

ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

**Βασιλική Μπράβου, Ιατρός, Επικ. Καθηγήτρια
Εργαστήριο Ανατομίας, Ιστολογίας, Εμβρυολογίας, 2012**

Περίπτωση 1

Σε παιδικό σταθμό εμφανίστηκαν κρούσματα τροφικής δηλητηρίασης με συμπτώματα έντονου κοιλιακού άλγους και υδαρούς διαρροϊκού συνδρόμου διάρκειας 24 περίπου ωρών. Πέντε παιδιά νοσηλεύτηκαν με συμπτώματα αφυδάτωσης.

Περίπτωση 2

Παιδί 2 ετών εισάγεται στο νοσοκομείο λόγω σπασμών. Στο ιστορικό του αναφέρονται υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προκύπτει υπομαγνησισαιμία και από τον ακτινολογικό-υπερηχογραφικό έλεγχο νεφρολιθίαση

Περίπτωση 1

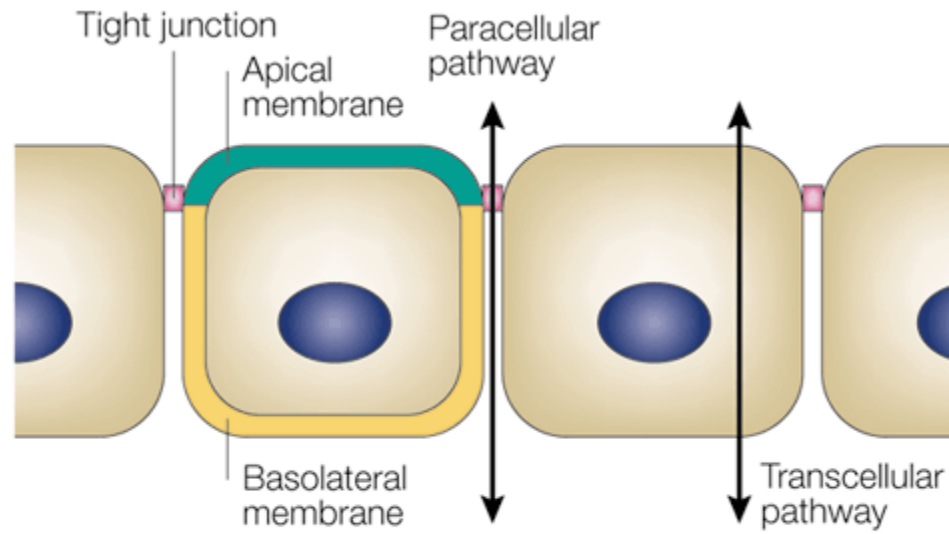
Σε παιδικό σταθμό εμφανίστηκαν κρούσματα τροφικής δηλητηρίασης με συμπτώματα έντονου κοιλιακού άλγους και υδαρούς διαρροϊκού συνδρόμου διάρκειας 24 περίπου ωρών. Πέντε παιδιά νοσηλεύτηκαν με συμπτώματα αφυδάτωσης.

- Η καλλιέργεια κοπράνων έδειξε λοίμωξη από *Clostridium Perfringens*.
- Το διαρροϊκό σύνδρομο οφείλεται σε μαζική εισροή υγρών στον αυλό του εντέρου δια της παρακυττάριας οδού λόγω διαταραχής των αποφρακτικών ζωνών-στενών συνάψεων (εντεροτοξίνη βακτηρίου συνδέεται με την Claudin-4)

Περίπτωση 2

Παιδί 2 ετών εισάγεται στο νοσοκομείο λόγω σπασμών. Στο ιστορικό του αναφέρονται υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προκύπτει υπομαγνησισαιμία και από τον ακτινολογικό-υπερηχογραφικό έλεγχο νεφρολιθίαση

-Οικογενής Υπομαγνησισαιμία υπερασβεστιουρία και νεφρολιθίαση
-Διαταραχή στην παρακυττάρια επαναρρόφηση Mg και Ca από τα νεφρικά σωληνάρια. Αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο της Claudin-16 που εντοπίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, Σπασμοί οφείλονται σε υπομαγνησισαιμία και ουρολοιμώξεις σε νεφρολιθίαση λόγω υπερασβεστιουρίας



Nature Reviews | **Molecular Cell Biology**

Περίπτωση 3

Άνδρας 45 ετών με ΣΔ τύπου II εμφανίζει από ημερών φυσαλιδώδες-φλυκταινώδες εξάνθημα στον κορμό



Περίπτωση 4

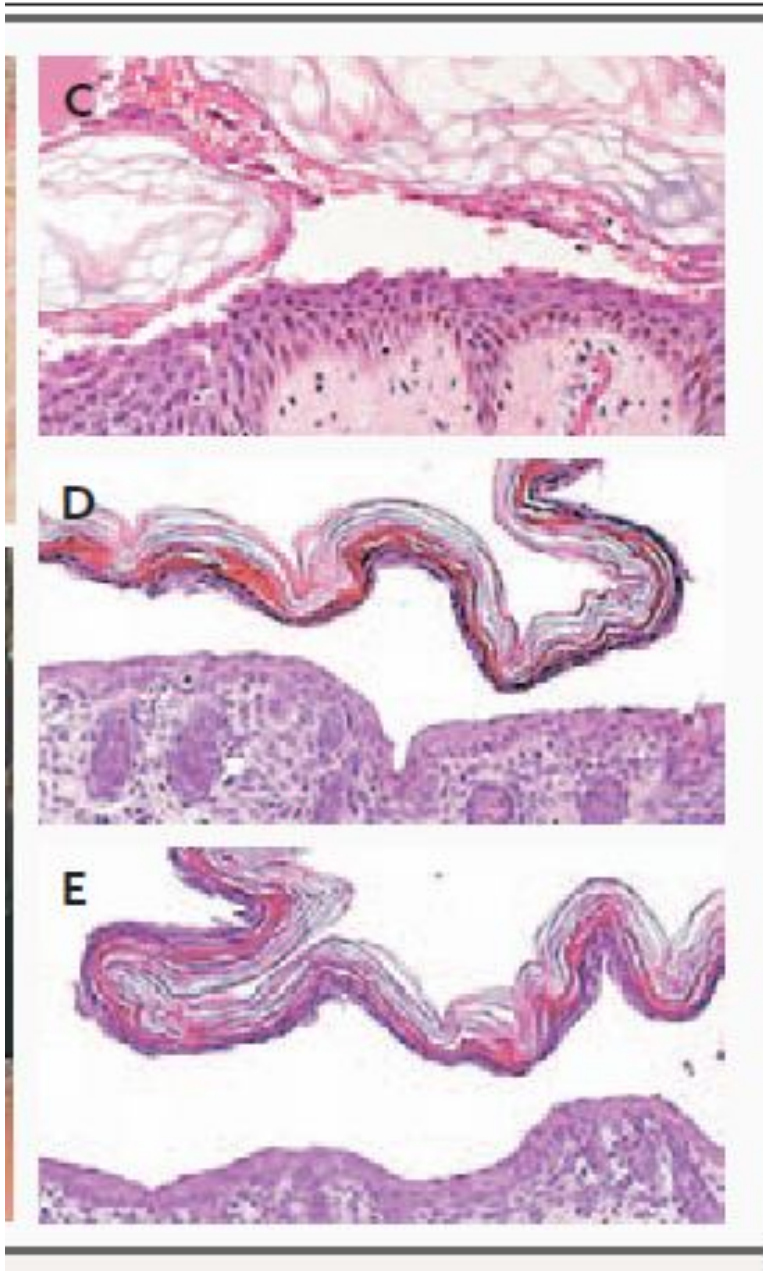
Νεογνό 25 ημερών εισήχθη στην ΜΕΘ νεογνών με πυρετό, επεισόδια άπνοιας, και βραδυκαρδία. Το δέρμα του εμφάνιζε γενικευμένο φυσαλιδώδες εξάνθημα με συχνές θέσης αποφολίδωσης-διάβρωσης και θετικό το σημείο Nikolsky. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις είχε εικόνα λοίμωξης -σήψης (λευκοκυττάρωση, αυξημένη CRP κτλ) .



Περίπτωση 5

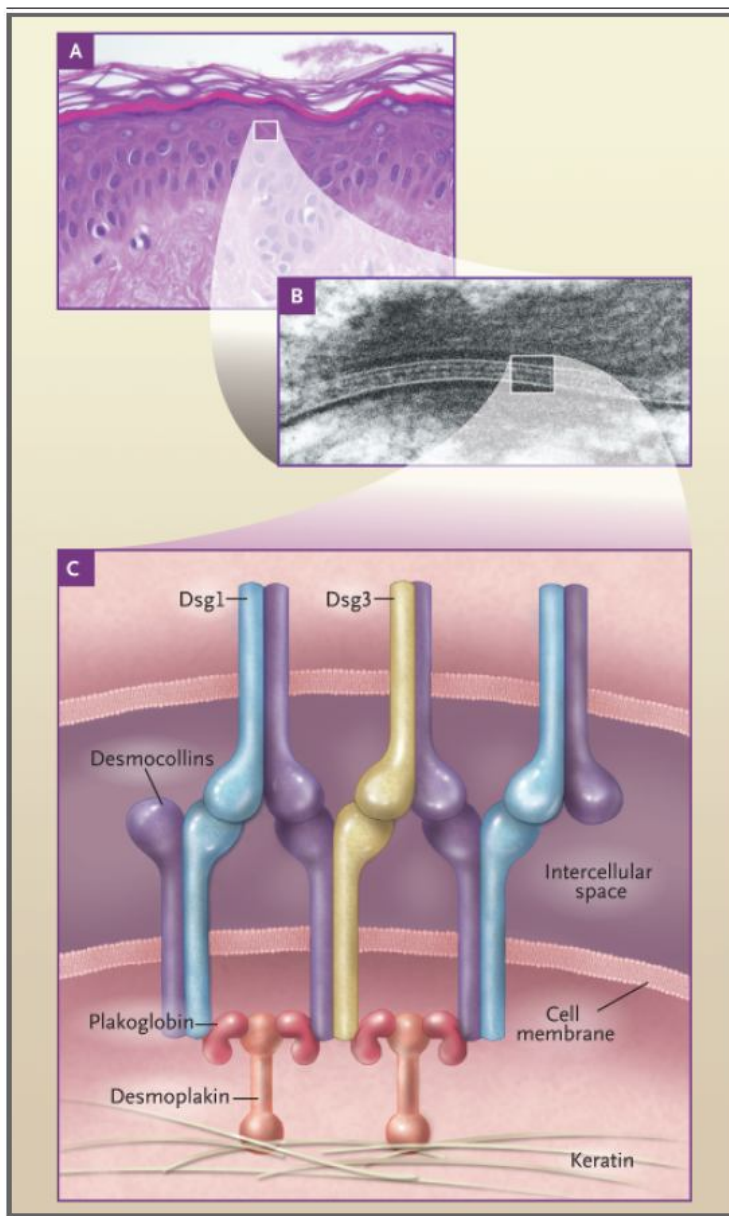
Γυναίκα 52 ετών εμφανίζει από ετών (με εξάρσεις και υφέσεις) εξάνθημα δέρματος (τριχωτού κεφαλής, κορμού και άκρων) με φυσαλίδες αρχικά και στην συνέχεια διαβρώσεις-εφελκίδες. Το εξάνθημα εμφανίζεται-εξαπλώνεται μετά από τριβή (Nikolsky sign) .





Βιοψία δέρματος.

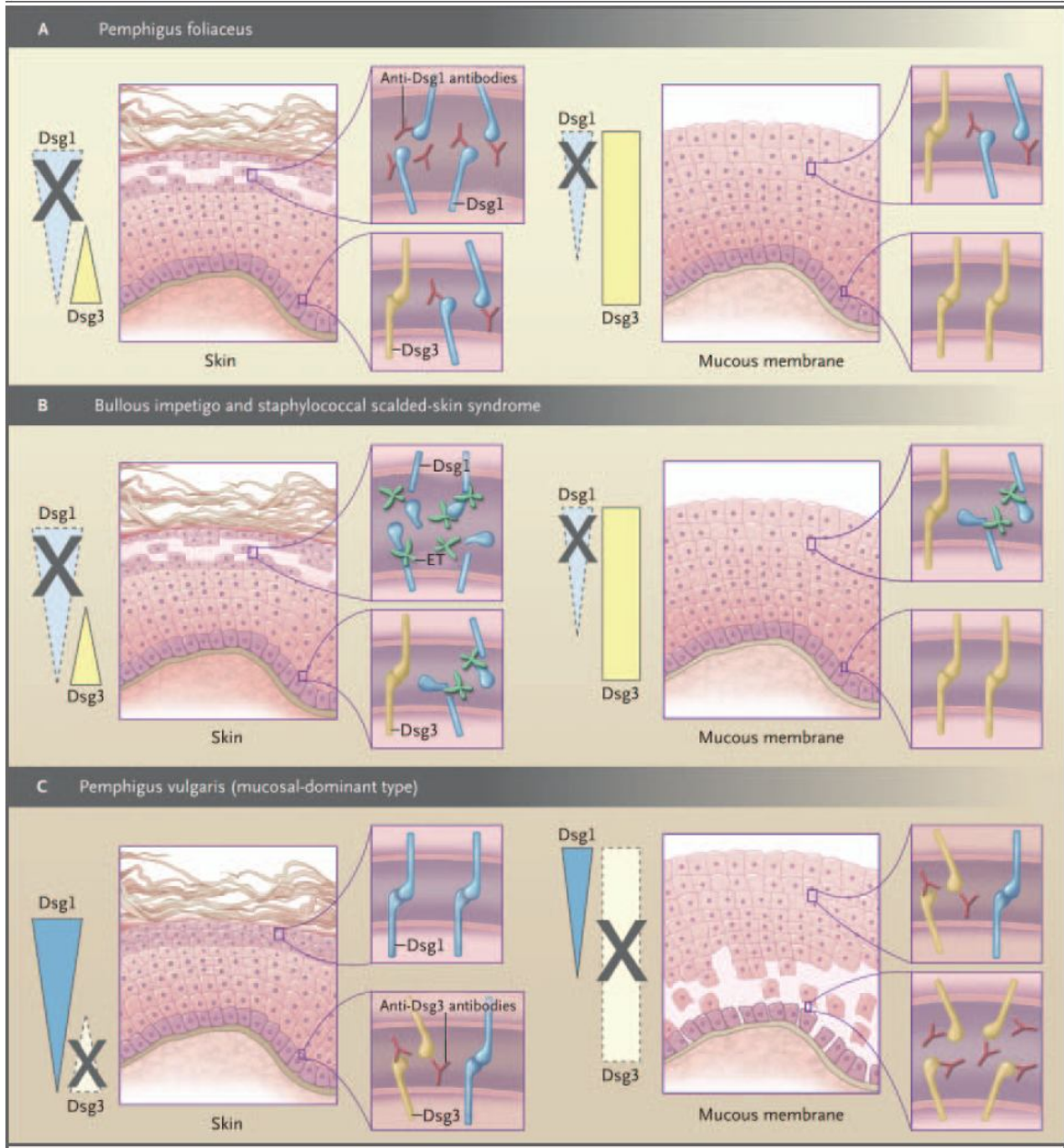
Φυσαλίδες ενδοεπιδερμίδικες κάτω από την κεράτινη στιβάδα.



Οι φυσαλίδες είναι αποτέλεσμα της απώλειας της σύνδεσης μεταξύ των κερατινοκυττάρων (ακανθόλυση) λόγω διαταραχής της δεσμοσωματικής κατχερίνης **Desmoglein 1**.

-Τοξίνη A του *S. Aureus* (Pemphigus Impetigo, SSS)

-Αυτοαντισώματα (Pemphigus Foliaceus)



Περίπτωση 3

Άνδρας 45 ετών με ΣΔ τύπου II εμφανίζει από ημερών φλυκταινώδες εξάνθημα στον κορμό



Διάγνωση: Pemphigus Impetigo (τοπική λοίμωξη από *S.Aureus*-τοξίνη A). Παιδιά < 2 ετών και ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (ΣΔ, ΧΝΑ, κακοήθειες κα)

Περίπτωση 4

Νεογνό 25 ημερών εισήχθη στην ΜΕΘ νεογνών με πυρετό, επεισόδια άπνοιας, και βραδυκαρδία. Το δέρμα του εμφάνιζε γενικευμένο φυσαλιδώδες εξάνθημα με συχνές θέσης αποφολίδωσης-διάβρωσης και θετικό το σημείο Nikolsky. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις είχε εικόνα λοίμωξης -σήψης (λευκοκυττάρωση, αυξημένη CRP κτλ) .



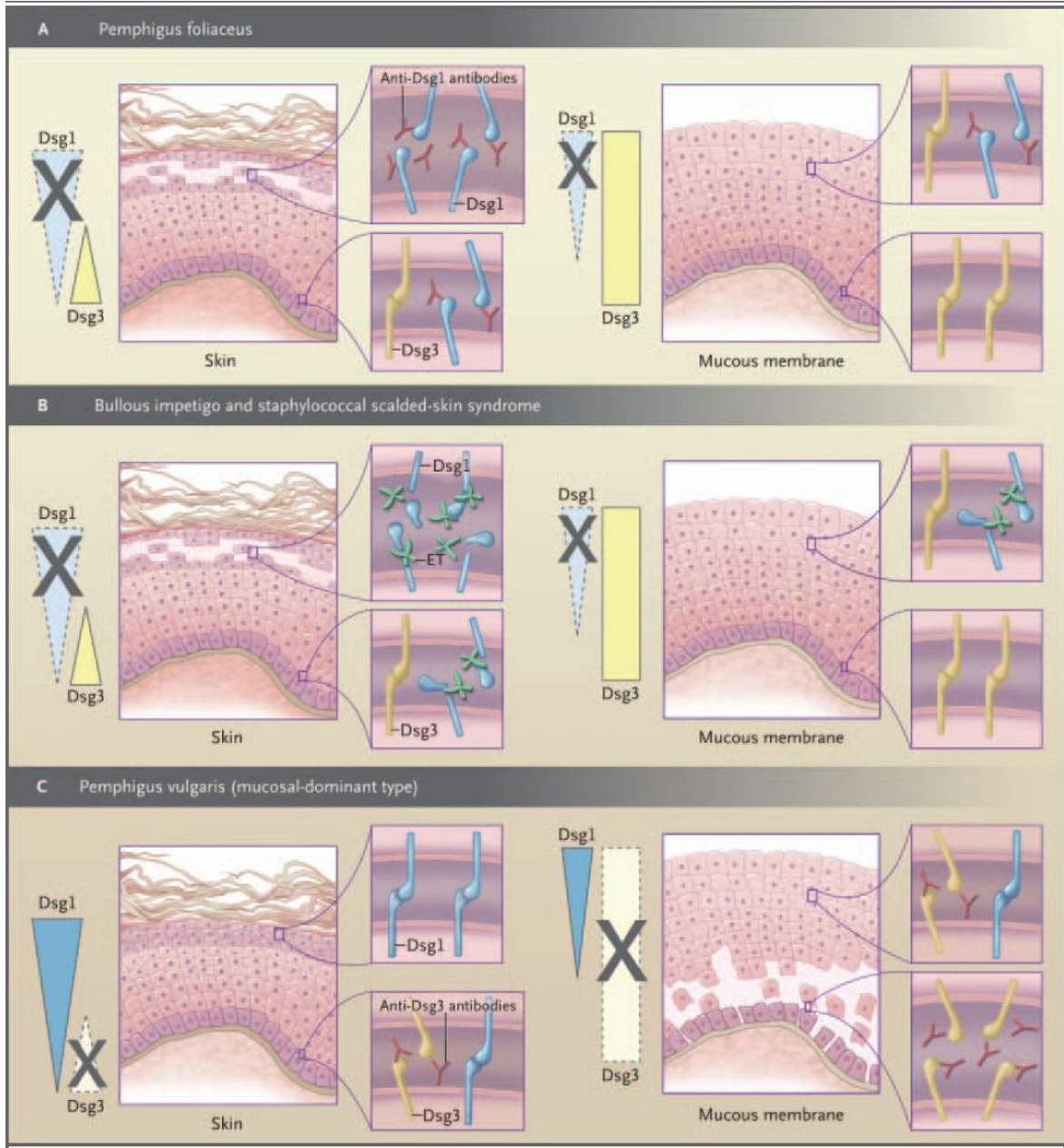
Διάγνωση: Scalded-Skin Syndrome (SSS) (συστηματική λοίμωξη από *S.Aureus*-τοξίνη A). Νεογνά- βρέφη και ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς

Περίπτωση 5

Γυναίκα 52 ετών εμφανίζει από ετών (με εξάρσεις και υφέσεις) εξάνθημα δέρματος (τριχωτού κεφαλής, κορμού και άκρων) με φυσαλίδες αρχικά και στην συνέχεια διαβρώσεις-εφελκίδες. Το εξάνθημα εμφανίζεται-εξαπλώνεται μετά από τριβή (Nikolsky sign) .



Διάγνωση: Pemphigus Foliaceus. Αυτοάνοση νόσος-αυτοαντισώματα κατά της Desmoglein 1. Διάγνωση με βιοψία δέρματος-ανοσοφθορισμό-ELISA.



Επιθηλιακά κύτταρα

Καλύπτουν την επιφάνεια του σώματος (επιδερμίδα), επενδύουν τα κοίλα όργανα που επικοινωνούν με το περιβάλλον (ΓΕΣ, αναπνευστικό, ουροποιογεννητικό σύστημα), επενδύουν κλειστές κοιλότητες (πχ ενδοθηλιακά κύτταρα αγγείων) και αποτελούν το παρέγχυμα των αδένων.

Το επιθήλιο δημιουργεί έναν **εκλεκτικό φραγμό** μεταξύ υποκείμενου συνδετικού ιστού και εξωτερικού περιβάλλοντος, περιεχομένου κοιλοτήτων ή κοίλων οργάνων

Κύρια χαρακτηριστικά επιθηλιακών κυττάρων

- Συνδέονται στενά το ένα με το άλλο μέσω **ειδικών κυτταρικών συνδέσεων**
- **Μορφολογική και λειτουργική πολικότητα.** Κορυφαία, πλάγια και βασική περιοχή
- Η βασική τους επιφάνεια προσδένεται στην **βασική μεμβράνη**

-

Επιθηλιακά κύτταρα

Τα επιθήλια ταξινομούνται με βάση :

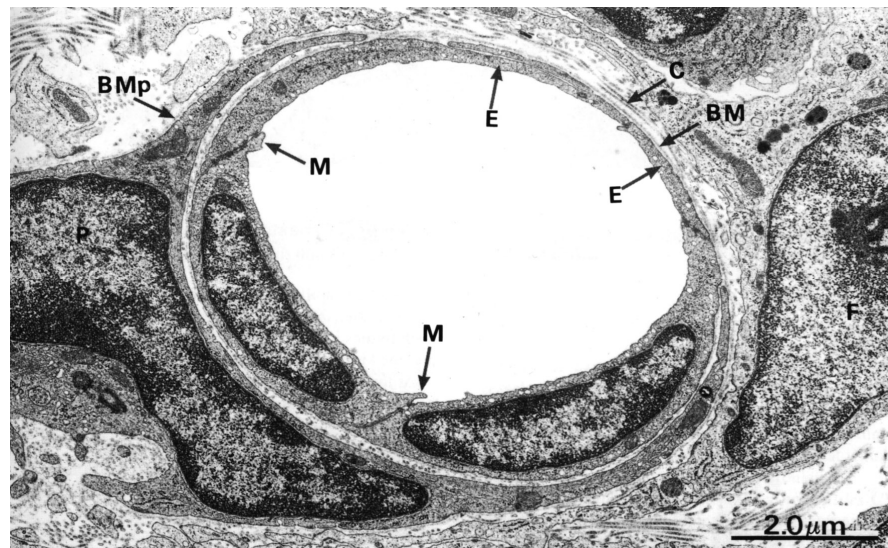
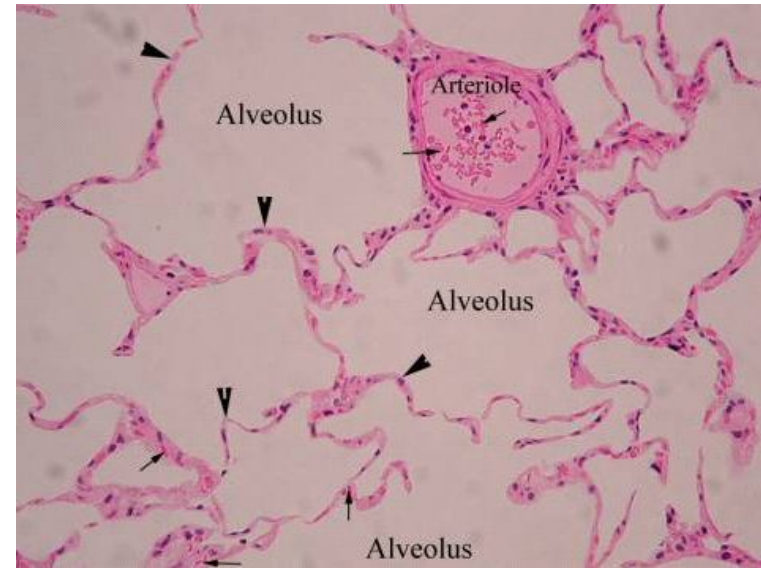
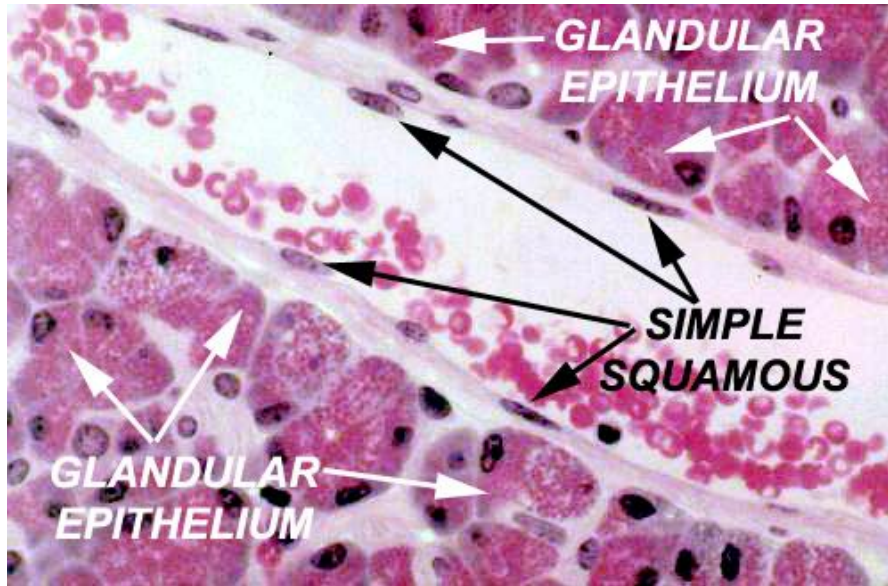
- Τον αριθμό των στιβάδων (μονόστιβο, πολύστιβο, ψευδοπολυστιβο)
- Το σχήμα των κυττάρων (πλακώδες, κυβοειδές, κυλινδρικό)
- Την εξειδίκευση της κορυφαίας μεμβρανικής περιοχής (ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό κροσσωτό, πολύστιβο πλακώδες κερατινοποιημένο)

Λειτουργίες επιθηλίου:

- Έκκριση (πχ επιθηλιακά κύτταρα γαστρικών αδένων)
- Απορρόφηση (πχ επιθηλιακά κύτταρα λεπτού εντέρου, εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου)
- Μεταφορά (πχ επιθήλιο ωαγωγών)
- Προστασία (πχ επιδερμίδα)
- Υποδοχή ερεθισμάτων (επιθήλια αισθητήριων οργάνων)

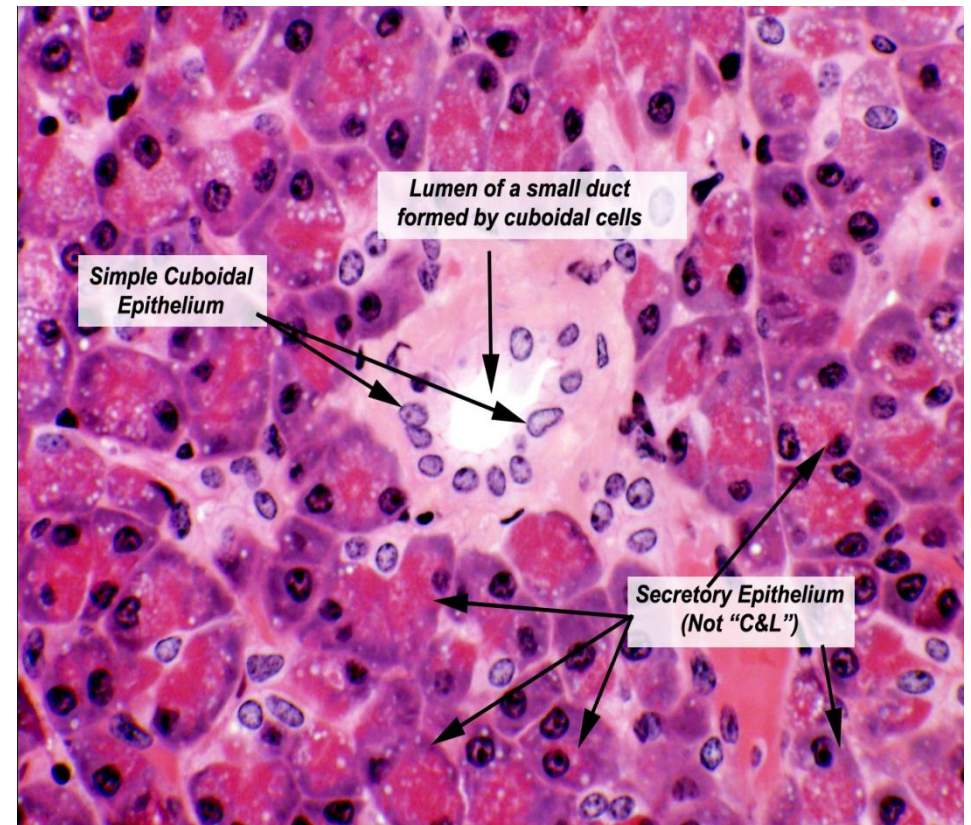
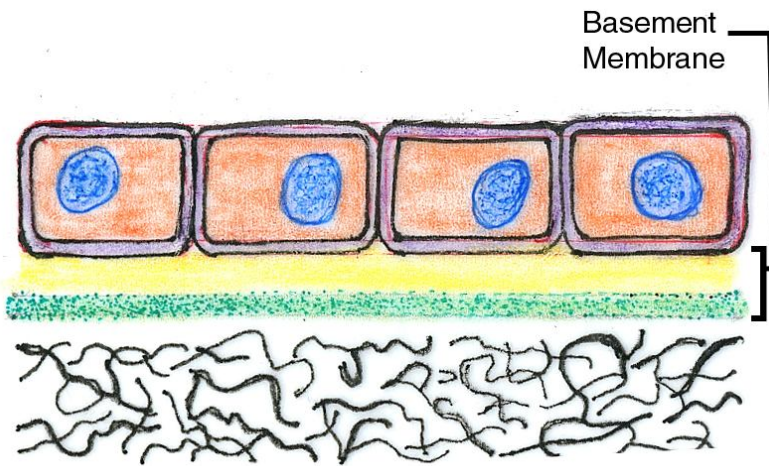
Μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο

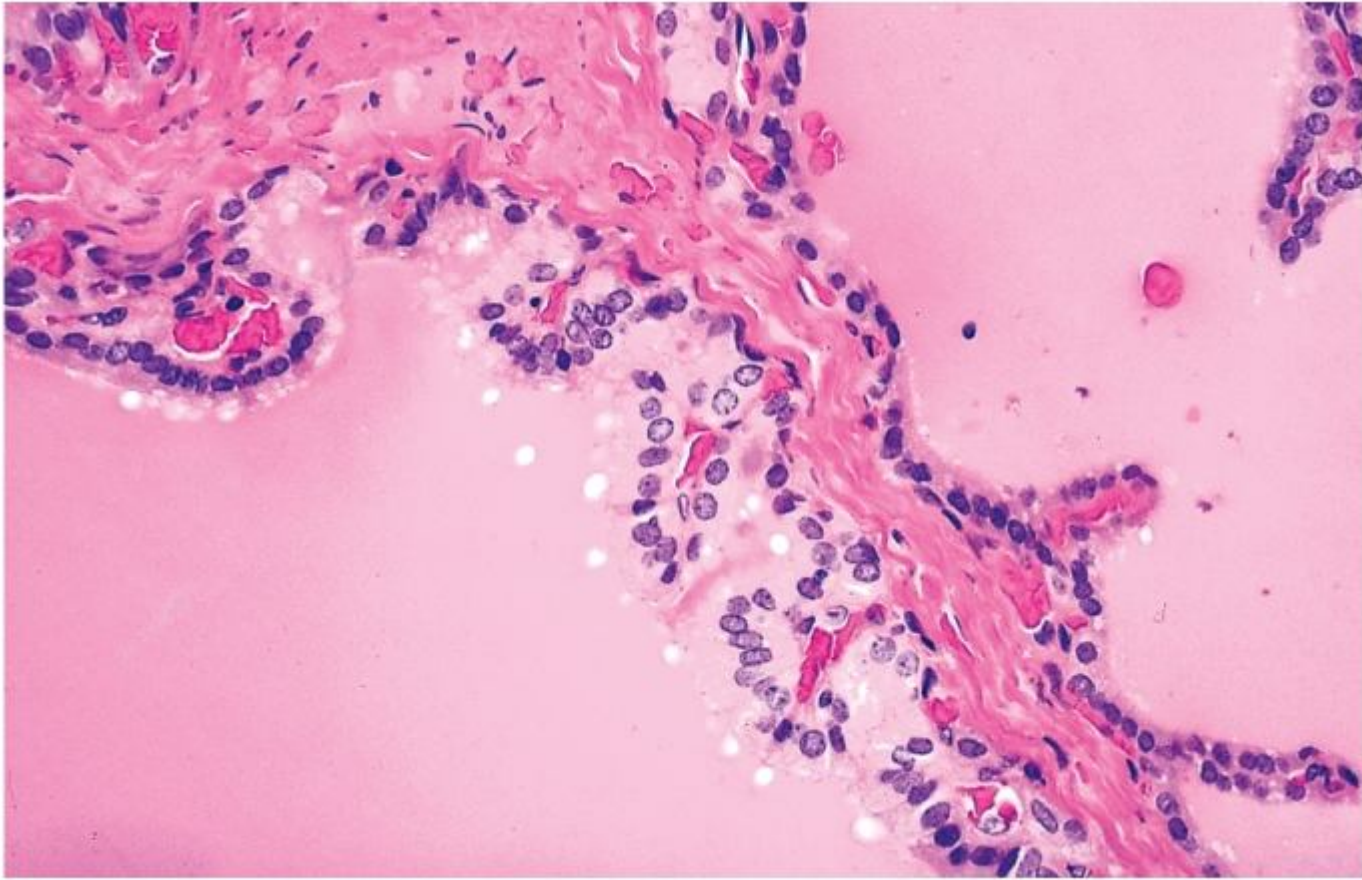
(πχ ενδοθήλιο, μεσοθήλιο, επιθήλιο κυψελίδων)



Μονόστιβο κυβοειδέσειθηλιο

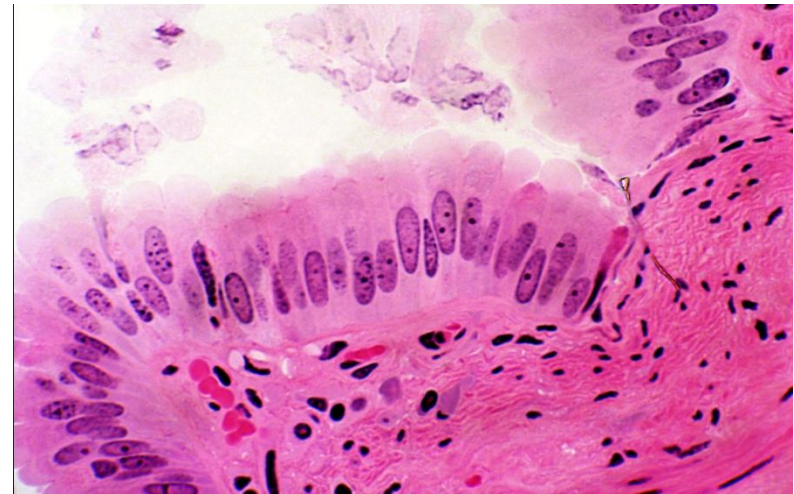
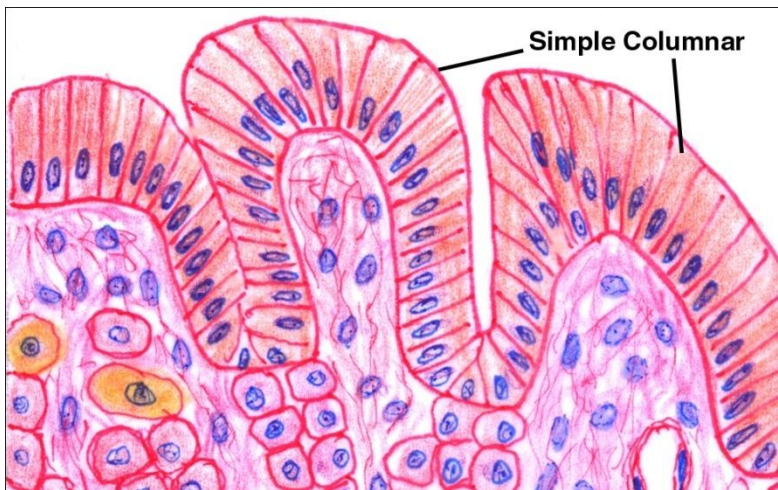
(πχ επιθήλιο μικρών εκφορητικών πόρων εξωκρινών αδένων,
επιθήλιο θυρεοειδούς αδέννα)





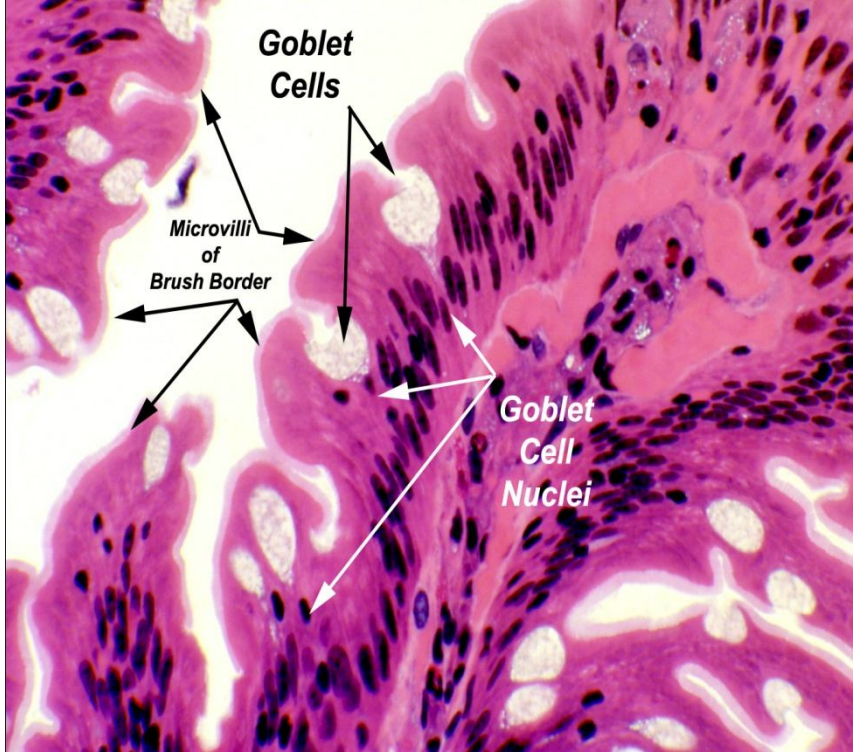
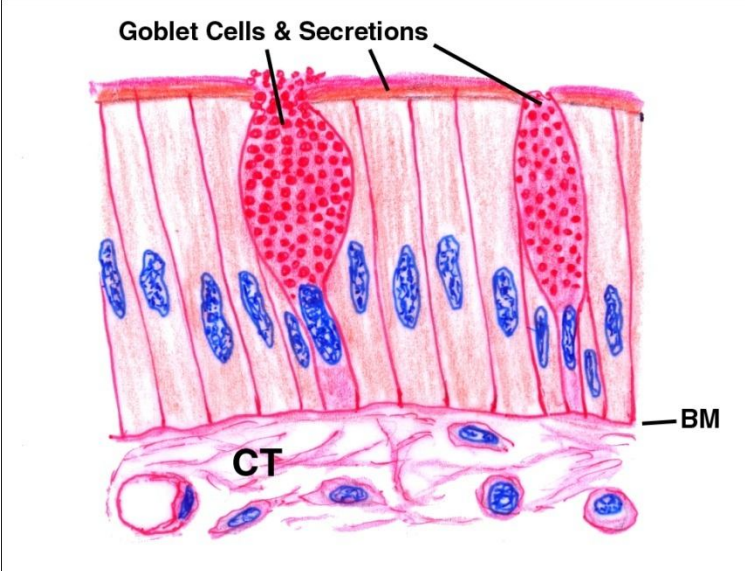
Μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο

