

DOI: 10.13376/j.cbbs/2025024

文章编号: 1004-0374(2025)03-0242-08

ICAM-1在病原感染中作用机制研究进展

侯正阳^{1,2}, 张雅欣^{1,3}, 谢晶莹^{1,3}, 冯若飞^{1,2*}

(1 西北民族大学生物医学研究中心, 细胞基质疫苗关键技术与产业化教育部工程研究中心, 兰州 730030; 2 西北民族大学生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室, 兰州 730030; 3 西北民族大学生命科学与工程学院, 兰州 730030)

摘要: 细胞黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 介导细胞黏附并调控炎症应答, 也是病原体入侵的重要跨膜蛋白。其作为病毒受体介导病毒的吸附、内吞运输及脱壳等过程, 促进小核糖核酸病毒及流感嗜血杆菌等病原体的感染; ICAM-1 还通过与 LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1) 结合形成病毒学突触增强病毒传播效率。此外, ICAM-1 可介导肿瘤细胞的黏附浸润及炎性微环境的形成。研究表明, 抗体偶联药物、受体竞争性结合等靶向 ICAM-1 的干预策略可系统性阻断病毒吸附、抑制病毒的生命周期。本文综述了 ICAM-1 在促进多种病原体增殖与传播过程中的功能机制, 为深入探索病毒生物学特性以及新型靶向抗病毒药物的研发提供参考依据。

关键词: ICAM-1; 病毒感染; 宿主蛋白

中图分类号: Q257; R373.9 **文献标志码:** A

Progress on the mechanism of ICAM-1 in pathogen infection

HOU Zheng-Yang^{1,2}, ZHANG Ya-Xin^{1,3}, XIE Jing-Ying^{1,3}, FENG Ruo-Fei^{1,2*}

(1 Engineering Research Center of Key Technology and Industrialization of Cell-based Vaccine, Ministry of Education, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 2 Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 3 College of Life Science and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a transmembrane protein, mediating cell adhesion and inflammatory response. It is a critical host protein for pathogen invasion, involving in viral adsorption, endocytosis, and uncoating through acting as viral receptor to promote the infection of multiple pathogens, such as picornaviruses and haemophilus influenzae. ICAM-1 also enhances viral transmission efficiency by binding to lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1) to form virological synapses. Moreover, ICAM-1 can mediate the adhesion invasion of tumor cells and formation of inflammatory microenvironment during tumorigenesis. Research indicates that targeted interventions against ICAM-1, including antibody-drug conjugates and receptor-competitive binding agents, systematically block the adsorption of virus and inhibit the life cycle of viruses. Here, we review the functional mechanisms of ICAM-1 in promoting the proliferation and transmission of multiple pathogens to provide insights on further revealing virus biological characteristics and the development of novel antiviral drugs.

Key words: ICAM-1; virus infections; host protein

收稿日期: 2024-07-28; 修回日期: 2024-09-19

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金项目(31920230160); 西北民族大学引进人才科研项目(xbmuyjrc-2023015); 国家自然科学基金地区基金项目(32260037)

*通信作者: E-mail: fengruofei@xbmu.edu.cn; Tel: 0931-2928315

ICAM-1 是一种重要的细胞表面黏附分子, 其结构包括胞外区、跨膜区和一个短胞质区, 主要发挥细胞黏附、迁徙, 募集白细胞到炎症部位, 调控炎症反应的作用^[1-2]。通过晶体衍射确定 ICAM-1 三维结构可以与鼻病毒的衣壳蛋白模型完美结合^[3]; 之后陆续发现 ICAM-1 可以作为小核糖核酸病毒中柯萨奇病毒 (coxsackie virus, CAV) 类群 A13、A15、A18、A20 和 A21 的主要病毒受体^[4-6]; 同时, ICAM-1 也可以作为人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 与部分流感嗜血杆菌的受体。此外, 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 上调 ICAM-1 表达的同时, 促进多种炎症反应, 导致肝脏组织炎症损伤^[7]。总而言之, ICAM-1 不仅负责黏附与炎症调控等生理活动, 还被多种病原作为感染过程中的劫持目标。

在利用 ICAM-1 完成增殖周期的病毒中, 有多种严重威胁公共卫生安全与畜牧经济发展。小核糖核酸病毒可以感染各种哺乳动物、鸟类, 甚至爬行动物以及鱼类^[8], 其中心病毒属的脑心肌炎病毒 (encephalomyocarditis virus, EMCV) 可以穿过血脑屏障损伤大脑机能^[9]; 鼻病毒属的人鼻病毒 (human rhinoviruses, HRV) 是人感冒的重要病原体之一^[10-12]; 口蹄疫病毒属的口蹄疫病毒具有极高的传染性, 对猪、牛等偶蹄目动物具有较高的致死率^[13]。人类免疫缺陷病毒进攻人 CD4⁺T 淋巴细胞而破坏免疫系统, 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒可以导致肝癌。了解这些病毒的生物学特性、病毒感染增殖机制, 对疫病防控有着重要意义。本文通过梳理 ICAM-1 在病原感染中发挥的作用, 明确 ICAM-1 在相应病原感染中的作用机制, 为探究 ICAM-1 与病原之间的相互关系提供理论基础。

