros pronósticos clínicos e histopatológicos habituales no desempeñan eficazmente su función. El estudio de la previsión del comportamiento tumoral debe tener una concepción multifactorial. En este sentido, el análisis de la respuesta inmunitaria del huésped frente a un tumor es un hecho esencial para evaluar el comportamiento del mismo.

Las moléculas de adhesión participan de manera fundamental en el reconocimiento y la unión de la célula inmunitaria a la célula neoplásica, proceso necesario para el desarrollo y amplificación de la respuesta antitumoral. Según su estructura, estas moléculas se clasifican en cuatro grandes grupos: integrinas, selectinas, inmunoglobulinas y otras moléculas de adhesión. La integrina LFA-1, expresada por los linfocitos T, y la Mac-1, expresada por las células fagocitarias, son básicas para la unión a las células tumorales de la cavidad oral que expresen su ligando natural, la ICAM-1. La expresión de la selectina E en las neoplasias orales favorece la infiltración del foco tumoral por macrófagos y otras células inflamatorias. La expresión incrementada de ICAM-1 aumenta la estabilidad de la unión entre la célula diana tumoral y la célula citotóxica, provocando un incremento del efecto citotóxico desarrollado

Recibido: 29/12/97. Modificado: 7/3/98. Aceptado: 12/11/98.

Adhesion molecules and their implication in the immune response to oral cancer

AUTHORS:

Isabel Fernández-Ángel (1), Alberto Rodríguez-Archilla (2), Miguel Ángel González-Moles (3), Isabel Ruiz-Ávila (4).

- (1) Resident physician in Family and Community Medicine. San Cecilio University Clinic Hospital, Granada. Spain.
- (2) Associate Professor of Oral Medicine. University of Granada Dental School.
- (3) Assistant Professor of Oral Medicine. University of Granada Dental School.
- (4) Pathologist. Jaén General Hospital. Spain.

Fernández I, Rodríguez A, González MA, Ruiz I. Adhesion molecules and their implication in the immune response to oral cancer. *Medicina Oral* 2000; 5: 25-35. © Medicina Oral. B-96689336. ISSN 1137-2834

SUMMARY

Tumor development is dependent upon a series of factors, many of which remain unknown and therefore unpredictable. In many cases tumor evolution follows an unexpected course; the habitual clinical and histopathological predictive parameters are therefore of little use in such situations. The prediction of tumor evolution clearly implies multiple factors. In this context, the analysis of the host immune response is fundamental for evaluating tumor behavior. Adhesion molecules are essential for immune cell recognition of and adhesion to neoplastic cells - these being aspects that are in turn vital for the initiation and amplification of the host antitumor response. Based on structural criteria, the adhesion molecules are divided into four main groups: integrins, selectins, immunoglobulins and other adhesion molecules. Effective immune response requires binding of the integrins LFA-1 (lymphocyte function antigen 1) expressed by T cells, and Mac-1 expressed by phagocytes, to their natural ligand (intercellular adhesion molecule 1, or ICAM-1) expressed by tumor cells of the oral cavity. The expression of selectin E by oral neoplastic tissue in turn facilitates infiltration of the tumor by macrophages and other inflammatory cells. Furthermore, increased ICAM-1 expression enhances binding stability between tumor cells and the host cytotoxic cells - thereby incrementing the destructive effect of the latter. Other adhesion mo-

Received: 29/12/97. Modified: 7/3/98. Accepted: 12/11/98.

por las células inmunitarias. Otras moléculas de adhesión también se han relacionado con las neoplasias orales, como la variante v6 de la CD44, cuya pérdida de expresión es más común en los carcinomas pobremente diferenciados.

Este trabajo revisa el papel de algunas moléculas de adhesión en la ejecución y el desarrollo de la respuesta antitumoral en el carcinoma oral de células escamosas.

Palabras clave: cáncer oral, moléculas de adhesión, respuesta inmunitaria.

INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo en la actualidad una enfermedad de origen desconocido, de frecuente presentación y con una importante morbilidad y mortalidad. Se ha convertido en un problema sanitario de primer orden, con el agravante de que tanto su incidencia como su mortalidad aumentan a pesar de los grandes progresos diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años. Estos comentarios genéricos pueden particularizarse al cáncer oral.

El diagnóstico y tratamiento precoces constituyen unos de los pocos métodos útiles para aumentar las tasas de supervivencia del cáncer oral. A pesar de los avances conseguidos en su estudio, en numerosos casos resulta difícil realizar una previsión realista del comportamiento evolutivo y el pronóstico de un tumor. El estudio de la previsión del comportamiento de un tumor debe tener una concepción multifactorial, desarrollada a través de diversos campos, entre los que se incluyen los mecanismos inmunes implicados en la respuesta antitumoral.

La interacción tumor/respuesta inmunitaria del huésped es compleja, ya que el reconocimiento de las células neoplásicas por parte del sistema inmunitario no depende únicamente de la capacidad potencial de este sistema, sino también de la capacidad de las células tumorales para evitarlo, gracias a los mecanismos de escape tumoral. Las moléculas de adhesión pueden jugar un papel primordial tanto en la respuesta antitumoral, facilitando el reconocimiento y la destrucción de células neoplásicas, como en el escape de las células neoplásicas a dicha respuesta, alterando la expresión de las mismas.

Este trabajo revisa el papel desarrollado por algunas moléculas de adhesión en la ejecución y el desarrollo de la respuesta antitumoral en el carcinoma oral de células escamosas.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

El desarrollo de la respuesta inmunitaria requiere que las células inmunitarias mantengan contactos con otras células y/o con la matriz extracelular, que se efectúan a consecuencia de la atracción ejercida por sus respectivas moléculas de adhesión (1). Estas moléculas participan de manera fundamental en el reconocimiento y la adhesión de la célula inmunitaria a la célula neoplásica, lo que constituye una etapa crucial en el desarrollo de la respuesta antitumoral (2, 3).

lecules have also been related to oral tumors, including the v6 variant of CD44, for which negative expression has been found to be more frequent in poorly differentiated carcinomas. The present study reviews the role of certain adhesion molecules in the initiation and development of the host antitumor response to oral squamous cell carcinoma.

Key words: Oral cancer, adhesion molecules, immune response.

INTRODUCTION

Cancer remains a major health problem, with an important impact in terms of morbidity and mortality that continue to increase despite the introduction of new diagnostic and therapeutic techniques. Such general considerations are also applicable to oral cancer. In this context, early diagnosis and treatment constitutes one of the few truly useful possibilities for improving patient survival in oral carcinoma. However, despite advances in the study of this cancer, a realistic prediction of its behavior and prognosis is often difficult. In this sense, the prediction of neoplastic behavior requires a multi-factor approach, with the participation of different disciplines and a detailed consideration of the host immune mechanisms involved in antitumor response.