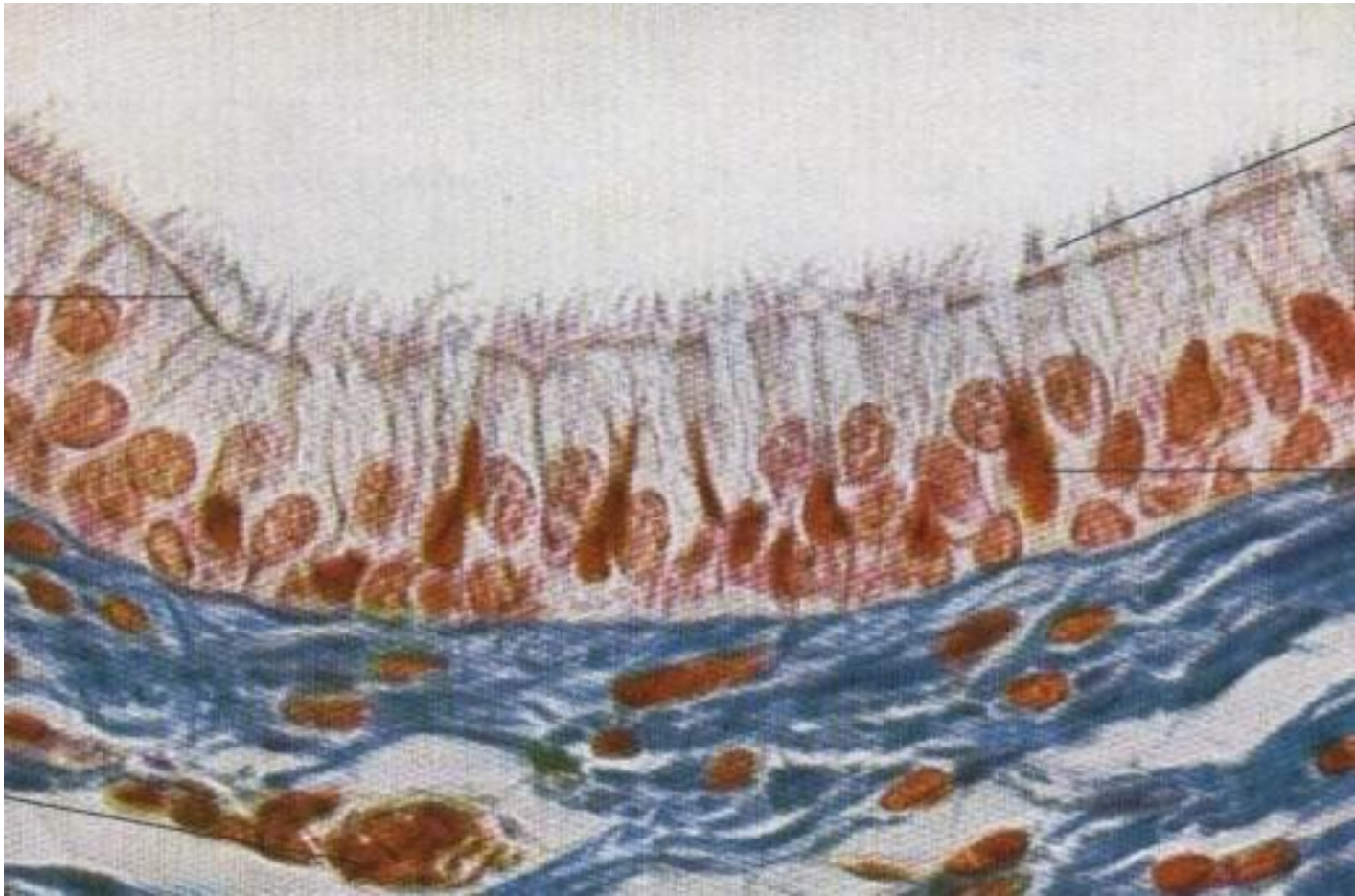
(πχ επιθήλιο ΓΕΣ)

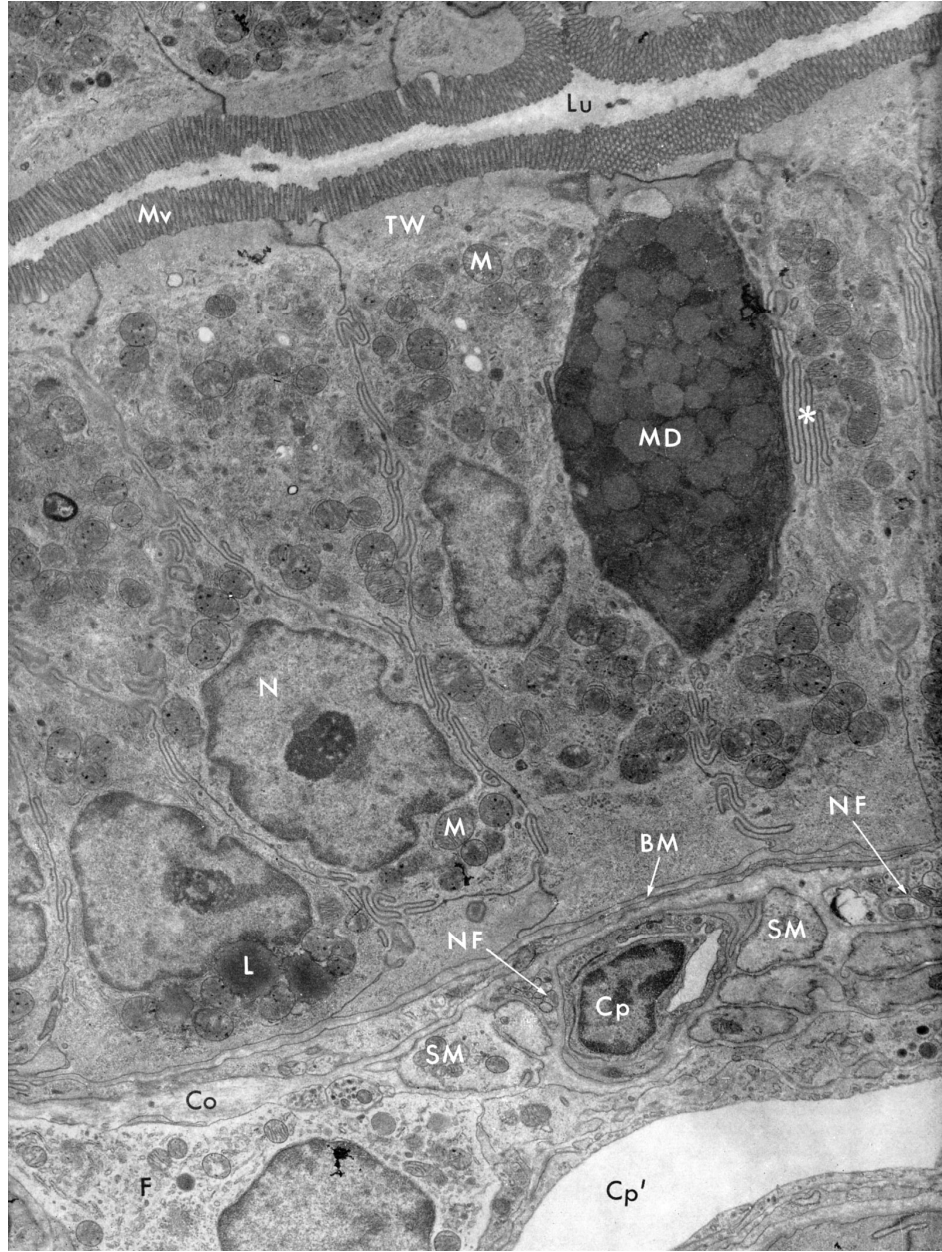


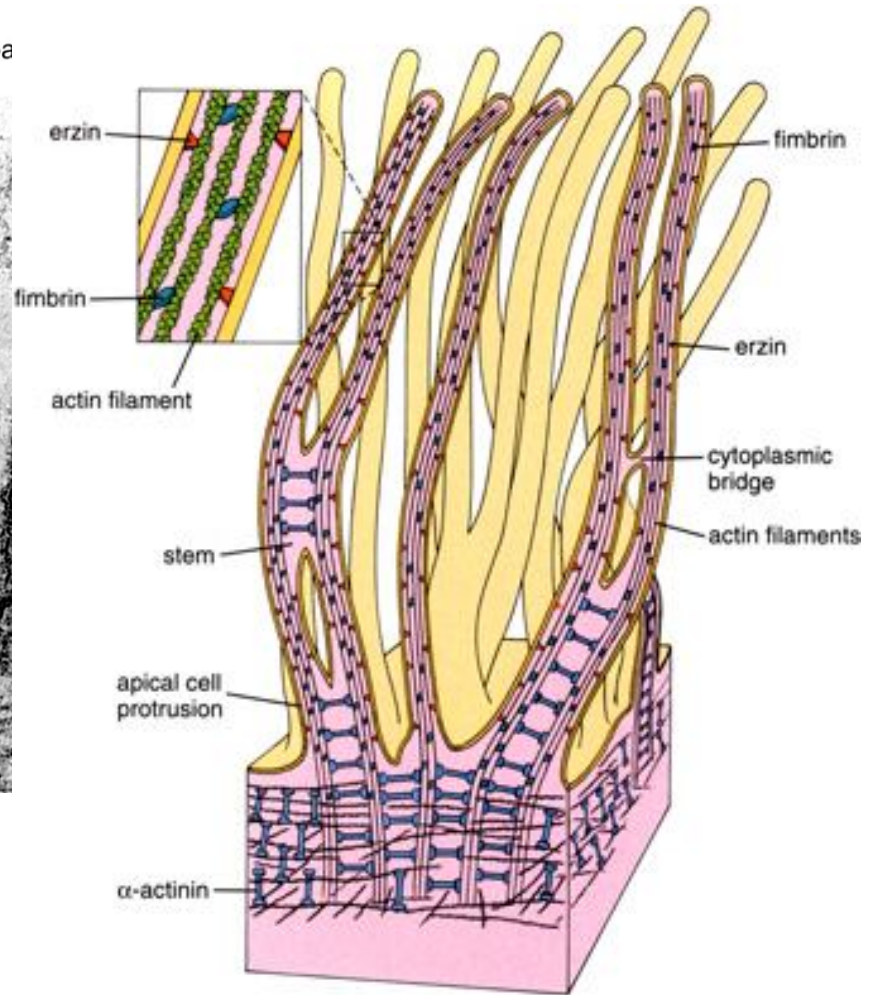
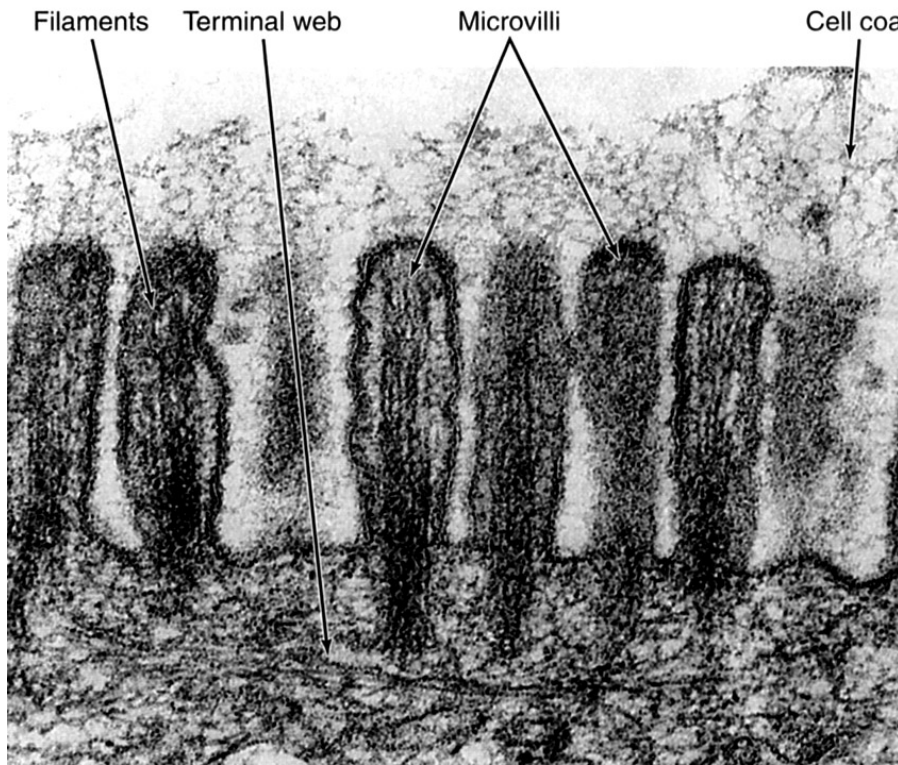
**Μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο
(πχ επιθήλιο ΓΕΣ)**



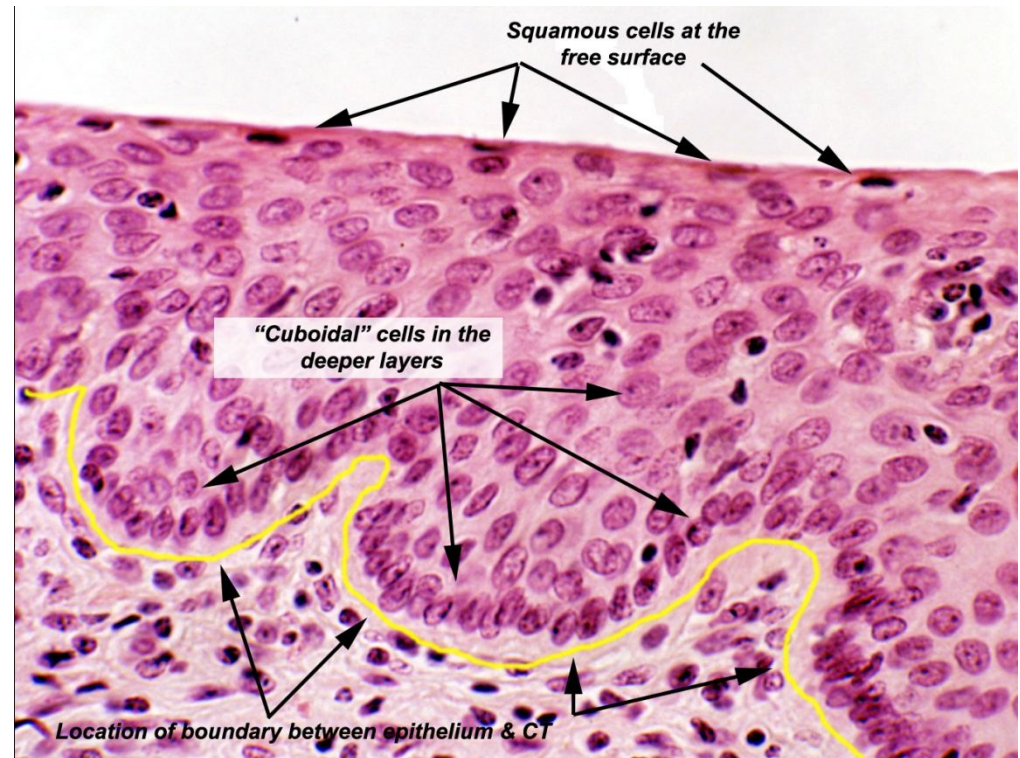
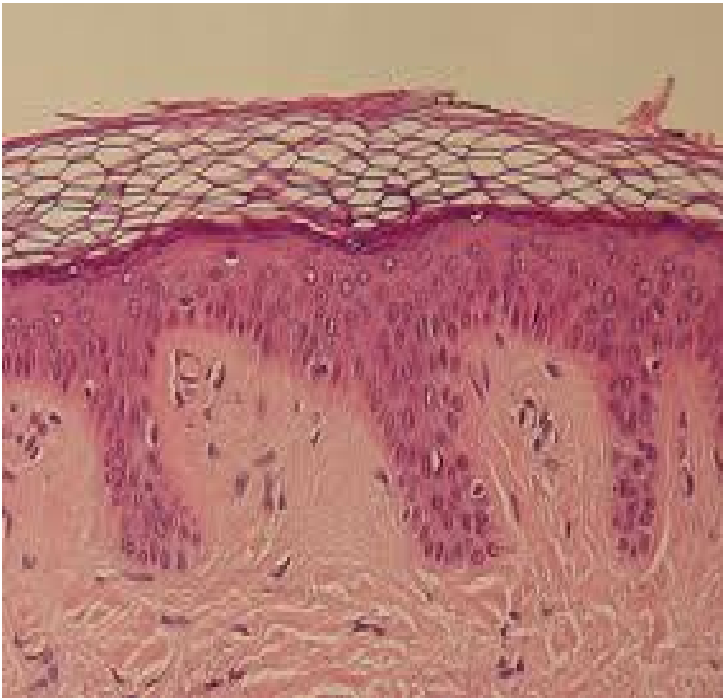




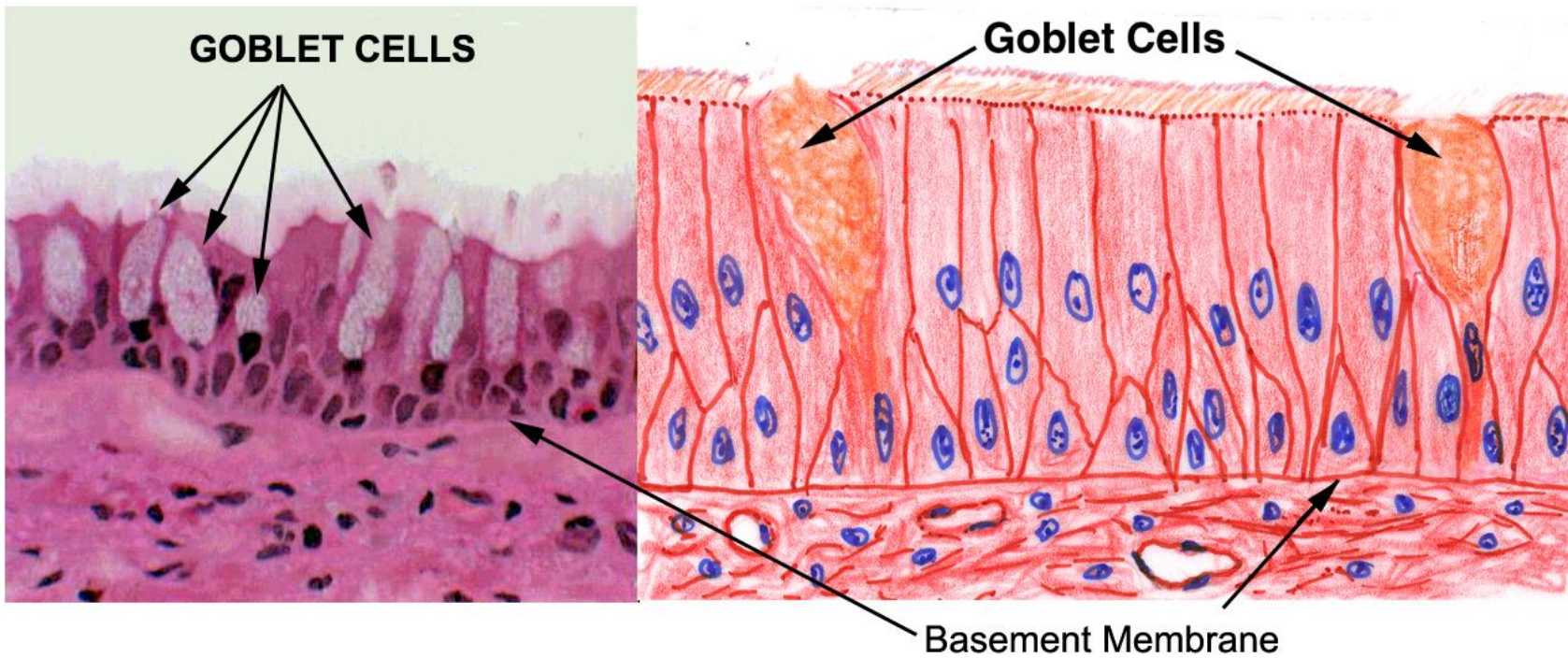




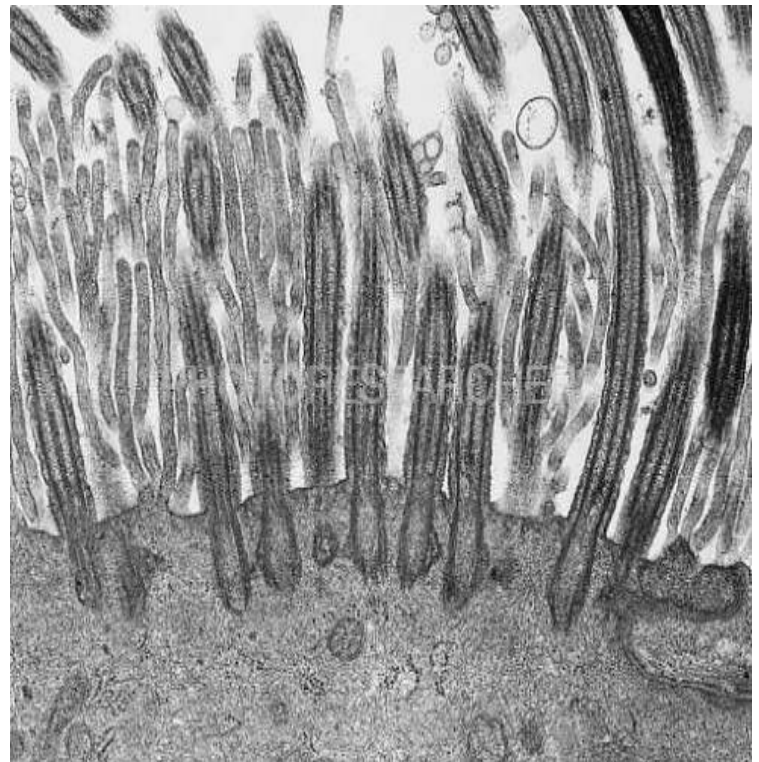
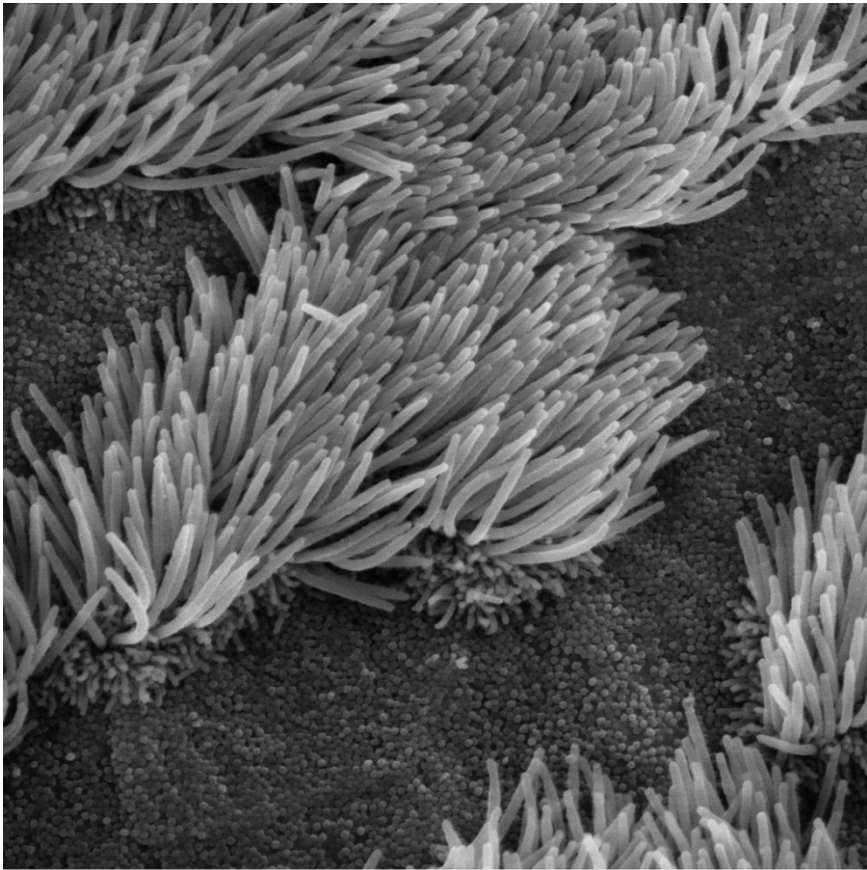
Πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο
(πχ επιδερμίδα, επιθήλιο στοματικής κοιλότητας,
οισοφάγου, επιθήλιο κόλπου κτλ)



Ψευδοπολύστιβο επιθήλιο
(πχ επιθήλιο λάρυγγα, τραχείας βρόγχων)



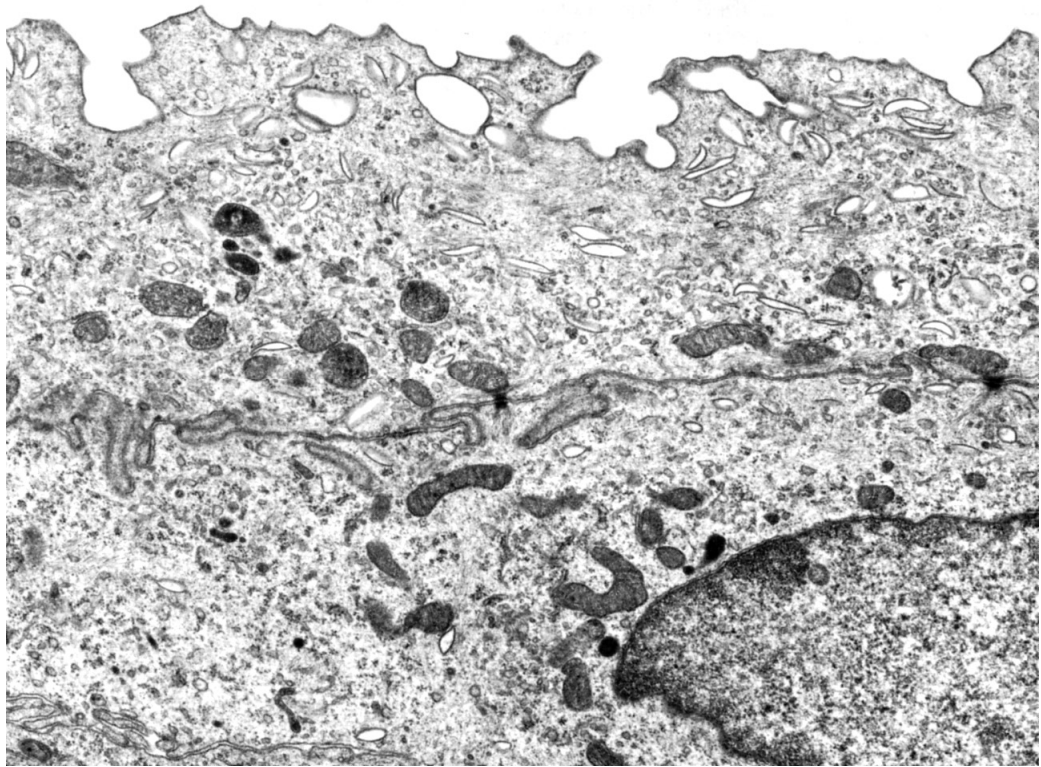




Μεταβατικό επιθήλιο

(πχ επιθήλιο ουρητήρα, ουροδόχου κύστης, ουρήθρας)





Πολικότητα Επιθηλιακών κυττάρων

Κορυφαία μεμβρανική περιοχή

Εξειδικεύσεις που εξυπηρετούν συγκεκριμένες λειτουργίες

•Δομικές εξειδικεύσεις

Κροσσοί: Ρόλος στην μεταφορά υγρού και σωματιδίων κατά μήκος της επιφάνειας του επιθηλίου σε κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα αναπνευστικού και γεννητικού σωλήνα

Μικρολάχνες: Σε όλα τα διαφοροποιημένα κύτταρα. Μορφολογία ποικίλει: ακανόνιστες μικρές προσεκβολές ή πυκνές ομοιόμορφες υψηλές προσεκβολές σαν τρίχες ορατές στο φωτονικό μικροσκόπιο(πχ ψηκτροειδής παρυφή λεπτού εντέρου). Κεντρικός σκελετός ακτίνης.

•Ενσωματωμένες στην κορυφαία μεμβράνη πρωτεΐνες με εξειδικευμένη λειτουργία π.χ. **Ενζυμα** (πχ διασακχαριδάσες και πεπτιδάσες στα απορροφητικά κύτταρα του λεπτού εντέρου), **δίαυλοι ιόντων, πρωτεΐνες μεταφορείς** κτλ

-

Πολικότητα Επιθηλιακών κυττάρων

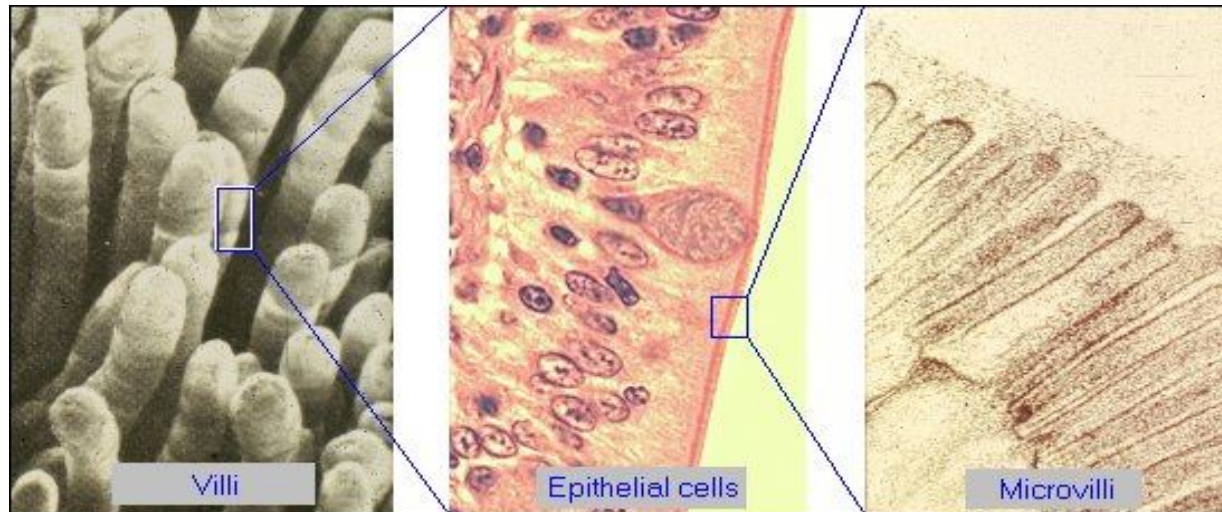
Κορυφαία μεμβρανική περιοχή

Μικρολάχνες

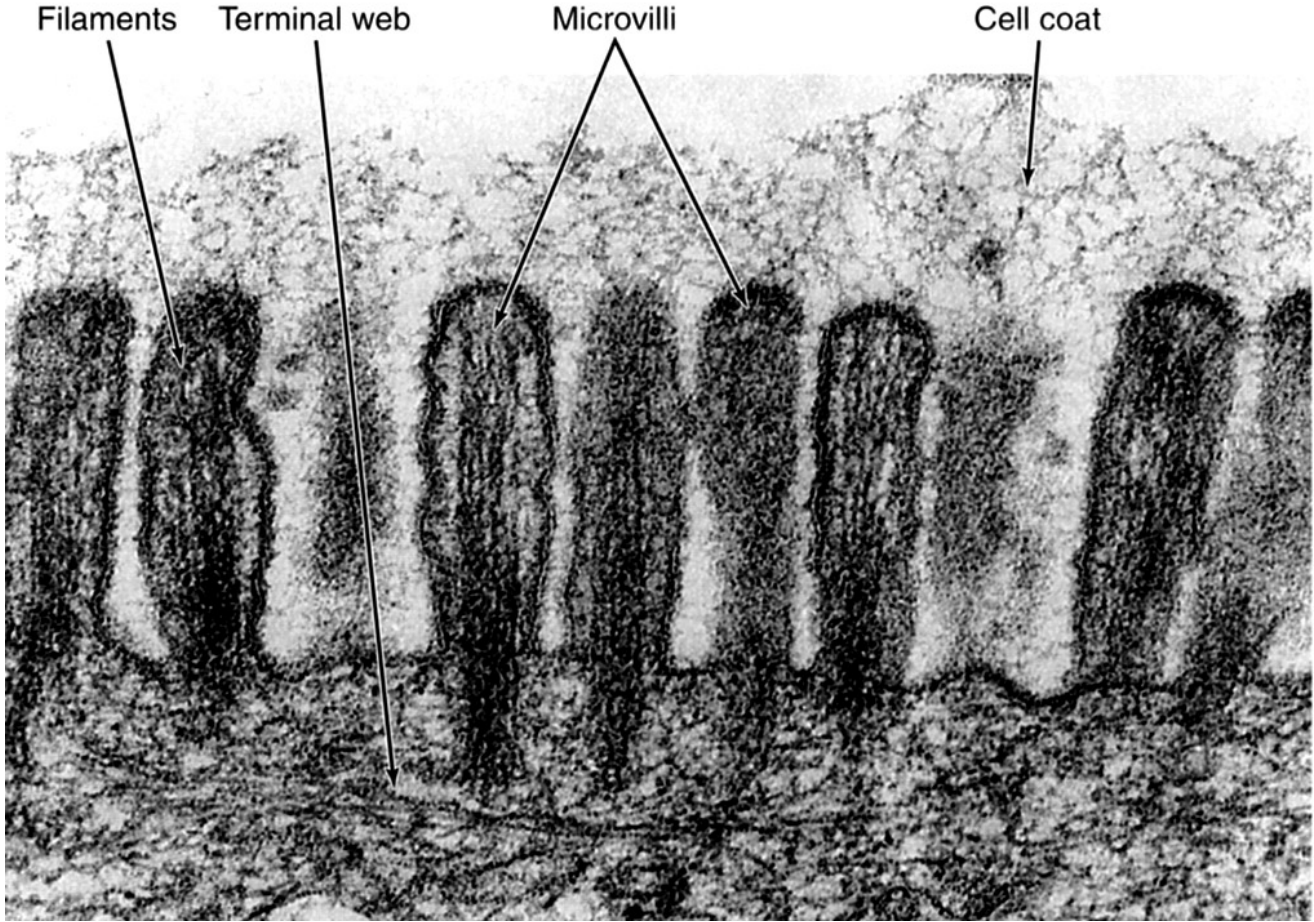
- Αυξάνουν την επιφάνεια, παίζουν ρόλο στην απορρόφηση, υποδεκτικότητα ήχου, γεύσης, φωτός, αίσθηση ροής υγρού κα.
- Πολλές εξειδικευμένες πρωτεΐνες (ένζυμα, μεταφορείς ιόντων, μεταφορείς γλυκόζης, P450 κα) εντοπίζονται στις μικρολάχνες.
- Οι μικρολάχνες εμπλέκονται σε **πολλές βασικές λειτουργίες του κυττάρου** (μεταφορά μεταβολιτών και ιόντων, μεταφορά και αποθήκευση Ca^{2+} , μεταβολισμός τοξικών ουσιών κα) και φαίνεται επίσης ότι λειτουργούν ως εκλεκτικός φραγμός διάχυσης ιόντων και μικρών μορίων.
- Ιδιαίτερα άφθονες (ομοιόμορφα υψηλές και πυκνές) σε επιθηλιακά κύτταρα με ρόλο στην μεταφορά υγρών και στην απορρόφηση (εντεροκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα νεφρικών σωληναρίων).

-

Μικρολάχνες







Πολικότητα Επιθηλιακών κυττάρων

Κορυφαία μεμβρανική περιοχή

Μικρολάχνες

Δομή

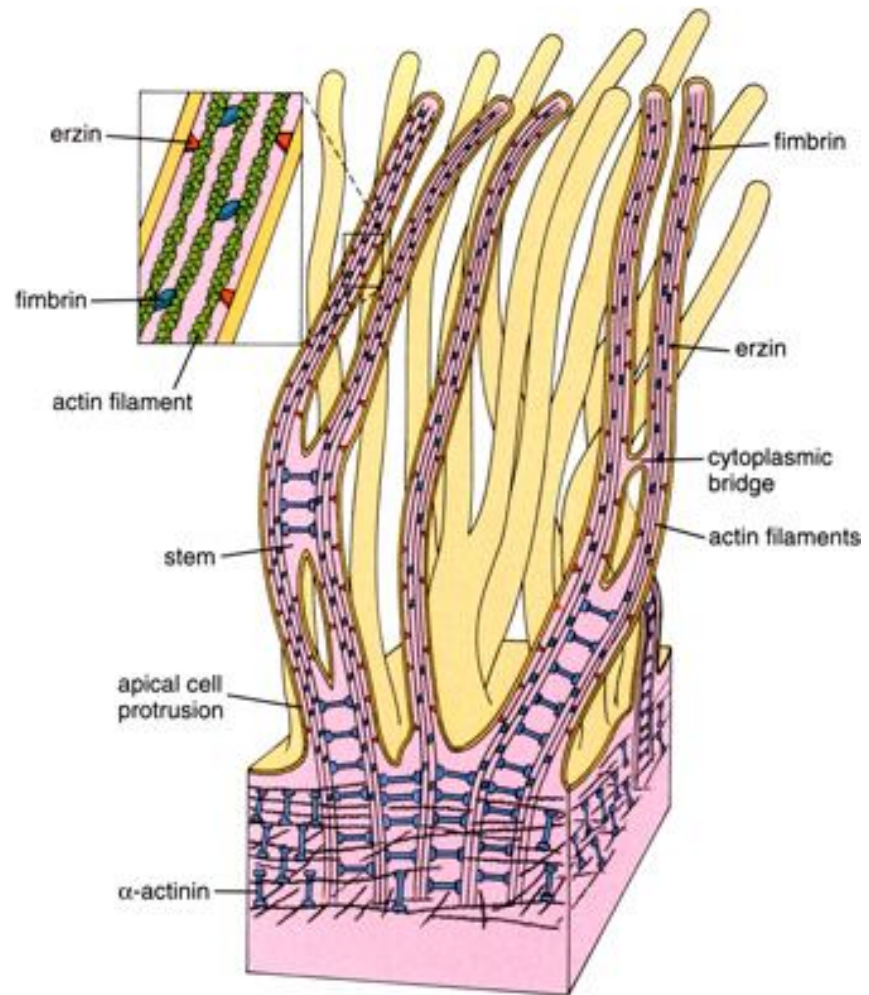
-Προσεκβολή της κυτταρικής μεμβράνης της κορυφαίας επιφάνειας

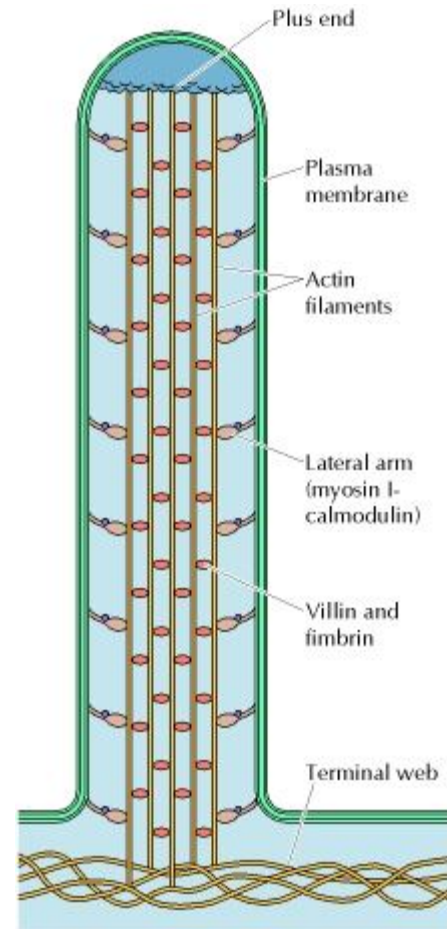
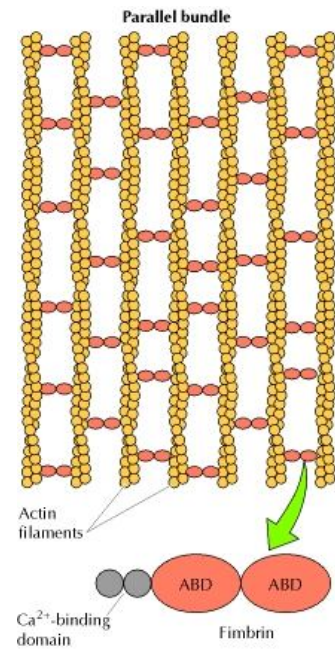
-Κεντρικός «σκελετός» νηματίων ακτίνης –**μικρονημάτια** παράλληλα μεταξύ τους και κάθετα στην κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου.