1 ICAM-1结构与功能

1.1 ICAM-1结构

作为一种细胞表面跨膜蛋白, ICAM-1 大部分位于胞外, 跨膜区与胞质区较短, 其主要通过胞外区发挥生理作用或被病原劫持。胞外区由五个免疫球蛋白结构首尾相接构成, 每个球蛋白结构由二硫键连接成环, 以反向平行的 β 折叠紧密堆叠在一起, 构成 ICAM-1 的五个结构域 (图 1)。ICAM-1 的整体结构不适合研究, 以往针对 ICAM-1 的研究集中在可溶性片段: 结构域 1 和结构域 2 (domains, D)^[14]。D1 位于 ICAM-1 的最顶端, 可以描述为具有三个弯曲手指和一个折叠拇指的手掌, 这三个手指可以标记为 BC、DE、FG 环, 在结合病毒时发生改变, 同时也是 HRV 主要的结合区域^[10]。ICAM-1 会深入到 HRV、CAV21 的病毒衣壳的最深处与之结合成复合体, 通过内吞途径一起进入细胞, 并在酸性环境的内体中向利于 RNA 释放的方向改变自身空间构象, 释放 RNA 至细胞质中, 开启病毒增殖周期^[15-17]。

1.2 ICAM-1功能

ICAM 属于免疫球蛋白超家族, 包括 ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、ICAM-4、ICAM-5, 它们结构相似, 由不同数量的免疫球蛋白结构域组成胞外区, 都可以与配体 LFA-1 结合^[18-19], 且 ICAM-4 与 ICAM-1 在结核分枝杆菌与疟原虫感染过程中同时作为细胞受体^[19]。ICAM-1 分布广泛, 主要位于各组织器官的内皮细胞中, 发挥细胞黏附与介导炎症反应的功能。该功能本质上是通过 ICAM-1 与 LFA-1、Mac-1 的相互作用或与可溶性纤维蛋白原互作, 引起炎症细胞与内皮细胞黏附, 活化内皮细胞, 传递炎症信

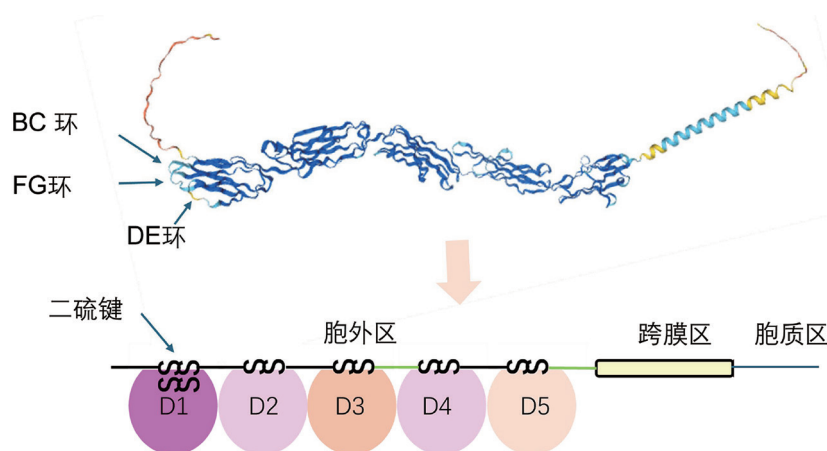


图1 ICAM-1结构

号^[20]。ICAM-1也可以作为NF- κ B通路的下游因子,调控炎症反应^[21]。此外,细胞内还存在NEAT1/miR-148b-3p/ICAM-1轴调控炎症反应,促进冠状动脉慢血流综合征的发展^[22]。在疾病的发生发展中,ICAM-1的黏附与炎症调控功能协同发挥作用。已有研究表明,上调ICAM-1会增加单核细胞对人脐静脉内皮细胞的黏附,进而促进炎症与动脉粥样硬化,加剧冠心病的发生^[23]。单核细胞通过 β 2整合素与ICAM-1相互作用黏附到主动脉瓣膜间质细胞上诱导炎症反应的产生^[24]。综上所述,深入研究ICAM-1的功能可以为各种病原感染、疾病对组织的损伤机制的理解提供基础。

2 ICAM-1在病原感染中的作用

2.1 作为受体蛋白

病毒与细胞的结合分为两种情况,一类是静电吸附,另外一类是与受体特异性的空间结构结合。而受体结合之后也有不同的功能,有的受体充当分子系绳,将病毒吸附在细胞表面引导病毒与特异性受体结合;有的受体则会被病毒利用脱衣壳释放基因组感染细胞。ICAM-1作为病毒受体研究最为透彻是在小核糖核酸病毒的感染中,ICAM-1不仅结合病毒,还可以促进病毒的脱衣壳^[16, 25]。小核糖核酸病毒的衣壳是由多个VP1、VP2、VP3与位于衣壳内部的VP4组成的正二十面体,VP1、VP2、VP3重叠组成一个果冻卷 β 夹心折叠,由两个 β -折叠片组成,每个 β -折叠片包含4条反向平行的 β -链^[26-28]。衣壳蛋白形成的特定空间结构可以为受体提供结合区域。根据ICAM-1与病毒衣壳蛋白空间结构的解析,以“canyon”假说为主要的结合方式,并通过冷冻电子显微镜在HRV、CAV21得到验证^[3, 29-30]。“canyon”假说认为凹陷由VP1、VP2、VP3构成,五个VP1形成一个中心对称的星状平台,平台四周向外凸起。这些凸起是病毒衣壳表面暴露程度最高的区域。VP2、VP3会结合在暴露区域周围,向内凹陷形成口袋,称为“canyon”,该结构被认为是受体结合主要区域^[16]。ICAM-1 D1深入到“canyon”后,VP1亚基向VP2和VP3收缩旋转1.7°。同时,ICAM-1 D1的FG环向免疫球蛋白结构域的核心弯曲,提供合适的结合空间,完成病毒在细胞表面的吸附^[16]。本课题组在针对脑心肌炎病毒感染的研究中发现ICAM-1与EMCV的衣壳蛋白VP1、VP2存在互作,并促进EMCV增殖,因此推测ICAM-1可作为EMCV进入细胞的重要宿主因子。