The interactions between the tumor and the host immune defenses are complex, for immune recognition of the neoplastic cells is not only dependent upon correct immune function and capacity but also on the ability of the tumor cells to evade or escape from the host immune response. Adhesion molecules may play a fundamental role in both antitumor response, by facilitating neoplastic cell recognition and destruction, and in tumor cell escape from antitumor response.

The present study reviews the role of certain adhesion molecules in the initiation and development of the host antitumor response to oral squamous cell carcinoma.

ADHESION MOLECULES

Effective host immune response requires immune cells to establish contact with other cells and/or the extracellular matrix, as a result of attraction exerted by a series of adhesion molecules (1). Such molecules are essential for immune cell recognition of and adhesion to neoplastic cells - these being aspects that are in turn fundamental for host antitumor response (2, 3).

Molecules expressed by immune cells serve as receptors for other molecules known as ligands, which are present in different types of cells and intervene in communication processes between different elements of the host immune system, required for adequate development and amplification of the defense response. Such communication includes interactions between T cells and antigen-presenting cells (APCs), and between T and B lymphocytes, the activation of T lymphocyte and inflammatory cell migration towards the tissues, and the binding of cytotoxic cells to target cells (4).

Las moléculas expresadas por las células inmunitarias actúan como receptores de otras, denominadas ligandos, presentes en diferentes tipos celulares, e intervienen en los procesos de comunicación entre los distintos elementos del sistema inmunitario, necesarios para el desarrollo y la amplificación de la respuesta. Entre ellos se encuentran la interacción entre el linfocito T y las células presentadoras de antígenos, la relación entre los linfocitos T y B, la activación de la migración de linfocitos T y células inflamatorias a los tejidos, y la unión de las células citotóxicas a las células diana (4).

Según su estructura, las moléculas de adhesión se pueden clasificar en cuatro grandes grupos (5): integrinas, selectinas, inmunoglobulinas y otras moléculas de adhesión.

Integrinas

Las integrinas constituyen una familia de moléculas de adhesión caracterizadas por ser heterodímeros, con una cadena alfa (α) y otra beta (β) unidas mediante un enlace no covalente (Tabla 1). Las cadenas α tienen un peso molecular (Pm) que oscila entre 120 y 180 KDa, y las β , entre 90 y 110 KDa. Se encuentran ampliamente expresadas en diferentes tipos celulares, aunque en condiciones normales no se unen a sus ligandos si la célula se encuentra en reposo, requiriendo la activación de la misma para desarrollar su acción (6).

Hasta el momento se han descrito más de 20 heterodímeros formados por diferentes combinaciones entre 20 subunidades

Based on structural criteria, the adhesion molecules are divided into four main groups (5): integrins, selectins, immunoglobulins and other adhesion molecules.

Integrins

The integrins are heterodimers consisting of an alpha (α) chain with a molecular weight of 120-180 kDa non-covalently bonded to a 90-110 kDa beta (β) chain (Table 1). The integrins are widely expressed by different cell types, though under normal conditions they do not bind to their ligands when the cell is in the resting state. Cellular activation is required for such binding to take place (6).

A total of 20 heterodimers have been described to date, involving different combinations between a total of 20 alpha subunits and 8 beta subunits. In theory, the number of possible alpha and beta combinations would yield over 100 different heterodimers, though in practice this potential diversity is far more limited, since most alpha chains only bind to a certain beta chain. This phenomenon allows the differentiation of a series of integrin subfamilies that share a common beta chain (7), as reflected below.

Beta-2-integrins (leukocyte integrins)

The $\beta 2$ chain is usually associated with three different alpha chains, giving rise to the three main leukocyte integrins

TABLA 1

Familia de las integrinas

Molécula de adhesión	Estructura	Distribución	Ligando
LFA-1	$\alpha L\beta 2$	T, B, NK, M, G	ICAM-1, 2, 3
Mac-1	$\alpha M\beta 2$	NK, M, G	C3bi, FB, ICAM-1, X
p150,95	$\alpha X\beta 2$	M, G	C3bi, FB
VLA-1	$\alpha 1\beta 1$	B, T, MB, F	CO, LA
VLA-2	$\alpha 2\beta 1$	P, F, EN, EP, T	CO, LA
VLA-3	$\alpha 3\beta 1$	F, EP	FN, CO, LA
VLA-4	$\alpha 4\beta 1$	CN, F, B, T, M, LG	VCAM-1, FN
VLA-5	$\alpha 5\beta 1$	P, F, EN, EP, T	FN
VLA-6	$\alpha 6\beta 1, 2, 3, 4$	P, T	LA
gpIIb/IIIa	$\alpha IIb\beta 3$	P	FB, FN, vW
FNR	$\alpha v\beta 1$	EN	FN
VNR	$\alpha v\beta 3$	EN, B, M	VN, FB, vW, CO
CD104	$\alpha 6\beta 4$	LA	EN
VNR?	$\alpha v\beta 5$	EN, B, M	VN, FB, VW, CO
-	$\alpha v\beta 6$	EN	VN, FN, TN
LPAM-2	$\alpha 4\beta 7$	T	FN, VCAM-1
HML-1	$\alpha E\beta 7$	T, EN, C, F, EP, M	LA, VN, FN
-	$\alpha v\beta 8$	EN	?

T: Linfocitos T; B: linfocitos; NK: células NK; M: Monocitos; G: Granulocitos; FB: Fibrinógeno; X: Factor X; CO: Colágeno; LA: Laminina; MB: Membrana basal; P: Plaquetas; F: Fibroblastos; FN: Fibronectina; TN: Tenascina; EN: Células endoteliales; EP: Células epiteliales; CN: Cresta neural; LG: Linfocitos granulares; vW: Factor von Willebrand; VN: Vitronectina; C: Complemento.

TABLA 1

The integrin family

Adhesion molecule	Structure	Distribution	Ligand
LFA-1	$\alpha L\beta 2$	T, B, NK, M, G	ICAM-1, 2, 3
Mac-1	$\alpha M\beta 2$	NK, M, G	C3bi, FB, ICAM-1, X
p150, 95	$\alpha X\beta 2$	M, G	C3bi, FB
VLA-1	$\alpha 1\beta 1$	B, T, MB, F	CO, LA
VLA-2	$\alpha 2\beta 1$	P, F, EN, EP, T	CO, LA
VLA-3	$\alpha 3\beta 1$	F, EP	FN, CO, LA
VLA-4	$\alpha 4\beta 1$	NC, F, B, T, M, GL	VCAM-1, FN
VLA-5	$\alpha 5\beta 1$	P, F, EN, EP, T	FN
VLA-6	$\alpha 6\beta 1, 2, 3, 4$	P, T	LA
gpIIb/IIIa	$\alpha IIb\beta 3$	P	FB, FN, vW
FNR	$\alpha v\beta 1$	EN	FN
VNR	$\alpha v\beta 3$	EN, B, M	VN, FB, vW, CO
CD104	$\alpha 6\beta 4$	LA	EN
VNR?	$\alpha v\beta 5$	EN, B, M	VN, FB, VW, CO
-	$\alpha v\beta 6$	EN	VN, FN, TN
LPAM-2	$\alpha 4\beta 7$	T	FN, VCAM-1
HML-1	$\alpha E\beta 7$	T, EN, C, F, EP, M	LA, VN, FN
-	$\alpha v\beta 8$	EN	?