-Πρωτείνες που αλληλεπιδρούν με την ακτίνη: πρωτείνες που προσδένουν τα νημάτια μεταξύ τους (πχ fibrin, espin, villin) πρωτείνες που προσδένουν τα νημάτια στην μεμβράνη (ERM-ezrin), μυοσίνη I

-Terminal web (οριζοντίως διατεταγμένα νημάτια ακτίνης spectrin, myosin II, τροπομυοσίνη)

-





Πλάγια μεμβρανική περιοχή

- Μόρια προσκόλλησης (συνδέσεις)
- Μορφολογικές εξειδικεύσεις πχ πλάγιες αναδιπλώσεις-πτυχές σε κύτταρα με κύριο ρόλο στην μεταφορά υγρών και ηλεκτρολυτών

Συνδέσεις:

- Αποφρακτικές ζώνες
- Συνδέσεις πρόσδεσης (Ζώνες πρόσφυσης, Δεσμοσώματα)
- Συνδέσεις επικοινωνίας (χασματοσυνδέσεις)

Σύμπλεγμα σύνδεσης (junctional complex)

- 1.Αποφρακτική ζώνη
2. Ζώνη πρόσφυσης
3. Δεσμόσωμα

Βασική μεμβρανική περιοχή

- Βασικός υμένας-Βασική μεμβράνη
- Συνδέσεις κυττάρου-εξωκυττάρια ουσίας (εστιακές προσφύσεις και ημιδεσμοσώματα)
- Αναδιπλώσεις της μεμβράνης της βασικής περιοχής του κυττάρου-

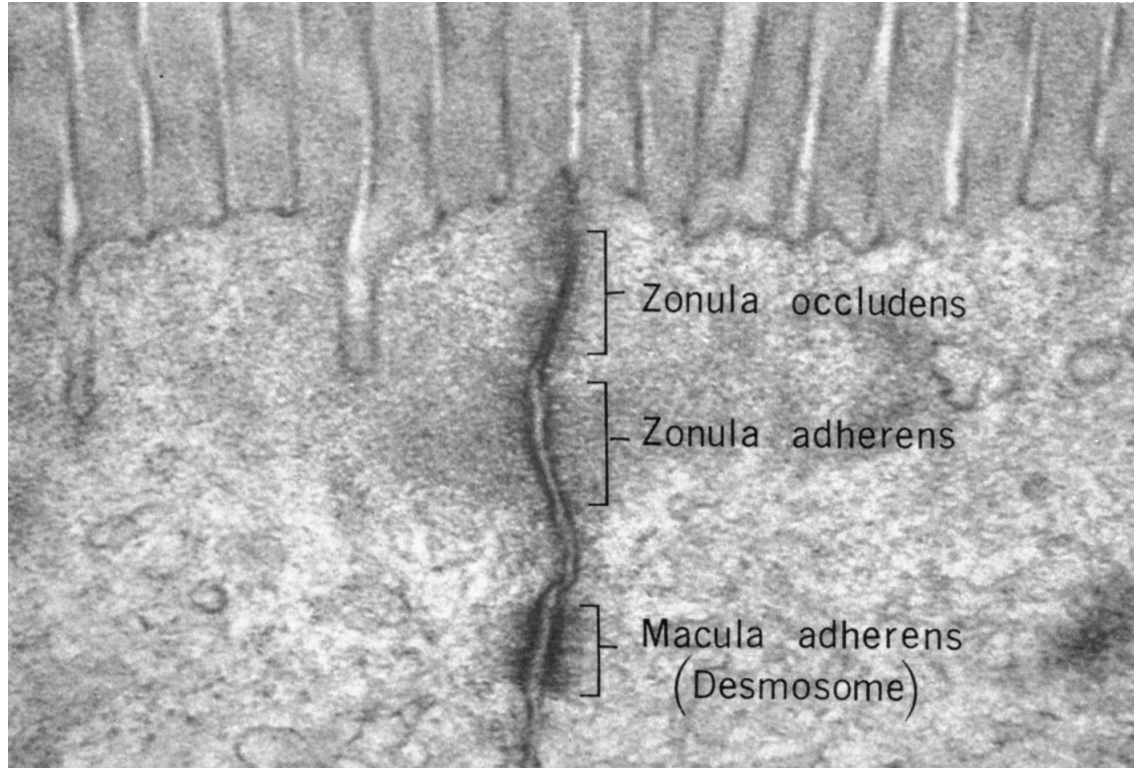
Πλάγια μεμβρανική περιοχή

Συνδέσεις:

1. Αποφρακτικές ζώνες
2. Συνδέσεις πρόσδεσης (Ζώνες πρόσφυσης, Δεσμοσώματα)
3. Συνδέσεις επικοινωνίας (χασματοσυνδέσεις)

Σύμπλεγμα σύνδεσης (junctional complex)

1. Αποφρακτική ζώνη
2. Ζώνη πρόσφυσης
3. Δεσμόσωμα



Zonula occludens

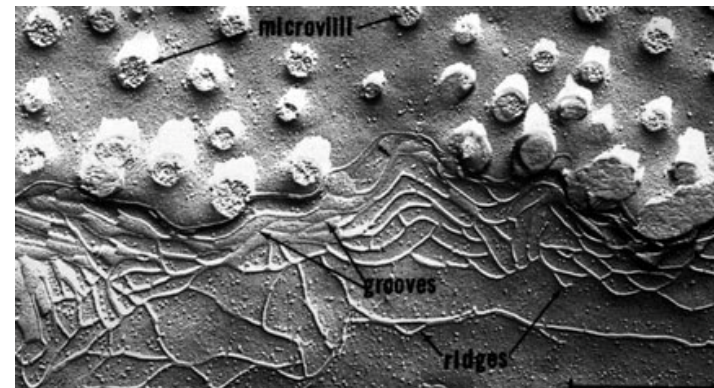
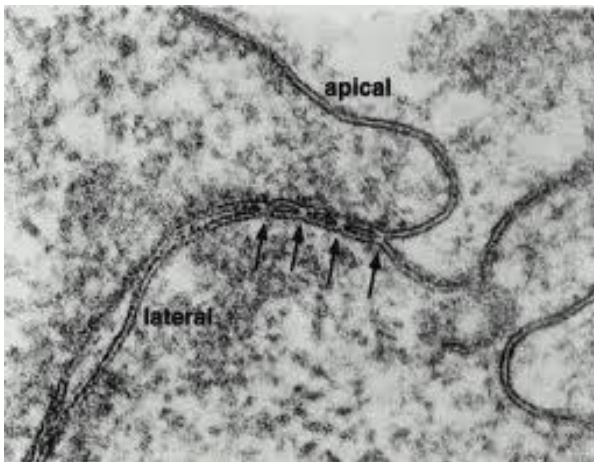
Zonula adherens

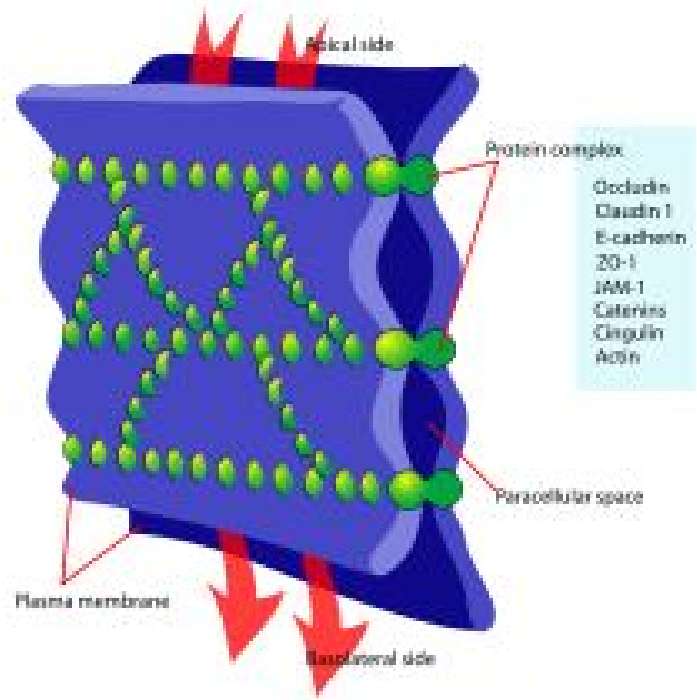
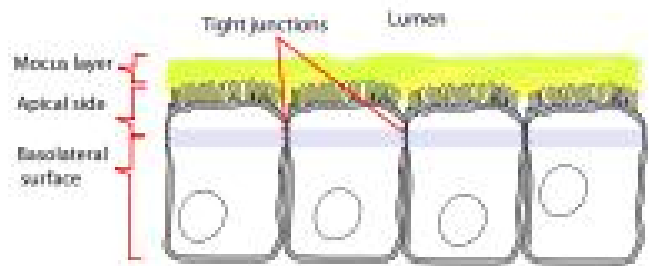
Macula adherens
(Desmosome)

Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

Στην κορυφαία περιοχή του κυττάρου. Το πρώτο (προς την κορυφή του κυττάρου) σε σειρά συστατικό του συμπλέγματος σύνδεσης. Συνδέεται με τα νημάτια ακτίνης

HM. Οι μεμβράνες γειτονικών κυττάρων σχεδόν σε επαφή-σειρά εστιακών συντήξεων γειτονικών μεμβρανών που αντιστοιχούν στην αλληλεπίδραση διαμεμβρανικών πρωτεϊνών-γραμμική διάταξη μορίων που δημιουργούν ένα δίκτυο που περικυκλώνει το κύτταρο σαν ζώνη





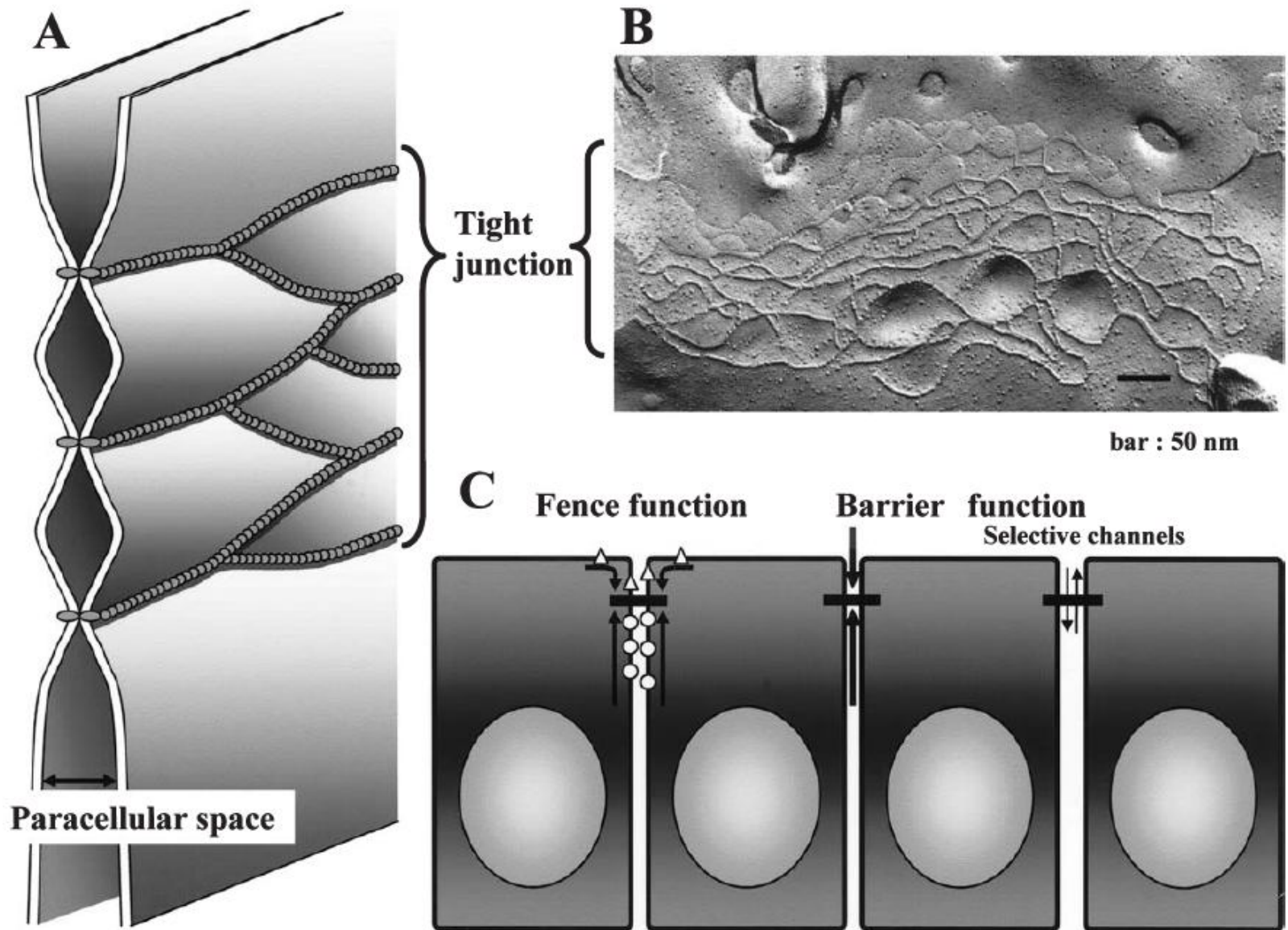


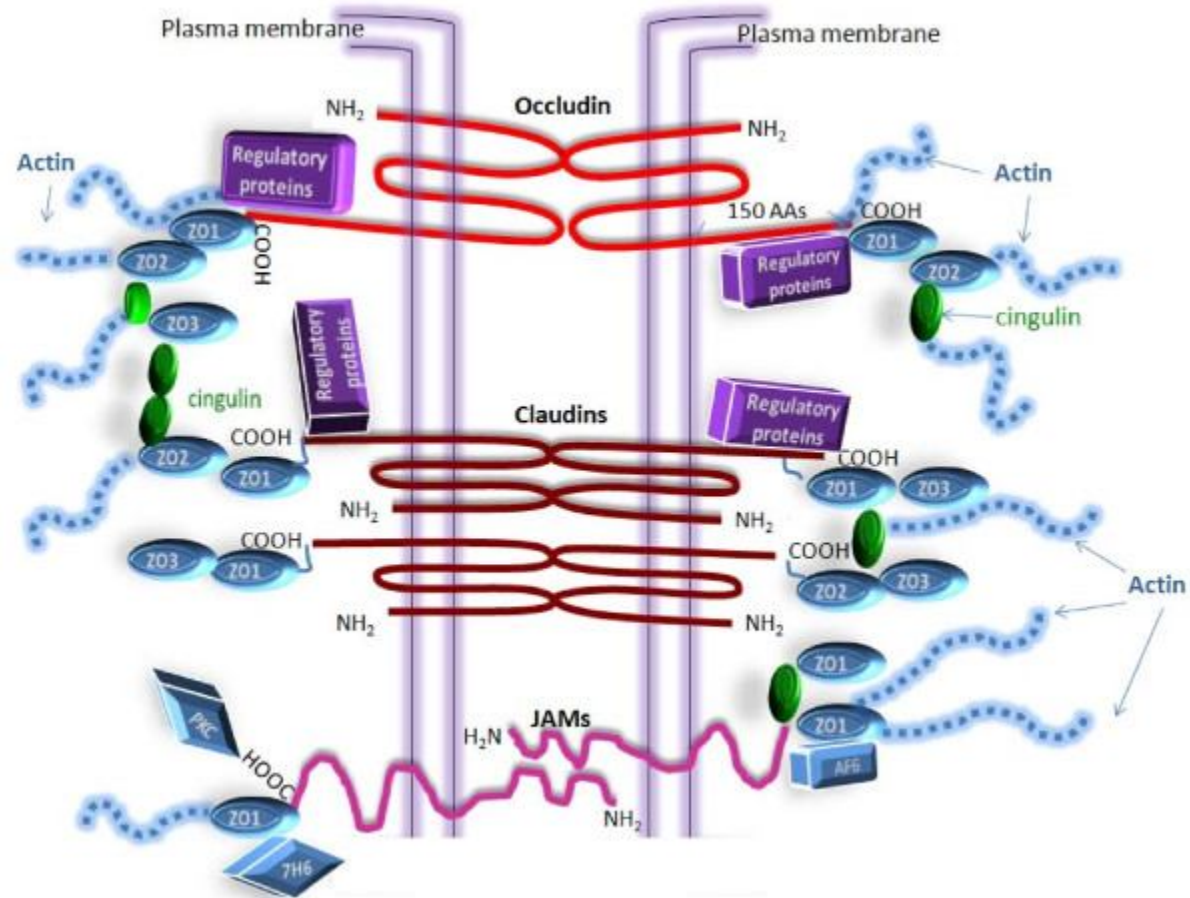
Fig. 1. Morphology and functions of tight junctions. **A** Schematic diagram of tight junction. **B** Tight junction strands on freeze-fracture replica. **C** The fence and barrier functions of tight junctions

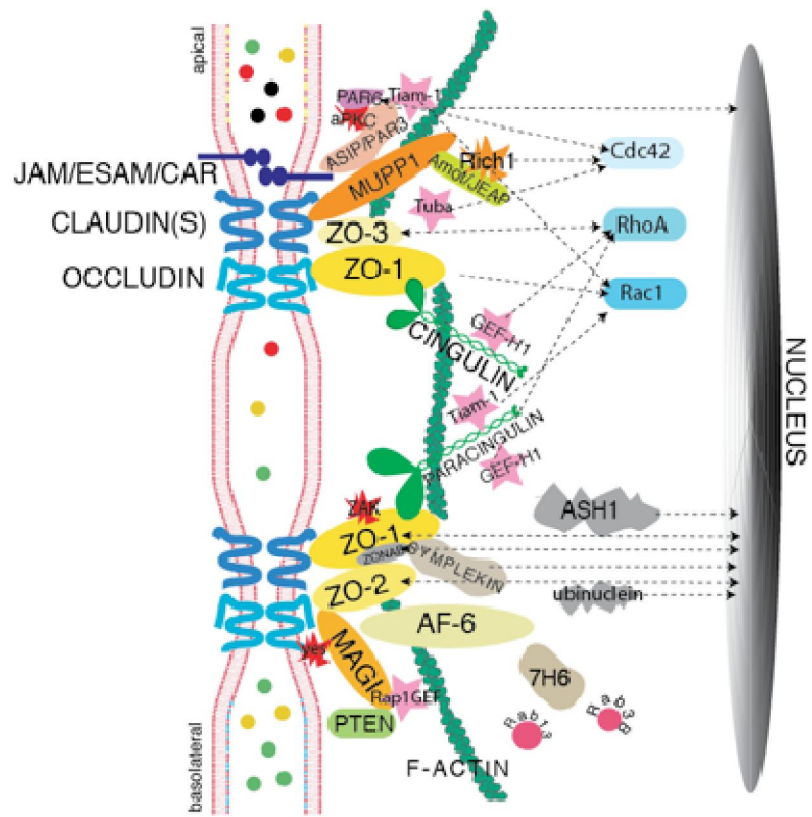
Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

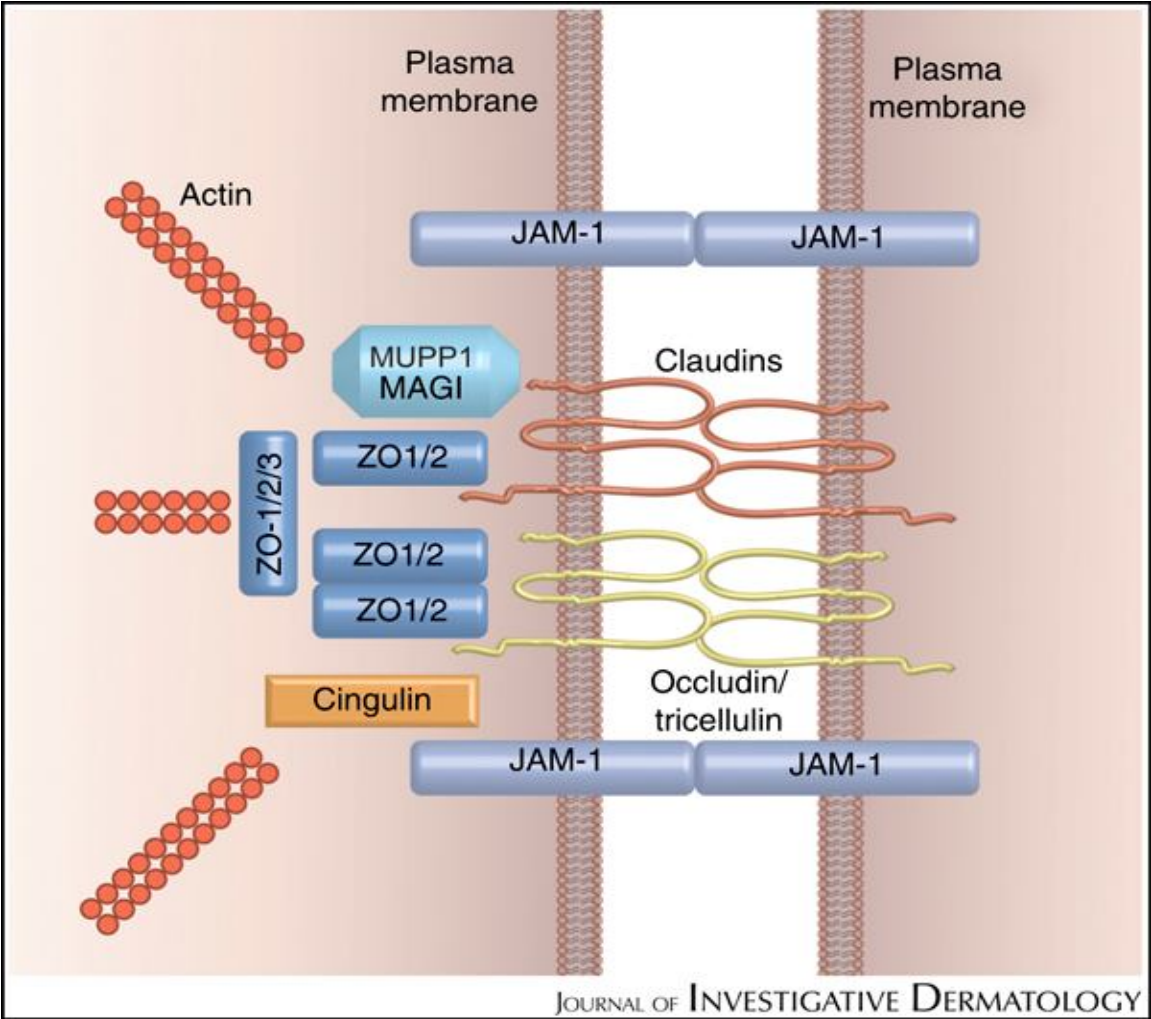
Μοριακή δομή

- **Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες:** occludin, claudins (27), JAMs,
- **Κυτταροπλασματική πλάκα:** Πρωτεΐνες με ρόλο ικριώματος, με σηματοδοτικό ρόλο, πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με κυτταροσκελετό (PDZ-proteins (ZO1-3) MAGI proteins, Cingulin, Symplekin κα)
- **Νημάτια ακτίνης**

Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)







Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

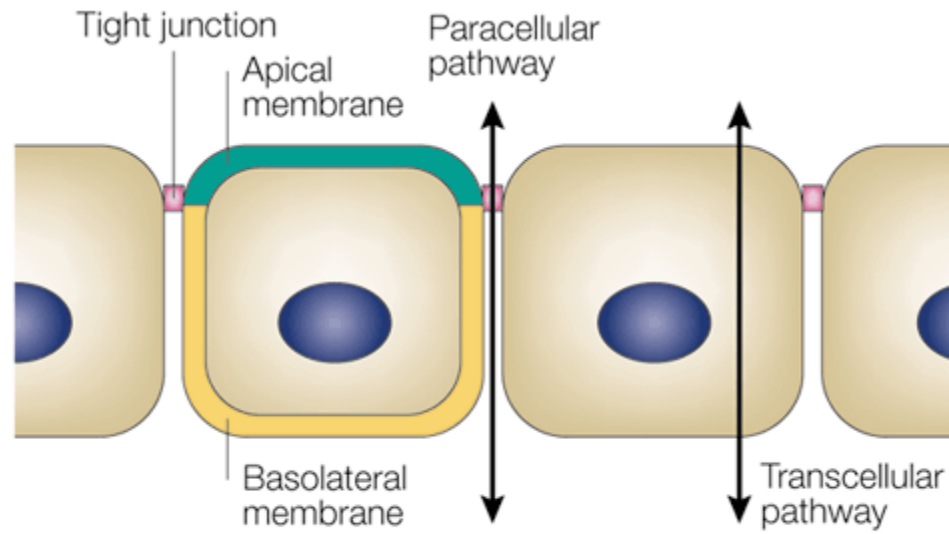
Λειτουργίες

1. Διαπερατότητα επιθηλίων και ενδοθηλίων-Λειτουργία εκλεκτικού φραγμού/φράκτη

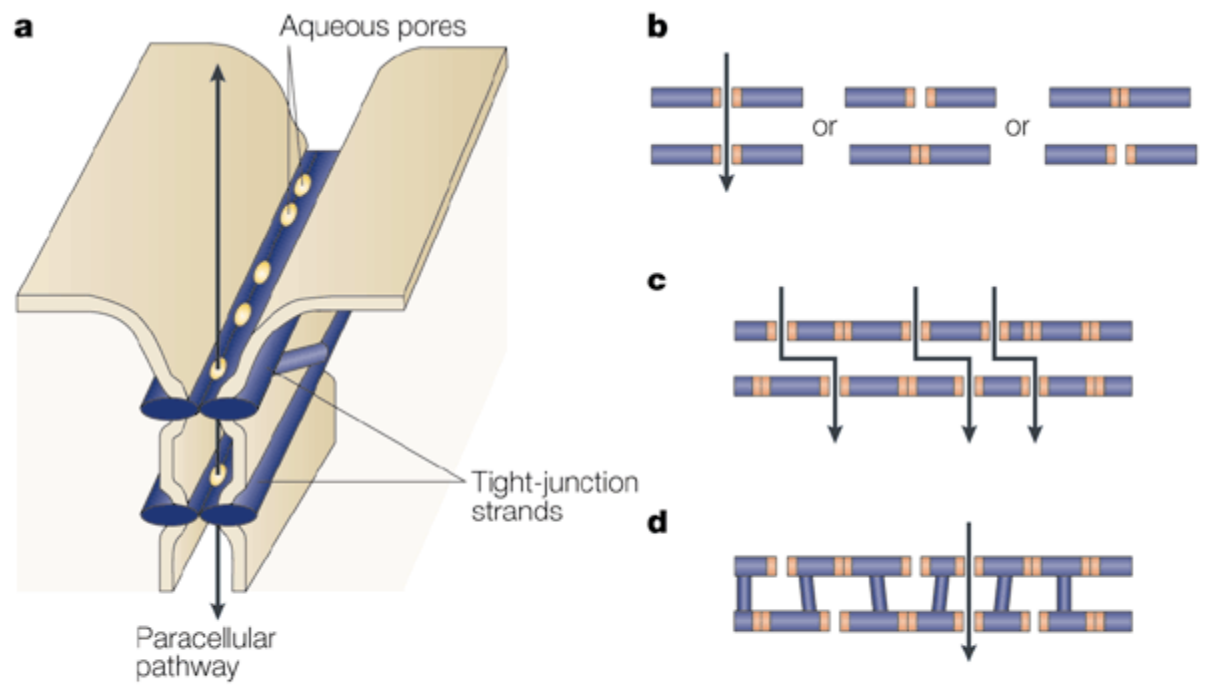
Ρυθμίζουν την μεταφορά μορίων δια της

•παρακυττάριας οδού (ρυθμίζουν την διάχυση νερού ηλεκτρολυτών και μικρών μορίων μεταξύ γειτονικών κυττάρων από τον αυλό προς τον μεσοκυττάριο χώρο και το συνδετικό ιστό και αντίστροφα)-αριθμός και πολυπλοκότητα διαμεμβρανικών πρωτεϊνών και διαύλοι νερού από claudins

•διακυττάριας οδού μεταξύ κορυφαίας και πλαγιοβασικής περιοχής κυττάρου (συντελούν στην διατήρηση της εντόπισης ενσωματωμένων στην μεμβράνη πρωτεϊνών στην κορυφαία ή πλαγιοβασική περιοχή της μεμβράνης-διατήρηση πολικότητας.



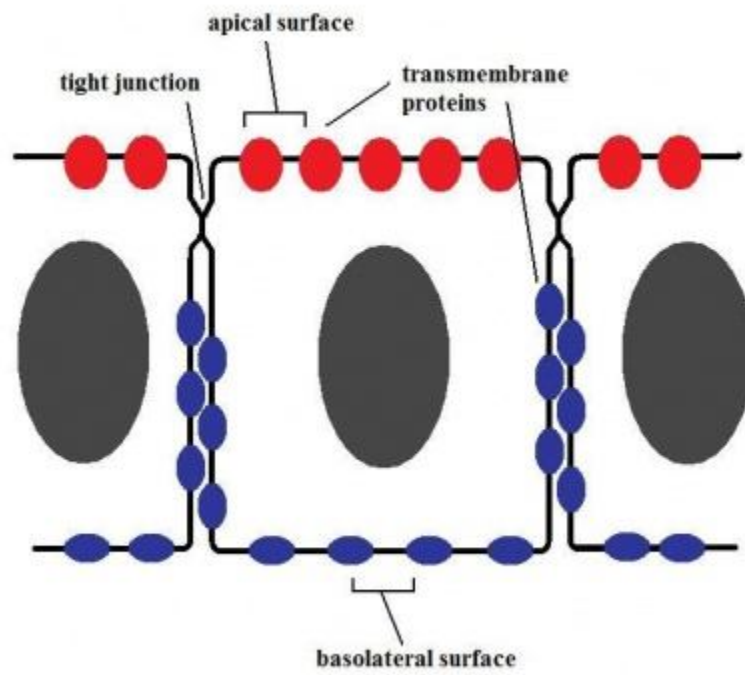
Nature Reviews | **Molecular Cell Biology**



Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

Λειτουργίες

1. Διαπερατότητα επιθηλίων και ενδοθηλίων-Λειτουργία εκλεκτικού φραγμού/φράκτη
2. Δημιουργία-διατήρηση πολικότητας των επιθηλιακών κυττάρων (λειτουργία φράχτη). Διατήρηση εξειδίκευσης των διαφορετικών περιοχών της μεμβράνης
3. Σηματοδότηση. Ρυθμίζουν κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση



Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

Λειτουργίες

Σημαντικό ρόλο σε

- ενδοθηλιακούς φραγμούς πχ αίματο-εγκεφαλικός φραγμός
 - επιθήλιο του ΓΕΣ (εντερική απορρόφηση, φραγμός στην είσοδο παθογόνων και βλαπτικών περιβαλλοντικών παραγόντων)
 - επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων (νεφρική σωληναριακή επαναρόφηση-απέκκριση-ομοιόσταση υγρού και ηλεκτρολυτών)
 - επιθήλιο αναπνευστικού (περιορίζουν την είσοδο παθογόνων)
- κα

Table 2. Human diseases relevant to tight-junction functions

- I. Disturbance of the fence function (maintenance of cell polarity):
 - Cancer cells¹⁰⁷⁻¹⁰⁹
 - Oncogenic papillomavirus infection¹¹⁰⁻¹¹²
 - II. Disturbance of the barrier function (regulation of paracellular pathway):
 - 1. Vascular system:
 - Edema
 - Endotoxemia
 - Cytokemia⁷⁸
 - Diabetic retinopathy^{138,140}
 - Multiple sclerosis⁶
 - Blood-borne metastasis^{143,157}
 - 2. Gastrointestinal tract¹⁵⁸:
 - Bacterial gastritis^{127,128}
 - Pseudomembranous colitis¹²¹
 - Crohn's disease^{136,137}
 - Ulcerative colitis¹³⁵⁻¹³⁷
 - Celiac disease⁹⁵
 - Collagenous colitis¹⁵⁹
 - 3. Liver:
 - Jaundice^{160,161}
 - Primary biliary cirrhosis¹³²
 - Primary sclerosing cholangitis¹³²
 - 4. Respiratory tract:
 - Asthma¹²⁰
 - Adult (or acute) respiratory distress syndrome (ARDS)¹⁶²
 - 5. Viral infections:
 - Reovirus,⁵¹ adenovirus,¹⁸ coxsackievirus,¹⁸ rotavirus,¹²⁶ HIV⁶
 - 6. Hereditary diseases:
 - Hypomagnesemia⁸
 - Deafness¹⁶³
 - Cystic fibrosis¹⁶⁴
 - 7. Miscellaneous:
 - Ovarian hyperstimulation syndrome¹⁶⁵
-

Αποφρακτικές ζώνες και παθογόνοι μικροοργανισμοί

-**Ακάρεα σκόνης** (περιττώματα παρασίτου περιέχουν πρωτεάσες που στοχεύουν occludin και ZO-1)-διαταραχή φραγμού επιδερμίδας και αναπνευστικού επιθηλίου-εύκολη είσοδος αλλεργιογόνων-εξάνθημα, άσθμα

-**Clostridium perfringens** -τροφική δηλητηρίαση (διαρροϊκό σύνδρομο) εντεροτοξίνη δεσμεύεται σε claudin 4 διαταραχή φραγμού εντερικού επιθηλίου-αυξημένη μεταφορά νερού και ιόντων δια της παρακυττάριας οδού στον αυλό του εντέρου

-**Vibrio cholerae** ZOT καταστρέφει occludin

-**Helicobacter pylori** Η πρωτεΐνη του CagA αλληλεπιδρά με ZO-1 και JAM1 με αποτέλεσμα την διαταραχή του φραγμού του γαστρικού βλεννογόνου-γαστρίτιδα-γαστρικό έλκος

Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

Αποφρακτικές ζώνες και παθογόνοι μικροοργανισμοί

- Ιός ηπατίτιδας C (HCV):** Claudin 1 συν-υποδοχέας του HCV – διευκολύνει την είσοδο του ιού στα ηπατοκύτταρα
- Reovirus** (νεογνική εντερίτιδα) αλληλεπιδρά με JAM ενδοκυττάρωση ιού και ενεργοποίηση σηματοδότησης που οδηγεί σε απόπτωση
- Ογκογόνοι ιοί** (αδενοιοί και ιοί θηλωμάτων-ογκοπρωτείνες τους δεσμεύονται και καταστρέφουν ZO-2 που έχει ογκοκατασταλτική δράση

Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

Αποφρακτικές ζώνες και γενετικές ασθένειες

- Neonatal ichthyosis and sclerosing cholangitis** (CLDN1-claudin 1)-
ichthyosis, hypotrichosis, alopecia and sclerosing cholangitis
- Οικογενής υπομαγνησισαιμία-FHHNC** (CLDN16) Υπομαγνησισαιμία
υπερασβεστιουρία και νεφρολιθίαση-αυτοσωμική υπολειπόμενη
νόσος-Μειωμένη παρακυττάρια επαναρρόφηση Mg και Ca στο
παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle
- Οικογενής υπομαγνησισαιμία- FHHNC** (CLDN19) Υπομαγνησισαιμία
υπερασβεστιουρία, νεφρολιθίαση και οφθαλμικές διαταραχές-
αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος
- Οικογενής κώφωση** (CLDN14). Αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος
- Φυλοσύνδετο σύνδρομο Nance-Horan**. Αναπτυξιακές διαταραχές
και συγγενής καταρράκτης (πρωτεΐνη Nance-Horan συνεντοπίζεται
με ZO-1 στις αποφρακτικές ζώνες)

Συνδέσεις πρόσδεσης-αγκυροβολίας (Anchoring junctions)

1. Ζώνες πρόσφυσης (zonula adherens) (νημάτια ακτίνης)
2. Δεσμοσώματα (macula adherens) (ενδιάμεσα νημάτια)

- Συνδέουν τα κύτταρα μεταξύ τους (τον κυτταροσκελετό του ενός κυττάρου με τον κυτταροσκελετό του άλλου). **Διατήρηση ακεραιότητας του επιθηλίου**

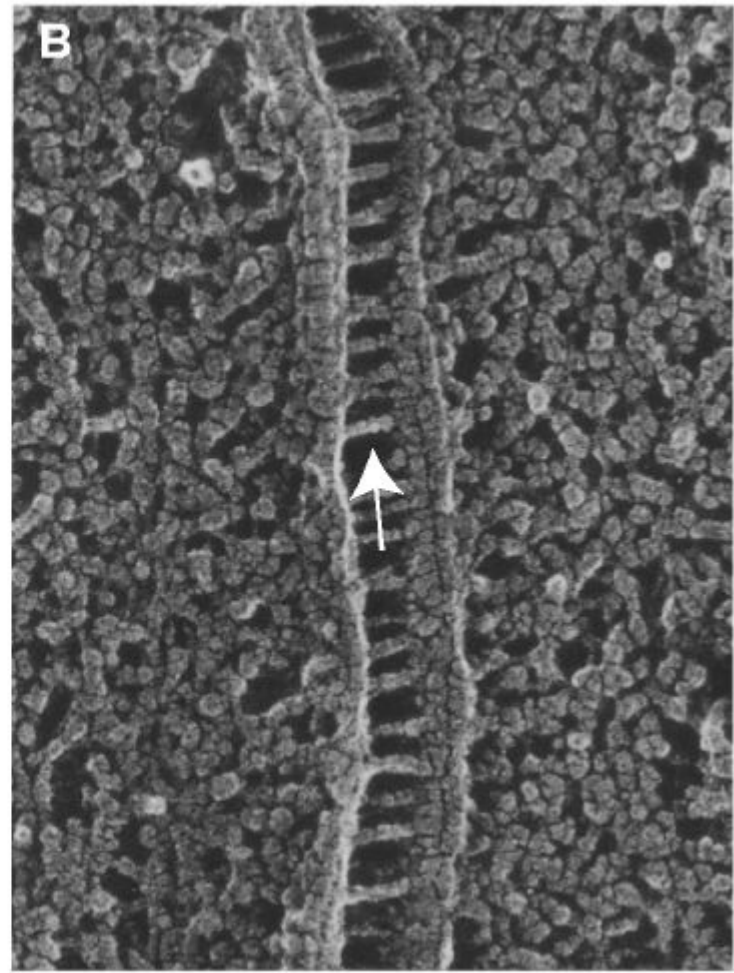
- **Αντίσταση σε μηχανικές δυνάμεις** (επιδερμίδα, στοματικός βλεννογόνος, επιθήλιο οισοφάγου, επιθήλιο κόλπου, καρδιομυοκύτταρα). Σημαντικός ρόλος στην επιδερμίδα και στην καρδιά (πχ παθήσεις δεσμοσωμάτων)

- **Σηματοδοτικό ρόλο-** κυτταρική αναγνώριση, **μορφογένεση**, πολλαπλασιασμός και **διαφοροποίηση**

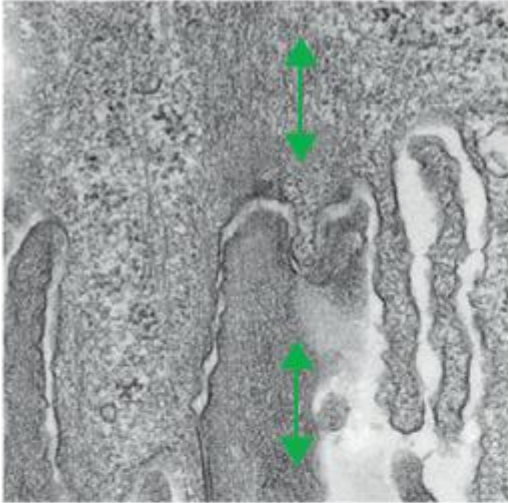
Ζώνες Πρόσφυσης (Adherens Junctions)

Περιβάλλει το κύτταρο σαν ζώνη. Η απόσταση μεταξύ γειτονικών μεμβρανών 10-20 nm και καταλαμβάνεται από μόρια ραβδοειδή.