2.2 参与内吞途径输送病毒颗粒

病毒通过小窝蛋白介导的内吞、网格蛋白介导内吞或巨胞饮的内吞方式进入细胞,并在内体运输的某个阶段由受体开启某种生理变化改变衣壳构象,促使其释放病毒内部基因^[31]。在CVBs (group B coxsackie viruses, CVBs)进入细胞的过程中,病毒通过细胞表面的衰变加速因子启动Fyn激酶以激活小窝蛋白介导的内吞途径,同时衰变加速因子会将病毒转移至病毒受体并结合,病毒受体复合体会随着Fyn激酶启动的小窝蛋白内吞途径进入细胞^[32],而ICAM-1作为HRV的受体是否参与病毒吸附到启动内化阶段还有待证明,但是内化后ICAM-1参与了HRV的运输。研究发现,HRV不同的亚型与ICAM-1共同参与的体内循环途径是不同的:HRV-A89进入HeLa细胞时,ICAM-1与病毒颗粒在体内中一起循环,直到晚期内体脱去病毒衣壳^[33]。HRV-B14的RNA基因组通过溶酶体途径从内体进入细胞质^[34]。研究受体和内吞途径的关系有利于探索病毒感染机制,为抗病毒药物的开发提供方向。

2.3 促进病毒脱衣壳

内体中的受体会促进病毒衣壳蛋白发生空间构象的改变。在脊髓灰质炎病毒的研究中,VP1 N末端具有两亲性螺旋,可以插入细胞膜中并形成孔洞,病毒RNA可以通过这个孔注入细胞中^[9],该过程与内体酸化有重要关系。ICAM-1是否有利于内体酸化不得而知,现有的研究表明,用钙蛋白颗粒处理细胞会使ICAM-1上调的同时内体发生酸化^[35],ICAM-1减少与酸化抑制会阻碍HRV增殖^[36],暗示内体酸化在ICAM-1介导病毒进入细胞的过程中有着十分重要的作用。本课题组发现EMCV感染依赖于低pH的内吞途径^[37],暗示ICAM-1可能参与EMCV利用内体酸化的生理过程。在HRV-14中,ICAM-1分子结合到鼻病毒表面的峡谷中,使VP4 C末端向“canyon”外围的五倍轴移动,暴露与基因组RNA互作的正电氨基酸残基,削弱了其RNA的静电结合力,使基因组从衣壳内部的束缚中释放。此时,病毒颗粒转变为活化颗粒,在内体酸性环境中,VP4的N端区域发生外翻,形成通道样结构,病毒基因组从紧密缠绕状态变为更伸展的构象,部分RNA通过VP4形成的通道向外延伸完成脱壳^[16]。

2.4 提高病原感染和扩散能力

HIV感染细胞后,促进NF- κ B的激活与入核,

从而上调 ICAM-1 在细胞膜上的表达, 为 HIV 传播提供条件^[38]。感染 HIV 的细胞与靶细胞相融合形成合胞体来传播新生病毒^[39], 这种细胞聚集是由 ICAM-1 与其配体 LFA-1 结合来实现的^[40]。在未形成合胞体时, HIV 感染的树突状细胞通过 ICAM-1 与 CD4⁺ T 细胞的 LFA-1 结合形成感染性突触, 增强与 CD4⁺ T 细胞的黏附^[41-42], 或者促进单核细胞来源的巨噬细胞通过病毒包膜糖蛋白受体和肌动蛋白依赖性病毒突触利用 ICAM-1 与 LFA-1 的互作有效地将 HIV-1 多种突变型传递给 CD4⁺ T 细胞^[43]。合胞体形成之后, 二者相互刺激下游信号, 促进 HIV 的增殖传播^[44-45]。人 T 细胞白血病病毒 (human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1) 也会利用 ICAM-1 与 LFA-1 结合的突触样结构来增加自身扩散^[46-47], 因此 ICAM-1 是病毒传播感染的重要宿主蛋白。

HIV-1 的 Pr55 Gag 多聚蛋白与 ICAM-1 的胞质结构域相互作用, 以此捕获宿主细胞的 ICAM-1 到合胞体内^[48]。被捕获的 ICAM-1 依然能保持原有的功能和生物活性, 它通过与 LFA-1 的结合, 高效吸附 HIV 到靶细胞上, 导致病毒的感染性增强^[49]。亚细胞组分分离表明, HIV 颗粒中 ICAM-1 通过增加释放到细胞质中的病毒物质的水平来改变病毒的进入速度, 这种内化过程主要由不依赖 pH 的膜融合介导。因此, 携带 ICAM-1 的病毒颗粒比没有 ICAM-1 的病毒颗粒更快地进入细胞^[50]。此外, 病毒的 ICAM-1 和细胞表面 LFA-1 之间的相互作用可以加固病毒在靶细胞表面的黏附, 最终提高病毒进入的效率^[51]。