T: T lymphocytes; B: B lymphocytes; NK: NK cells; M: monocytes; G: granulocytes; FB: fibrinogen; X: Factor X; CO: collagen; LA: laminin; BM: basal membrane; P: platelets; F: fibroblasts; FN: fibronectin; TN: tenascin; EN: endothelial cells; EP: epithelial cells; NC: neural crest; GL: granular lymphocytes; vW: von Willebrand factor; VN: vitronectin; C: complement.

α y 8 subunidades β . Teóricamente, el número de posibles combinaciones entre cadenas α y β daría origen a más de 100 heterodímeros diferentes; sin embargo, en la práctica esta diversidad es más restringida, existiendo un número mucho menor de combinaciones, puesto que la mayoría de las cadenas α sólo se unen a una determinada cadena β . Este fenómeno permite establecer subfamilias de integrinas que comparten una determinada cadena β (7).

Integrinas $\beta 2$ (integrinas leucocitarias)

La cadena $\beta 2$ suele asociarse a 3 cadenas α diferentes, dando origen a las 3 principales integrinas leucocitarias (LFA-1, Mac-1 y p150,95), cuya expresión está restringida a los leucocitos (8).

Antígeno de función linfocitaria (LFA-1)

La molécula LFA-1, también denominada $\alpha L\beta 2$ ó CD11a/CD18, se expresa en los linfocitos T y B, las células NK y las series monocítica y granulocítica. La LFA-1 es el principal ligando de otras moléculas de adhesión pertenecientes a la familia de las inmunoglobulinas: las moléculas de adhesión intercelular (ICAM). La LFA-1 interviene en numerosas funciones leucocitarias, como la proliferación de las poblaciones linfocitarias T y B, el desarrollo de la actividad citolítica de las células NK y de los linfocitos T, y las interacciones de los linfocitos y granulocitos con las células endoteliales. La expresión de esta molécula por parte de los linfocitos T es fundamental para su unión a las células tumorales de la cavidad oral que expresan su ligando natural, la ICAM-1 (9).

Mac-1

La molécula Mac-1, también denominada $\alpha M\beta 2$ ó CD11b/CD18, se expresa en las células NK y las series monocítica y granulocítica. Sus principales ligandos son otras moléculas de adhesión, como la ICAM-1 y moléculas de origen extracelular, entre las que se encuentran la fracción C3bi del Complemento, el fibrinógeno y el factor X (7). Al igual que la LFA-1, la expresión de la Mac-1 por las células fagocitarias contribuye al reconocimiento de las células neoplásicas orales que expresan la ICAM-1 (9).

Integrinas $\beta 1$ (integrinas VLA)

Las integrinas que comparten la cadena $\beta 1$ (CD29) conforman un numeroso grupo de moléculas que inicialmente fueron denominadas antígenos de activación muy tardía (VLA). Se han descrito, según la cadena α a la que se asocia la cadena $\beta 1$, hasta 6 VLA diferentes (VLA1-6). Estas integrinas se expresan en una gran variedad de tipos celulares, como plaquetas, células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos y linfocitos activados (10).

Sus principales ligandos son las moléculas de la matriz extracelular, entre las que se encuentran el colágeno, la laminina y la fibronectina, aunque alguna, como la VLA-4, tiene co-

(LFA-1, Mac-1 and p150,95), the expression of which is restricted to leukocytes (8).

Lymphocyte function antigen 1 (LFA-1)

LFA-1, also known as $\alpha L\beta 2$ or CD11a/CD18, is expressed by T and B lymphocytes, natural killer (NK) cells and the monocyte and granulocyte cell series. It is the main ligand of other adhesion molecules belonging to the immunoglobulin family: the so-called intercellular adhesion molecules (ICAMs). LFA-1 participates in many leukocyte functions including T and B cell proliferation, NK and T cell cytolytic action, and the interaction of lymphocytes and granulocytes with endothelial cells. The expression of this molecule by T cells is fundamental for the bonding of these cells to neoplastic cells of the oral cavity that express the corresponding natural ligand, ICAM-1 (9).

Mac-1

Mac-1, also known as $\alpha M\beta 2$ or CD11b/CD18, is expressed by NK cells and the monocyte and granulocyte cell series. Its main ligands are other adhesion molecules such as ICAM-1 and molecules of extracellular origin such as the C3bi complement fraction, fibrinogen and factor X (7). As in the case of LFA-1, phagocyte expression of Mac-1 contributes to the recognition of oral neoplastic cells that express ICAM-1 (9).

Beta-1-integrins

Integrins sharing the $\beta 1$ chain (CD29) constitute a numerous group of molecules originally known as very late activating antigens (VLA). Up to 6 different VLAs have been described according to the alpha chain associated with the $\beta 1$ chain (i.e., VLA1-6). These integrins are expressed by a great variety of endothelial and epithelial cells, fibroblasts, activated lymphocytes, and platelets (10).

The main VLA ligands are molecules present within the extracellular matrix – including collagen, laminin and fibronectin – though some VLAs (such as VLA-4) adopt vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) as ligand. The main function of the beta-1-integrins involves adhesion with the extracellular matrix, thereby facilitating immune cell extravasation and migration towards inflammatory foci (11).

A number of studies have observed important VLA-4 expression in the blood vessels of oral neoplasms, including Kaposi's sarcoma (12) and parotid gland adenolymphomas (9). Oral squamous cell carcinomas have also been found to express high levels of $\alpha 6\beta 1$ (i.e., VLA-) – a phenomenon that appears to promote neoplastic invasion and spread towards adjacent tissues (13, 14).

Beta-6- and beta-7-integrins (cytoadhesins)

Beta-6-integrin

This integrin appears to play a role in tumor progression, as deduced from the studies of Jones et al. (15), who investigated $\beta 6$ integrin expression in oral carcinomas. They found

mo ligando a la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1). La principal función de las integrinas $\beta 1$ es intervenir en los procesos de adhesión con moléculas de la matriz extracelular, favoreciendo la extravasación y migración de las células inmunitarias hacia los focos inflamatorios (11).