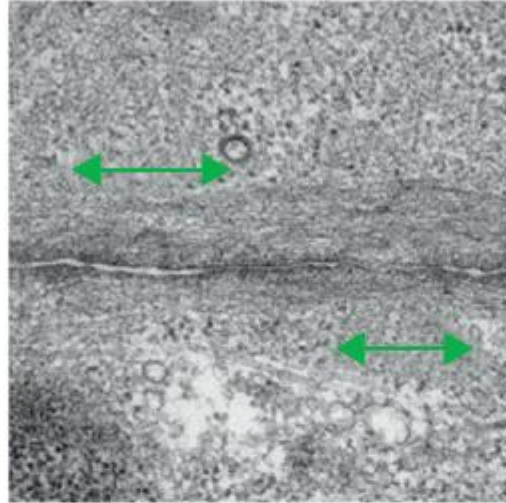
Η μορφολογία διαφέρει ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων (actin-belt in epithelial cells, punctuate-Fascia adherens in cardiomyocytes-spotty AJ in fibroblasts)



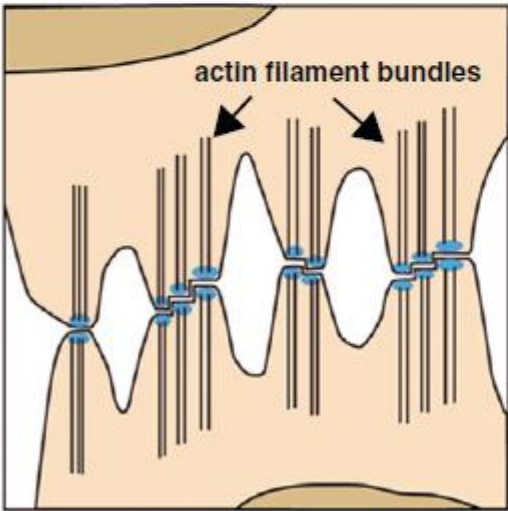
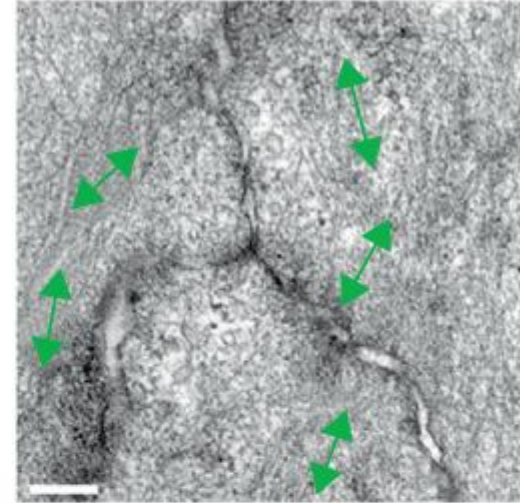
(a)



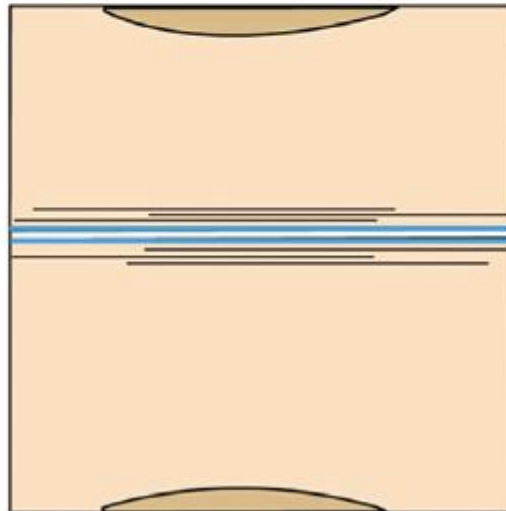
(b)



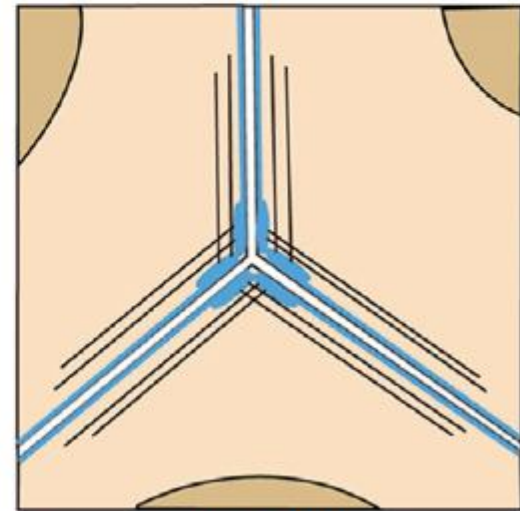
(c)



(d) Punctum adherens (PA)



(e) Zonula adherens (ZA)

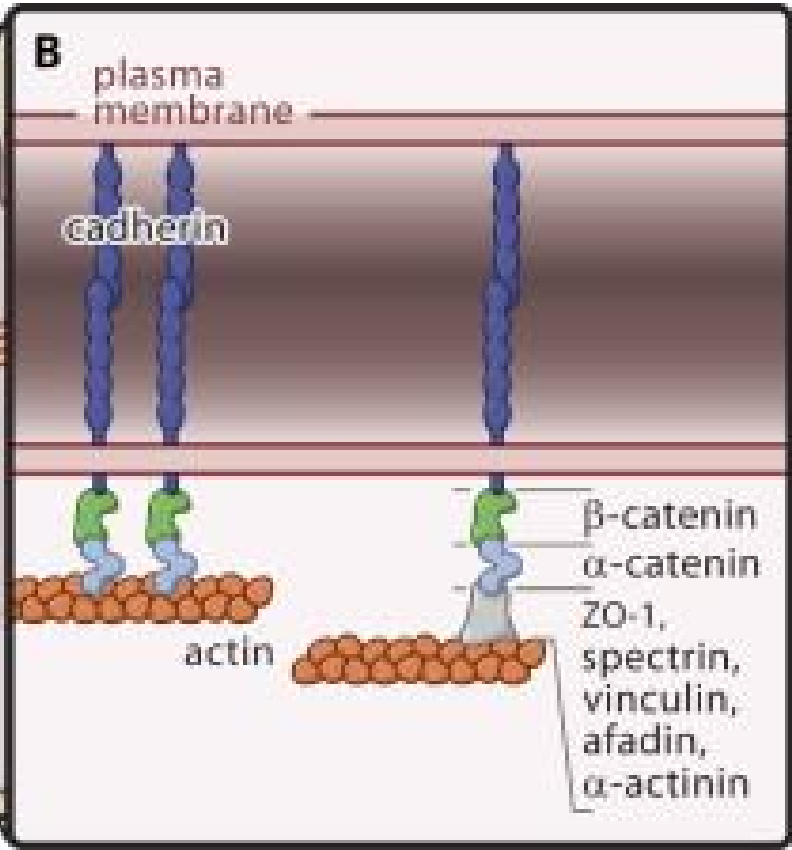
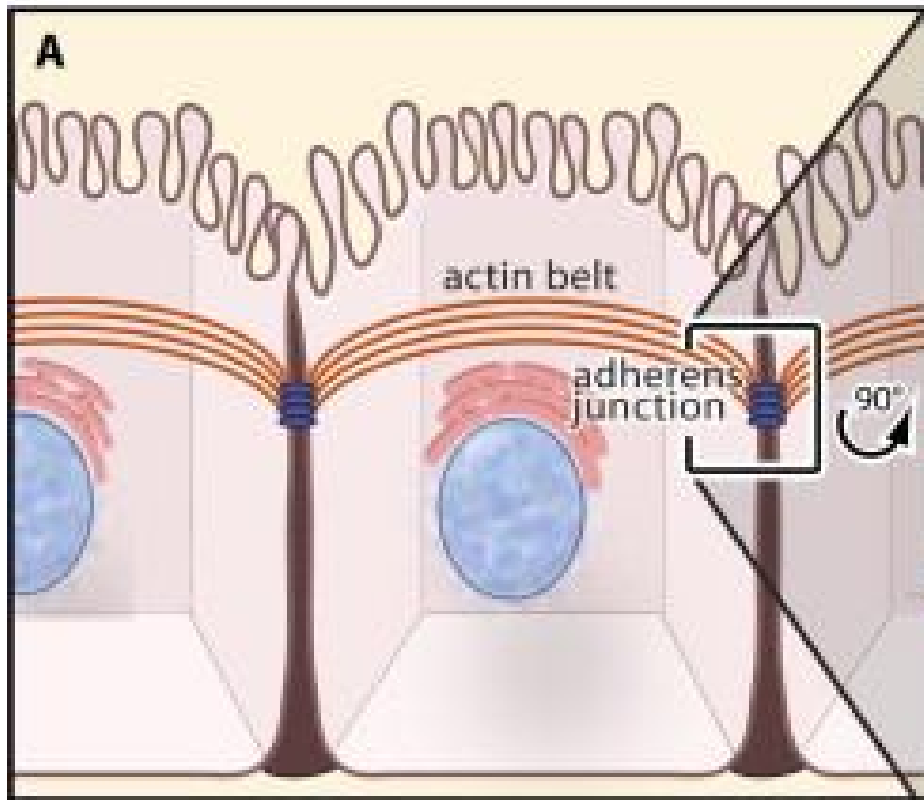


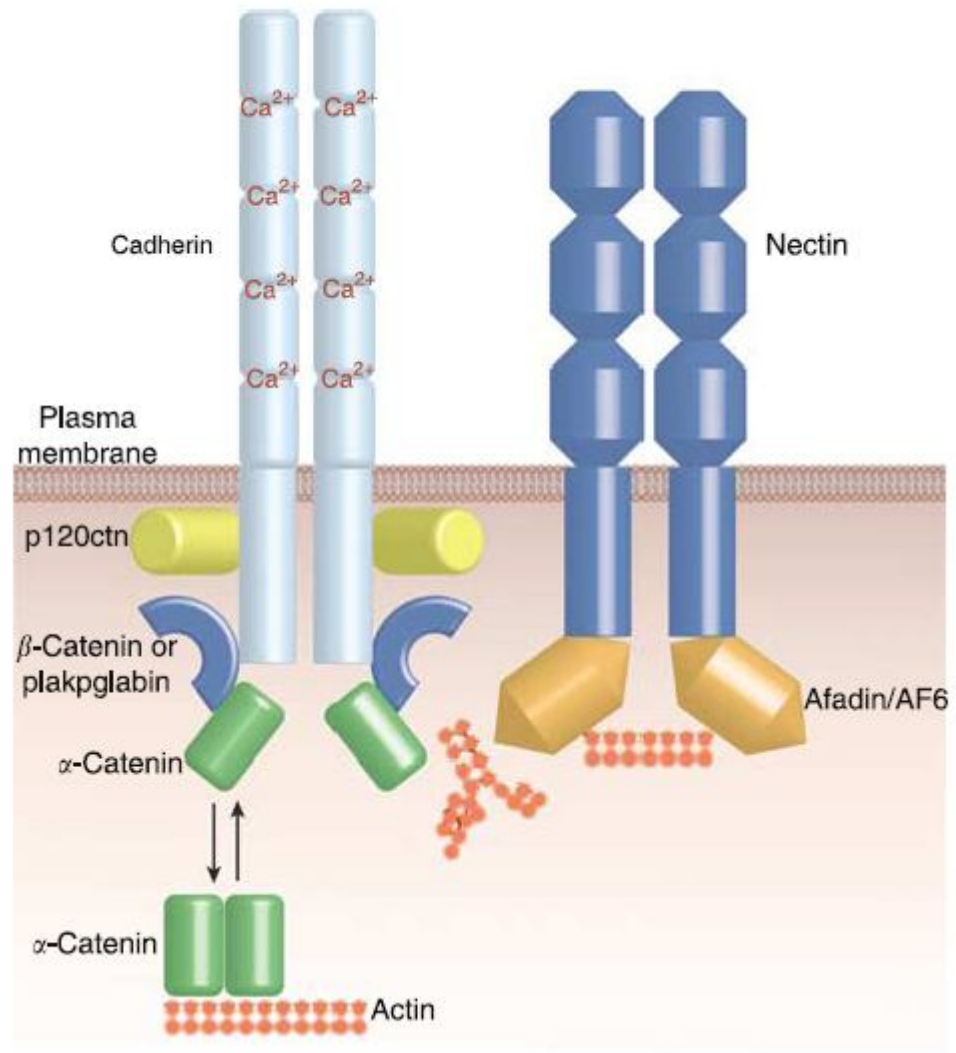
(f) Tricellular AJ (Vertex)

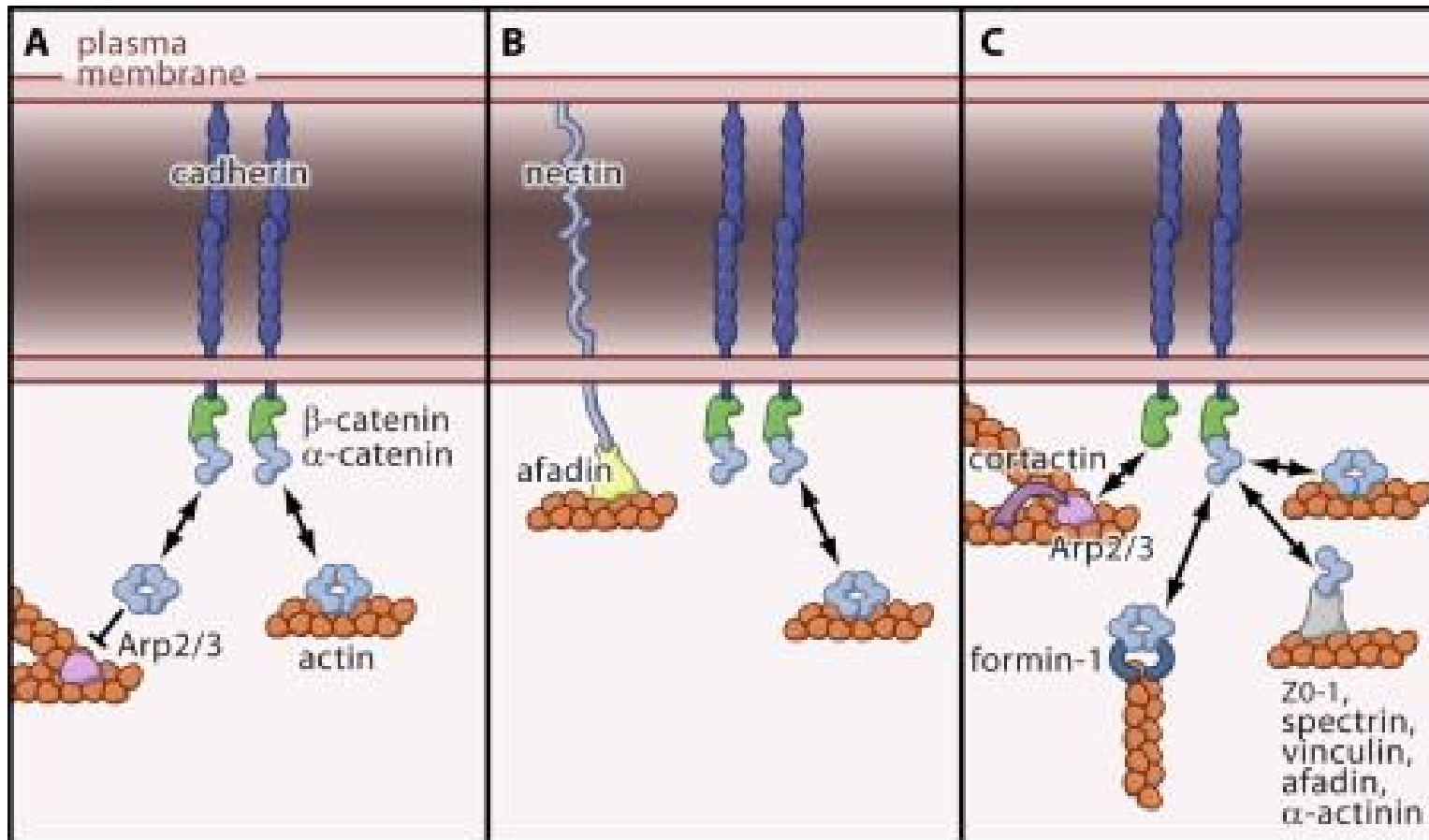
Ζώνες Πρόσφυσης (Adherens Junctions)

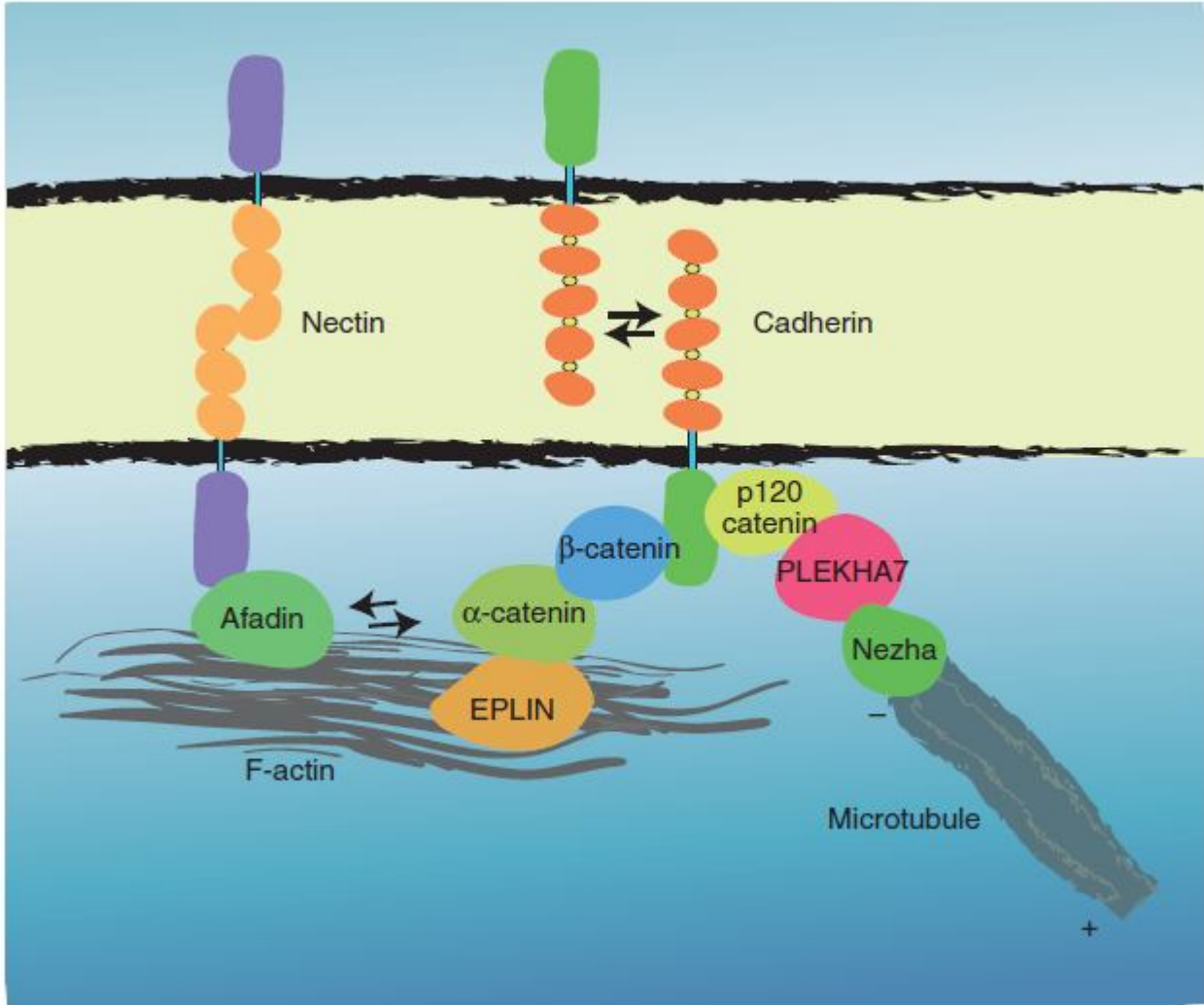
Μοριακή δομή:

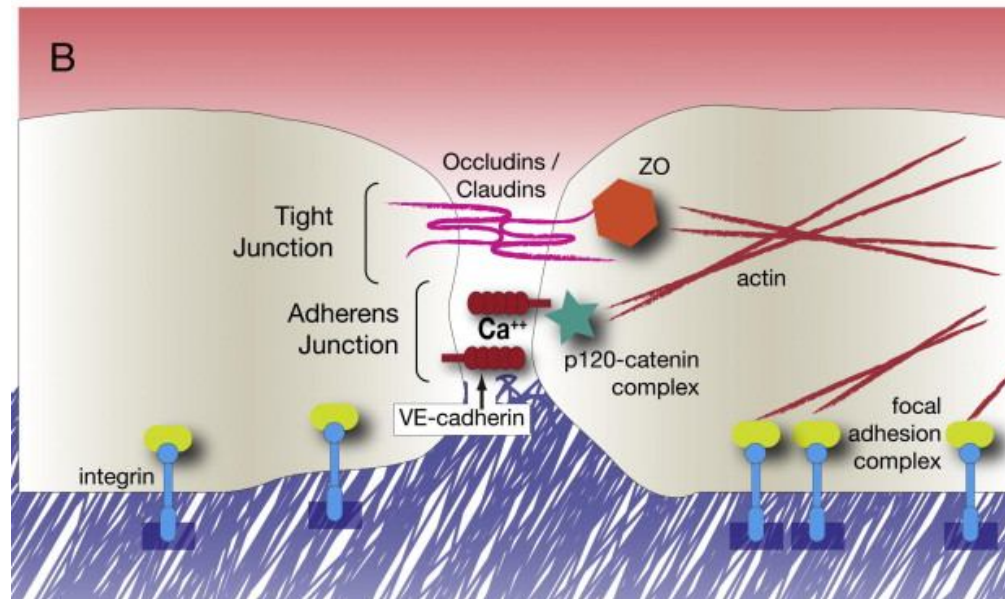
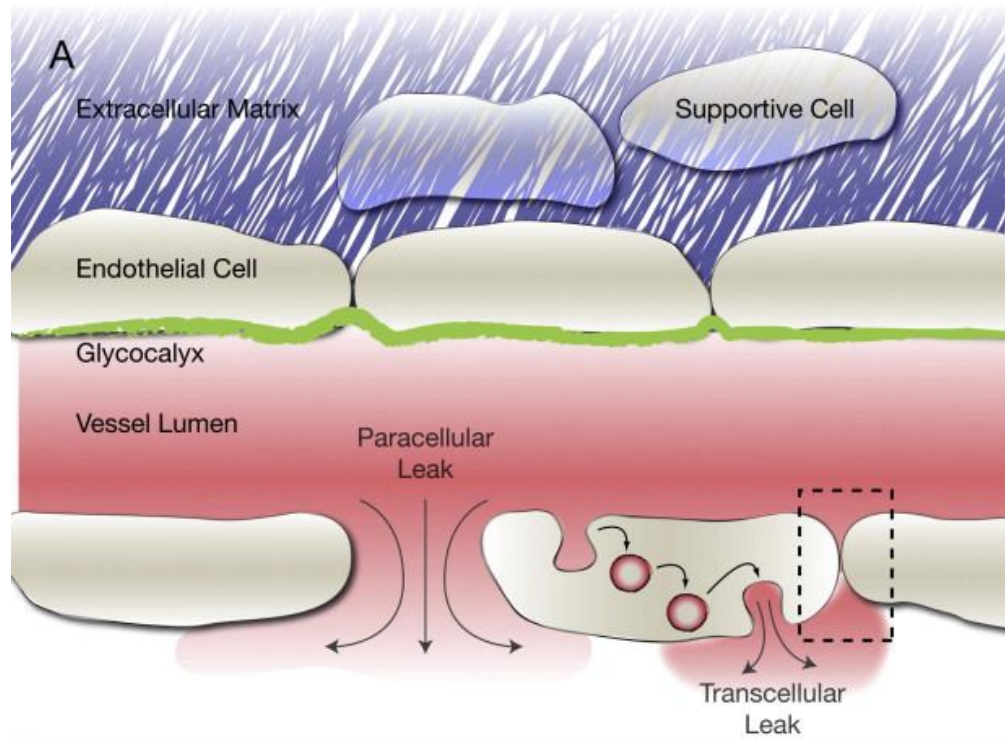
- Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες: κλασσικές κατχερίνες** (20 μέλη-E-κατχερίνη, N-κατχερίνη P-Κατχερίνη κα). Τα εξωκυττάρια τμήματα κατχερινών (φέρουν επαναλήψεις κατχερίνης ή EC domains- επαναλαμβανόμενες περιοχές που δεσμεύουν ασβέστιο) γειτονικών μεμβρανών αλληλεπιδρούν ομοφυλικά-εξαρτώμενη αλληλεπίδραση από Ca^{2+} . Η E-κατχερίνη η κύρια κατχερίνη των επιθηλιακών κυττάρων. VE-κατχερίνη στα ενδοθηλιακά. N-κατχερίνη σε δομές ανάλογες AJ στα μεσεγχυματικά κύτταρα
- Κατενίνες.** Το κυτταροπλασματικό τμήμα των κατχερινών αλληλεπιδρά με β-κατενίνη ή γ-κατενίνη (plackoglobin) και P120ctn. Η β-κατενίνη αλληλεπιδρά με α-κατενίνη
- Κυτταροσκελετός ακτίνης.** Το σύμπλεγμα κατχερίνης-κατενίνης συνδέεται με νημάτια ακτίνης μέσω α-κατενίνης και πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με την ακτίνη όπως EPLIN, vinculin





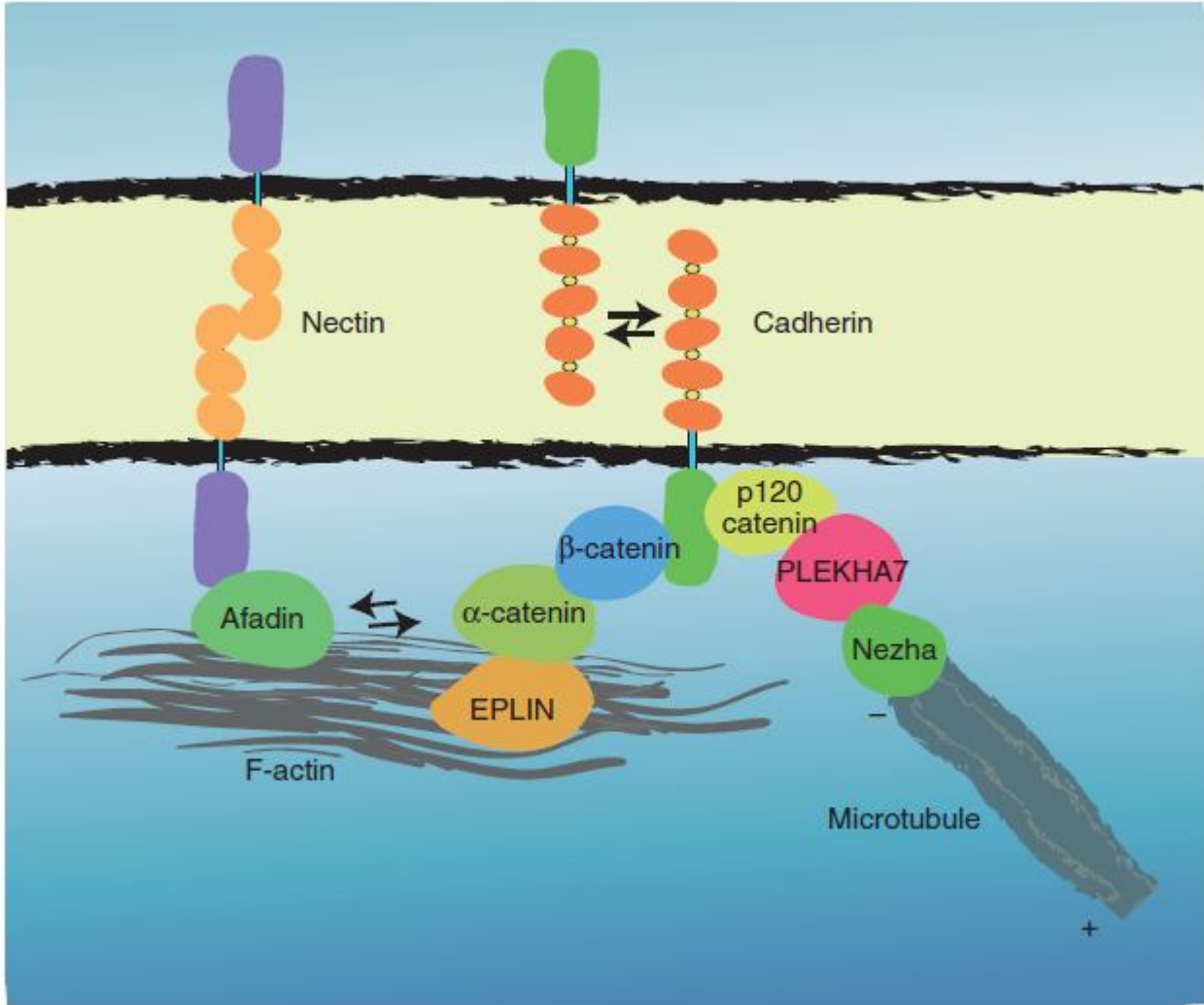






Ζώνες Πρόσφυσης (Adherens Junctions)

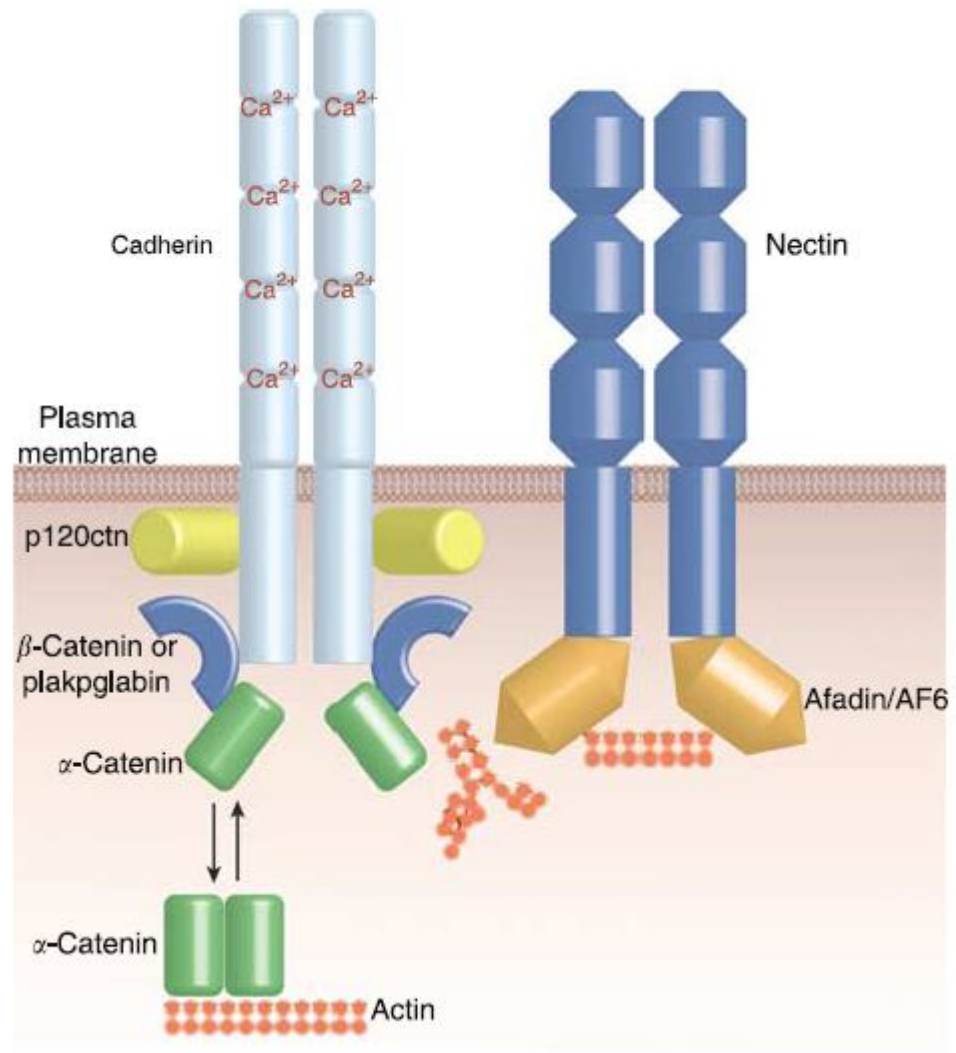
- Οι Ζώνες Πρόσφυσης αλληλεπιδρούν και με μικροσωληνίσκους.
Η αλληλεπίδραση αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία
και διατήρηση των ζωνών πρόσφυσης.**
- Πιθανός οι ζώνες πρόσφυσης ελέγχουν μονοπάτια
ενδοκυττάριας μεταφοράς**



Ζώνες Πρόσφυσης (Adherens Junctions)

Το σύμπλεγμα **nectin-afadin/AF6** συνεντοπίζεται με σύμπλεγμα κατχερίνης-κατενίνης στις ζώνες πρόσφυσης.

- Η afadin/AF6 αλληλεπιδρά με α-κατενίνη και κυτταροσκελετό ακτίνης.
- Nectins (4 μέλη). Μόρια προσκόλλησης που ανήκουν στην οικογένεια των μορίων Immunoglobulin-like με δυνατότητα ομοφυλικής και ετεροφυλικής αλληλεπίδρασης.
- Το σύμπλεγμα nectin-afadin/AF6 παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία των ζωνών πρόσφυσης στα σημεία σύνδεσης των επιθηλιακών κυττάρων



Γενετικές νόσοι και ζώνες πρόσφυσης

P-κατχερίνη. Μεταλλάξεις της προκαλούν δύο αυτοσωμικά υπολειπόμενα νοσήματα

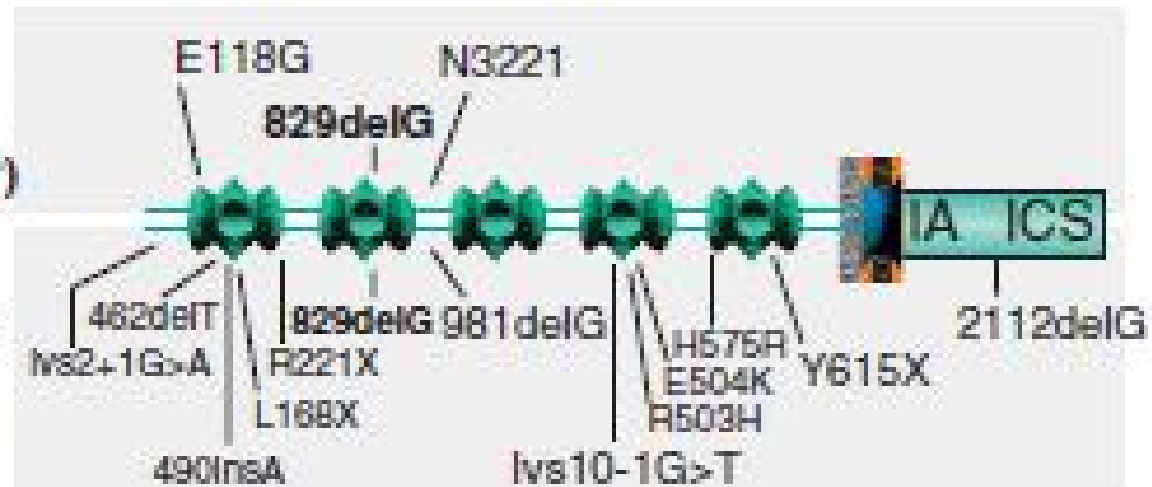
1. Υποτρίχωση και νεανική δυστροφία της ωχράς κηλίδας (hypotrichosis with juvenile macular dystrophy-HJMD syndrome; OMIM 601553). Αραιά κοντά μαλλιά και προοδευτική εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς που οδηγεί σε απώλεια όρασης την 1-3^η δεκαετία ζωής (Sprecher et al. 2001).

2. Ectodermal dysplasia, ectrodactyly, and macular dystrophy (EEM syndrome; OMIM 225280). Επιπλέον υποοδοντία και ανωμαλίες των άκρων (δίκηνη δαγκάνας αστακού) (Kjaer et al. 2005; Shimomura et al. 2008).

HJMD και EEM syndrome (Ectodermal dysplasia, ectrodactyly, and macular dystrophy)

B P-cadherin
EEM syndrome
(hair, retina, HSFP)

HJMD syndrome
(hair, retina)



D

C HJMD and EEM syndromes



D SPPK syndrome





C

Γενετικές νόσοι και ζώνες πρόσφυσης

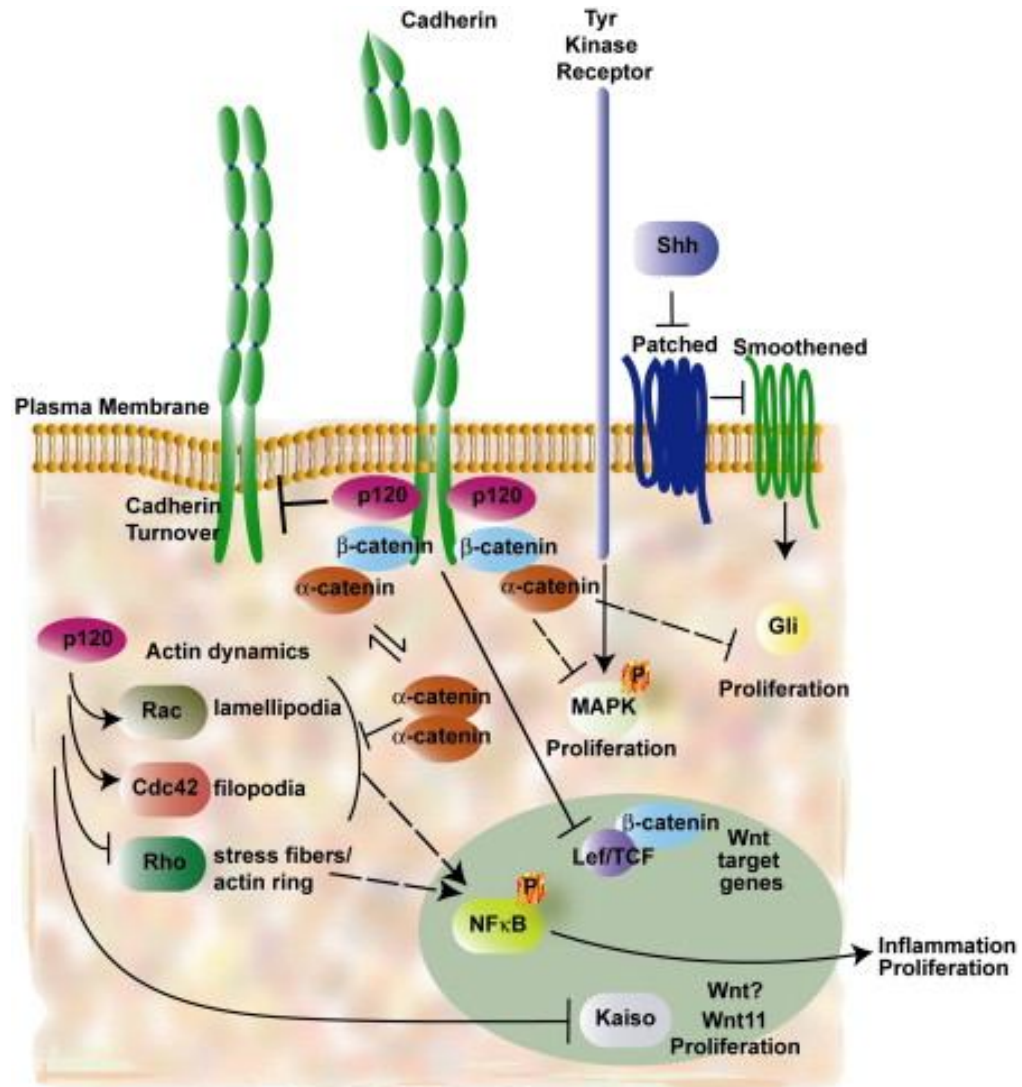
-Τροποποιημένες ζώνες πρόσφυσης και στους **νευρώνες** στις θέσεις των **συνάψεων**. Σημαντικό ρόλο στην δημιουργία – πλαστικότητα των συνάψεων. Διαταραχές των κατχερινών αποτελούν πιθανά αίτια διαταραχών νοημοσύνης.

-Διαμετάθεση t(11;16) που αφορά στην **M-cadherin** (OMIM 114019) και στο μόριο προσκόλλησης KIRREL3, Kin of irregular chiasm-like 3 (member of the immunoglobulin superfamily; OMIM 607761) και διαταράσσει τις εξαρτώμενες από την M-κατχερίνη συνδέσεις (πιο ισχυρή έκφραση στους μυς και παρεγκεφαλίδα) υπεύθυνη για **βαριά διανοητική καθυστέρηση** (Bhalla et al. 2008).

-Διαταραχές μορίων προσκόλλησης όπως neuroligins και neurexins έχουν συσχετιστεί με **αυτισμό**

- Μεταλλάξεις στο γονίδιο της protocadherin 19 (που εκφράζεται κατεξοχήν στο ΝΣ) προκαλούν ένα φυλοσύνδετο σύνδρομο επιληψίας και διανοητικής καθυστέρησης στα θήλεα (X chromosome-linked epilepsy and mental retardation limited to females (EFMR))
- Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της protocadherin 12 έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και ανωμαλίες στην ανάπτυξη του ΝΣ
- Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της protocadherin 11 έχουν συσχετισθεί με Ν.Αlzheimer.