不可分型流感嗜血杆菌 (nontypeable haemophilus influenza, NTHi) 经常会在 HRV^[52] 和原发性流感病毒^[53] 感染后继发感染, 并且 NTHi 在感染呼吸道上皮细胞时会上调 ICAM-1 的表达^[54], 这种上调会增加呼吸道对 HRV 的敏感性, 加重慢性阻塞性肺病的症状^[55]。NTHi 的 IV 型菌毛通过第四段多肽链与 ICAM-1 特异性互作, 确定 ICAM-1 为 NTHi 感染的重要因素。后续研究证明, ICAM-1 为 NTHi 的 IV 型菌毛受体^[52, 56]。综上所述, 病毒诱导 ICAM-1 表达增加和继发 NTHi 感染可以引起上呼吸道感染后 NTHi 诱导的气道疾病。因此, ICAM-1 在上呼吸道感染中, 具有不可或缺的作用。

2.5 参与感染引起的组织损伤

病原感染机体之后, 可以通过宿主蛋白的黏附作用、炎性因子积聚所形成的“炎性因子风暴”增加对组织的损伤。ICAM-1 作为黏附与炎性调控因

子, 参与多种病原感染导致的组织成瘤与虫血症。ICAM-1 在 HBV (hepatitis B, HBV)、HCV 感染下表达上调^[57-58], 增加了肝细胞肝癌的风险^[59]。推测 HBV 上调 ICAM-1 能够吸引 LFA-1 阳性淋巴细胞, 以促进肝细胞周围浸润, 并且介导 HBV 肝炎肝损伤的主要效应细胞——细胞毒性 T 淋巴细胞借助 LFA-1 与 ICAM-1 的结合发挥细胞毒性作用^[60]。在 HCV 中, 肝窦内皮细胞通过表达 ICAM-1, 参与效应 T 细胞的募集和定位, 并在癌细胞后期迁移黏附过程中发挥作用^[61]。ICAM-1 参与肿瘤转移时黏附于内皮细胞表面, 通过活化白介素 6 和白介素 8 促进 ICAM-1 的表达。同时, 这些促炎细胞因子增加血管通透性, 进一步促进肿瘤细胞与内皮的黏附, 从而形成加速肿瘤迁移和生长的正反馈回路^[62]。ICAM-1 还通过重塑肌动蛋白细胞骨架参与肿瘤细胞外渗^[63]。在结直肠癌肝转移的形成中, ICAM-1 介导肿瘤细胞浸润, 最终促进结直肠癌细胞侵入肝窦并定植形成转移灶^[64]。ICAM-1 在 HBV、HCV 的致病机制, 肝细胞免疫微环境形成与肿瘤发展中都有重要作用。

疟原虫感染的红细胞表面会表达恶性疟原虫红细胞膜蛋白 1 (plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1, PfEMP1), 是感染红细胞的重要毒力因子, 该蛋白家族中的部分蛋白具有多个达菲样结合区域 (Duffy-binding-like domain, DBL) 可以与 ICAM-1 结合, 通过 ICAM-1 在动物机体多种器官的微血管内皮细胞表面停滞凝聚, 阻塞血流、引发炎症, 并减少脾脏介导的寄生虫清除, 从而增加寄生虫血症^[65-66]。研究表明 PfEMP1 的 DBL2 β 和 c2 区域^[67] 是与 ICAM-1 的 D1D2 结合的重要位点^[68]。DBL 中单独的 2 β 和 c2 不具备结合特性, 缺失 2 β 区域任何位点都会丧失与 ICAM-1 的结合能力, 但从 c2 区的 C 端开始, 缺失 71 个氨基酸并不影响活性^[67]。深入研究 PfEMP1 与 ICAM-1 的相互作用, 有助于理解疟原虫的致病机制, 对后续疫苗的研发具有重要意义。

ICAM-1 可通过吸附病毒颗粒、参与内体酸化促脱壳等机制促进病原感染 (图 2)。然而, 其调控内体酸化的分子机制尚未阐明。深入解析病原微生物劫持 ICAM-1 感染细胞的作用机理, 可为靶向药物的开发提供理论依据。