Algunos estudios ponen de manifiesto una marcada expresión de VLA-4 en los vasos sanguíneos de las neoplasias orales, como sarcomas de Kaposi (12) y adenofibromas parotídeos (9). También en los carcinomas orales de células escamosas se han encontrado niveles elevados de moléculas $\alpha 6\beta 1$ (VLA-6) que, al parecer, actúan promoviendo la invasión y extensión neoplásica a los tejidos adyacentes (13, 14).

Integrinas $\beta 6$ y $\beta 7$ (citoadhesinas)

Integrina $\beta 6$

La integrina $\beta 6$ parece jugar algún papel en la progresión tumoral, lo que se deduce de los trabajos de Jones y cols. (15), quienes estudian la expresión de esta integrina en carcinomas orales, observando que la totalidad de los carcinomas contienen dicha molécula, mientras que, por el contrario, el epitelio normal nunca la expresa.

Integrina $\beta 7$

La cadena $\beta 7$ puede unirse tanto a la cadena $\alpha 4$ como a la cadena αE , dando origen al receptor de las placas de Peyer (LPAM2) y a la integrina de linfocitos humanos asociados a mucosas (HML-1), respectivamente, ambas consideradas integrinas $\beta 7$ (16). La primera de ellas se une a sus ligandos, fibronectina y VCAM-1, mientras que la segunda se expresa sobre todo en los linfocitos intraepiteliales. La expresión de la HML-1 ha sido evidenciada en pacientes con tumores gingivales (17).

Selectinas

La familia de las selectinas está compuesta por proteínas de membrana conformadas por diferentes dominios, entre los que se incluyen los amino terminales tipo lectina. Se han descrito tres moléculas principales: la selectina L, la selectina E y la selectina P (18) (Tabla 2).

TABLA 2

Familia de las selectinas

Molécula de adhesión	Otras denominaciones	Distribución	Ligando
Selectina L	CD62-L, LECAM-1	L, G	sLe ^x , sLe ^a , FOS, FUC, GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1
Selectina E	CD62-E, ELAM-1	EN	sLex, sLe ^a
Selectina P	CD62-P	EN	sLex, sLe ^a , PSLG1

sLe^x: sialil Lewis^x; sLe^a: sialil Lewis^a; FOS: fosfomanán; FUC: fucoidán; MadCAM-1: adreína de mucosas; PSLG1: Glicoproteína ligando de selectina-P.

that while all such carcinomas contain this molecule, it is never present in normal epithelium.

Beta-7-integrin

The $\beta 7$ chain can link to both the $\alpha 4$ and αE chain, respectively giving rise to the Peyer patch receptor (lymphoid patch adhesion molecule, or LPAM2) and human mucosal lymphocyte integrin (HML-1). Both of these molecules are considered to be $\beta 7$ integrins (16). LPAM2 binds to fibronectin and VCAM-1 as ligands, while HML-1 is particularly expressed by intraepithelial lymphocytes and has been found to be present in patients with gingival tumors (17).

Selectins

The selectins are membrane proteins composed of a number of domains, including lectin-type terminal amino groups. Three main molecules have been described: L selectin, E selectin and P selectin (18) (Table 2).

L selectin

L selectin, also known as CD62-L or LECAM-1, is expressed by the cell membrane of lymphocytes, granulocytes and monocytes. Its corresponding ligands are oligosaccharides such as sialil Lewis^x (sLe^x) and sialil Lewis^a (sLe^a), phosphorylated polysaccharides (phosphomannan) and sulfated polysaccharides such as fucoidan (19). Additional ligands have recently been described, specifically two mucin-type proteins called GlyCAM-1 and CD34, and mucosal adreína (MadCAM-1). The main functional role of L selectin is to facilitate lymphocyte binding to the endothelial cells within the lymph nodes (5).

E selectin

E selectin, also known as CD62-E or ELAM-1, is expressed by the surface of endothelial cells. Its main ligands are the oligosaccharides sLe^x and sLe^a. E selectin expression is enhanced under the influence of different cytokines – fundamentally interleukin 1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF). In oral ne-

TABLA 2

Selectins Family

Adhesion molecule	Other designations	Distribution	Ligand
L selectin	CD62-L, LECAM-1	L, G	sLe ^x , sLe ^a , FOS, FUC, GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1
E selectin	CD62-E, ELAM-1	EN	sLex, sLe ^a
P Selectin	CD62-P	EN	sLex, sLe ^a , PSLG1

sLe^x: sialil Lewis^x; sLe^a: sialil Lewis^a; POS: phosphomannan; FUC: fucoidan; MadCAM-1: mucosal adreína; PSLG1: selectin glycoprotein ligand 1

Selectina L

La selectina L, también denominada CD62-L o LECAM-1, se expresa en la membrana de los linfocitos, granulocitos y monocitos. Los ligandos para esta selectina son oligosacáridos tales como el sialil Lewis^x (sLe^x) y el sialil Lewis^a (sLe^a), polisacáridos fosforilados (fosfomanán) y polisacáridos sulfatados, como el fucoidán (19). Recientemente también se han descrito otros ligandos, en concreto dos proteínas tipo mucina denominadas GlyCAM-1 y CD34, y la adreína de mucosas (MadCAM-1). Su principal función es la de facilitar la unión de los linfocitos a las células endoteliales de los ganglios linfáticos (5).

Selectina E

La selectina E, también denominada CD62-E o ELAM-1, se expresa en la superficie de las células endoteliales. Sus ligandos principales son los oligosacáridos sLe^x y sLe^a. Su expresión se ve incrementada por la acción de diversas citocinas, fundamentalmente la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF). En las neoplasias orales, la expresión de la selectina E y otras moléculas de adhesión por las células tumorales favorece la infiltración del foco tumoral por macrófagos y otras células inflamatorias (20).

Selectina P

La selectina P (CD62-P) se expresa en las plaquetas y facilita la adhesión de los monocitos y granulocitos a las mismas. Sus ligandos son los oligosacáridos sLe^x y sLe^a y el fucoidán, así como una glicoproteína, tipo mucina, denominada glicoproteína ligando de selectina P (PSGL1) (21). Estudios realizados en sarcomas de Kaposi orales ponen de manifiesto una marcada expresión de las selectinas P y E en los vasos tumorales (12). Otros estudios (14) sugieren que la interacción selectinas-sialil Lewis^x en líneas celulares de carcinomas de cabeza y cuello facilita la adhesión de las células tumorales a los focos de inflamación activa o crónica.