Ζώνες πρόσφυσης και σηματοδότηση-ρόλος στην εμβρυική ανάπτυξη και στην καρκινογένεση



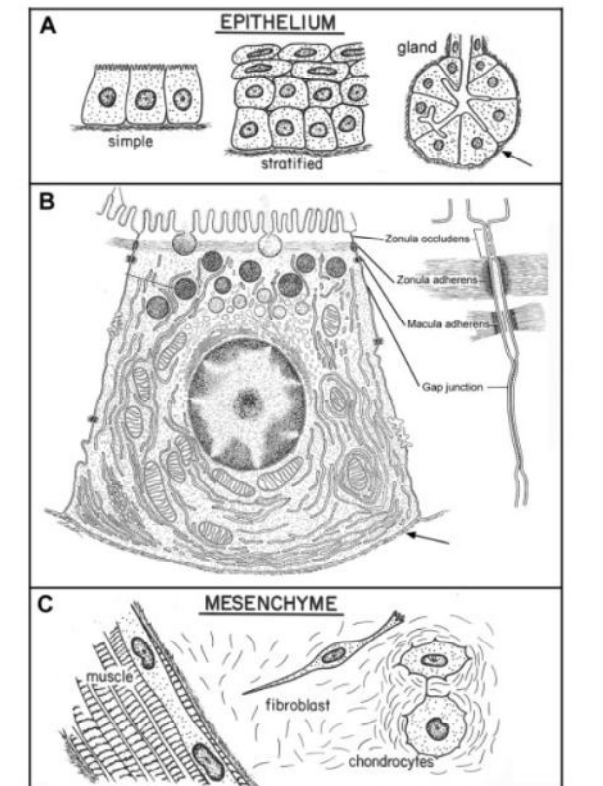
E-κατχερίνη

- Σημαντική για την δημιουργία και διατήρηση της πολικότητας-φαινοτύπου των επιθηλιακών κυττάρων
- Απώλεια της E-κατχερίνης από τις ζώνες πρόσφυσης-απώλεια των κυτταρικών συνδέσεων.
- Επιθηλιομεσεγχυματική Μετάβαση.
- Εμβρυϊκή ανάπτυξη
- Καρκίνος (Δυσμενής προγνωστικός παράγοντας σε πολλούς τύπους καρκίνου- Μεταλλάξεις προδιαθέτουν σε Λοβιακό καρκίνωμα μαστού, Γαστρικό καρκίνωμα διαχύτου τύπου, καρκίνωμα προστάτη

-

Επιθηλιομεσεγχυματική μετάβαση (EMT)-σημαντικό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη και στον καρκίνο

Δύο τύποι κυττάρου στο έμβρυο επιθηλιακό και μεσεγχυματικό –EMT και MET



Ορισμός μεσεγχυματικού κυττάρου

- a) front-end polarity**
- b) Elongate morphology**
- c) Filopodia**
- d) Invasive capacity**

First international Conference on EMT (Australia, 2003)

Επιθηλιακό-Μεσεγχυματικό κύτταρο

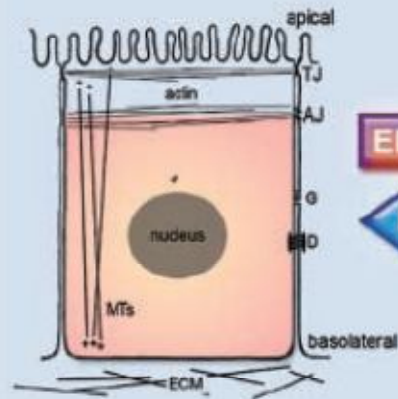
Επιθηλιακό

- Κυβοειδές, κυλινδρικό, πλακώδες
- Κορυφαία-βασική πολικότητα
- Ισχυρή συνοχή
- Κυτταρικές συνδέσεις (ζώνες πρόσφυσης, στενές συνάψεις, δεσμοσώματα)
- Όχι κινητικότητα μετανάστευση, διήθηση
- E-cadherin, cytokeratins

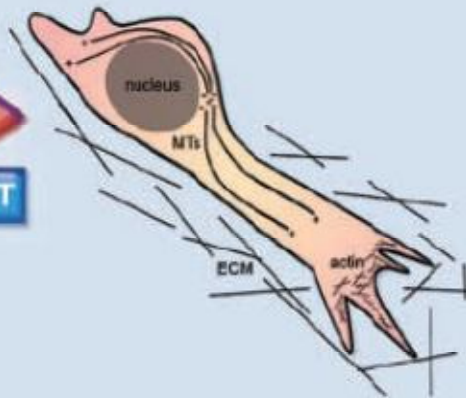
Μεσεγχυματικό

- Ατρακτόμορφο με προσεκβολές της μεμβράνης (lamellipodia, filopodia)
- Προσθιο-οπίσθια πολικότητα
- Όχι συνοχή
- Χασματοσυνδέσεις, συνδέσεις με την εξωκυττάρια ουσία
- Αυξημένη κινητικότητα, μετανάστευση-διήθηση
- Αυξημένη ικανότητα σύνθεσης εξωκυττάριας ουσίας (κολλαγόνο, ινονεκτίνη)
- Vimentin, N-cadherin, α -SMA, MMPs, Snail Slug

Well-Differentiated Epithelial Morphology



Invasive Mesenchymal Morphology



Apical/Basolateral Polarity

MORPHOLOGY

Leading/Trailing Edge Asymmetry

Cell Adhesion and Contact Inhibition

PHYSICAL CHARACTERISTICS

Cell Motility and Invasiveness

Adherens (AJ), Tight (TJ), Gap (G) and Desmosomes (D)

INTERCELLULAR JUNCTIONS

Focal Adhesions and Transient Gap Junctions

E-Cadherin
Cytokeratins

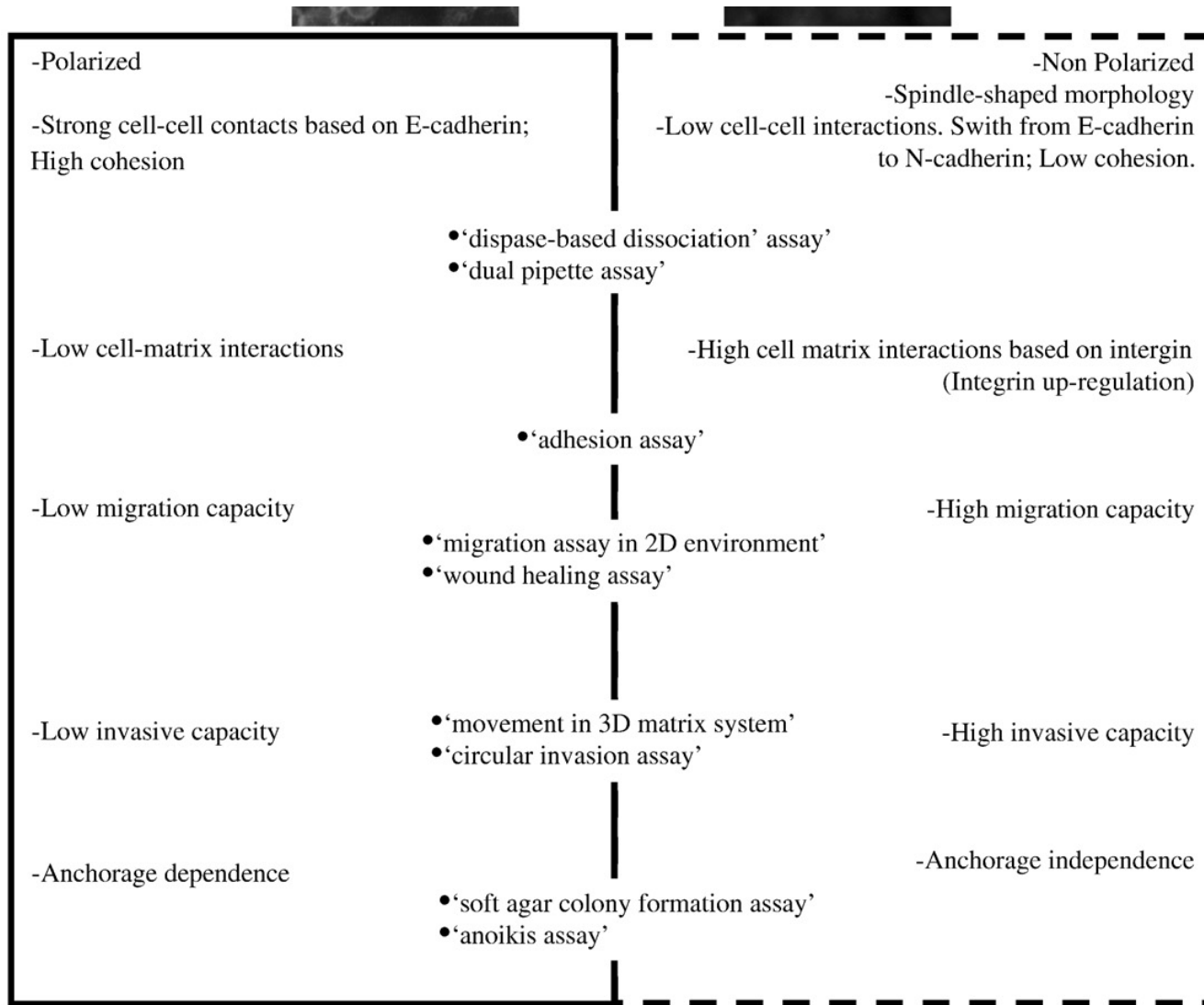
MOLECULAR MARKERS

N-cadherin, Vimentin,
SMA and MMPs

Longitudinal Microtubules (MTs)
Circumferential Actin

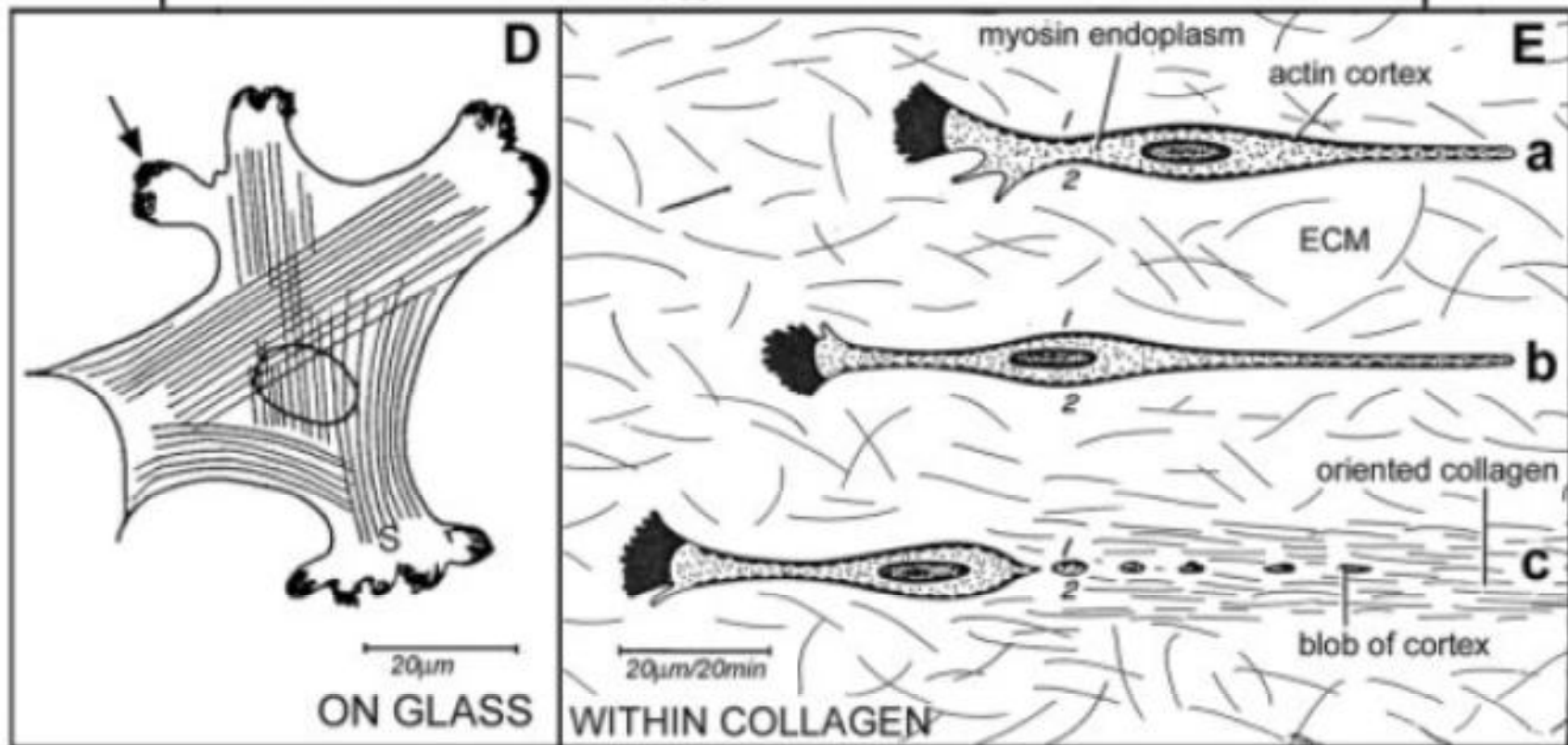
CYTOSKELETAL ORGANIZATION

Astral Microtubules (MT)
Filopodial Stress Fibers



Δεν υπάρχουν απόλυτα ειδικοί μοριακοί δείκτες του μεσεγχυματικού κυττάρου (πχ βιμεντίνη εκφράζεται και σε επιθηλιακά κύτταρα)

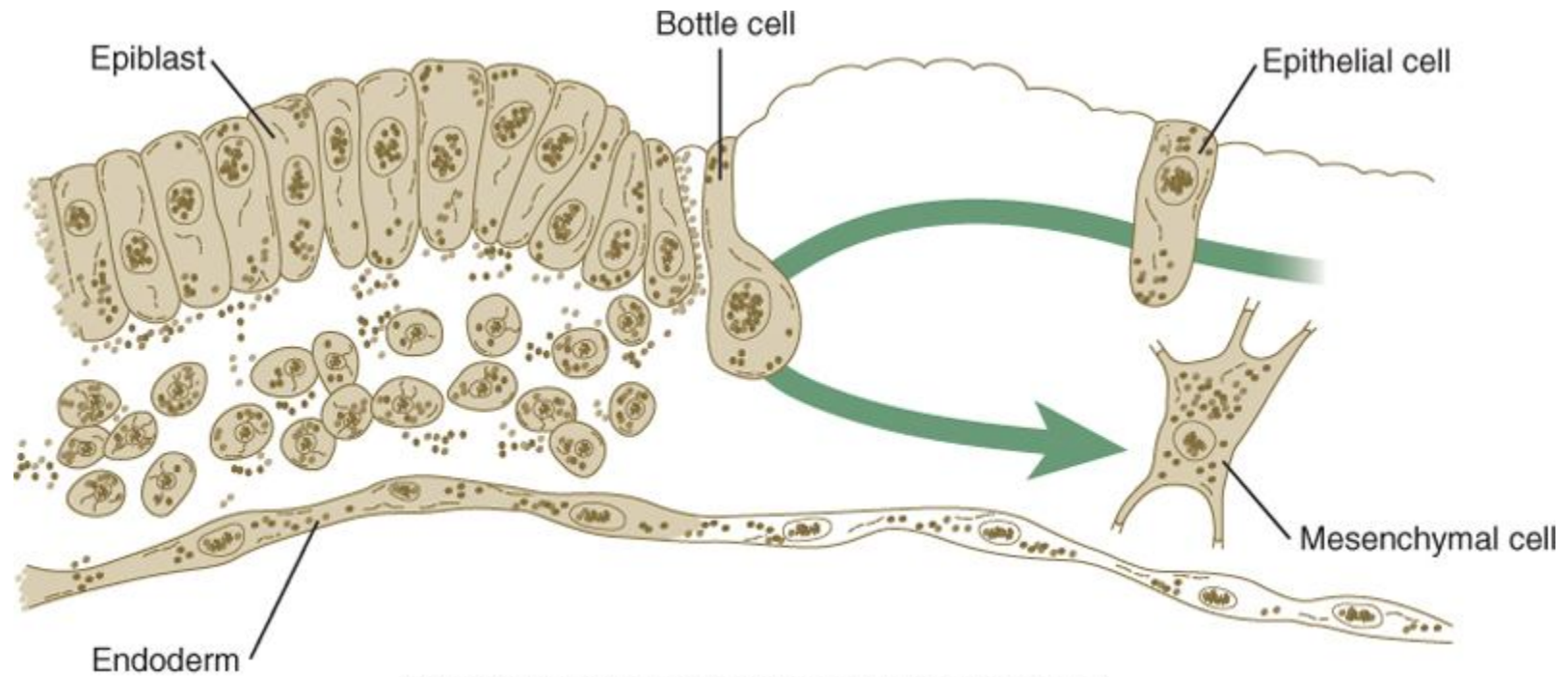
Τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά είναι η προσθιοπίσθια πολικότητα και η ικανότητα μετανάστευσης-διήθησης



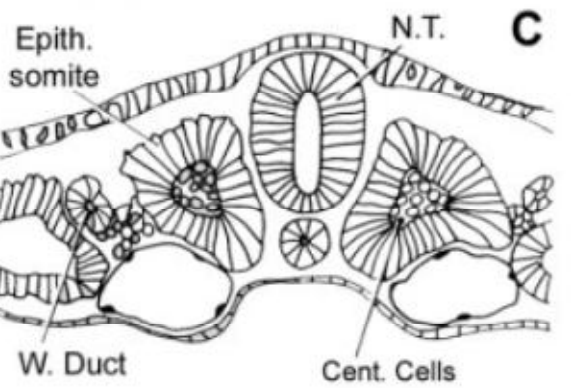
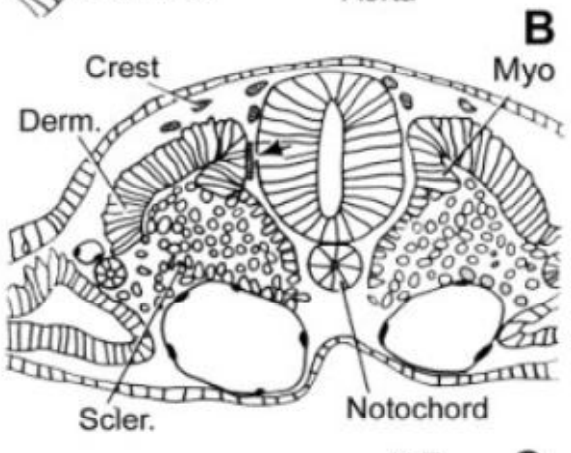
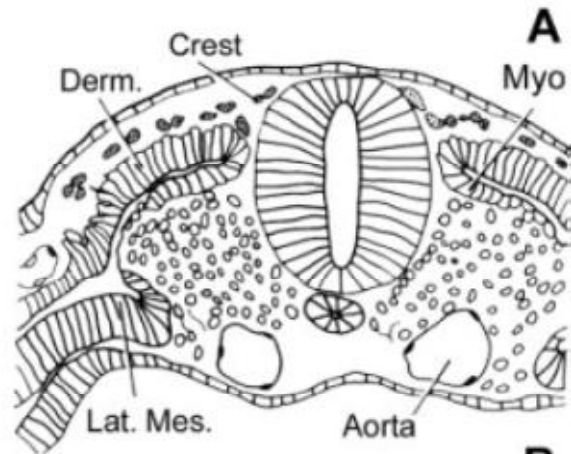
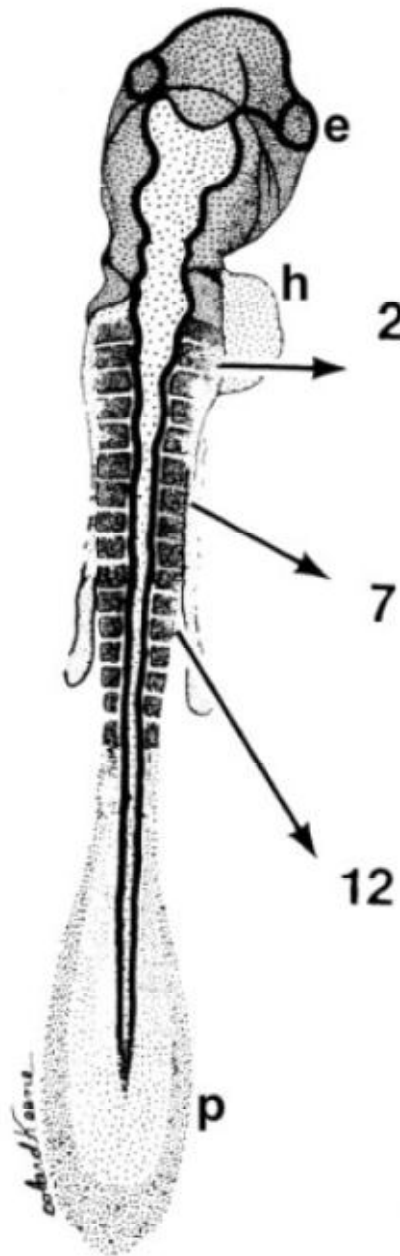
Το μεσόδερμα δεν είναι ταυτόσημο με το μεσέγχυμα

**μεσόδερμα = μεσαίο βλαστικό δέρμα μεταξύ
εξωδέρματος και ενδοδέρματος.**

**Το αρχικό μεσόδερμα αποτελείται από
μεσεγχυματικά κύτταρα μέσω EMT από
επιθηλιακά κύτταρα επιβλάστης. Ωστόσο εν
συνεχεία περιέχει τόσο επιθηλιακά και
μεσεγχυματικά κύτταρα (συνεχείς διεργασίες
EMT και MET). Πχ οι σωμίτες είναι επιθηλιακής
αρχής και μέσω EMT δίνουν το μεσεγχυματικό
σκληρόδερμα**



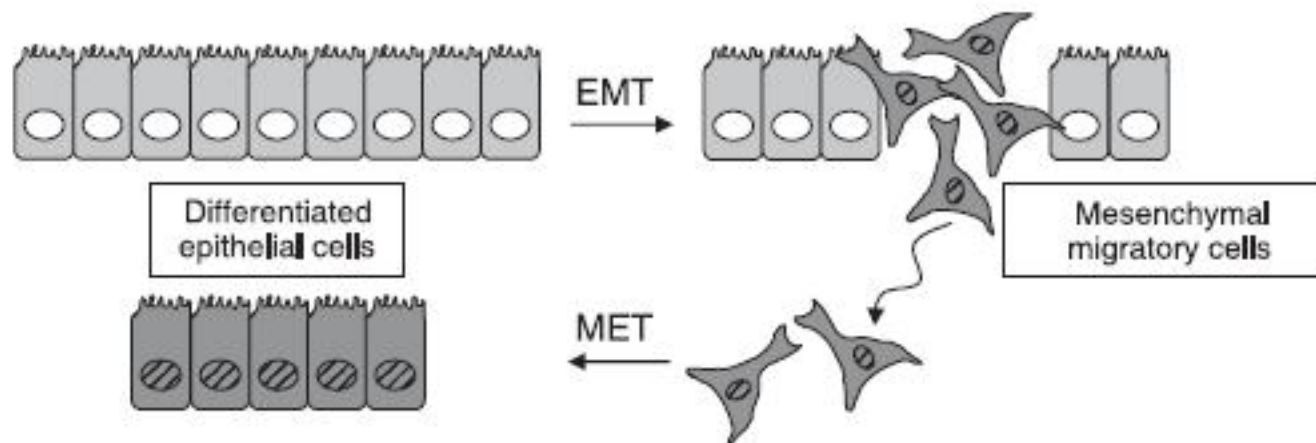
Carlson: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.



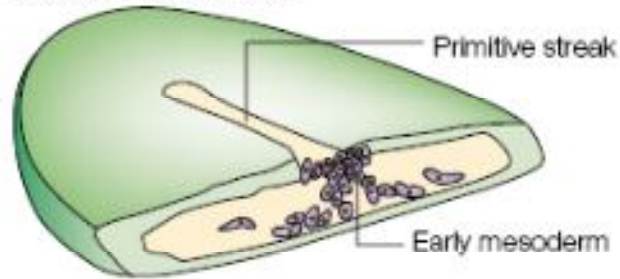
EMT

Η διεργασία μέσω της οποίας το επιθηλιακό κύτταρο αποκτά μεσεγχυματικά χαρακτηριστικά και ικανότητα μετανάστευσης

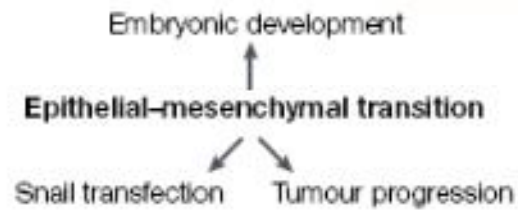
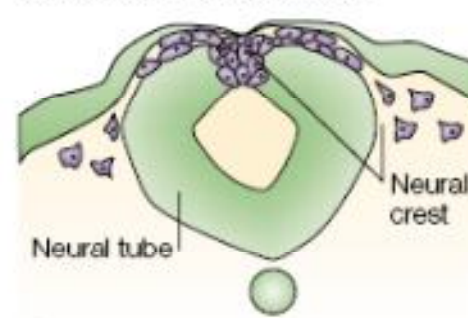
- Χάνει τις κυτταρικές συνδέσεις (μειώνεται η έκφραση της E-κατχερίνης και άλλων πρωτεϊνών των διακυτταρικών συνδέσεων)
- Αναδιοργανώνει τον κυτταρικό του σκελετό και αποκτά ικανότητα μετανάστευσης
- Διασπά συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας



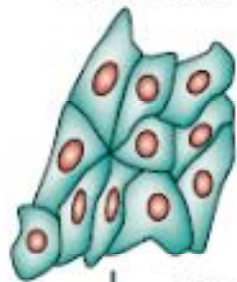
Mesoderm formation



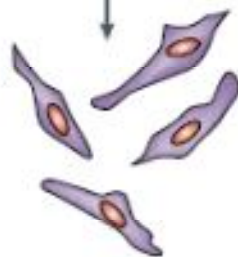
Neural-crest delamination



Epithelial cells

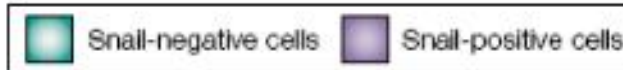
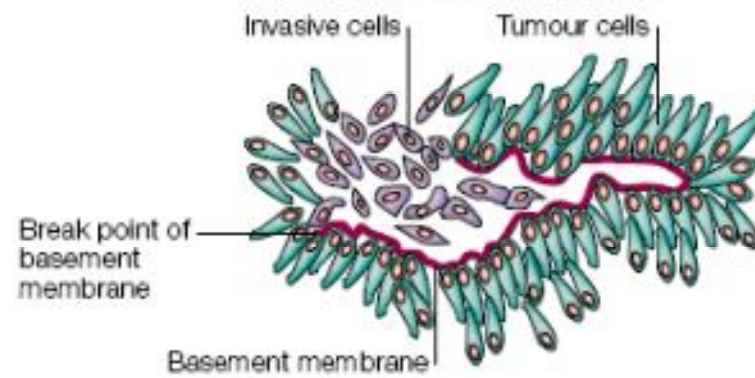


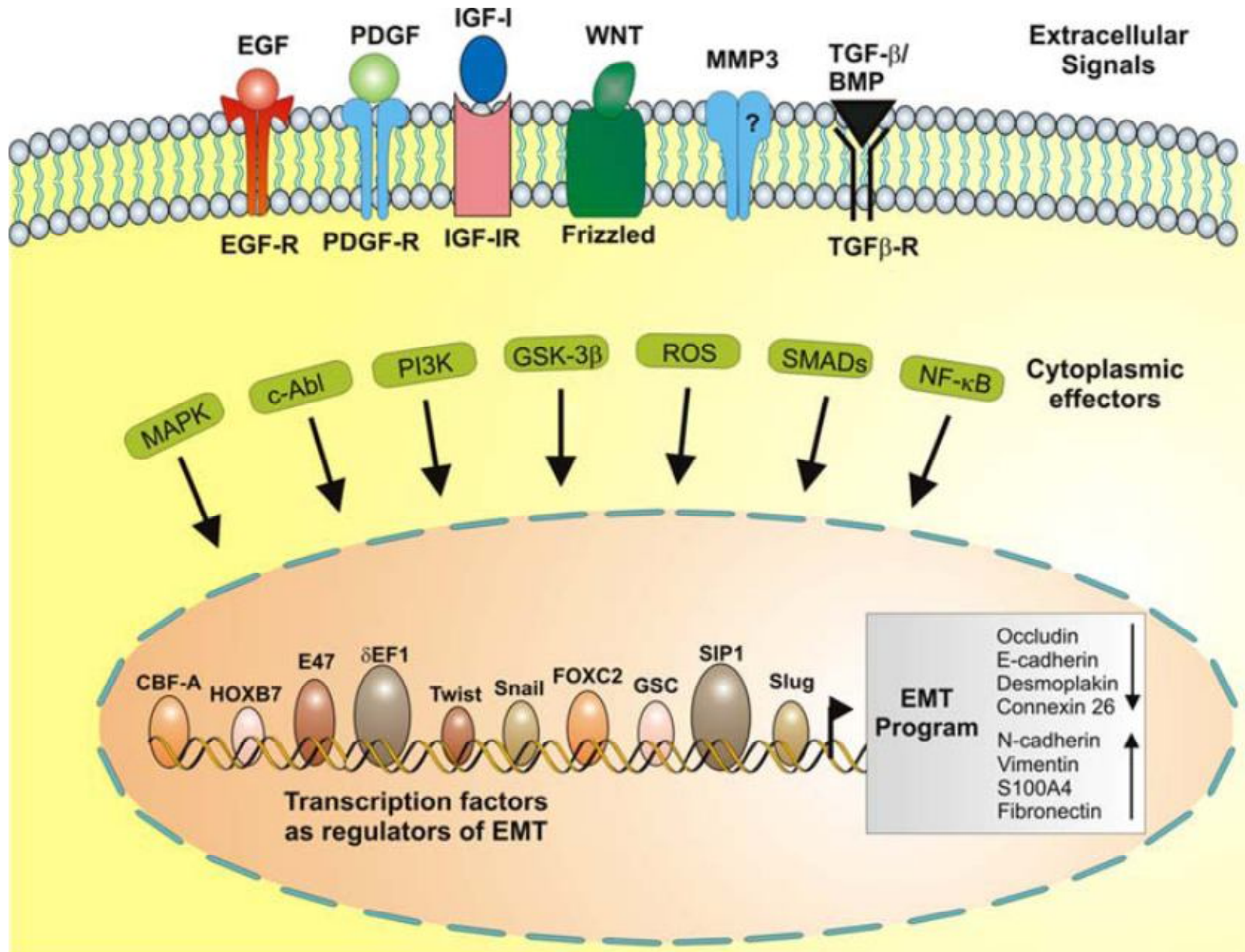
Snail

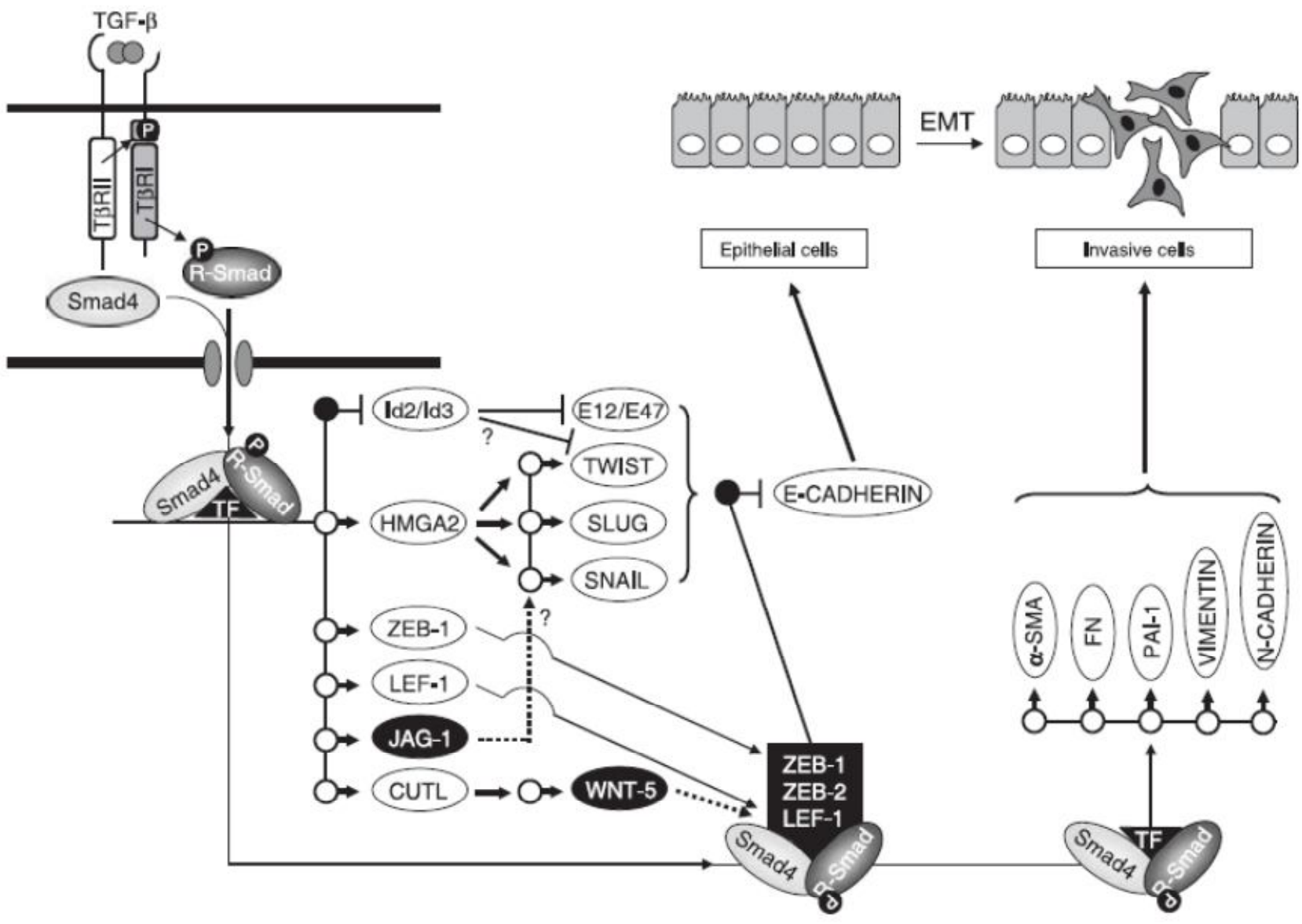


Mesenchymal cells
(Invasive)

Invasive area in primary tumour



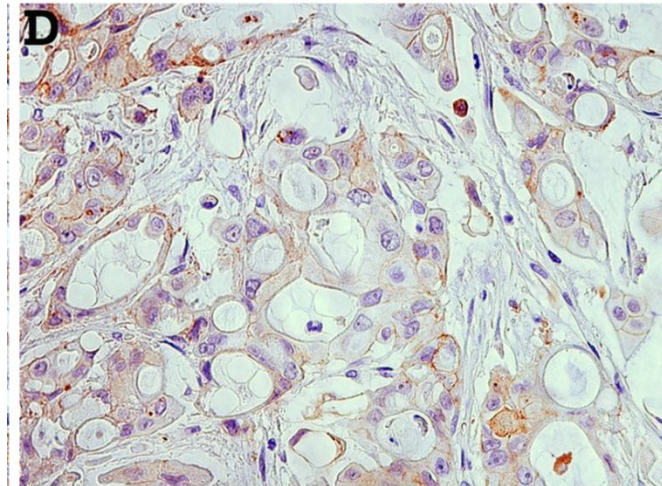
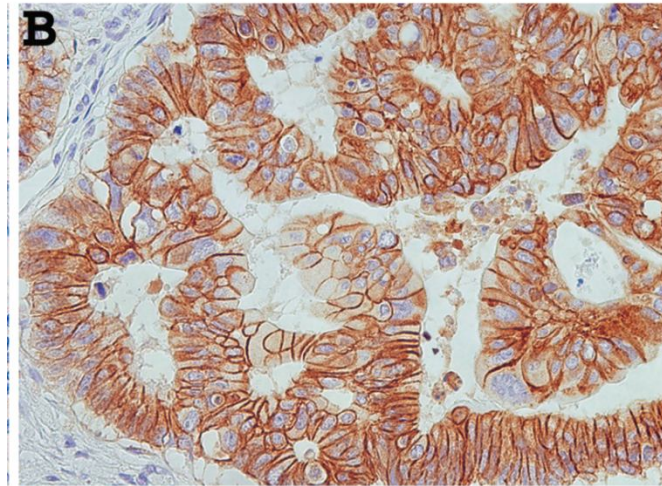
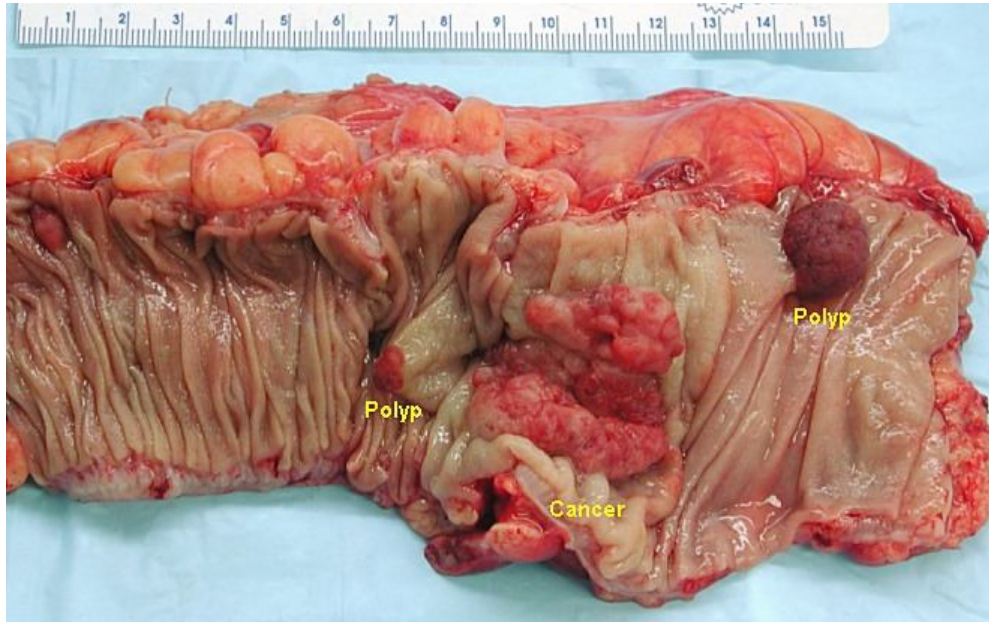




Ε-κατχερίνη και καρκίνος

Απώλεια έκφρασης της Ε-κατχερίνης λόγω μεταλλάξεων, υπερμεθυλίωσης υποκινητή κ.α σχετίζεται με αυξημένη ικανότητα διήθησης, παρουσία μεταστάσεων και κακή πρόγνωση σε πολλούς τύπους καρκίνου

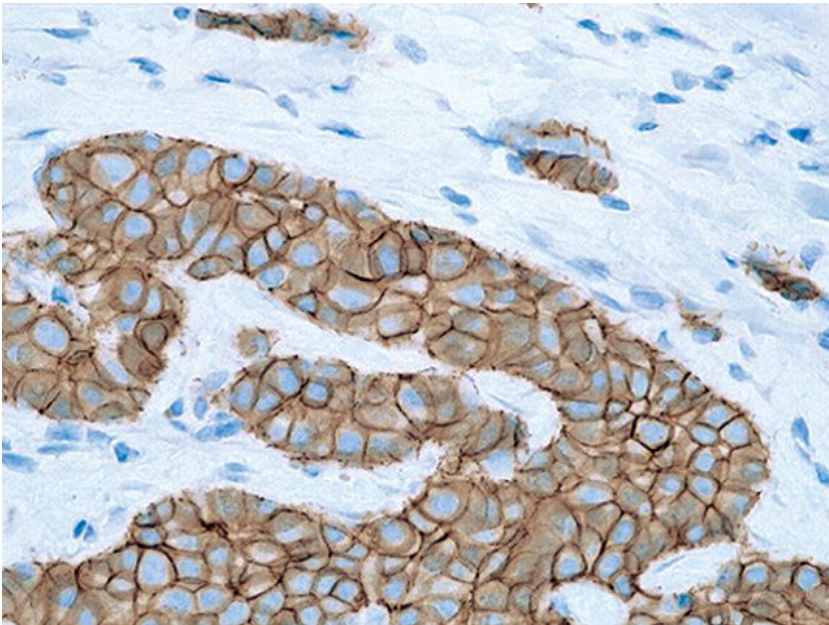
Καρκίνος παχέος εντέρου



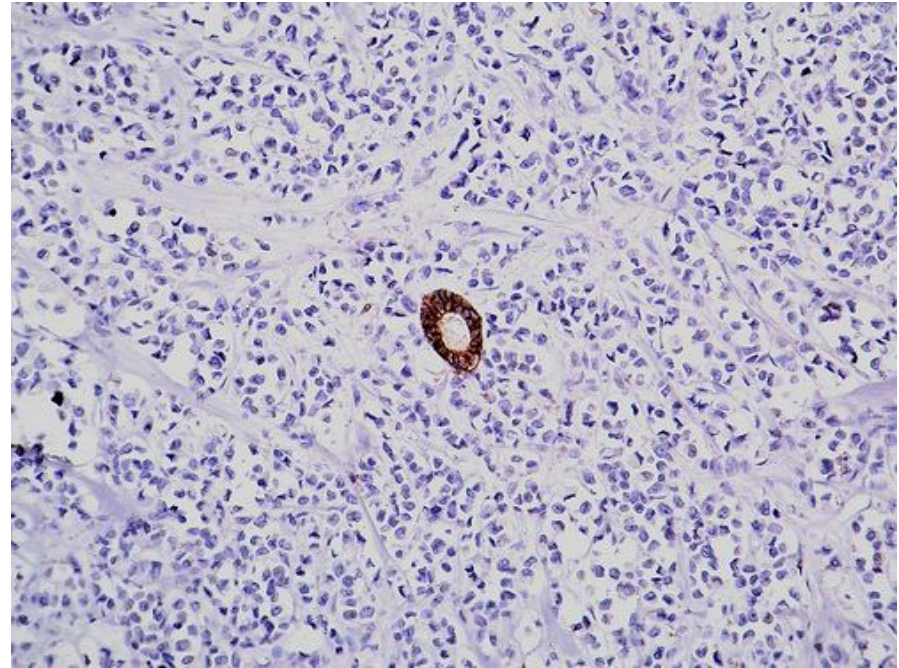
Ε-κατχερίνη και καρκίνος

Απώλεια έκφρασης της Ε-κατχερίνης χαρακτηρίζει το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού (διαφορική διάγνωση από άλλους ιστολογικούς υποτύπους)