3 总结与展望

ICAM-1 在正常细胞中表达水平较低, 但是在病毒细菌感染下, 表达明显上升, 这与病毒的吸附

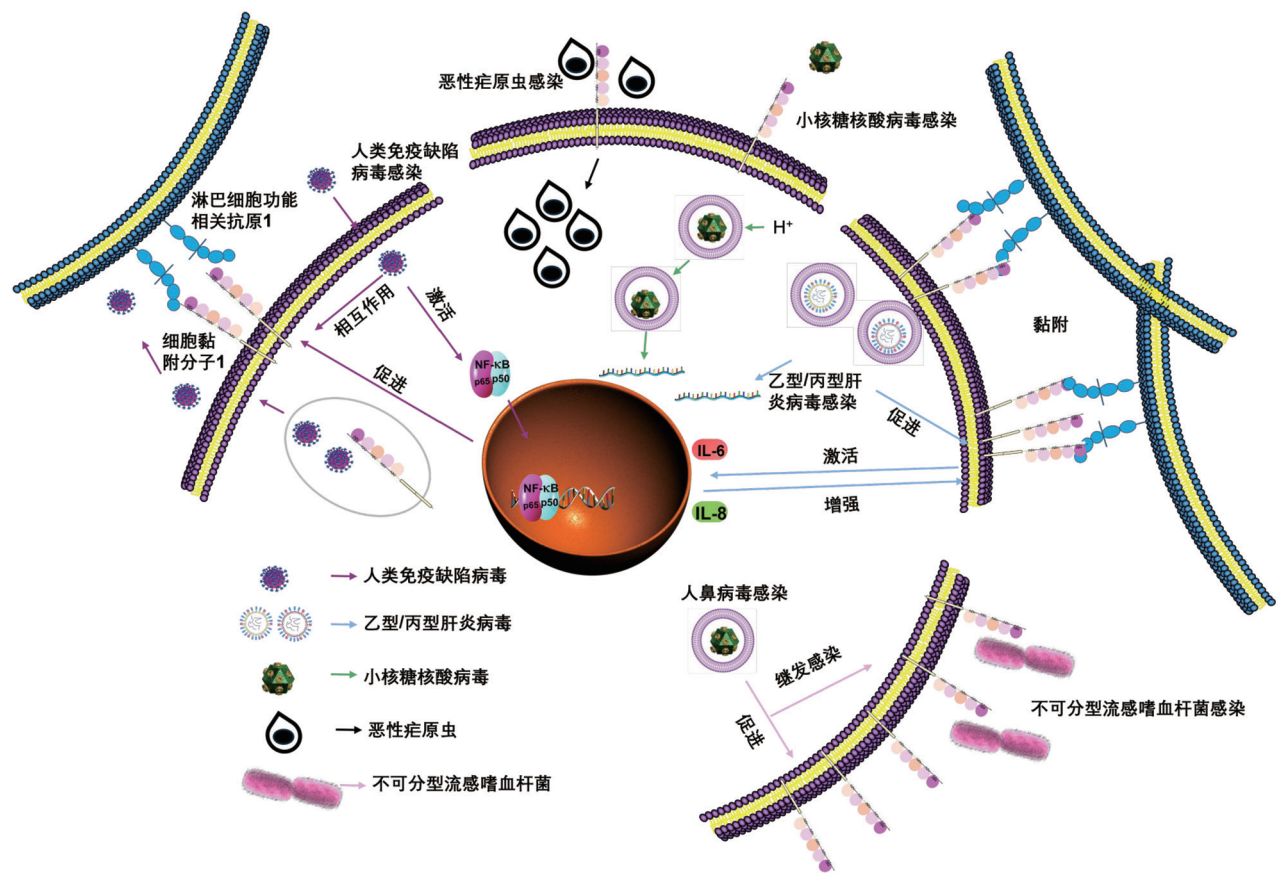


图2 ICAM-1在病原感染中的作用

传播、炎性因子浸润有着重要关系，因此需要对 ICAM-1 展开研究。在 HRV16 中，ICAM-1 与病毒衣壳蛋白的互作诱发二者空间结构上的改变，并在酸性内体中促进病毒 RNA 的释放，但在其他小核糖核酸病毒中，作为病毒受体的 ICAM-1 是否发生同样改变还需要进一步研究。作为宿主蛋白，ICAM-1 的多种生理功能被病毒劫持：HIV-1 的合胞体借助自身表面的 ICAM-1 与未感染细胞表面的 LFA-1 结合，实现病毒在细胞间的传播；HBV/HCV 感染后，ICAM-1 上调增加肿瘤细胞与淋巴细胞在肝细胞的吸附停滞，并促进炎性微环境的形成。

本课题组在针对 EMCV 的研究中发现 ICAM-1 能促进 EMCV 的吸附侵入，并在 EMCV 进入细胞过程中发挥作用，虽然小核糖核酸病毒科的病毒具有十分相似的空间结构，但病毒利用的受体、内吞途径与内体循环不尽相同，因此 ICAM-1 促进 EMCV 感染机制还需验证。综上所述，ICAM-1 是一种十分重要的被病毒劫持利用的宿主蛋白，病原利用 ICAM-1 进行复杂的生命周期，不仅将其作为受体开启病毒的感染，还在病毒脱衣壳、子代病毒扩散、疾病发展中发挥重要作用 (表 1)。ICAM-1 也会在感染过程中上调活化，增加细胞对病原的敏感性。

表1 多种病原利用ICAM-1感染细胞

病原	ICAM-1功能	参考文献
HRV	作为病毒受体参与病毒粒子的吸附、侵入与脱衣壳	[3]
CAV、CBV	发挥病毒受体功能，并参与病毒粒子的内化	[4-6]
HIV、HTLV-I	形成病毒性突触，通过与靶细胞的LFA-1互作传播子代病毒粒子	[39, 45-46]
NTHi	与IV型菌毛互作，作为细菌感染的受体蛋白	[51, 55]
HBV、HCV	提高炎性浸润，促进病毒感染导致的肿瘤发生发展	[56-57]
<i>P. falciparum</i>	与疟原虫感染产生的PfEMP1互作，引发虫血症	[66-67]