Inmunoglobulinas

Las moléculas de adhesión denominadas inmunoglobulinas forman una familia que se caracteriza por poseer dominios similares a los que se encuentran en las inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B (22) (Tabla 3).

Antígeno de función linfocitaria 3 (LFA-3)

La LFA-3 es una glicoproteína, con un Pm de aproximadamente 70 kDa, que se expresa en una gran variedad de células, a diferencia de su ligando natural, la molécula CD2, cuya expresión está restringida a los linfocitos. Parece que estas dos moléculas juegan un importante papel en la adhesión de los linfocitos T al resto de las células inmunitarias (23). La expresión de LFA-3 ha sido puesta de manifiesto en líneas celulares de carcinomas escamosos de cabeza y cuello (14). Kornfehl y cols.

oplasm, tumor cell expression of E selectin and other adhesion molecules favors infiltration of the tumor by macrophages and other inflammatory cells (20).

P selectin

P selectin, also known as CD62-P, is expressed by platelets and facilitates their binding to monocytes and granulocytes. The corresponding ligands are again the oligosaccharides sLe^x and sLe^a, and fucoidan, as well as a mucin-type glycoprotein called P selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) (21). Studies involving Kaposi's sarcoma of the oral cavity have demonstrated important P and E selectin positivity in the tumor blood vessels (12). Other studies (14) suggest that selectin-sialil Lewis^x interaction in head and neck carcinoma cell lines facilitates tumor cell adhesion to active or chronic inflammatory sites.

Immunoglobulins

Immunoglobulin adhesion molecules possess domains similar to those present in immunoglobulins (antibodies) produced by B lymphocytes (22) (Table 3).

Lymphocyte function antigen 3 (LFA-3)

LFA-3, a glycoprotein with a molecular weight of about 70 kDa, is expressed by a great variety of cells. In contrast, expression of its natural ligand, CD2, is restricted to lymphocytes. These two molecules appear to play an important role in T cell adhesion to the rest of immune cells (23). LFA-3 expression has been demonstrated in head and neck squamous cell carcinoma lines (14). In this context, Kornfehl et al. (24), in an analysis of the levels of expression of different molecules in mononucleated cells of head and neck tumors, found positivity to be greatest for LFA-3.

Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)

ICAM-1, also known as CD54, is a glycoprotein with a molecular weight of 80-115 kDa, encoded by a gene belonging to human chromosome 19 (5). It consists of 5 extracellular domains that contain the corresponding ligand binding sites, and two domains respectively anchored within the cell membrane and located in the cytoplasm (25) (Figure 1). Under normal conditions, ICAM-1 distribution is restricted to endothelial cells, keratinocytes, fibroblasts, macrophages and T and B lymphocytes (26). Its two main ligands are LFA-1 (CD11a) and the integrin Mac-1. Bonding between ICAM-1 and its ligands allow leukocytes to interact and communicate with other cells, and thus develop and amplify the host immune response (27).

The relationship between ICAM-1 expression and antitumor cytotoxic cell response has been demonstrated in head and neck tumors (28, 29). Apparently, enhanced ICAM-1 ex-

(24) analizaron los niveles de expresión de diversas moléculas en células mononucleadas de tumores de cabeza y cuello, observando que la expresión de LFA-3 fue la más marcada.

Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1 ó CD54) es una glicoproteína con un Pm de entre 80 y 115 KDa, codificada en un gen localizado en el cromosoma 19 humano (5). Está formada por 7 dominios, cinco de ellos extracelulares, donde se ubican las zonas de unión a sus ligandos, y los dos restantes localizados uno en el espesor de la membrana celular y el otro en el interior del citoplasma (25) (Figura 1). En condiciones normales, la ICAM-1 tiene una distribución tisular restringida a nivel de las células endoteliales, los queratinocitos, los fibroblastos, los macrófagos y los linfocitos T y B (26). Sus dos principales ligandos son el antígeno asociado a la función linfocitaria 1 (LFA-1) y la integrina Mac-1. La unión de la ICAM-1 con sus ligandos permite a los leucocitos interactuar y comunicarse con otras células, y así desarrollar y amplificar la respuesta inmune (27).

La relación entre la expresión de ICAM-1 y la respuesta citotóxica antitumoral ha sido puesta de manifiesto en tumores de cabeza y cuello (28, 29). Aparentemente, un aumento en la expresión de ICAM-1 conduciría a un aumento en la estabilidad de la unión entre la célula diana tumoral y la célula citotóxica, y por tanto desembocaría en un incremento del efecto citotóxico desarrollado por las células inmunitarias. No obstante, esto no siempre ocurre así: se ha demostrado que en el melanoma la expresión de ICAM-1 es un parámetro que pronostica la aparición precoz de metástasis (30-32).

Algunos trabajos (24) describen un incremento de las concentraciones séricas de ICAM-1 en los pacientes con tumores de cabeza y cuello, mientras otros (33) encuentran en los pacientes con cáncer oral niveles séricos de ICAM-1 inferiores a los del grupo de control. No obstante, esta aparente disparidad entre los diferentes estudios puede estar condicionada por diversos factores, como la existencia de distintas formas bio-

pression would increase binding stability between the tumor target cell and the cytotoxic cell - thus enhancing the cytotoxic effect of the latter (18). This is not always the case, however, for ICAM-1 expression has been found to be predictive of early metastases in the case of melanomas (30-32).

A number of authors (24) have described an increase in serum ICAM-1 concentration in patients with head and neck tumors, while other studies (33) have found serum ICAM-1 levels in oral cancer patients to be lower than those recorded in the controls. This apparent discrepancy may be conditioned by a number of factors, including the existence of different biochemical forms (and thus behaviors) of this particular molecule (34). Thus, some authors (35, 36) consider the soluble form of ICAM-1 to exert an inhibitory effect in vitro upon cell adhesion and aggregation, while other studies (37) have observed no such effect. The release of soluble ICAM-1 into the extracellular environment as a result of events occurring at adhesion molecular level or within the tumor cell may function as an immune system triggering mechanism - with participation in signal transduction processes that amplify antitumor response - or on the contrary as a mechanism for tumor cell evasion of the host defenses, blocking cytotoxic effector cell receptors, preventing neoplastic cell recognition and facilita-

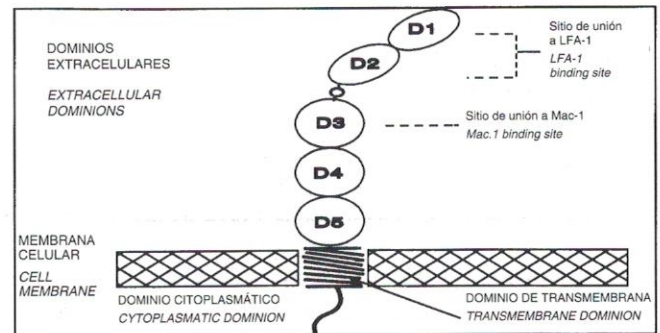


Fig. 1:
Estructura de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1).
Structure of the intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1).