Πορογενές Ε-κατχερίνη (+)



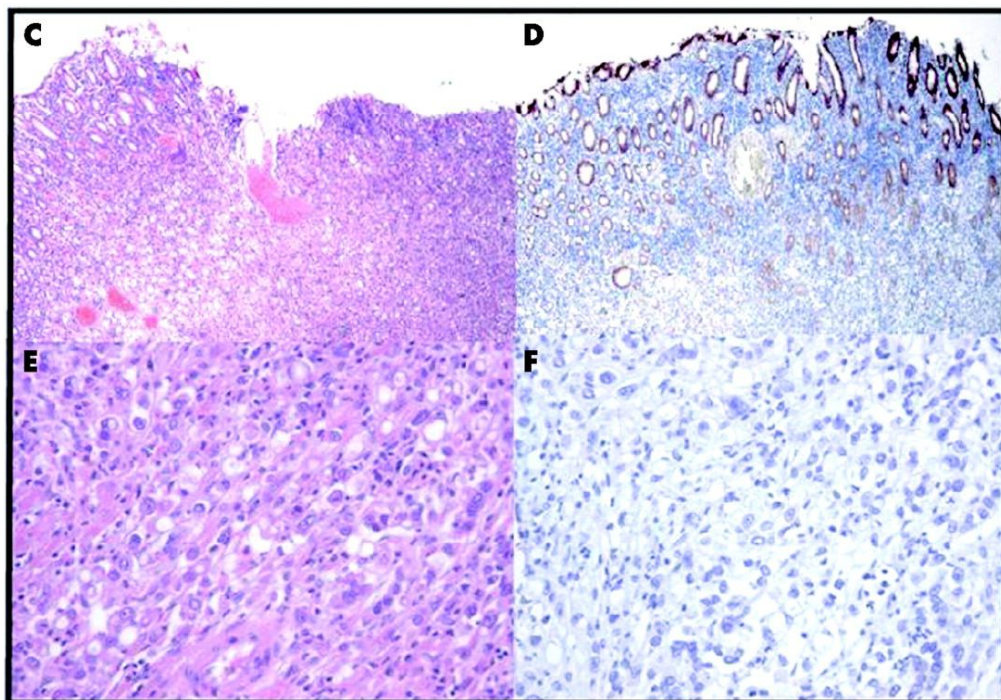
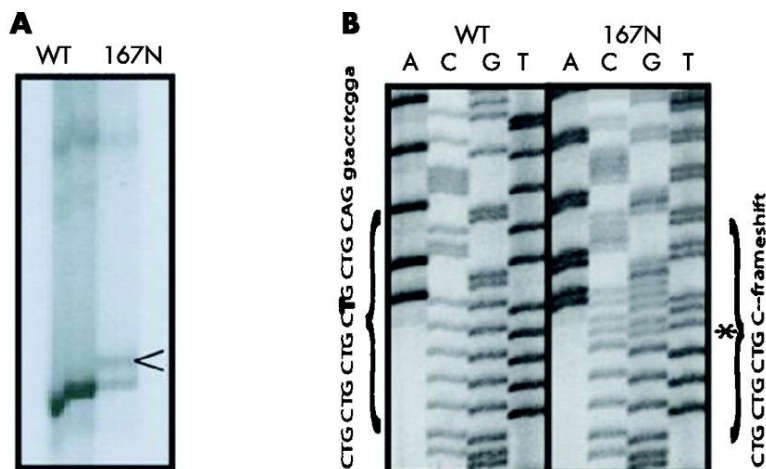
Λοβιακό Ε-κατχερίνη (-)



Ε-κατχερίνη και γαστρικός καρκίνος διαχύτου τύπου



Ε-κατχερίνη και γαστρικός καρκίνος διαχύτου τύπου



HDGC: germline CDH1
(E-cadherin) mutations

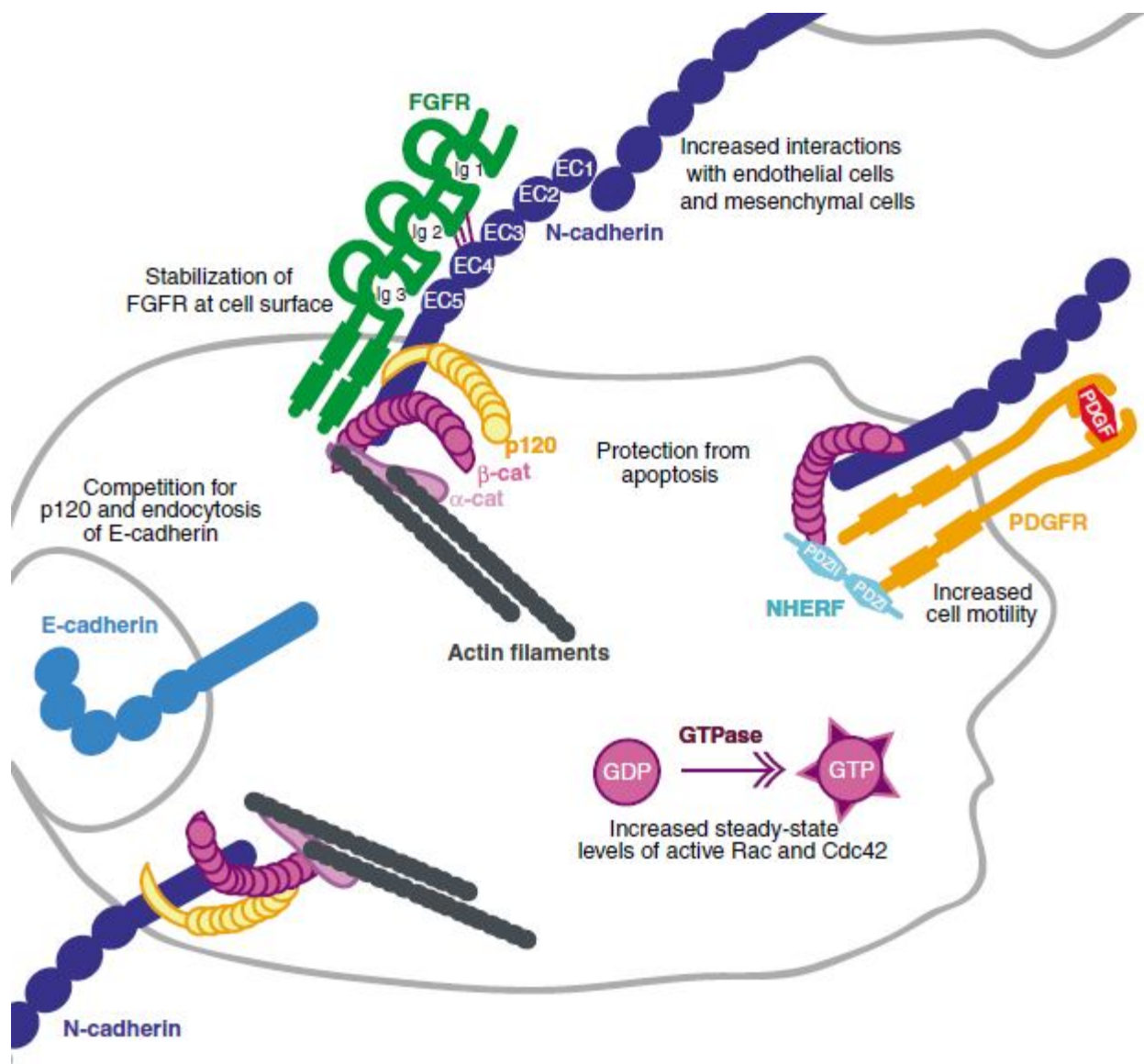
CDH1 (E-cadherin) mutations στο 50% ασθενών με αυξημένη επίπτωση διάχυτου γαστρικού καρκίνου στην οικογένεια και συγγενή με διάχυτο γαστρικό καρκίνο σε ηλικία <50 ετών

Ε-κατερίνη και εμβρυϊκή ανάπτυξη

Gene	Tissue/Time	Cre ^a	Phenotype	Ref.
<i>E-cadherin (CDH1)</i>	Maternal contribution to oocyte	ZP3-Cre	Normal development via zygotic expression	(De Vries et al. 2004)
	Zygote		Lethal at E4; defects in trophectoderm	(Larue et al. 1994; Riethmacher et al. 1995)
	Zygote (gene replacement, N-cadherin into E-cadherin locus)		Lethal; insufficient to rescue trophectoderm defects	(Kan et al. 2007)
	Epidermis/E11.5	K14-Cre	Hair follicle degeneration, progressive hyperplasia	(Tinkle et al. 2004)
	Epidermis/E11.5	K14-Cre	Lethal at P0; failure of tight junctions formation	(Tunggal et al. 2005)
	Epidermis/P15	Krox20-Cre	Loss of hair follicles; abnormal differentiation	(Young et al. 2003)
	Liver/E15	Alfp-Cre	No phenotype	(Battle et al. 2006)
Mammary gland	MMTV-Cre	Impaired differentiation and apoptosis of alveolar epithelial cells	(Boussadia et al. 2002)	

Table 1. Cadherin switching during normal development and tumorigenesis

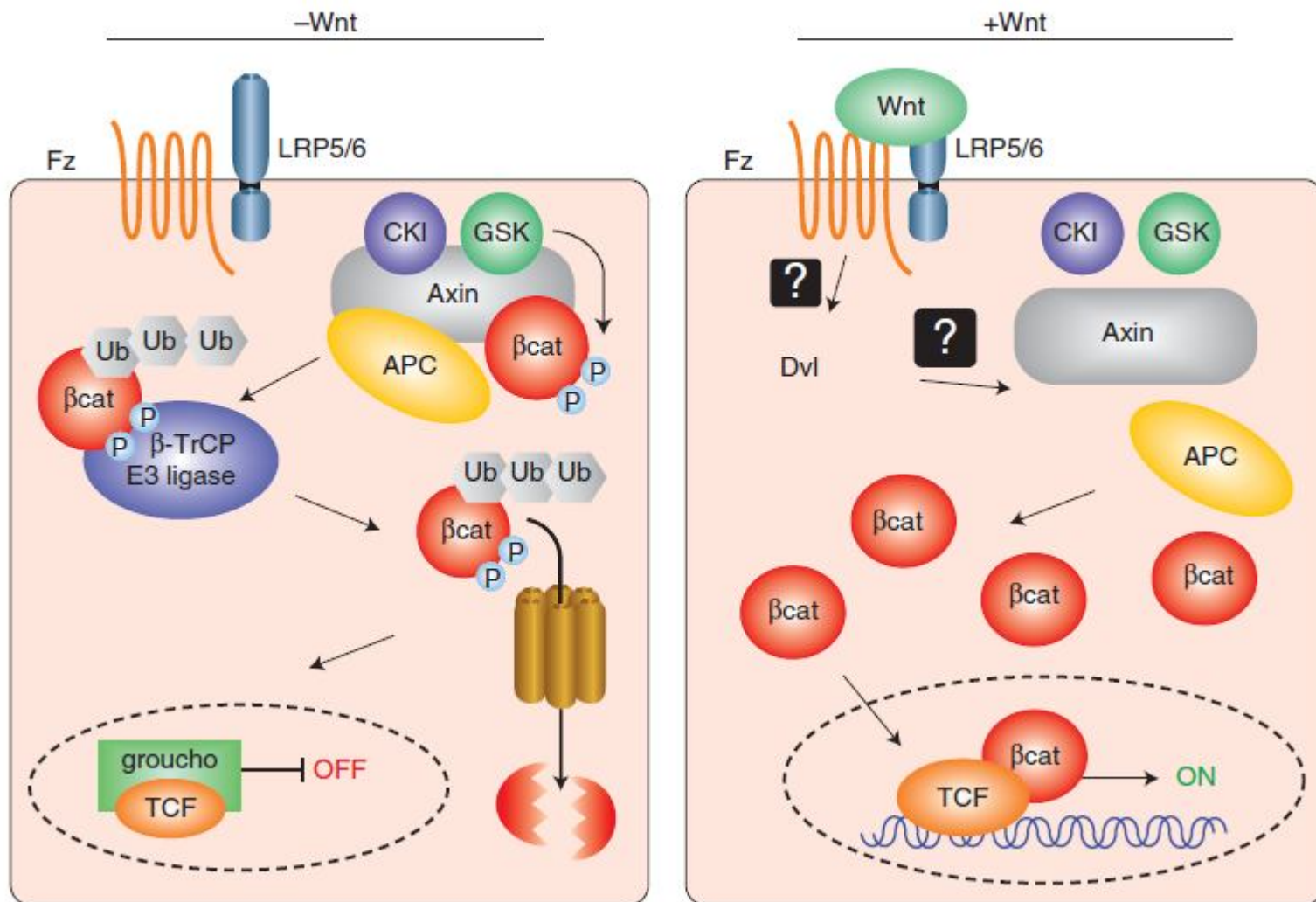
Switch	Example	Reference
Cadherin switching during normal development		
From E-cadherin to N-cadherin	Primitive streak formation Neural plate invagination	(Nakagawa and Takeichi, 1995) (Hatta and Takeichi, 1986)
From N-cadherin to cadherin 6B	Generation of neural crest cells from neural plate	(Nakagawa and Takeichi, 1995)
From N-cadherin and cadherin 6B to cadherins 7	When neural crest cells become migratory	(Nakagawa and Takeichi, 1995)
From a complex mixture of cadherins to R-cadherin	Kidney morphogenesis	(Dahl et al., 2002)
From E- and P-cadherin to E-cadherin	Epidermal stratification	(Jensen et al., 1997)
Cadherin switching during tumorigenesis		
From E-cadherin to N-cadherin	Melanoma TGF β -induced EMT in mammary epithelial cells Prostate cancer Breast cancer Pancreatic cancer	(Li et al., 2001) (Maeda et al., 2005; Miettinen et al., 1994; Piek et al., 1999) (Gravdal et al., 2007; Jaggi et al., 2006; Tomita et al., 2000) (Han et al., 1999; Hazan et al., 2000; Nieman et al., 1999) (Hotz et al., 2007; Nakajima et al., 2004)
From E-cadherin to T-cadherin	Hepatocellular carcinoma	(Riou et al., 2006)
From E-cadherin to P-cadherin	Pancreatic cancer Gastric cancer	(Taniuchi et al., 2005) (Shimoyama and Hirohashi, 1991)
From E-cadherin to cadherin 11	Prostate cancer Breast cancer	(Bussemakers et al., 2000; Tomita et al., 2000) (Pishvaian et al., 1999)
From E- and P-cadherin to N-cadherin	Oral squamous cell carcinoma	(Chen et al., 2004; Islam et al., 1996; Pyo et al., 2007)
From N-cadherin to E-cadherin	Ovarian cancer	(Patel, I. et al., 2003; Wong et al., 1999)



Ζώνες πρόσφυσης και σηματοδότηση

B-κατενίνη

- Μεταγραφή γονιδίων και ρόλος στα κεντροσώματα
- Προάγει τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει απόπτωση και διαφοροποίηση
- Σημαντικό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη, αναγέννηση των ιστών και στην καρκινογένεση
- Διατήρηση χαρακτηριστικών αρχέγονων κυττάρων (stemness, εμβρυικά αρχέγονα κύτταρα, αρχέγονα κύτταρα στις κρύπτες του εντέρου στο μαστικό αδένα, cancer stem cells), EMT, χρωμοσωμική αστάθεια



Β-κατενίνη και εμβρυϊκή ανάπτυξη

β-catenin

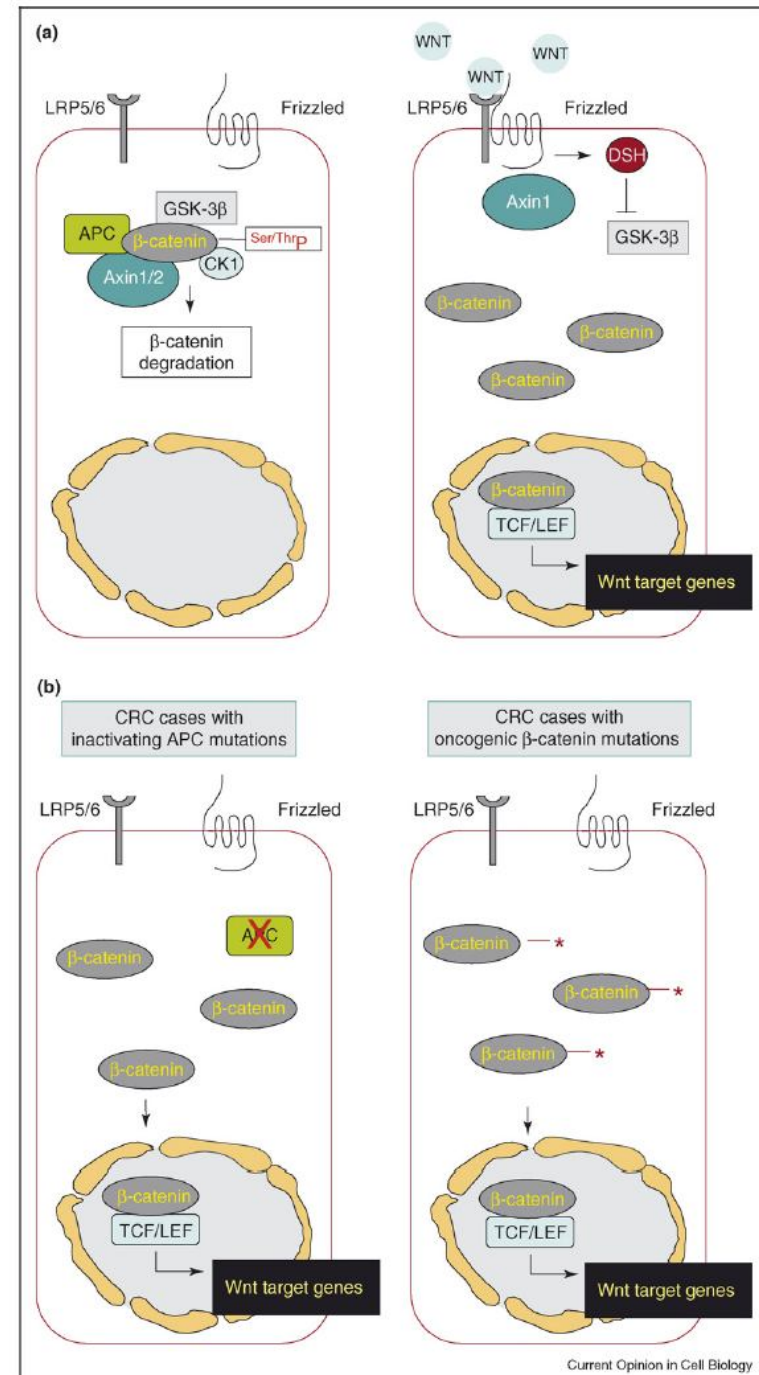
Zygote		Lethal at E8; failure of primitive streak formation	(Haegel et al. 1995)
Primitive streak; presomitic mesoderm/E7.5	T-Cre (Brachyury-Cre)	Mesoderm formation defects and abnormal segmentation	(Aulehla et al. 2008; Dunty et al. 2008)
CNS/E8.5	Nes8-Cre	Dorsal-ventral fate shift before neurogenesis	(Backman et al. 2005)
CNS, neural crest progenitors/E9	Wnt1-Cre	Loss of cerebellum, failure of craniofacial development, cardiac outflow tract defects	(Brault et al. 2001) (Kioussi et al. 2002)
	Wnt1-Cre	Impaired migration of neural crest cells, loss of melanocytes and dorsal root ganglia	(Hari et al. 2002)
CNS/E9.5	FoxG1-Cre	Lack of the entire forebrain and anterior facial structure	(Junghans et al. 2005)

CNS/E10	Brn4-Cre	Premature cell cycle withdrawal of neural progenitors	(Zechner et al. 2003)
Apical ectodermal ridge/E10	Brn4-Cre	Limb malformation	(Soshnikova et al. 2003)
CNS/E10.5	D6-Cre	Impaired radial migration, decreased proliferation	(Machon et al. 2003)
Embryonic endoderm/E6.25	K19-Cre	Failure of node formation & multiple hearts	(Lickert et al. 2002)
Head and limb mesenchyme/E9 E10.5	Prx1-Cre	Limb truncation, overall failure to develop bone	(Hill et al. 2005; Hill et al. 2006)
Limb ectoderm/E9.5	Msx2-Cre	Loss of apical ectodermal ridge	(Barrow et al. 2003)
Epidermis/E11.5	K14-Cre	Failure of follicle morphogenesis	(Huelsen et al. 2001)
Vascular endothelium/E8.5	Tie2-Cre	Lethal E11.5-13; vascular fragility, impaired development of the heart septum; impaired endocardial cushion formation	(Cattelino et al. 2003; Liebner et al. 2004)
Lung epithelium/E13.5	SP-C-Cre	Impaired development of peripheral lung	(Mucenski et al. 2003)
mesenchymal lineages/E12.5-13.5	Dermo1-Cre	Synovial joint fusions; abnormal differentiation of osteoblasts and chondrocytes; increased chondrogenesis and ectopic cartilage formation	(Day et al. 2005)
		Impaired lung growth and loss of lung muscle progenitors	(De Langhe et al. 2008; Yin et al. 2008)
Kidney epithelium (Wolffian ducts)/E11.5	Hoxb7-Cre	Premature differentiation, kidney aplasia or hypoplasia	(Bridgewater et al. 2008; Marose et al. 2008)
Kidney (renal vesicle progenitor cells)/E12.5	Six2-GFP-Cre	Reduced nephron formation; reduced kidney size and branching	(Park et al. 2007)
Heart (myocardial precursors)/E8.5	Nkx2.5-Cre	Lethal at E12.5, impaired cardiac development, smaller right ventricles	(Kwon et al. 2007)
Heart (myocardial progenitors and early pharyngeal endoderm)/E8	Islet1-Cre	Lethal E13; dilated outflow tract; smaller right ventricles; pharyngeal arch defects	(Lin et al. 2007)
Heart (proepicardium)/E9.5	GATA5-Cre	Lethal around E15.5; impaired cardiac growth and coronary artery formation	(Zamora et al. 2007)
Heart (myocardial precursors)/E9.5	SM22-Cre	Lethal E10.5-11.5; loss of right heart	(Cohen et al. 2007)
Heart (second heart field cells)/E-8 -E9.5	MesP1-Cre	Disrupted cardiac looping; shortened heart outflow tract	(Klaus et al. 2007)
	Mef2c-Cre	Heart outflow tract defects; right ventricle defects	(Ai et al. 2007)
Pancreatic epithelium/E8.5	Pdx1-Cre	Acute edematous pancreatitis	(Dessimoz et al. 2005)

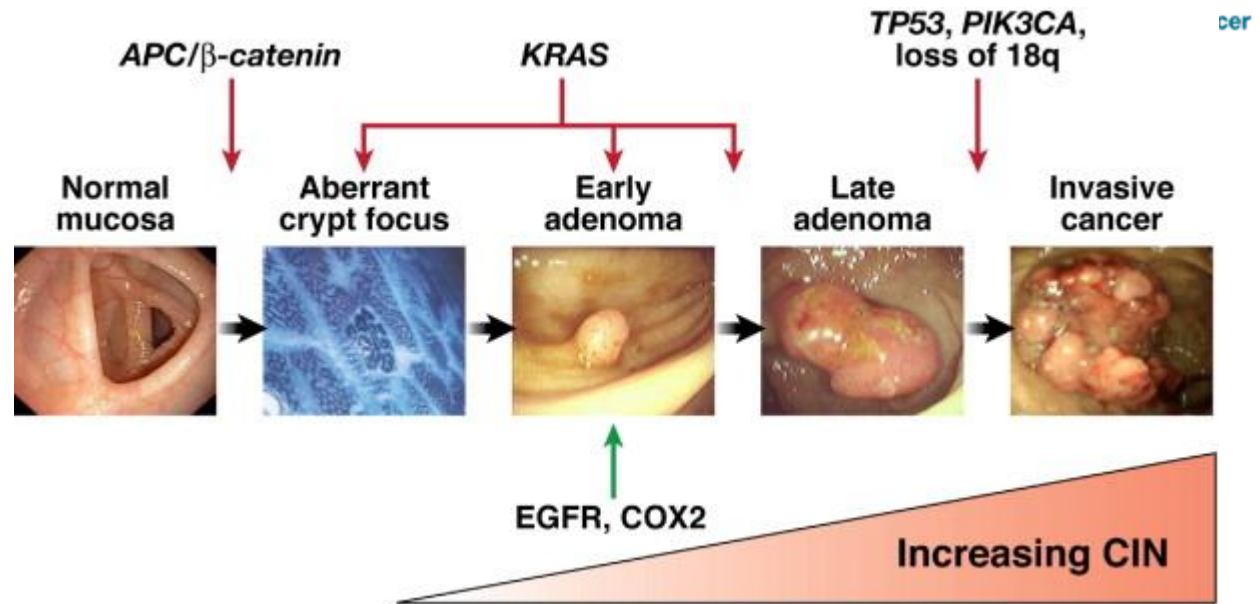
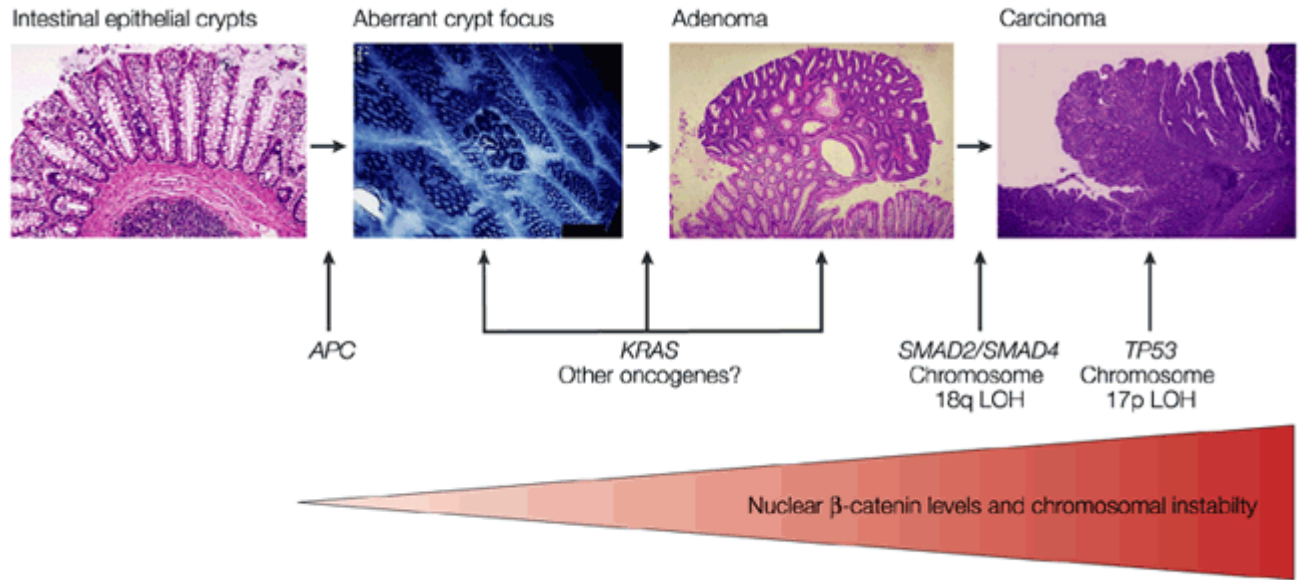
Continued

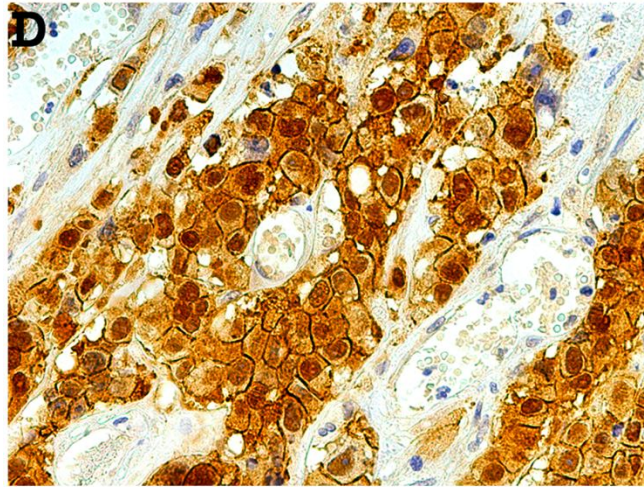
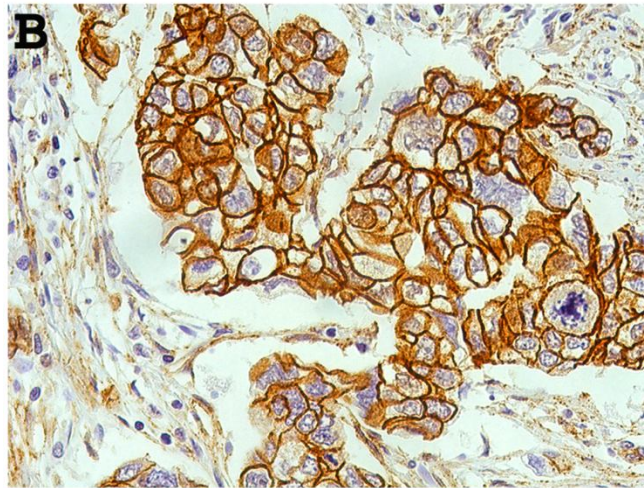
Β-κατενίνη και καρκινογένεση

Μεταλλάξεις στην β-κατενίνη, APC ή axin οδηγούν στην διαταραχή της αποδόμησης της β-κατενίνης, συσσώρευση στο κυτταρόπλασμα, είσοδο της β-κατενίνης στον πυρήνα και ενεργοποίηση γονιδίων στόχων που αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό, αναστέλλουν απόπτωση κτλ



Β-κατενίνη και καρκινογένεση-Καρκίνος παχέος εντέρου (90% σποραδικών καρκινωμάτων παχέος εντέρου)





Β-κατενίνη και καρκινογένεση

FAP (mutations in APC)

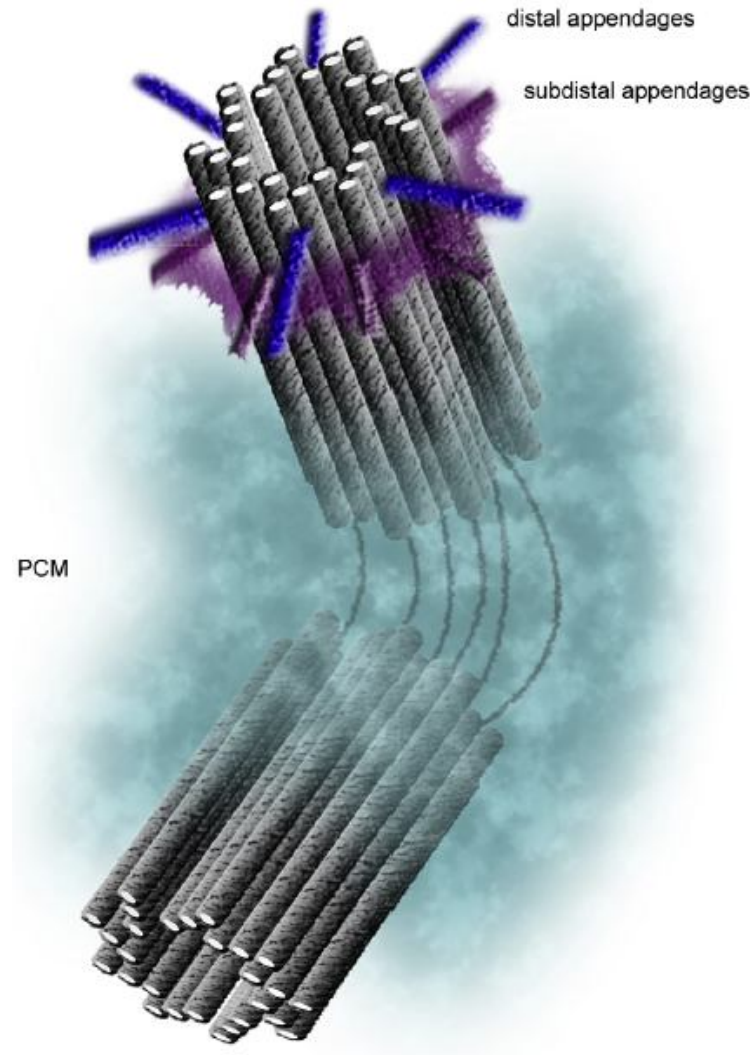


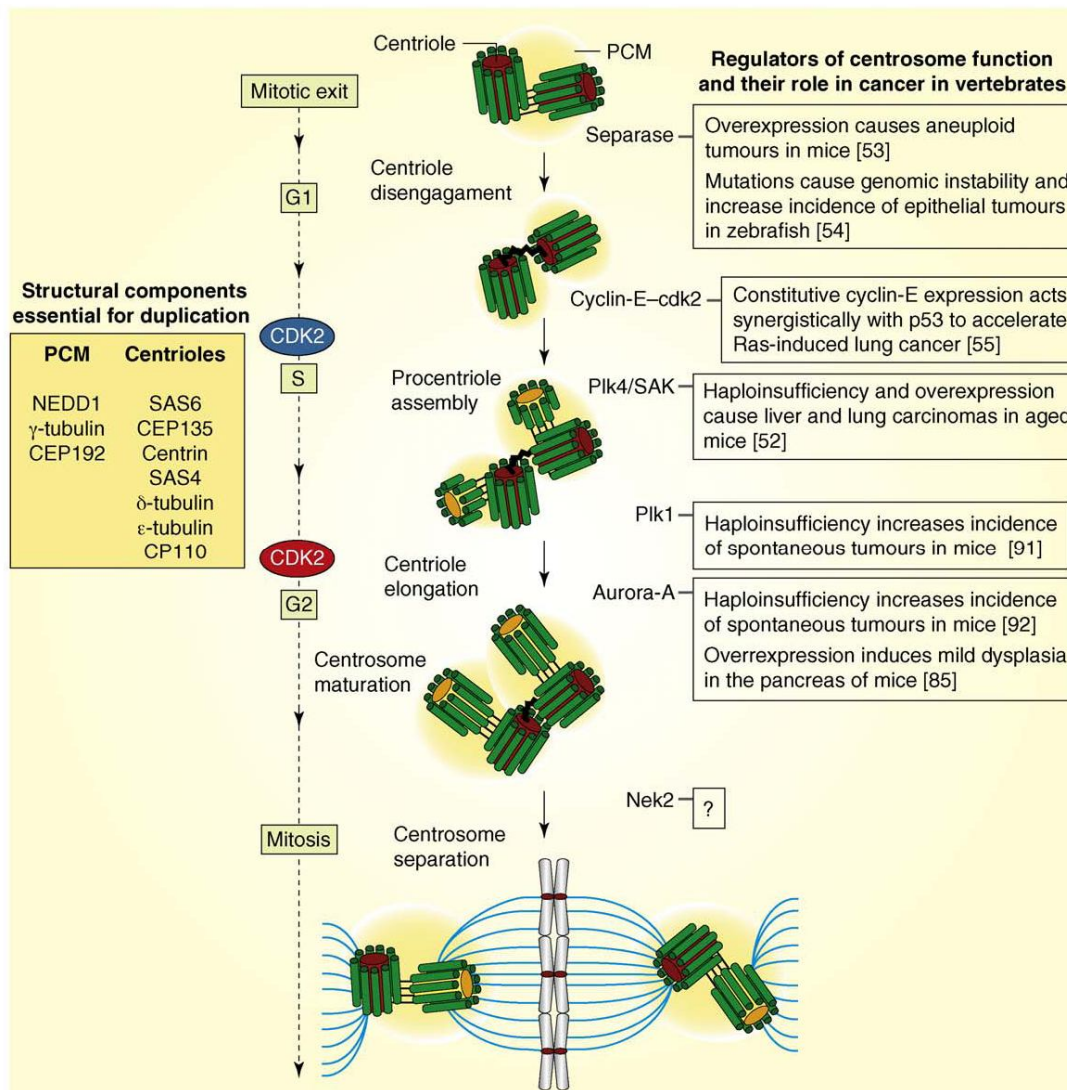
© Elsevier Ltd. Kumar et al: Basic Pathology 7E www.studentconsult.com

Figure 15-35 Familial adenomatous polyposis. The surface is carpeted by innumerable polypoid adenomas. (Courtesy of Dr. Tad Wiczorek, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

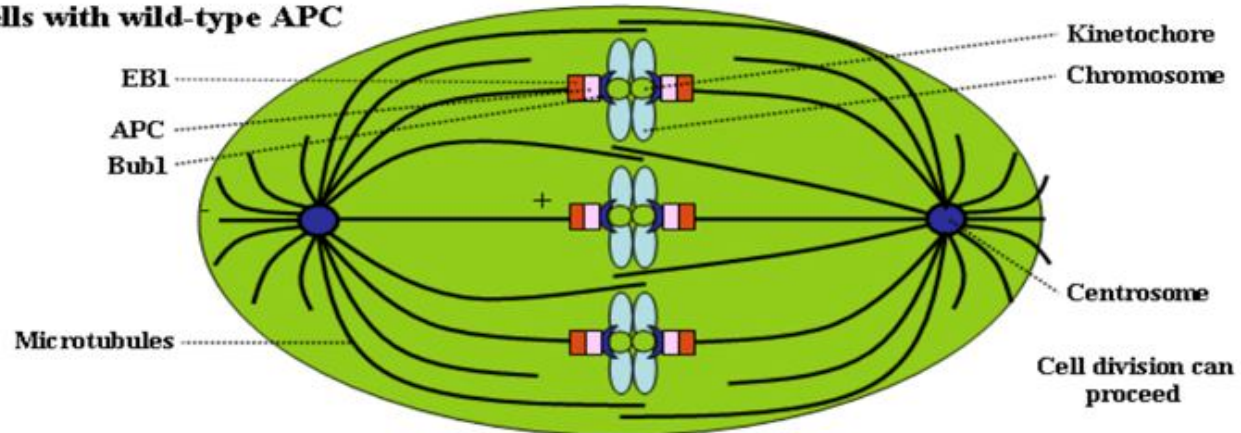
Η β-κατενίνη και το APC έχουν σημαντικό ρόλο στα κεντροσώματα και την μιτωτική άτρακτο και μεταλλάξεις τους προκαλούν χρωμοσωμική αστάθεια (CIN)