因此,明确 ICAM-1 参与病原生命周期的作用机制,对抗病毒感染、新型药物或疫苗研发具有指导意义,基于 ICAM-1 的研究将会为日后药物开发奠定基础。

随着研究的深入,病毒进入细胞的途径是药物研发与病毒学研究热点。在三阴性乳腺癌和胰腺癌中, ICAM-1 靶向药物三阴性乳腺癌抗体偶联药物可以显著而持久地发挥清除肿瘤作用^[69-71]。添加明确黏附于 ICAM-1 和 ICAM-4 的 M5 蛋白或靶向 ICAM-1 的 siRNA 可减少结核分枝杆菌对人单核细胞白血病细胞系和小鼠腹腔巨噬细胞的感染^[19]。细胞外囊泡是细胞间物质递送的重要载体,可以通过包装病毒受体 ICAM-1,以中和鼻病毒颗粒,阻碍病毒的感染^[72]。最近, ICAM-1/LFA-1 复合物已被证明在小鼠白血病病毒在白细胞之间的传播中发挥重要作用^[73]。因此,通过解析病原受体,利用细胞外囊泡、宿主分子互作阻碍受体与病原的结合或阻断病原感染周期,将是药物开发的新思路。且已有学者将 ICAM-1 与花粉过敏原偶联制备成新型抗体,阻碍鼻病毒感染与鼻腔过敏的发生^[74]。综上,揭示病原体利用宿主 ICAM-1/LFA-1 介导细胞间传播或入侵的分子机制,可为药物开发提供靶点;另一方面,通过阻断病毒与 ICAM-1 的特异性结合,可降低其致病性并抑制传播。二者结合,或为疾病防控提供有效策略。

[参 考 文 献]

- [1] Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. ICAM-1: a master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol*, 2020, 108: 787-99
- [2] Haydinger CD, Ashander LM, Tan ACR, et al. Intercellular adhesion molecule 1: more than a leukocyte adhesion molecule. *Biology (Basel)*, 2023, 12: 743
- [3] Bella J, Kolatkar PR, Marlor CW, et al. The structure of the two amino-terminal domains of human ICAM-1 suggests how it functions as a rhinovirus receptor and as an LFA-1 integrin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 4140-5
- [4] Olson NH, Kolatkar PR, Oliveira MA, et al. Structure of a human rhinovirus complexed with its receptor molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90: 507-11
- [5] Shafren DR, Dorahy DJ, Greive SJ, et al. Mouse cells expressing human intercellular adhesion molecule-1 are susceptible to infection by coxsackievirus A21. *J Virol*, 1997, 71: 785-9
- [6] Newcombe NG, Andersson P, Johansson ES, et al. Cellular receptor interactions of C-cluster human group A coxsackieviruses. *J Gen Virol*, 2003, 84: 3041-50
- [7] Zeremski M, Petrovic LM, Talal AH. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 2007, 14: 675-87
- [8] Zell R, Delwart E, Gorbalenya AE, et al. ICTV virus taxonomy profile: picornaviridae. *J Gen Virol*, 2017, 98: 2421-2
- [9] Carocci M, Bakkali-Kassimi L. The encephalomyocarditis virus. *Virulence*, 2012, 3: 351-67
- [10] Bella J, Rossmann MG. ICAM-1 receptors and cold viruses. *Pharm Acta Helv*, 2000, 74: 291-7
- [11] Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*, 1989, 56: 839-47
- [12] Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. Rhinoviruses and their receptors. *Chest*, 2019, 155: 1018-25
- [13] Li K, Wang C, Yang F, et al. Virus-host interactions in foot-and-mouth disease virus infection. *Front Immunol*, 2021, 12: 571509
- [14] Gill J, Singh H, Sharma A. Profiles of global mutations in the human intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) shed light on population-specific malaria susceptibility. *BMC Genomics*, 2023, 24: 773
- [15] Xiao C, Bator CM, Bowman VD, et al. Interaction of coxsackievirus A21 with its cellular receptor, ICAM-1. *J Virol*, 2001, 75: 2444-51
- [16] Hrebík D, Füzik T, Gondová M, et al. ICAM-1 induced rearrangements of capsid and genome prime rhinovirus 14 for activation and uncoating. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2024251118
- [17] Murer L, Petkidis A, Vallet T, et al. Chemical evolution of rhinovirus identifies capsid-destabilizing mutations driving low-pH-independent genome uncoating. *J Virol*, 2022, 96: e0106021
- [18] Hermand P, Huet M, Callebaut I, et al. Binding sites of leukocyte $\beta 2$ integrins (LFA-1, Mac-1) on the human ICAM-4/LW blood group protein. *J Biol Chem*, 2000, 275: 26002-10
- [19] Bhalla K, Chugh M, Mehrotra S, et al. Host ICAMs play a role in cell invasion by *Mycobacterium tuberculosis* and *Plasmodium falciparum*. *Nat Commun*, 2015, 6: 6049
- [20] van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med (Berl)*, 1996, 74: 13-33
- [21] Hashmi SF, Rathore HA, Sattar MA, et al. Hydrogen sulphide treatment prevents renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting the expression of ICAM-1 and NF- κ B concentration in normotensive and hypertensive rats. *Biomolecules*, 2021, 11: 1549
- [22] Zhu Q, Zhao C, Wang Y, et al. LncRNA NEAT1 promote inflammatory responses in coronary slow flow through regulating miR-148b-3p/ICAM-1 axis. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2445-63
- [23] Cai F, Wang JL, Wu YL, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein promotes human monocyte cell adhesion to human umbilical vein endothelial cells via upregulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924242
- [24] Luo Z, The E, Zhang P, et al. Monocytes augment inflammatory responses in human aortic valve interstitial