TABLA 3

Familia de las inmunoglobulinas

Molécula de adhesión	Distribución	Ligando
CD2	T, NK	LFA-3
LFA-3	Amplia	CD2
ICAM-1	L*, EN*	LFA-1, Mac-1
ICAM-2	EN*, L*	LFA-1
ICAM-3	L, APC	LFA-1
VCAM-1	EN, DE, SI, NL	VLA-4
CD31	EN, P, M, G, T	—
MadCAM-1	EN, GL	Selectina-L
CD28	T	B7/BB1

T: Linfocitos T; NK: Células NK; L*: Linfocitos activados; EN*: Células endoteliales activadas; L: Linfocitos en reposo; APC: Células presentadoras de antígenos; EN: Células endoteliales; DE: Células dendríticas; SI: Células sinoviales; NL: Ganglios linfáticos; P: Plaquetas; M: Monocitos; G: Granulocitos; GL: Ganglios linfáticos mesentéricos.

TABLE 3

The immunoglobulin family

Adhesion molecule	Distribution	Ligand
CD2	T, NK	LFA-3
LFA-3	Amplia	CD2
ICAM-1	L*, EN*	LFA-1, Mac-1
ICAM-2	EN*, L*	LFA-1
ICAM-3	L, APC	LFA-1
VCAM-1	EN, DE, SY, LN	VLA-4
CD31	EN, P, M, G, T	—
MadCAM-1	EN, MN	L selectin
CD28	T	B7/BB1

T: T lymphocytes; NK: NK cells; L*: activated lymphocytes; EN*: activated endothelial cells; L: resting lymphocytes; APC: antigen-presenting cells; EN: endothelial cells; DE: dendritic cells; SY: synovial cells; LN: lymph nodes; P: platelets; M: monocytes; G: granulocytes; MN: mesenteric lymph nodes.

químicas de esta proteína con diferentes comportamientos (34). Así, algunos trabajos (35, 36) han atribuido a la forma soluble de la ICAM-1 un efecto inhibitorio *in vitro* sobre la adhesión y la agregación celulares, mientras que otros (37) no encuentran tal efecto. La liberación de ICAM-1 soluble al medio extracelular, como consecuencia de alteraciones que acontecen bien a nivel de la propia molécula o bien a nivel de la célula tumoral, puede constituir un mecanismo de activación del sistema inmunitario, participando en la transducción de señales que amplifican la respuesta, o, a su vez, un mecanismo de escape de las células tumorales al control del sistema inmunitario, bloqueando los receptores de las células efectoras citotóxicas, impidiendo el reconocimiento de la célula neoplásica y facilitando la progresión y diseminación tumoral (26).

En el momento actual, nuestro grupo realiza un estudio de la posible implicación pronóstica de la expresión de ICAM-1 en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (Figuras 2). Nuestros resultados preliminares indican un mayor porcentaje de células positivas en los tumores con patrón de infiltración sólido, lo que *a priori* podría implicar un mejor pronóstico, aunque no hemos observado ninguna influencia de la expresión de esta molécula sobre la supervivencia tumoral (datos no publicados).

Molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1)

La molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1 ó CD106) es una glicoproteína de 110 KDa que se expresa en las células endoteliales, las células activadas por diversas citocinas, como la IL-1, la IL-4 y el TNF, las células dendríticas, las células sinoviales y las células de los ganglios linfáticos (2). Su principal ligando es la integrina VLA-4. La VCAM-1 interviene en los procesos de adhesión de los linfocitos, monocitos y granulocitos a las células endoteliales. Se ha observado una expresión moderada de VCAM-1 en los sarcomas de Kaposi orales (12), así como ausencia de su expresión en los adenolinomas parotídeos (9).

PECAM-1

La CD31, también denominada PECAM-1 ó endoCAM, es una proteína con un Pm de unos 130 KDa que se expresa sobre todo en las células endoteliales, las plaquetas, los monocitos, los granulocitos y algunos linfocitos T. No se conoce bien su ligando, aunque su acción parece estar centrada en la limitación de la permeabilidad vascular a nivel de las células endoteliales. La expresión de CD31 ha sido utilizada como marcador de densidad microvascular en los tumores orales (38). Algunos estudios (39) encuentran una mayor expresión de esta molécula en los tumores de pacientes con metástasis, frente a los pacientes con tumores no metastatizantes.

OTRAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN (Tabla 4)

CD34

La CD34 es una proteína tipo mucina expresada en las células endoteliales y ligando de la selectina-L. Diversos traba-

ting tumor progression and spread (26).

We are presently conducting research on the possible prognostic implications of ICAM-1 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck (Figure 2). Our preliminary results point to an increased percentage of ICAM-1 positive cells in tumors that exhibit a solid infiltration pattern; in principle, this may suggest an improved prognosis, though we have not found ICAM-1 expression to effectively influence tumor survival (data not published).

Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)

VCAM-1 (or CD106) is a 110 kDa glycoprotein expressed by endothelial cells, cells activated by cytokines such as IL-1, IL-4 and TNF, dendritic cells, synovial cells and lymph node cells (2). Its main ligand is the integrin VLA-4. VCAM-1 intervenes in the adhesion of lymphocytes, monocytes and granulocytes to endothelial cells. Moderate VCAM-1 expression has been observed in oral Kaposi's sarcoma (12), while parotid adenolymphomas have been found to be VCAM-1 negative (9).

PECAM-1

PECAM-1, also known as CD31 or endoCAM, is a protein with a molecular weight of about 130 kDa, expressed particularly by endothelial cells, platelets, monocytes, granulocytes and some T lymphocytes. Its ligand has not been well characterized, though PECAM-1 function appears to center on the limitation of vascular permeability at endothelial cell level. CD31 expression has been used as a marker of microvascular density in oral tumors (38). Some studies (39) have observed increased expression of this adhesion molecule in tumors of patients with metastasis versus patients with non-metastasizing tumors.