S.J. Anderhub et al./Cancer

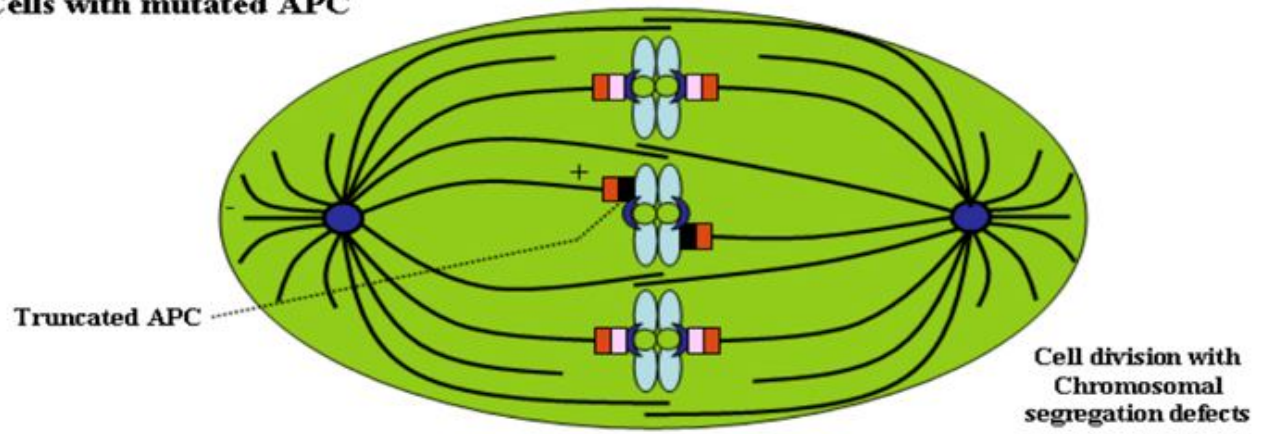




A. Cells with wild-type APC



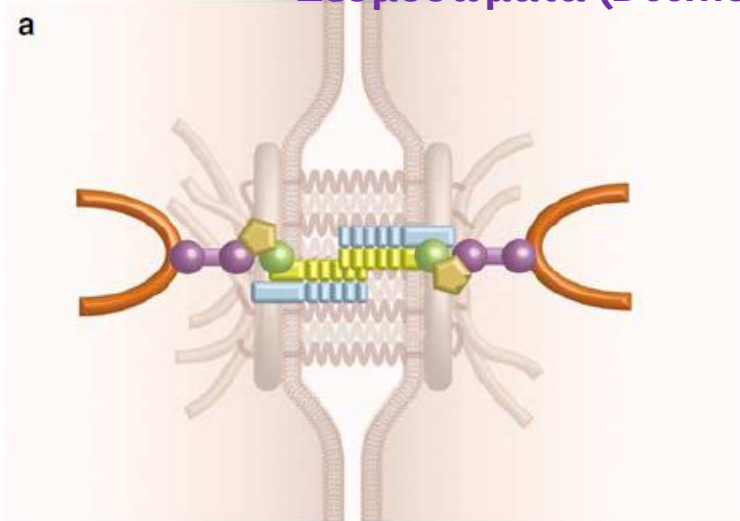
B. Cells with mutated APC



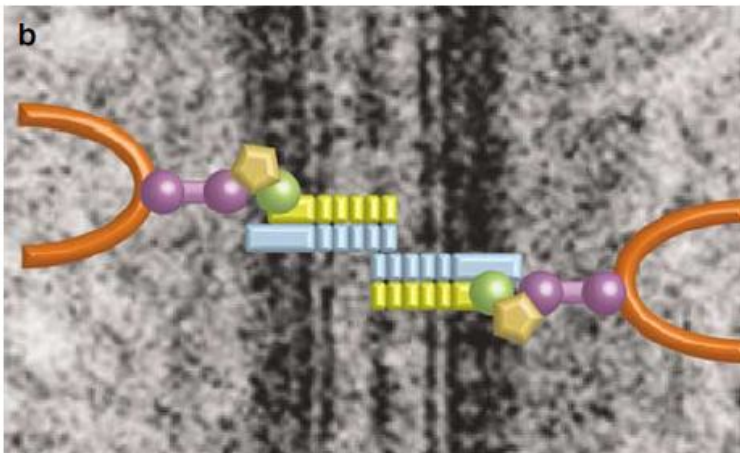
Δεσμοσώματα (Desmosoma, Macula adherens)

- Συνδέουν ισχυρά τα κύτταρα μεταξύ τους. Διατήρηση ακεραιότητας ιστού
- Αντίσταση σε μηχανικές δυνάμεις (επιδερμίδα, στοματικός βλεννογόνος, επιθήλιο οισοφάγου, επιθήλιο κόλπου, καρδιομυοκύτταρα)
- Σημαντικός ρόλος στην επιδερμίδα και στην καρδιά (παθήσεις δεσμοσωμάτων)

Δεσμοσώματα (Desmosoma, Macula adherens)



- Διαμεμβρανικές δεσμοσωματικές **κατχερίνες** (Desmogleins 1-4, Desmocollins 1-3)
- Πρωτείνες της οικογένειας **Armadillo** (Plackoglobin, Plackopilins)
- Πρωτείνες της οικογένειας **Plakin** (Desmoplakin)



Δομή στο ΗΜ

1. Χώρος μεταξύ των κυττάρων-

Διαμεμβρανικές πρωτείνες – δεσμοσωματικές κατχερίνες (Desmogleins 1-4, Desmocollins 1-3)

2. Δεσμοσωματική-κυτταροπλασματική πλάκα πρόσδεσης (Plackoglobin, Plackopilins, Desmoplakin)

3. Ενδιάμεσα νημάτια (κερατίνη, δεσμίνη)

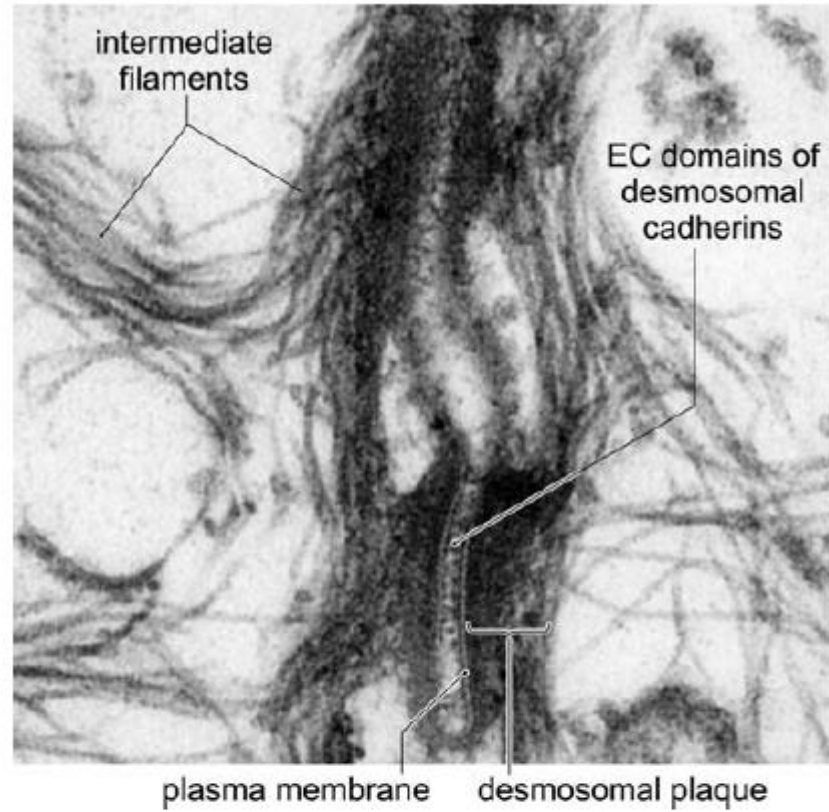
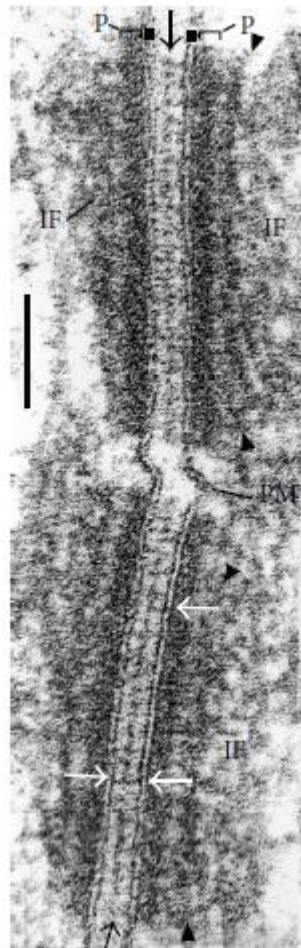


Fig. 2 Ultrastructure of the desmosome. The electron micrograph of a keratinocyte desmosome shows the desmosomal plaque with inserting cytokeratin intermediate filaments as well as some fuzzy material within the extracellular space likely reflecting the extracellular domains of desmosomal cadherins

Δεσμοσώματα και σηματοδότηση

Plackoglobin. Φαίνεται να έχει σημαντικό σηματοδοτικό ρόλο

-ρυθμίζοντας την β-κατενίνη (ρυθμίζει την ενδοκυττάρια εντόπιση της, ανταγωνίζεται την σύνδεση της με μεταγραφικούς παράγοντες)

-ανεξάρτητα από β-κατενίνη (εισέρχεται στον πυρήνα και δρα ως μεταγραφικός παράγοντας)

TABLE 1: Shown are specific cell-cell adhering junctions containing transmembrane glycoproteins and cytoplasmic plaque proteins of “classic” desmosomes and adherens junctions (AJs). Special types of adhering junctions containing desmosomal proteins in human tissues and cell cultures.

Type	Cells	Transmembrane glycoproteins	Some representative plaque proteins	References
Macula adhaerens (desmosome)	Epithelial and mesothelial cells and carcinomas derived therefrom, cardiomyocytes of immature hearts and cardiac conductive cells	Desmogleins-1-4 Desmocollins-1-3	Plakophilins-1-3 Plakoglobin Desmoplakin	Franke et al. [10, 11] Cowin et al. [12] Mertens et al. [13]
Area composita (composite junction)	Cardiomyocytes and Purkinje fiber cells	N-Cadherin Cadherin-11 Desmoglein-2 Desmocollin-2	α - and β -Catenin Proteins p120, p0071 and ARVCF Plakoglobin Plakophilin-2 Desmoplakin Afadin Myozap	Franke et al. [14] Pieperhoff and Franke [15] Goossens et al. [16] Seeger et al. [17]
Complexus adhaerens	Certain endothelia (spec. endothelial and virgular tissues of lymph node sinus)	VE-Cadherin N-Cadherin Claudin-5 JAM-A	α - and β -Catenin Protein p120 Plakoglobin Desmoplakin, Afadin	Schmelz and Franke Hämmerling et al. [18] Moll et al. [19]
Zona limitans externa	Neural retina	N-Cadherin	Neurojungin α - and β -Catenin Plakoglobin Plakophilin-2	Paffenholz et al. [20]
Colligatio permixta	Astrocytes and astrocytoma cells	N-Cadherin Cadherin-11 VE-Cadherin	α - and β -Catenin Protein p120 Plakoglobin Plakophilin-2 Afadin	Boda-Heggemann et al. [21]
Coniunctio adhaerens	Mesenchymally derived cells of high proliferative activity in situ and in culture	N-Cadherin Cadherin-11	α - and β -Catenin Proteins p120 and p0071 Plakoglobin Plakophilin-2 [Plakophilin-3] Afadin	Rickelt et al. [22] Barth et al. [23]



Fig. 3 Ultrastructure of the area composita of a myocardial intercalated disc. The electron micrograph shows an intercalated disc containing a gap junction (*GJ*) in its longitudinal section as well as an adhering junction with an extensive electron-dense plaque in the section perpendicular to the cellular axis. Note that insertion of actin filaments, which is typical for adherens junctions, is present in some parts of the junction (*asterisk*) but not in others (*hash key*). Based on the recent finding that all parts of these adhering junctions contain the same set of desmosomal components, they are now defined as area composita

Παθήσεις Δεσμοσωμάτων

• Παθήσεις Δέρματος

Αυτοάνοσες

- **Pemphigus Vulgaris** (ενδοεπιδερμικές φυσαλίδες πάνω από τη βασική στιβάδα, προσβάλλει βλεννογόνους-αυτοαντισώματα κατά Dsg3,)
- **Pemphigus Foliaceus** (μόνο δέρματος-ενδοεπιδερμικές φυσαλίδες κάτω από την κεράτινη στιβάδα-αυτοαντισώματα κατά Dsg1)

Λοιμώδεις

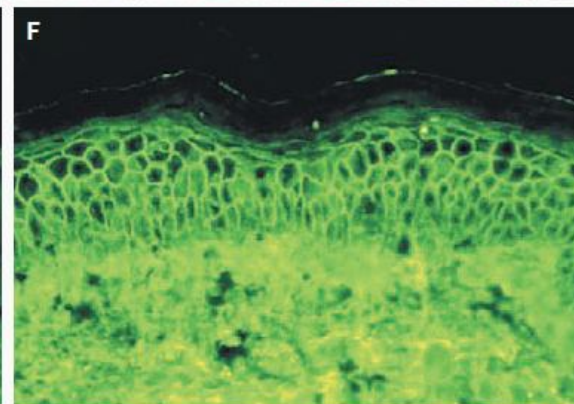
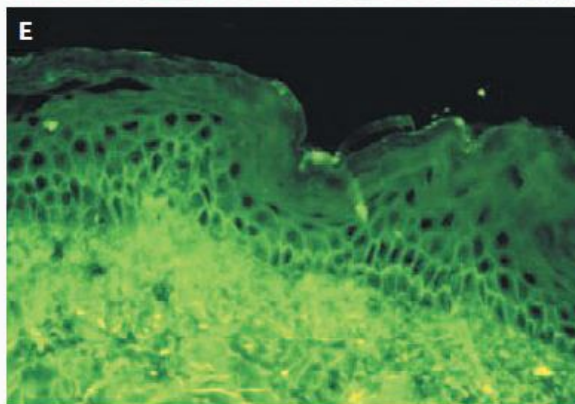
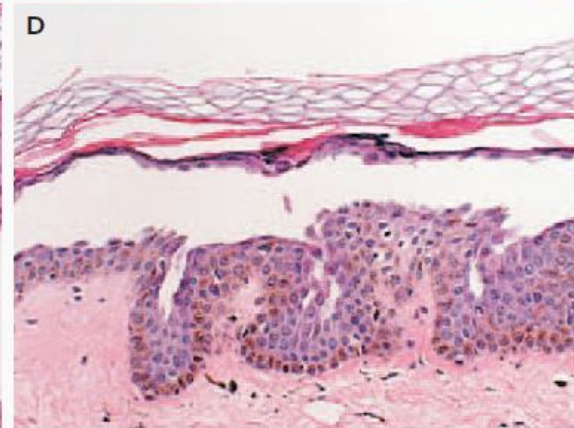
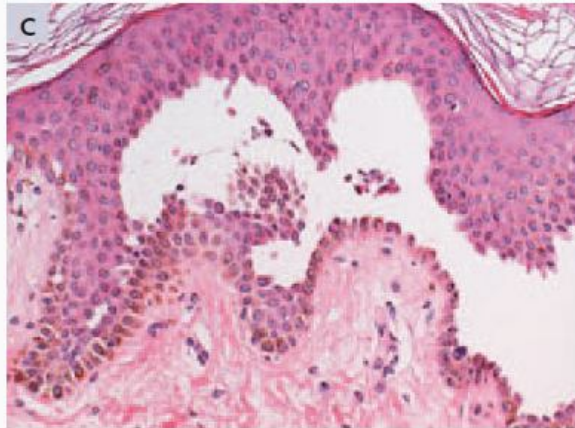
- *Staphylococcus Aureus* (scalded skin syndrome/νεογνική πέμφιγα και pemphigus impetigo)-exfoliative toxin A (πρωτεάση σερίνης)– Dsg1

Γενετικές

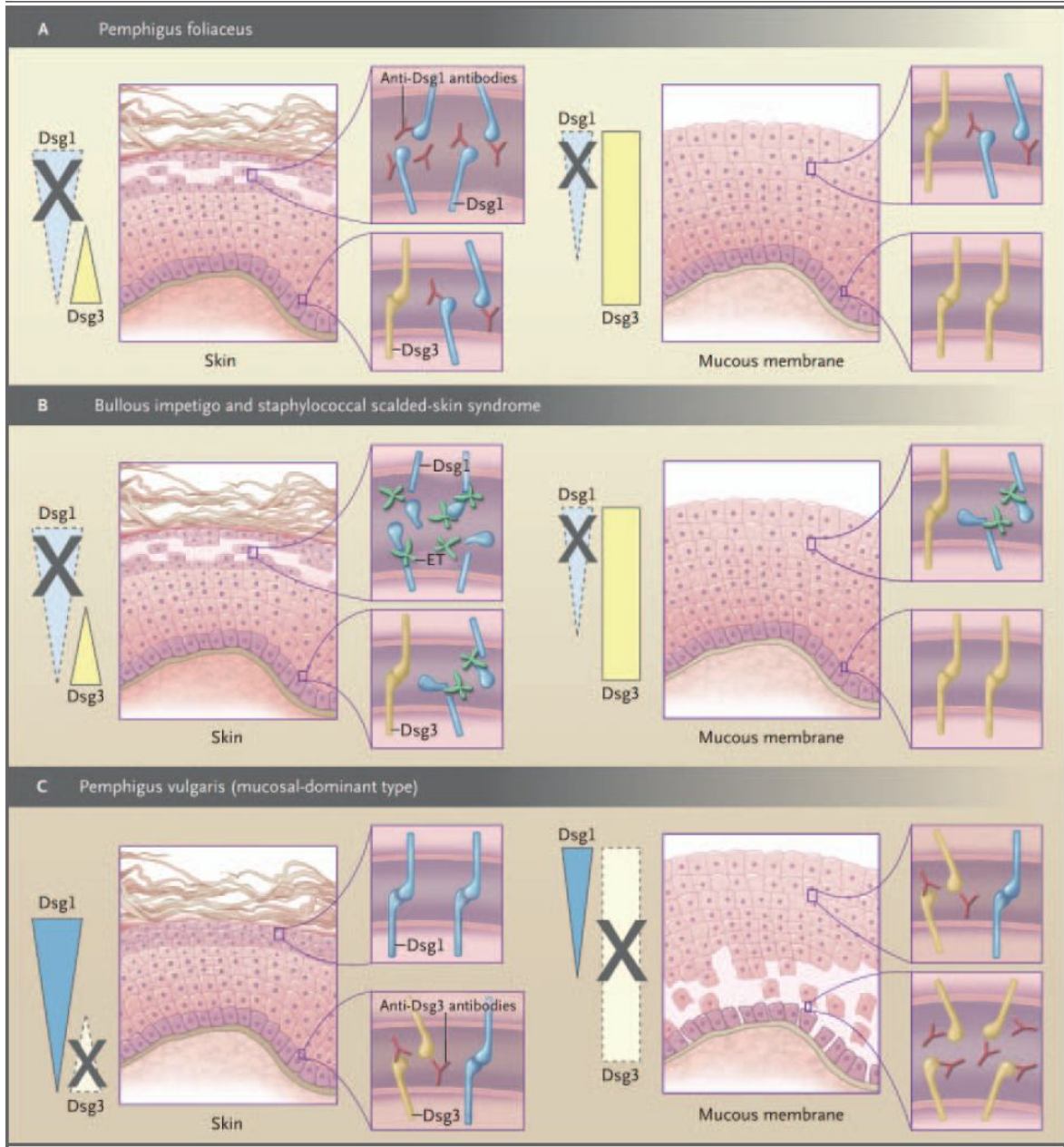
- SPPK (Desmoplakin, Dsg1).
- Υποτρίχωση (αυτοσωμική υπολειπόμενη-Dsg4)
- Ectodermal dysplasia and skin fragility syndrome (Plakophilin 1)
- Lethal acantholytic epidermolysis bulosa (Desmoplakin)

Pemphigus Vulgaris

Pemphigus Foliaceus



Stanley JR et al,
N Engl J Med,
2006



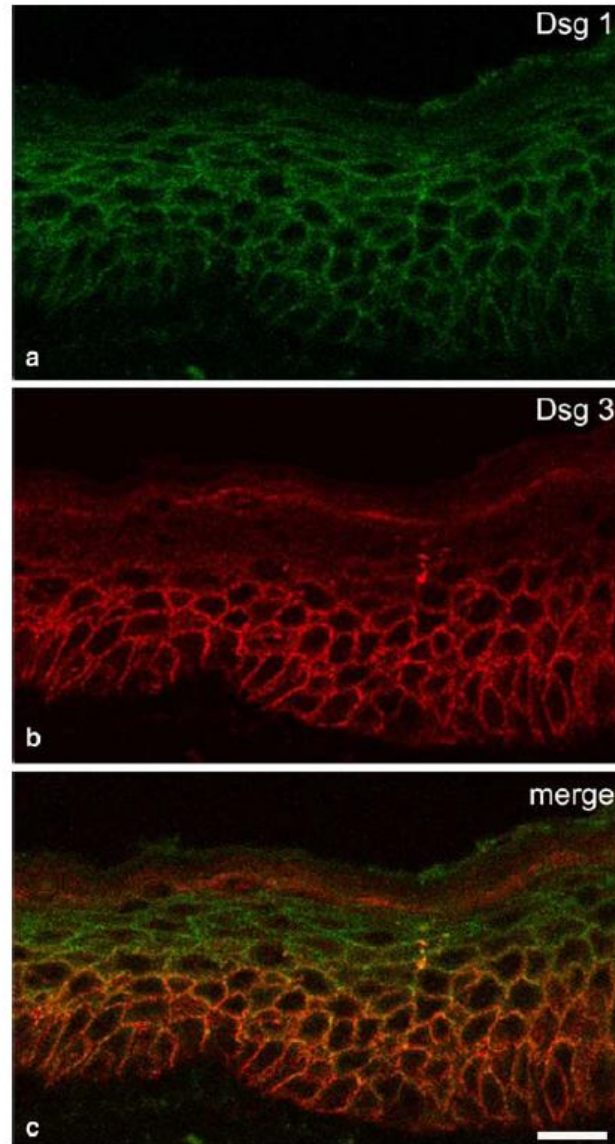
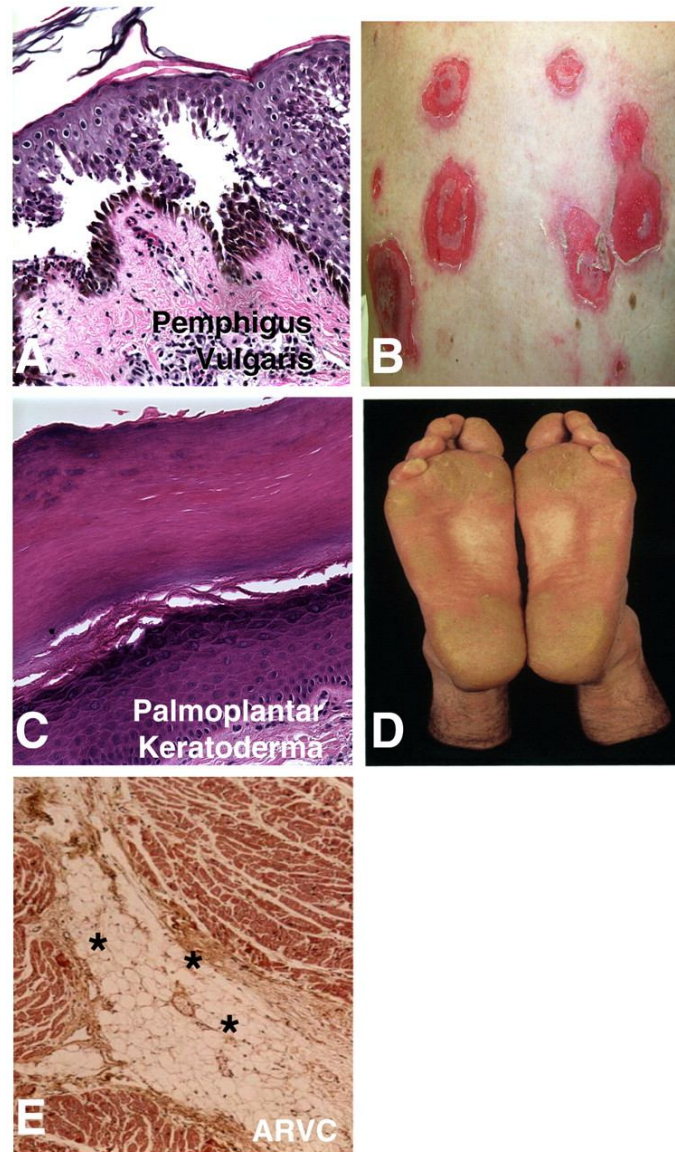


Fig. 5 Immunostaining of Dsg 1 and Dsg 3 in human epidermis. Intact human epidermis was immunostained using monoclonal antibodies against Dsg 1 (**a**) and Dsg 3 (**b**). A merge of both panels is shown in **c**. Dsg 1 is most abundant in the superficial epidermis but is also present in the basal layer. Dsg 3 is expressed in the basal layer as well as throughout the spinous layer indicating that in human epidermis the expression patterns of these two proteins broadly overlap. *Scale bar* is 20 μ m

Clinical appearance and pathohistology of various human desmosomal disorders.



Kottke M D et al. J Cell Sci 2006;119:797-806

Παθήσεις Δεσμοσωμάτων

- Παθήσεις Καρδιάς/καρδιάς –δέρματος

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ

ARVC (placophilin 2, Desmoplakin)

Naxos disease (PPK, wooly hair, ARVC) (Plackoglobin)

Carvajal Syndrome (PPK, wooly hair, dilated left ventricular cardiomyopathy) (Desmoplakin)

Παθήσεις Δεσμοσωμάτων

Naxos disease αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος καρδιάς-δέρματος (PPK, wooly hair, ARVC) (μετάλλαξη στο γονίδιο της Plackoglobin)

Carvajal syndrome (PPK, wooly hair, left ventricular involvement, early morbidity and clinical overlapping with dilated cardiomyopathy) (μετάλλαξη στο γονίδιο της Desmoplakin)

Νόσος της Νάξου: Από τη γέννηση τρίχες σαν μαλλί προβάτου και κερατόδερμα παλαμών πελμάτων, μετά την ενηλικίωση αρρυθμογενή καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας που χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του μυοκαρδίου από ινολιπώδη ιστό

Naxos disease

wooly hair (τρίχες σαν μαλλί προβάτου) και κερατόδερμα παλαμών πελμάτων (PPK)



Protonotarios N et al. Cardiovascular Pathology (2004)

Posterior view of the head of a patient with Carvajal syndrome showing the characteristic woolly hair.



Prompona M et al. *Circulation* 2007;116:e524-e530

Plantar keratoderma in patient with Carvajal syndrome.



Prompona M et al. *Circulation* 2007;116:e524-e530

Παθήσεις Δεσμοσωμάτων

Naxos disease (ARVC phenotype) and Carvajal Syndrome (DCM phenotype)

Table 2

Summary clinical data in patients with ARVC phenotype^a versus DCM phenotype

	ARVC phenotype	DCM phenotype
Patient no./gender	13M, 13F	9M, 5F
Age (year) at diagnosis (range)	36 ± 17 (13–74)	15 ± 2 (7–34)
Electrocardiographic abnormalities	24/26 (92%)	13/13 (100%)
Ventricular extrasystoles	24/26 (92%)	6/6 (100%)
Ventricular tachycardia	9/26 (35%)	3/6 (50%)
Right ventricular involvement	26/26 (100%)	Yes (unclear)
Left ventricular involvement	12/26 (46%)	11/12 (92%)
Severe left ventricular involvement	5/26 (19%)	8/12 (67%)
Age (year) at first symptom (range)	31 ± 18 (12–68)	14 ± 3 (11–17)
Arrhythmic events	17/26 (65%)	Not reported
Heart failure	7/26 (27%)	8/14 (57%)
Sudden death	6/26 (23%)	Unclear data
Cardiac death	8/26 (31%)	6/14 (43%)
Age (year) at death (range)	32 ± 13 (17–53)	14 ± 2 (12–17)

Abbreviations: ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; DCM, dilated cardiomyopathy; F, female; M, male.

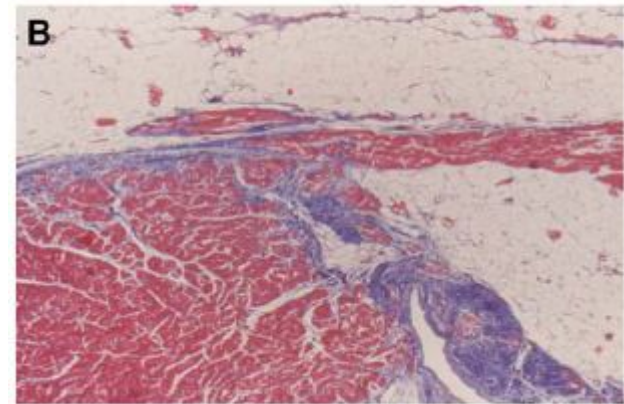
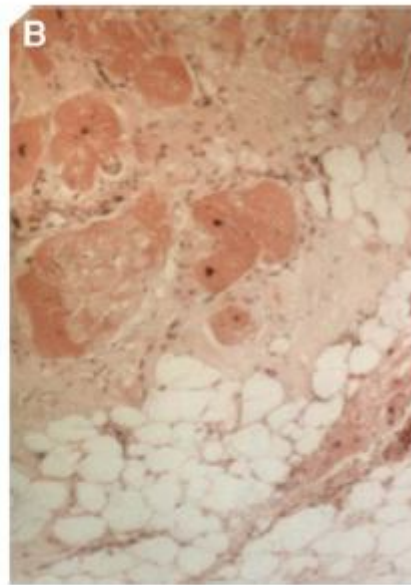
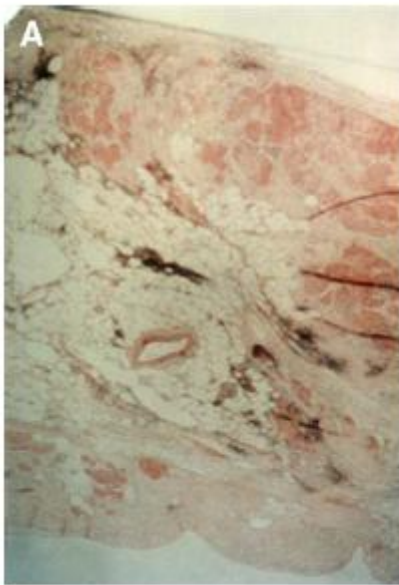
^a Greek patients (age ≥ 13 years).

Protonotarios N et al. Cardiovascular Pathology (2004)

Παθήσεις Δεσμοσωμάτων

Naxos disease (PPK, wooly hair, ARVC) (Plackoglobin)

Βιοψία μυοκαρδίου-νεκροτομικό υλικό



Αντικατάσταση του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας από ινολιπώδη ιστό)

Protonotarios N et al. Cardiovascular Pathology (2004)

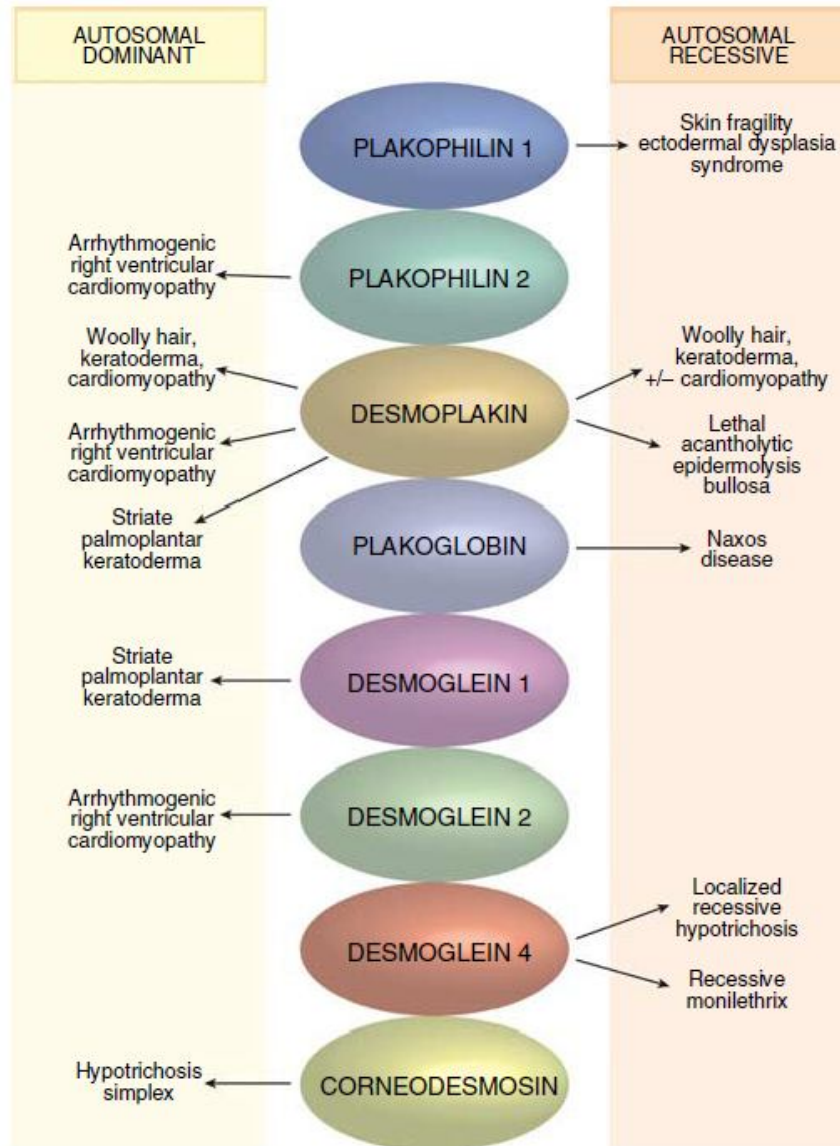


Table 1. Mutations and target antigens in desmosomal diseases

Protein	Perturbation	Diseases
Dsg1	Haploinsufficiency Autoantibodies Exfoliative toxin	SPPK Pemphigus foliaceus <i>Staphylococcus</i> scalded-skin syndrome
Dsg3	Autoantibodies	Pemphigus vulgaris
Dsg4	Hair follicle abnormalities, hair loss	Autosomal recessive hypotrichosis
Plakoglobin	C-terminal truncation	Naxos disease (PPK, woolly hair, ARVC)
Plakophilin-1	Compound heterozygous mutations (premature stop codons and absence of protein)	Ectodermal dysplasia and skin fragility syndrome
Plakophilin-2	Various heterozygous mutations and haploinsufficiency	ARVC
Desmoplakin	Haploinsufficiency Compound heterozygosity with missense (N-terminal) and nonsense (C-terminal) mutations N-terminal missense mutation C-terminal missense C-terminal truncation Compound heterozygous mutations with C-terminal truncation	SPPK Keratoderma, keratin retraction, skin fragility and woolly hair/alopecia Autosomal-dominant ARVC Autosomal-dominant ARVC Dilated left ventricular cardiomyopathy, SPPK, woolly hair (Carvajal syndrome) Lethal acantholytic epidermolysis bullosa

bbreviations: ARVC, arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy; PPK, palmoplantar keratoderma; SPPK, striate palmoplantar keratoderma.

Δεσμοσώματα και καρκίνος

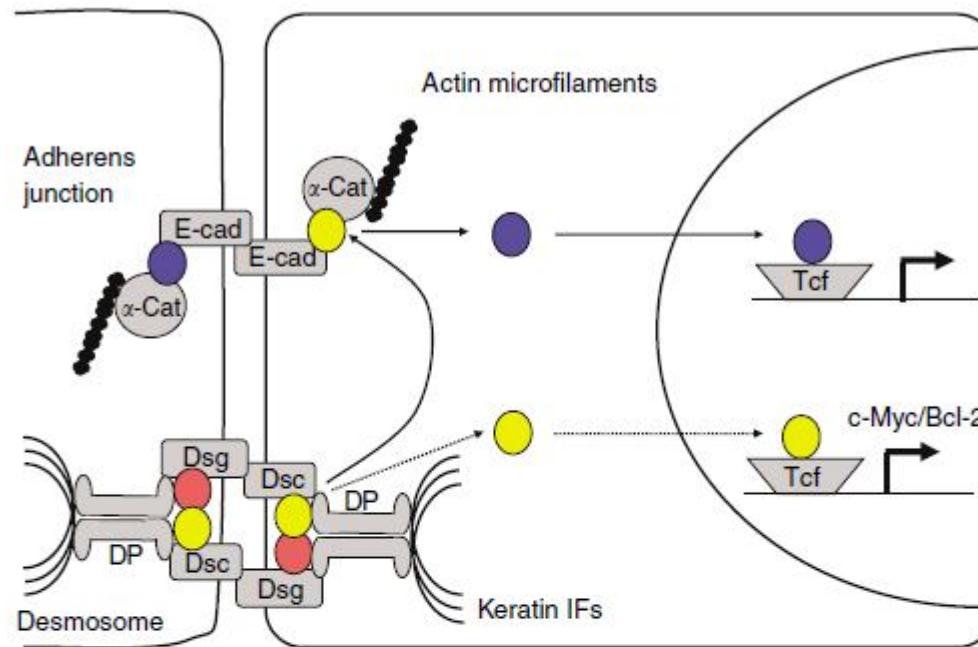
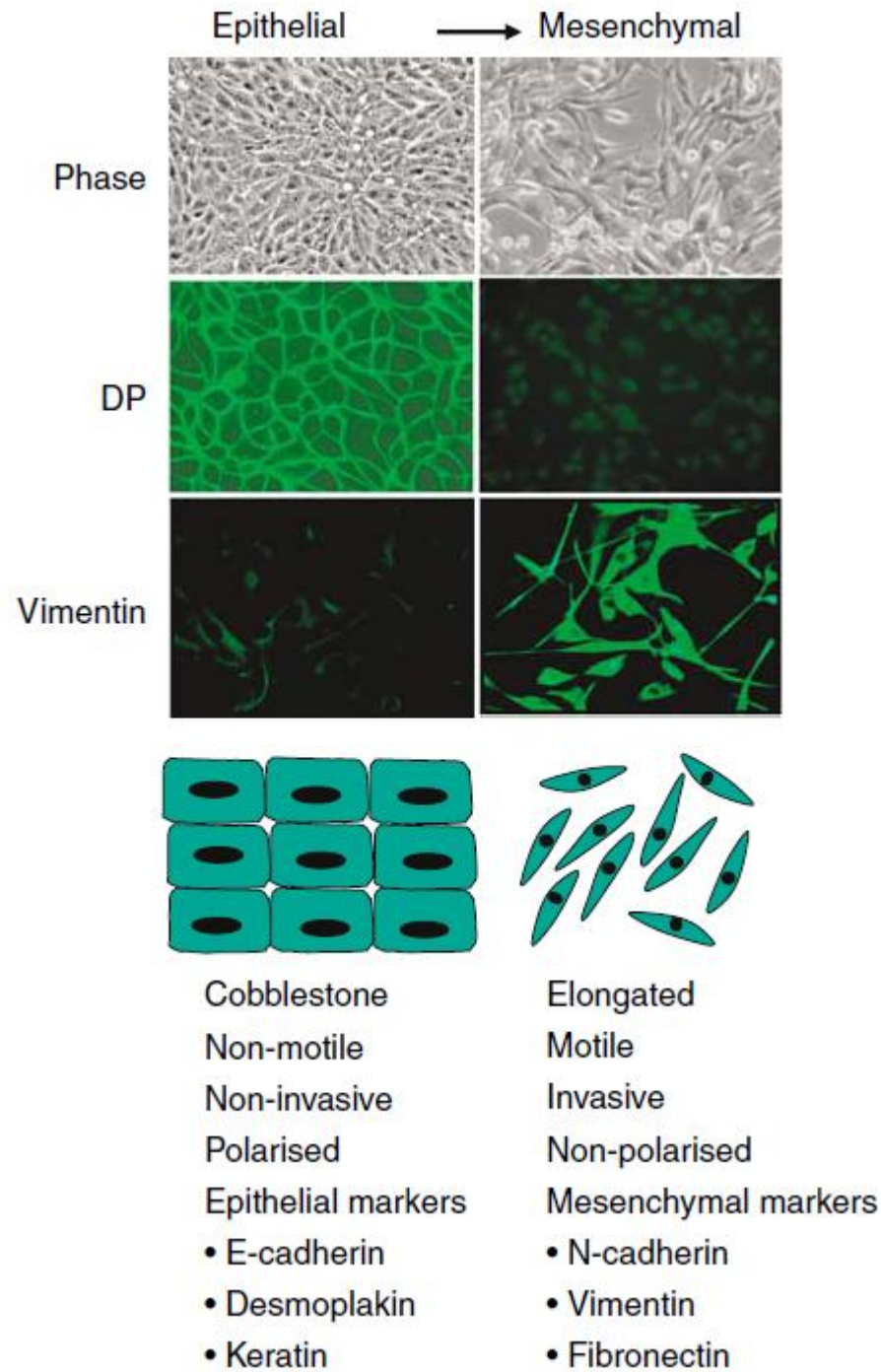
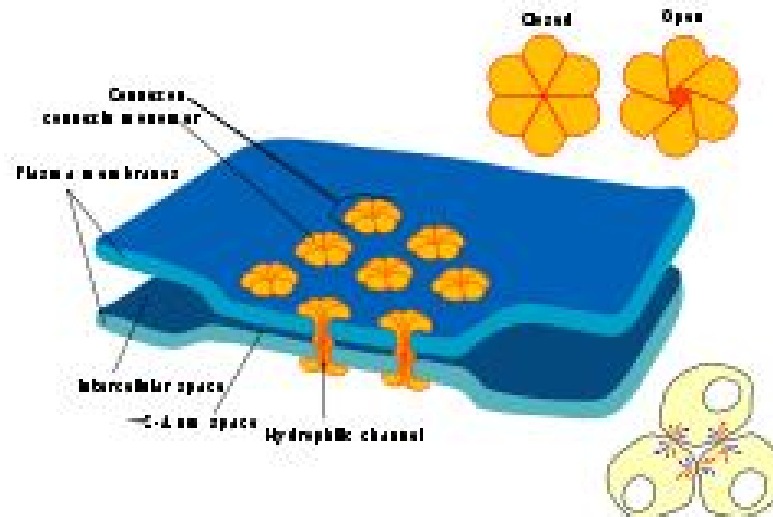


Figure 1 A model outlining how desmosomes could contribute to tumourigenesis. Unbroken arrows indicate that plakoglobin is released from desmosomes as a result of either loss or modulation of expression of desmosomal cadherins or desmoplakin and displaces β -catenin from adherens junctions. The latter translocates to the nucleus, stimulates transcription of β -catenin-responsive genes and ultimately results in cell proliferation. Broken arrows indicate that plakoglobin liberated from desmosomes translocates to the nucleus, stimulates transcription of genes, such as *c-myc* or *Bcl-2*, and promotes uncontrolled cell growth. Further possibilities (data not shown) are that loss of expression of plakoglobin itself could predispose to cancer by reducing its ability to antagonise β -catenin-mediated Wnt signalling or that plakophilins are involved (see text). Plakoglobin (yellow), β -catenin (blue), plakophilin (red). α -cat, α -catenin; DP, desmoplakin; E-cad, E-cadherin; IFs, intermediate filaments.