- cells via $\beta(2)$ -integrin/ICAM-1-mediated signaling. *Inflamm Res*, 2022, 71: 681-94
- [25] Nurani G, Lindqvist B, Casasnovas JM. Receptor priming of major group human rhinoviruses for uncoating and entry at mild low-pH environments. *J Virol*, 2003, 77: 11985-91
- [26] Procházková M, Škubník K, Füzik T, et al. Virion structures and genome delivery of honeybee viruses. *Curr Opin Virol*, 2020, 45: 17-24
- [27] Rossmann MG, Arnold E, Erickson JW, et al. Structure of a human common cold virus and functional relationship to other picornaviruses. *Nature*, 1985, 317: 145-53
- [28] Harrison SC, Olson AJ, Schutt CE, et al. Tomato bushy stunt virus at 2.9 Å resolution. *Nature*, 1978, 276: 368-73
- [29] Xiao C, Bator-Kelly CM, Rieder E, et al. The crystal structure of coxsackievirus A21 and its interaction with ICAM-1. *Structure*, 2005, 13: 1019-33
- [30] Smith TJ, Chase ES, Schmidt TJ, et al. Neutralizing antibody to human rhinovirus 14 penetrates the receptor-binding canyon. *Nature*, 1996, 383: 350-4
- [31] Hogle JM. Poliovirus cell entry: common structural themes in viral cell entry pathways. *Annu Rev Microbiol*, 2002, 56: 677-702
- [32] Coyne CB, Bergelson JM. Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions. *Cell*, 2006, 124: 119-31
- [33] Pfanagl B. The ICAM-1 ligand HRV-A89 is internalized independently of clathrin-mediated endocytosis and its capsid reaches late endosomes. *Virology*, 2023, 583: 45-51
- [34] Conzemius R, Ganjian H, Blaas D, et al. ICAM-1 binding Rhinoviruses A89 and B14 uncoat in different endosomal compartments. *J Virol*, 2016, 90: 7934-42
- [35] Shishkova D, Lobov A, Zainullina B, et al. Calciprotein particles cause physiologically significant pro-inflammatory response in endothelial cells and systemic circulation. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 14941
- [36] Yamaya M, Nomura K, Arakawa K, et al. Increased rhinovirus replication in nasal mucosa cells in allergic subjects is associated with increased ICAM-1 levels and endosomal acidification and is inhibited by L-carbocysteine. *Immun Inflamm Dis*, 2016, 4: 166-81
- [37] Li Q, Liu Y, Xu S, et al. Caveolin-1 is involved in encephalomyocarditis virus replication in BHK-21 cells. *Virol J*, 2021, 18: 63
- [38] Yu X, Shang H, Jiang Y. ICAM-1 in HIV infection and underlying mechanisms. *Cytokine*, 2020, 125: 154830
- [39] Murooka TT, Deruaz M, Marangoni F, et al. HIV-infected T cells are migratory vehicles for viral dissemination. *Nature*, 2012, 490: 283-7
- [40] Gruber MF, Webb DS, Gerrard TL, et al. Re-evaluation of the involvement of the adhesion molecules ICAM-1/LFA-1 in syncytia formation of HIV-1-infected subclones of a CEM T-cell leukemic line. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1991, 7: 45-53
- [41] Rodriguez-Plata MT, Puigdomènech I, Izquierdo-Useros N, et al. The infectious synapse formed between mature dendritic cells and CD4⁺ T cells is independent of the presence of the HIV-1 envelope glycoprotein. *Retrovirology*, 2013, 10: 42
- [42] Galloway NL, Doitsh G, Monroe KM, et al. Cell-to-cell transmission of HIV-1 is required to trigger pyroptotic death of lymphoid-tissue-derived CD4 T cells. *Cell Rep*, 2015, 12: 1555-63
- [43] Duncan CJ, Williams JP, Schiffner T, et al. High-multiplicity HIV-1 infection and neutralizing antibody evasion mediated by the macrophage-T cell virological synapse. *J Virol*, 2014, 88: 2025-34
- [44] Sanders RW, de Jong EC, Baldwin CE, et al. Differential transmission of human immunodeficiency virus type 1 by distinct subsets of effector dendritic cells. *J Virol*, 2002, 76: 7812-21
- [45] Wang JH, Kwas C, Wu L. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), but not ICAM-2 and -3, is important for dendritic cell-mediated human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Virol*, 2009, 83: 4195-204
- [46] Polakowski N, Sarker MAK, Hoang K, et al. HBZ upregulates myoferlin expression to facilitate HTLV-1 infection. *PLoS Pathog*, 2023, 19: e1011202
- [47] Fazio AL, Kendle W, Hoang K, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP factor upregulates the expression of ICAM-1 to facilitate HTLV-1 infection. *J Virol*, 2019, 93: e00608-19
- [48] Beauséjour Y, Tremblay MJ. Interaction between the cytoplasmic domain of ICAM-1 and Pr55Gag leads to acquisition of host ICAM-1 by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*, 2004, 78: 11916-25
- [49] Bounou S, Giguere JF, Cantin R, et al. The importance of virus-associated host ICAM-1 in human immunodeficiency virus type 1 dissemination depends on the cellular context. *FASEB J*, 2004, 18: 1294-6
- [50] Tardif MR, Tremblay MJ. Presence of host ICAM-1 in human immunodeficiency virus type 1 virions increases productive infection of CD4⁺ T lymphocytes by favoring cytosolic delivery of viral material. *J Virol*, 2003, 77: 12299-309
- [51] Paquette JS, Fortin JF, Blanchard L, et al. Level of ICAM-1 surface expression on virus producer cells influences both the amount of virion-bound host ICAM-1 and human immunodeficiency virus type 1 infectivity. *J Virol*, 1998, 72: 9329-36
- [52] Toone SL, Ratkiewicz M, Novotny LA, et al. Nontypeable haemophilus influenzae type IV pilus mediates augmented adherence to rhinovirus-infected human airway epithelial cells. *Infect Immun*, 2020, 88: e00248-20
- [53] Wu X, Li R, Weng Y, et al. Correlation of adhesion molecules and non-typeable haemophilus influenzae growth in a mice coinfecting model of acute inflammation. *Microbes Infect*, 2021, 23: 104839
- [54] Avadhanula V, Rodriguez CA, Ulett GC, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* adheres to intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on respiratory epithelial cells and upregulates ICAM-1 expression. *Infect Immun*, 2006, 74: 830-8
- [55] Sajjan US, Jia Y, Newcomb DC, et al. *H. influenzae*

- potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J*, 2006, 20: 2121-3
- [56] Novotny LA, Bakaletz LO. Intercellular adhesion molecule 1 serves as a primary cognate receptor for the Type IV pilus of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Cell Microbiol*, 2016, 18: 1043-55
- [57] van Buuren N, Ramirez R, Turner S, et al. Characterization of the liver immune microenvironment in liver biopsies from patients with chronic HBV infection. *JHEP Rep*, 2022, 4: 100388
- [58] Hu KQ, Yu CH, Vierling JM. Up-regulation of intercellular adhesion molecule 1 transcription by hepatitis B virus X protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89: 11441-5
- [59] Koshio J, Argirion I, Liu Z, et al. Immunologic markers and risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-infected individuals. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54: 833-42
- [60] Zhang X, Zhang R, Gu C, et al. [The role of intercellular adhesion molecule-1/lymphocyte function-associated antigen-1 in the pathogenesis of viral hepatitis B]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2000, 39: 805-7
- [61] Yang M, Zhang C. The role of liver sinusoidal endothelial cells in cancer liver metastasis. *Am J Cancer Res*, 2021, 11: 1845-60
- [62] Wilkinson AL, Qurashi M and Shetty S. The role of sinusoidal endothelial cells in the axis of inflammation and cancer within the liver. *Front Physiol*, 2020, 11: 990
- [63] Benedicto A, Romayor I, Arteta B. Role of liver ICAM-1 in metastasis. *Oncol Lett*, 2017, 14: 3883-92
- [64] Benedicto A, Herrero A, Romayor I, et al. Liver sinusoidal endothelial cell ICAM-1 mediated tumor/endothelial crosstalk drives the development of liver metastasis by initiating inflammatory and angiogenic responses. *Sci Rep*, 2019, 9: 13111
- [65] Joste V, Guillochon E, Fraering J, et al. PfEMP1 A-type ICAM-1-binding domains are not associated with cerebral malaria in beninese children. *mBio*, 2020, 11: e02103-20
- [66] Ji C, Shen H, Su C, et al. *Plasmodium falciparum* has evolved multiple mechanisms to hijack human immunoglobulin M. *Nat Commun*, 2023, 14: 2650
- [67] Smith JD, Craig AG, Kriek N, et al. Identification of a *Plasmodium falciparum* intercellular adhesion molecule-1 binding domain: a parasite adhesion trait implicated in cerebral malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 1766-71
- [68] Lennartz F, Smith C, Craig AG, et al. Structural insights into diverse modes of ICAM-1 binding by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 20124-34
- [69] Guo P, Huang J, Zhu B, et al. A rationally designed ICAM1 antibody drug conjugate eradicates late-stage and refractory triple-negative breast tumors *in vivo*. *Sci Adv*, 2023, 9: eabq7866
- [70] Huang J, Agoston AT, Guo P, et al. A rationally designed ICAM1 antibody drug conjugate for pancreatic cancer. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7: 2002852
- [71] Fukushima H, Kato T, Furusawa A, et al. Intercellular adhesion molecule-1-targeted near-infrared photoimmunotherapy of triple-negative breast cancer. *Cancer Sci*, 2022, 113: 3180-92
- [72] Huang D, Taha MS, Nocera AL, et al. Cold exposure impairs extracellular vesicle swarm-mediated nasal antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151: 509-25.e8
- [73] Engels R, Falk L, Albanese M, et al. LFA1 and ICAM1 are critical for fusion and spread of murine leukemia virus *in vivo*. *Cell Rep*, 2022, 38: 110279
- [74] Weichwald C, Zettl I, Ellinger I, et al. Antibody conjugates bispecific for pollen allergens and ICAM-1 with potential to prevent epithelial allergen transmigration and rhinovirus infection. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 2725