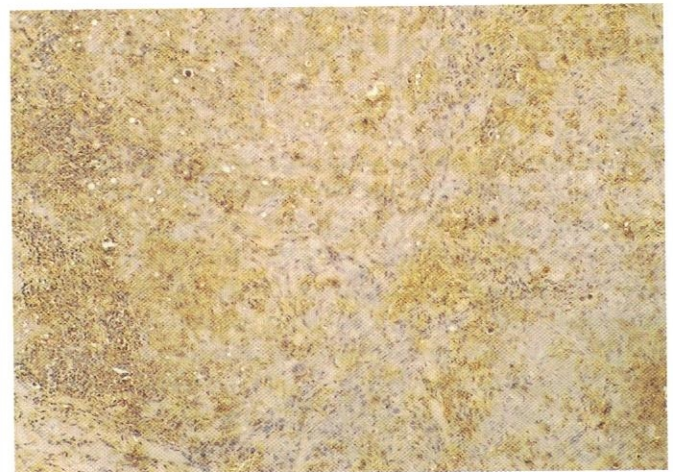


Fig. 2:

Expresión de ICAM-1 en un carcinoma oral de células escamosas. Técnica PAP (40x).

ICAM-1 expression by an oral squamous cell carcinoma (peroxidase antiperoxidase technique, x40).

jos (12,20) han puesto de manifiesto una expresión marcada de CD34 en los vasos sanguíneos de sarcomas de Kaposi orales, evidenciando una mayor infiltración de estas lesiones por macrófagos.

CD44

La CD44 es también conocida como Hermes o H-CAM-1. Es una glicoproteína que presenta múltiples isoformas (v1-10), con un Pm que oscila entre 85 y 95 KDa, y que es expresada por las células epiteliales, los linfocitos, los queratinocitos y las células neoplásicas. Sus ligandos son proteínas de la matriz extracelular, como la fibronectina, el colágeno y el ácido hialurónico (40). Esta molécula ha sido muy relacionada con neoplasias de cabeza y cuello, incluidos los tumores de la cavidad oral. La CD44 es utilizada por las células neoplásicas para realizar una selección ventajosa que permita el desarrollo de metástasis tumorales (41). Un estudio realizado en neoplasias orales analiza la expresión de las distintas isoformas de CD44, encontrando una disminución o pérdida de la expresión de las variantes v7, v8 y v10 en los carcinomas primarios y en las metástasis, mientras que la expresión de CD44v5 y CD44v6 no se encuentra alterada (42). Otros trabajos (43) tampoco encuentran alteración en la expresión de las variantes v5 y v6 durante el desarrollo y la progresión de los tumores orales. En un análisis de las formas de CD44 v5, v6, v7 y v8 en melanomas de cabeza y cuello, sólo se han detectado las variantes v7 y v8, existiendo una falta absoluta del resto de isoformas (44).

Otros autores (45, 46) describen una pérdida de expresión de la variante v6 de la CD44 en los carcinomas orales de células escamosas durante la afectación de los ganglios regionales. Esta pérdida de expresión de isoformas de CD44 es más común en los carcinomas poco diferenciados (44).

OTHER ADHESION MOLECULES (TABLE 4)

CD34

CD34 is a mucin-type protein expressed by endothelial cells, that serves as a ligand to L selectin. A number of studies (12,20) have reported intense CD34 expression in blood vessels of oral Kaposi's sarcoma - indicating increased macrophage infiltration of such lesions.

CD44

CD44, also known as Hermes or H-CAM-1, is a glycoprotein with multiple isoforms (v1-10) and a molecular weight in the range of 85-95 kDa. It is expressed by epithelial cells, lymphocytes, keratinocytes and neoplastic cells. Its ligands are proteins of the extracellular matrix, such as fibronectin, collagen and hyaluronic acid (40). This molecule has been closely associated with head and neck tumors - including cancers of the oral cavity. CD44 is used by neoplastic cells in a selective process to favor the development of metastases (41). A study carried out in oral tumors to analyze the expression of the different CD44 isoforms has reported a decrease or loss of expression of variants v7, v8 and v10 in primary carcinomas and in metastases, while the expression of v5 and v6 remains unaltered (42). Other studies (43) have likewise found no alteration in v5 and v6 expression during oral tumor development and progression. In an analysis of CD44 v5-8 in head and neck melanomas, only variants v7 and v8 were detected, with a complete absence of the remaining isoforms (44).

Lastly, other authors (45,46) have described a loss of CD44 v6 expression in oral squamous cell carcinomas in the course of lymph node involvement. This loss of CD44 isoform expression has been found to be more common in poorly differentiated carcinomas (44).

TABLA 4

Otras moléculas de adhesión

Molécula de adhesión	Distribución	Ligando
VAP-1	EN	-
CD34	EN	Selectina-L
CD43	T, M, G, P, B	ICAM-1
CD44	EP, L, Q, NE	FN, CO, AH

EN: Células endoteliales; T: Linfocitos T; M: Monocitos; G: Granulocitos; P: Plaquetas; B: Linfocitos B; EP: Células epiteliales; L: Linfocitos; Q: Queratinocitos; NE: Células neoplásicas; FN: Fibronectina; CO: Colágeno; AH: Ácido hialurónico.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Dr. Miguel Ángel González Moles
Medicina Bucal. Facultad de Odontología.
Colegio Máximo. Campus Universitario de Cartuja.
18071-Granada
Tfno. y Fax: (958)24 40 85.

TABLE 4

Other adhesion molecules

Adhesion molecule	Distribution	Ligand
VAP-1	EN	-
CD34	EN	L selectin
CD43	T, M, G, P, B	ICAM-1
CD44	EP, L, K, NE	FN, CO, AH

EN: endothelial cells; T: T lymphocytes; M: monocytes; G: granulocytes; P: platelets; B: B lymphocytes; EP: epithelial cells; L: lymphocytes; K: keratinocytes; NE: neoplastic cells; FN: fibronectin; CO: collagen; HA: hyaluronic acid.

BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

1. Hemler ME. Adhesion molecules. En: Roitt IM, Delves PJ (eds.). *Encyclopedia of immunology*. Vol I. Londres: Academic Press; 1992. p. 22-6.
2. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
3. Walsh LJ, Coyne RM, Xu LJ, Savage NW. The role of adhesion molecules in oral cancer. *Aust Dent J* 1996; 41: 80-2.
4. Van Seventer GA, Shimizu Y, Shaw S. Roles of multiple accessory molecules in T-cell activation. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 294-303.
5. Solana R, García-Peñarrubia P. Moléculas de adhesión: estructura y función. En: Peña Martínez J, eds. *Inmunología. Bases moleculares y celulares*. Madrid: Pirámide; 1994. p. 231-55.
6. Dustin ML, Springer TA. Role of lymphocyte adhesion receptors in transient interactions and cell locomotion. *Ann Rev Immunol* 1991; 9: 27-66.
7. Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today* 1993; 14: 99-102.
8. Sánchez-Madrid F, Corbi AL. Leucocyte integrin: structure, function and regulation on their activity. *Sem Cell Biol* 1992; 3: 199-210.
9. Vitolo D, Palmieri MB, Marzullo A, Ruco LP, Baroni CD. Adhesion molecules and lymphocyte recruitment in lymphocytic thyroiditis, thyroid papillary carcinoma and parotid adenolymphoma. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 999-1004.
10. Hemler ME. VLA proteins in the integrin family: Structures, functions, and their role on leukocytes. *Ann Rev Immunol* 1990; 8: 365-400.
11. Vogel BE, Tarone G, Giancotti FG, Gailit J, Ruoslahti E. A novel fibronectin receptor with an unexpected subunit composition (α v β 1). *J Biol Chem* 1990; 265: 5934-7.
12. MacPhail LA, Dekker NP, Regezi JA. Macrophages and vascular adhesion molecules in oral Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 464-72.
13. Zhang K, Kim JP, Woodley DT, Waleh NS, Chen YQ, Kramer RH. Restricted expression and function of laminin 1-binding integrins in normal and malignant oral mucosal keratinocytes. *Cell Adhes Commun* 1996; 4: 159-74.
14. Wenzel CT, Scher RL, Richtsmeier WJ. Adhesion of head and neck squamous cell carcinoma to endothelial cells. The missing links. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1279-86.
15. Jones J, Watt FM, Speight PM. Changes in the expression of α v integrins in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 63-8.
16. Hynes RO. Integrins: versatility modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
17. Tonetti MS, Straub AM, Lang NP. Expression of the cutaneous lymphocyte antigen and the α IEL β 7 integrin by intra-epithelial lymphocytes in healthy and diseased human gingiva. *Arch Oral Biol* 1995; 40: 1125-32.
18. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, Gallatin M, Gimbrone M, Harlan J, *et al.* Selectins: a family of adhesion receptors. *Cell* 1991; 67: 233.
19. Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. *Blood* 1985; 65: 513-25.
20. Regezi JA, MacPhail LA, Daniels TE, DeSouza YG, Greenspan JS, Greenspan D. Human immunodeficiency virus-associated oral Kaposi's sarcoma. A heterogeneous cell population dominated by spindle-shaped endothelial cells. *Am J Pathol* 1993; 143: 240-9.
21. Symon FA, Lawrence MB, Williamson ML, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Functional and structural characterization of the eosinophil P-selectin ligand. *J Immunol* 1996; 157: 1711-9.
22. Delves PJ, Roitt IM. Immunoglobulin gene superfamily. En: Roitt IM, Delves PJ, eds. *Encyclopedia of immunology*. Vol II. Londres: Academic Press; 1992. p. 831-3.
23. Hunkapillar T, Hood L. Diversity of immunoglobulin gene superfamily. *Adv Immunol* 1989; 44: 1-63.
24. Kornfehl J, Neuchrist C, Grasl MC, Ehrenberger K, Kraft D, Scheiner O. The expression and cellular distribution of adhesion molecules CD2/LFA-3 and ICAM-1/LFA-1 on mononuclear cells in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 168-72.
25. Marlin SD. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). En: Roitt IM, Delves PJ, eds. *Encyclopedia of immunology*. Vol II. Londres: Academic Press; 1992. p. 884-6.
26. Aranda E, Jiménez-Orozco E, Sánchez-Rovira P. ICAM-1 y sus implicaciones en la respuesta inmunopatológica. *Rev Cancer* 1995; 9: 153-8.
27. Martin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 is a ligand for LFA-1. *Cell* 1987; 51: 813-9.
28. Okada K, Yasumura S, Muller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Talib S, Koldovsky U, *et al.* Interactions between autologous CD4+ and CD8+ T lymphocytes and human squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cell Immunol* 1997; 177: 35-48.
29. Zhou LX. Biological behavior of hypopharyngeal carcinoma. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1997; 100: 59-67.
30. Natali P, Nicotra MR, Cavaliere R, Bigotti A, Romano G, Temponi M, *et al.* Differential expression of ICAM-1 in primary and metastatic lesion. *Cancer Res* 1990; 50: 1271-8.
31. Johnson JP, Stade BG, Holzmann B, Schwable W, Riethmuller G. De novo expression of ICAM-1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 641-4.
32. Riethmuller G, Schlimok G, Pantel K, Angstwurm M, Izbicki J, Karg O, *et al.* Metastasis formation in human solid tumors: phenotypic characteristics of early metastatic cells. *Behring Inst Mitt* 1992; 91: 204-9.
33. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Serum cytokines, interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 727-35.
34. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991; 338: 83-4.
35. Becker JC, Dummer R, Hartmann A, Burg G, Schmidt RE. Shedding of ICAM-1 from human melanoma cell lines induced by γ -IFN and TNF- α . *J Immunol* 1991; 147: 4398-401.
36. Becker JC, Termeer C, Schmidt RE, Brocker EB. Soluble ICAM-1 inhibits MHC-restricted specific T-cell/tumor interaction. *J Immunol* 1993; 151: 7224-32.
37. Welder CA, Lee DHS, Takei F. Inhibition of cell adhesion by microspheres coated with recombinant soluble intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1993; 150: 2203-6.

38. Gleich LL, Biddinger PW, Duperier FD, Gluckman JL. Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in T2-T4 oral cavity squamous cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation. *Head Neck* 1997; 19: 276-80.
39. Gasparini G, Weidner N, Maluta S, Pozza F, Boracchi P, Mezzetti M, *et al.* Intratumoral microvessel density and p53 protein: correlation with metastases in head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 55: 739-44.
40. Haynes BF, Telen MJ, Hale LP, Denning SM. CD44. A molecule involved in leukocyte adherence and T-cell activation. *Immunol Today* 1989; 10: 423-8.
41. Sugar J, Vereczkey I, Toth J, Peter I, Banhidy F. New aspects in the pathology of the preneoplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh* 1997; 527: 52-6.
42. Herold-Mende C, Seiter S, Born AI, Patzelt E, Schupp M, Zoller J, *et al.* Expression of CD44 splice variants in squamous epithelia and squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Pathol* 1996; 179: 66-73.
43. Piffko J, Bankfalvi A, Klauke K, Dreier R, Joos U, Bocker W, *et al.* Unaltered strong immunohistochemical expression of CD44-v6 and -v5 isoforms during development and progression of oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 502-6.
44. Hudson DL, Speight PM, Watt PM. Altered expression of CD44 isoforms in squamous-cell carcinomas and cell lines derived from them. *Int J Cancer* 1996; 66: 457-63.
45. Kunishi M, Kayada Y, Tsumura M, Yoshiga K, Takada K. Expression of CD44 variant 6 and its metastatic potential in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23: 1045-8.
46. Spafford MF, Koeppel J, Pan Z, Archer PG, Meyers AD, Franklin WA. Correlation of tumor markers p53, bcl-2, CD34, CD44H, CD44v6, and Ki-67 with survival and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 627-32.