Συνδέσεις επικοινωνίας-χασματοσυνδέσεις (gap junctions)

Επιθηλιακά κύτταρα, λεία και καρδιακά μυϊκά κύτταρα, νευρώνες κα. Επιτρέπουν την ελεύθερη δίοδο μεταξύ γειτονικών κυττάρων ιόντων σηματοδοτικών μορίων και μικρών μεταβολιτών.



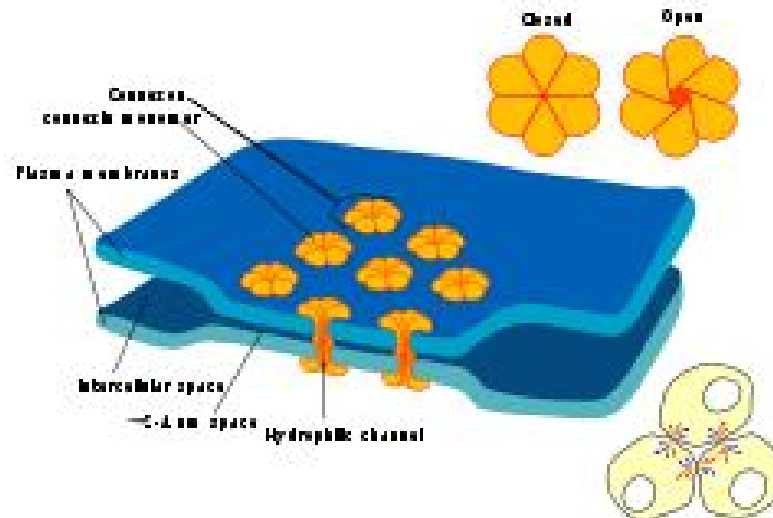
Συνδέσεις επικοινωνίας-χασματοσυνδέσεις (gap junctions)

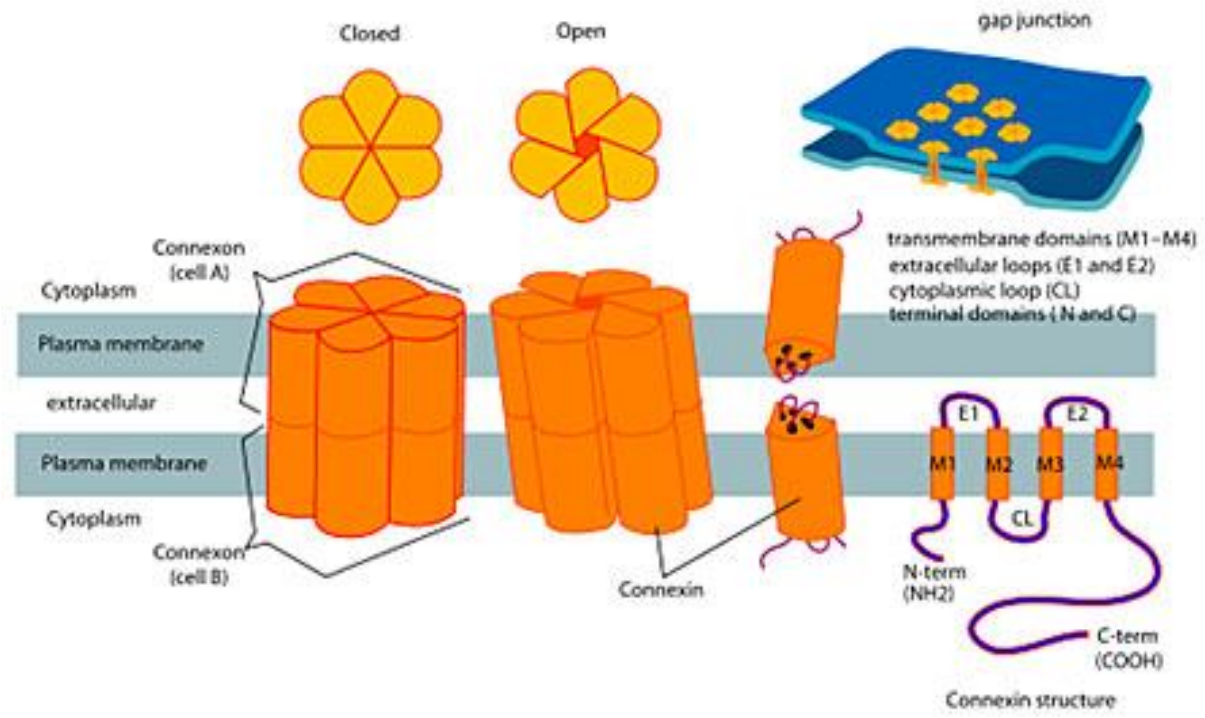
Λειτουργίες

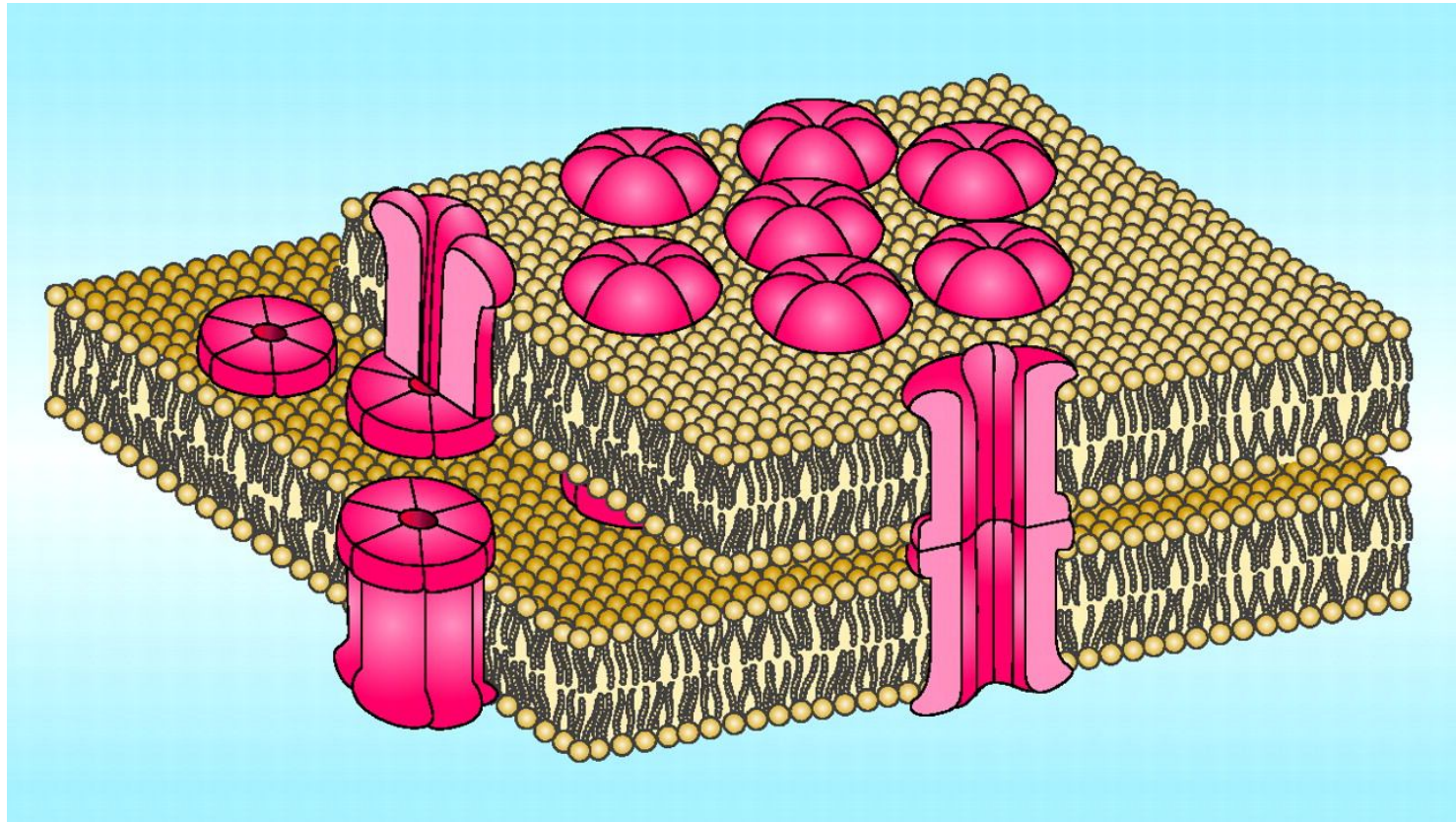
- Γρήγορη διάδοση δυναμικών ενέργειας (νευρώνες, καρδιακά μυικά κύτταρα)
- Διάχυση μεταβολιτών και θρεπτικών συστατικών όπως νουκλεοτίδια και γλυκόζη (εξαρτάται από τον τύπο των κονεξινών πχ 32 αδενosίνη, 43 ATP)
- Διάχυση δευτέρων μηνυμάτων όπως Ca^{2+} , IP3, c-AMP, c-GMP
- Ρύθμιση λειτουργιών όπως η απόπτωση, γονιδιακή έκφραση, κυτταροσκελετός
κα

Συνδέσεις επικοινωνίας-χασματοσυνδέσεις

Οι χασματοσυνδέσεις αποτελούν διαύλους με μέγεθος πόρων που επιτρέπουν τη δίοδο μορίων μεγέθους μέχρι 1000 Da. Αποτελούνται από τον πολυμερισμό πρωτεϊνών Connexins (20 διαφορετικά είδη) που έχουν 4 διαμεμβρανικές περιοχές. Έξι κονεξίνες φτιάχνουν ένα κονεξόνιο (Connexon). Δύο κονεξόνια από τις μεμβράνες δύο γειτονικών κυττάρων διατάσσονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργούν ένα διάυλο. .



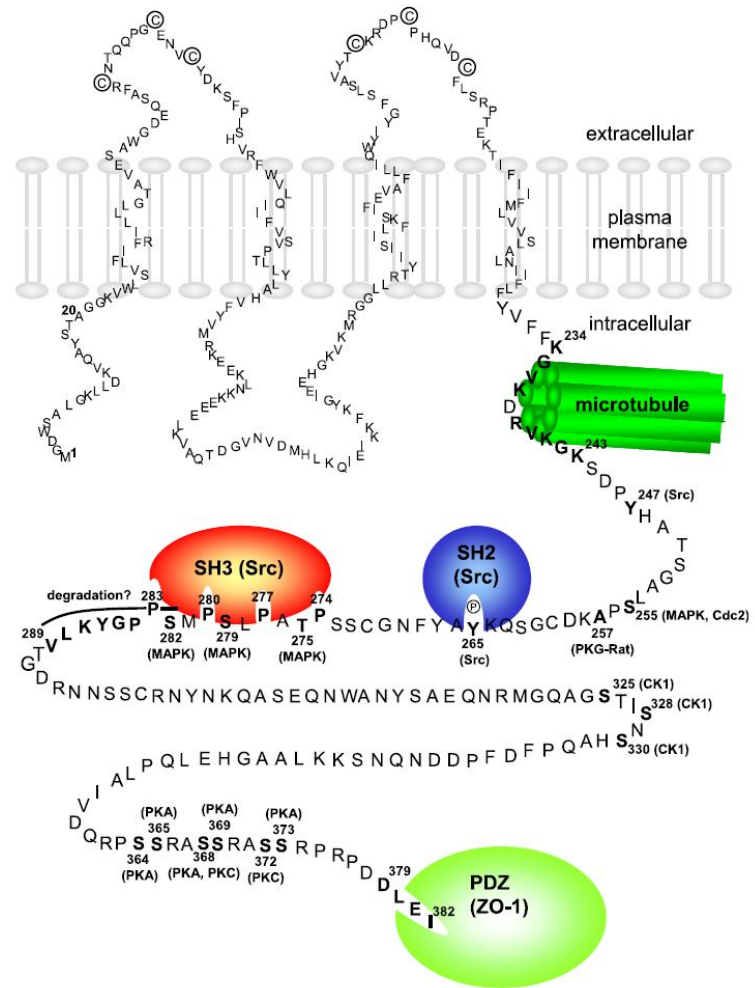




Συνδέσεις επικοινωνίας-χασματοσυνδέσεις

Οι κονεξίνες αλληλεπιδρούν με διάφορες πρωτεΐνες όπως κινάσες (Src), με πρωτεΐνες που ανευρίσκονται σε άλλου τύπου συνδέσεις όπως η ZO-1 και με τους μικροσωληνίσκους. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές υποδηλώνουν ρύθμιση της διαπερατότητας των χασματοσυνδέσεων και ρόλο των χασματοσυνδέσεων στην ρύθμιση κυτταρικών λειτουργιών όπως η επιβίωση, η γονιδιακή έκφραση, η δυναμική του κυτταροσκελετού κτλ.

Συνδέσεις επικοινωνίας-χασματοσυνδέσεις



Αλληλεπιδράσεις της κονεξίνης 43.

Table 1
Connexin-interacting proteins

Protein	Methods	aa connexin		Partner	References
<i>Cx43</i> ZO-1	FWB ^a , Y2H, PD, IP ^b , IF ^b	379–382	–Ile	PDZ2	[35,37,41,66,125]
v-Src	PD, IP, P	247, 265 265 274–283	Tyr Tyr-p PxxP	kinase SH2 SH3	[56–59] [58,59] [58,59]
c-Src	PD, IP, P	265 265	Tyr Tyr-p	kinase SH2	[36,63,65,66] [36,63,65,66]
PKA ^c	P	364, 365, 368, 369, 373	Ser	kinase	[75,76]
PKCs	P, IP ^b , IF ^b	368, 372	Ser	kinase	[71–74,126]
PKG	P	257 (rat)	Ser	kinase	[77]
MAPK	P	255, 279, 282	Ser	kinase	[127]
Cdc2	P	255	Ser	kinase	[85,86]
CK1	P, IP	325, 328, 330	Ser	kinase	[87]
RPTP _μ	IP ^b	265 ^c	Tyr-p	phosphatase	[70]
β-Catenin	IP ^b				[49]
α-Catenin	EM ^b				[47]
Cadherin	EM ^b				[47]
p120 ^{cas}	IF ^b				[50]
NOV/CNN	IF				[108]
Caveolin	PD, IP, IF ^b , CS				[104]
α/β-Tubulin, MTs	PD, IF ^b , EM ^b , CS ^a	234–262	K,G,V,R,P		[41,97]
unknown		282–289	xPPxYxxO		[128]
<i>Cx32</i> Calmodulin	IF				[106]
Occludin	EM ^b , IP ^b				[53,54]
Claudin	EM ^b , IP ^b				[54]
<i>Cx49</i> CK1	P, IP			kinase	[88,89]
<i>Cx50</i> CK2	P	363	Ser	kinase	[90]
<i>Caveolin associated connexins</i> Cx43, 32, 36, 46	CS				[104]
<i>ZO-1 interacting connexins</i> Cx43	FWB ^a , Y2H, PD, IP ^b , IF ^b	C-terminal	–Ile	PDZ2	[35,37,41,66,125]
Cx45	Y2H, IP, IF	C-terminal	–Ile	PDZ2	[38,39]
Cx46	PD, IP, IF	C-terminal	–Ile	PDZ2	[129]
Cx50	PD	C-terminal	–Val	PDZ2	[129]
Cx31.9	PD	C-terminal	–Ile	PDZ2	[130]
Cx36	PD, IP, IF, EM	C-terminal	–Val	PDZ1	[40]

Direct associations with ZO-1 and Src are well-established. Cx43 is a substrate of several other kinases, but direct interaction with most kinases has not been found. Other interactions do warrant follow-up studies since they only just emerged, are less well documented, might be indirect or are found in overexpression systems. See text for further nuances. Abbreviations: aa: amino acids, FWB: far Western blot, Y2H: yeast two-hybrid, PD: GST protein pull-down, IP: immunoprecipitation, IF: immunofluorescence, EM: (immuno)-electron-microscopy, P: phosphorylation state, CS: in vitro co-sedimentation assay.

^a Showing direct interaction.

^b Includes experiments with endogenous proteins only, without inhibitors.

^c Putative.

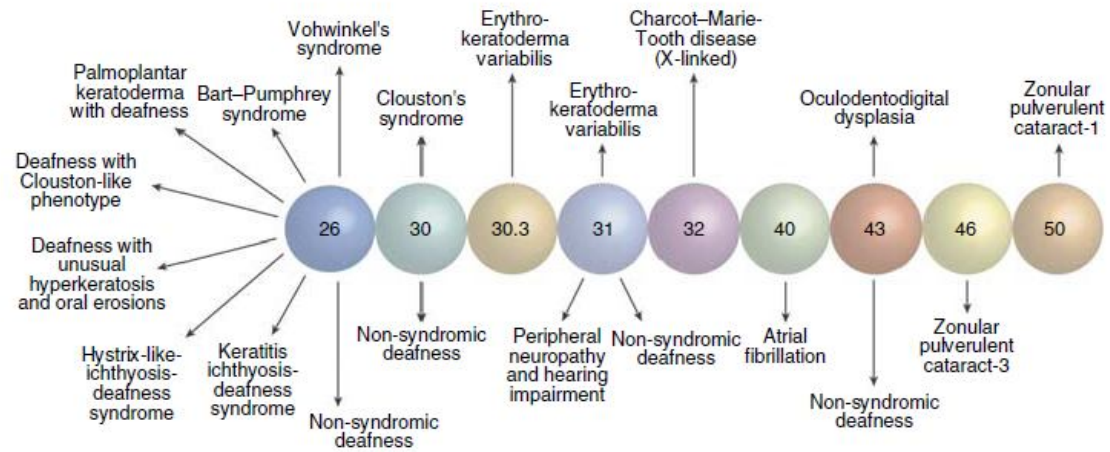


Figure 1. Illustration of disease phenotypes associated with abnormal gap junctions owing to inherited mutations in connexins. Most connexin disorders are autosomal dominant, although mutations in connexins 26, 31, and 43 can be associated with autosomal-recessive forms of deafness. In addition, recessive mutations in connexin 31 may underlie rare, recessive cases of EKV, and inheritance of connexin 32 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease is X-linked.

Occulodentodigital dysplasia (autosomal dominant-Cx43 mutations)

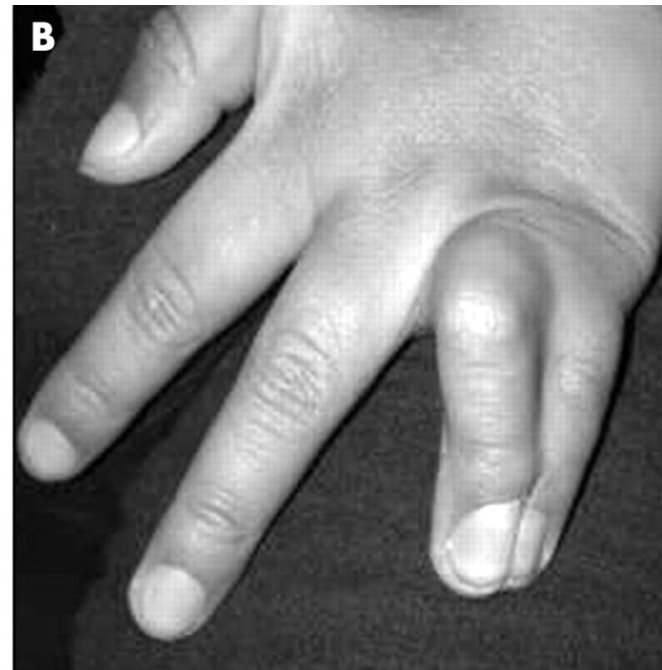
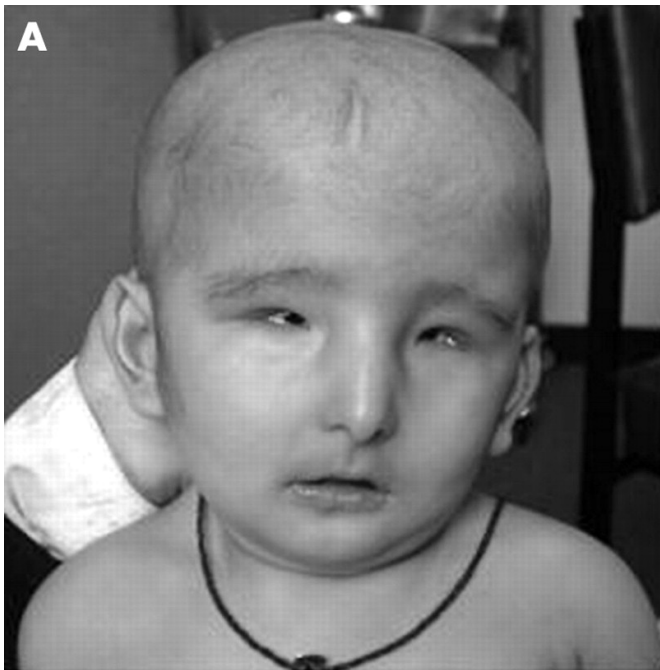
Ανωμαλίες προσώπου (λεπτή μύτη, υποπλαστικοί ρώθωνες)

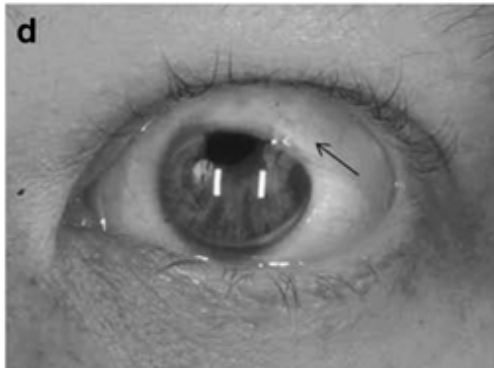
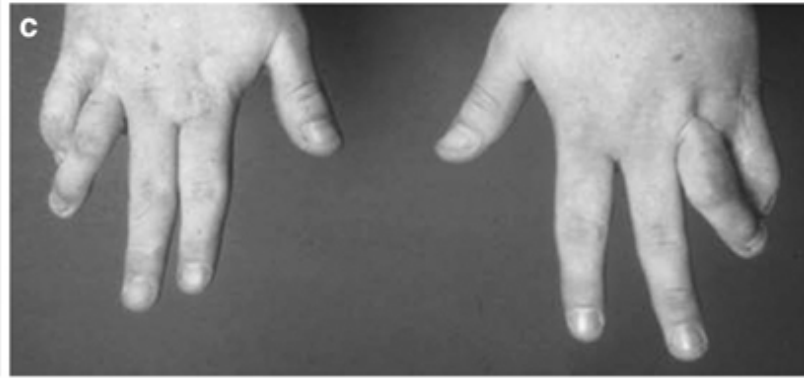
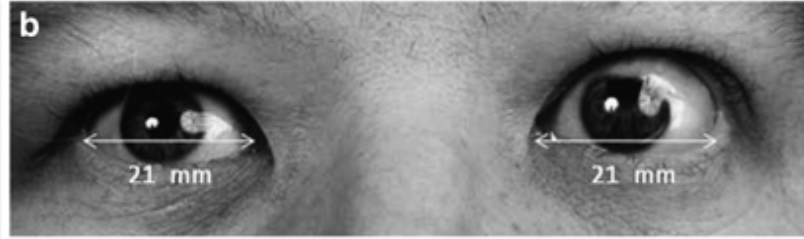
Μικροφθαλμία/μικρος κερατοειδής

Ανωμαλίες δακτύλων (συνδακτυλία 3ου-4ου δακτύλου)

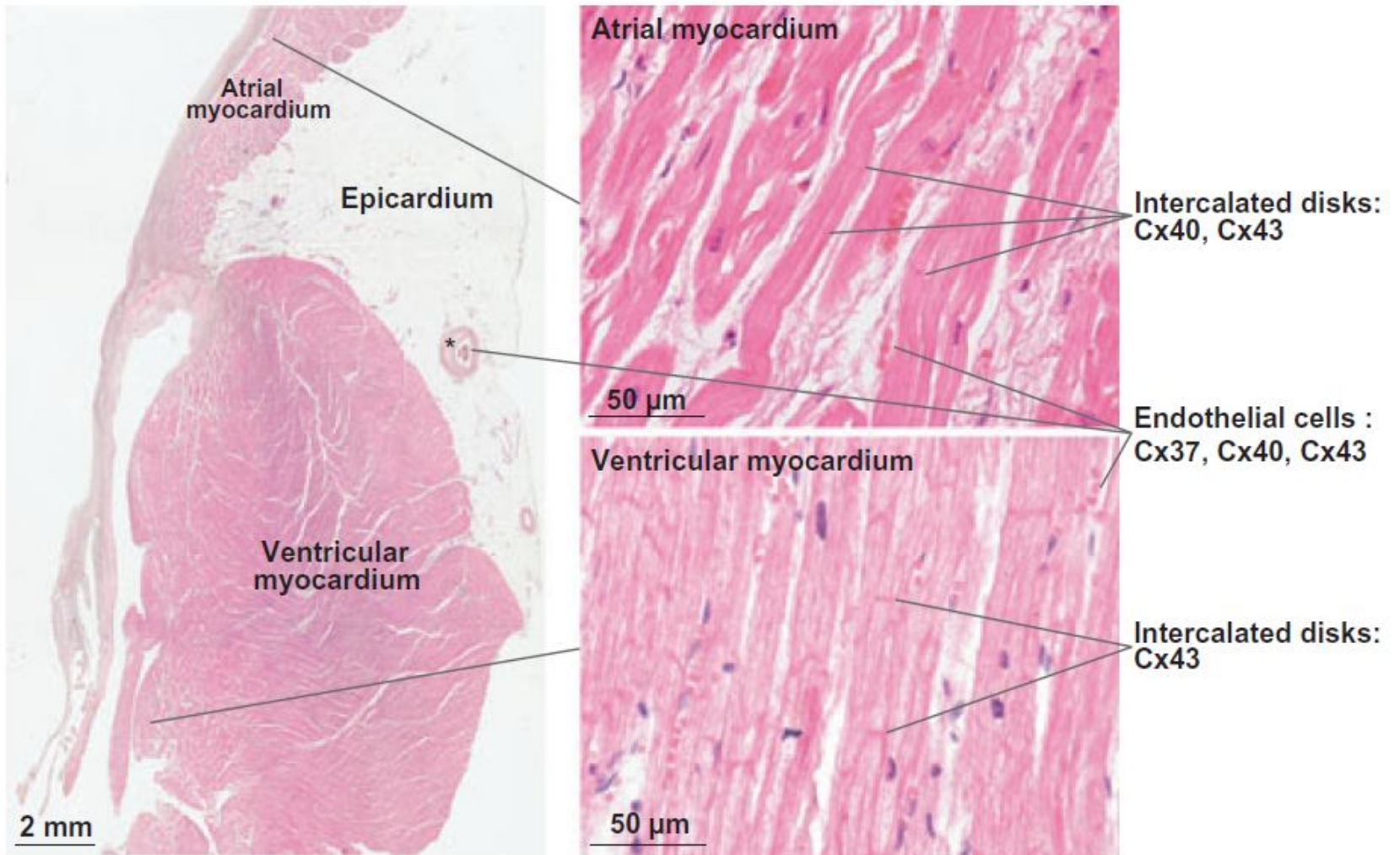
Διαταραχές δοντιών

Νευρολογικές διαταραχές στο 30%, αρρυθμίες, κώφωση, καταρράκτης, γλαυκωμα, διαταραχές δέρματος τριχών





Connexins και καρδιακές παθήσεις



Connexins και καρδιακές παθήσεις

-Παρά το ότι η Cx43 εκφράζεται σε όλο το μυοκάρδιο και είναι ο κύριος τύπος κοννεξίνης της καρδιά μεταλλάξεις του γονιδίου GJA1 της Cx43 δεν προκαλούν παθήσεις της καρδιάς

-Μεταλλάξεις GJA5 της Cx40 που εκφράζεται κυρίως στο μυοκάρδιο των κόλπων προκαλούν ιδιοπαθή κοιλιακή μαρμαρυγή

Connexins και καρδιακές παθήσεις

Η Cx 37 φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της αθηρωμάτωσης. Πολυμορφισμός σε ένα νουκλεοτίδιο του γονιδίου GJA4 (C1019T) της Cx 37 προδιαθέτει σε αθηρωμάτωση και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Table 2: Overview of studies on possible associations between the GJA4 SNP and diseases involving, at least to some extent, atherosclerosis.

Disease / surrogate marker	Association / prognostic factor	Population	Study size	Ref
Carotid IMT	C allele	Swedish males	1155 subjects	[62]
CAD	T allele	Taiwanese males / females	177 patients, 102 controls	[72]
MI	T allele	Japanese males / females	2819 patients, 2242 controls	[71]
CAD	T allele	Japanese males / females	3085 patients, 2122 controls	[70]
CAD	T allele	Japanese males / females	1011 patients, 650 controls	[94]
AMI	T allele	Sicilian males	97 patients, 196 controls	[68]
CAD / MI	C allele	Swiss males / females	597 patients, 184 controls	[78]
CAD	No association / prognostic factor	Irish males / females	416 patients, 490 sibling controls	[74]
Carotid IMT, carotid artery compliance, brachial artery FMD	No association / prognostic factor	Finnish males / females	1440 individuals	[73]
CAD	C allele	Northern Han Chinese males / females	502 patients, 410 controls	[65]
MI	T allele	Sicilian males	97 patients, 196 controls	[67]
Acute coronary syndrome (ACS)	T allele	American males / females	695 ACS patients	[77]
Ankle brachial blood pressure index	T allele	Japanese males / females	2288 type 2 diabetics	[79]
ACS	No association / prognostic factor	Czech males / females	1686 ACS patients	[75]
Ankle brachial blood pressure index	T allele	Czech females	178 type 1 diabetics, 111 type 2 diabetics, 862 controls	[69]
Carotid IMT, ischemic stroke	T allele	Taiwanese males / females	3330 subjects	[66]
Ischemic stroke	No association / prognostic factor	Taiwanese males / females	958 patients, 2196 controls	[76]

Table 1: Expression of connexons during atherosclerotic plaque development. ND: not determined.

	Healthy vessel	Early atheroma	Advanced atheroma
Endothelial cells	Cx37, Cx40	Cx37, Cx40	Cx43 (only in shoulder region).
Monocytes / macrophages	Cx37	Cx37	Cx37, Cx43 (in cells close to lipid core)
Smooth muscle cells (intima)	–	Cx43	Cx43
Smooth muscle cells (media)	Cx43	Cx43	Cx37, Cx43
Platelets	Cx37	ND	ND

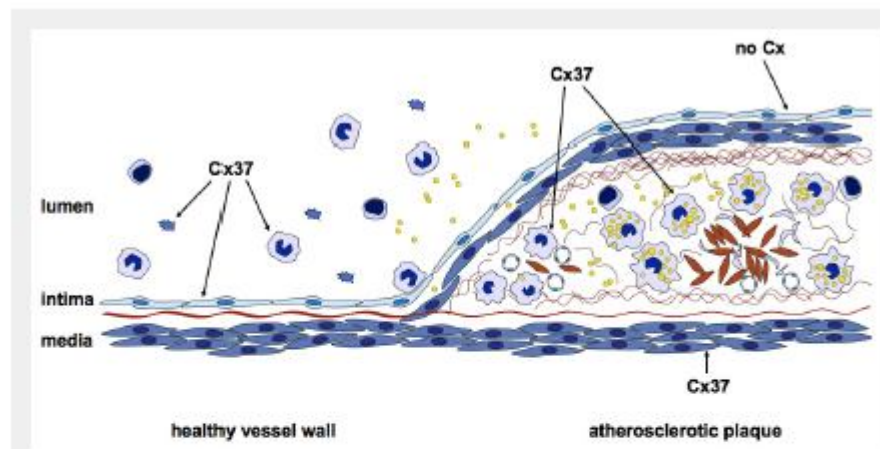


Figure 2

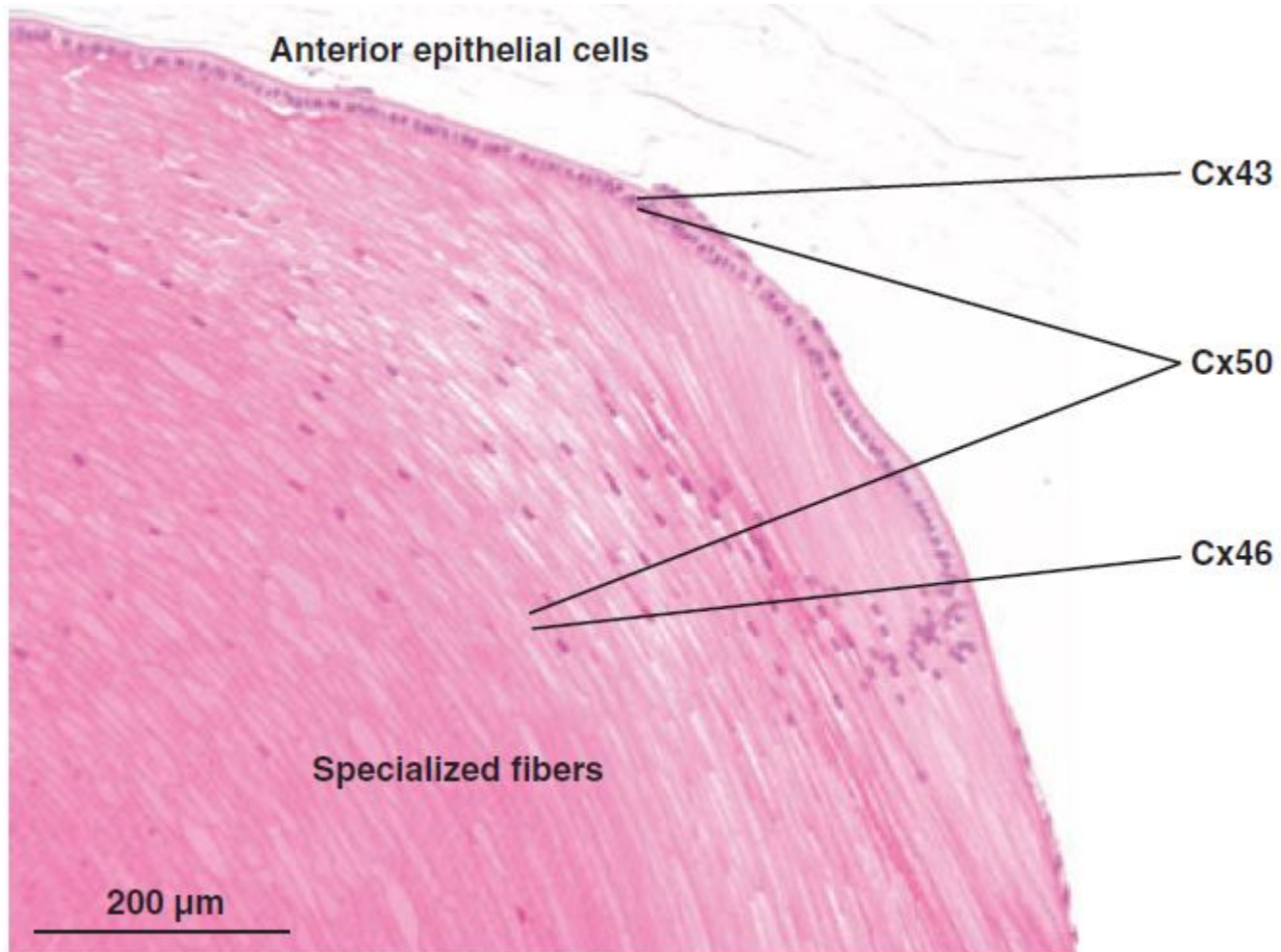
Connexins are differentially expressed during atherosclerotic plaque development. In the healthy vessel wall (left), Cx37 is expressed by ECs and monocytes. In contrast, at the site of an atherosclerotic plaque (right), Cx37 is expressed by SMCs and macrophages and is no longer expressed by the endothelium overlying the lesion.

Connexins και μυελίνη

-Η Cx32 εκφράζεται στα Schwann κύτταρα και η Cx47 στα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα. Μεταλλάξεις του γονιδίου GJB1 της Cx32 προκαλούν Charcot-Marie-Tooth X-linked (CMTX) ενώ μεταλλάξεις του γονιδίου GJA12/GJC2 (Cx46.6/Cx47) προκαλούν μια απομυελινωτική πάθηση του ΚΝΣ Pelizaeus-Merzbacher-like disease (νυσταγμό, αταξία, σπαστικότητα, δυσαρθρία και διανοητική καθυστέρηση)

-

Connexins και φακός του οφθαλμού



Connexins και καταρράκτης

-Ο φακός του οφθαλμού είναι ανάγγειος ιστός και εξαρτάται από την λειτουργία των χαματοσυνδέσεων για την διάχυση μεταβολιτών

Η Cx46 και Cx50 προκαλούν συγγενή καταρράκτη που χαρακτηρίζεται από στικτές θολερότητες-έγκλειστα στις πεταλιώδης δομές γύρω από τον εμβρυικό πυρήνα

-

Connexins και διαταραχές ακοής και δέρματος

Cx 26, Cx30, Cx30.3 and Cx31. Εντοπίζονται στον κοχλία και παίζουν ρόλο στην μετακίνηση καλίου στην ενδολέμφο

Μεταλλάξεις των γονιδίων τους προκαλούν κώφωση με ή χωρίς υπερπλαστικές παθήσεις του δέρματος

Η μη συνδρομική κώφωση κληρονομείται συνήθως (80%) με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Συχνότερες οι μεταλλάξεις στην Cx 26

Η συνδρομική κώφωση συνδυαζόμενη με διαταραχές δέρματος κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο

Πχ Cx 26 keratitis ichthyosis deafness syndrome (PPK, nail and hair dystrophy, deafness, keratitis and increased SCC)

Table 1 Connexin-associated diseases and corresponding connexin proteins and genes

Disease	Inheritance pattern	Connexin	
		Protein	Gene
Oculodendrodigital dysplasia	AD (AR)	Cx43	<i>GJA1</i>
Cardiovascular diseases			
Atrial fibrillation	AD/ND	Cx40	<i>GJA5</i>
Visceroatrial heterotaxia	ND	Cx43	<i>GJA1</i>
Cataract	AD	Cx46 Cx50	<i>GJA3</i> <i>GJA8</i>
Myelin-related diseases			
X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX)	XR	Cx32	<i>GJB1</i>
Pelizaeus–Merzbacher-like disease	AR	Cx46-6/ Cx47	<i>GJA12</i> / <i>GJC2</i>
Hearing loss (non-syndromic or associated with skin disorders)	AR/AD	Cx26 Cx30 Cx31	<i>GJB2</i> <i>GJB6</i> <i>GJB3</i>
Skin diseases			
Keratitis ichthyosis deafness syndrome	AD	Cx26	<i>GJB2</i>
		Cx30	<i>GJB6</i>
Vohwinkel syndrome		Cx26	<i>GJB2</i>
Clouston syndrome		Cx30	<i>GJB6</i>
Erythrokeratoderma variabilis		Cx30-3	<i>GJB4</i>
		Cx31	<i>GJB3</i>

Βασική μεμβρανική περιοχή

- Βασικός υμένας-Βασική μεμβράνη
- Συνδέσεις κυττάρου-εξωκυττάρια ουσίας (εστιακές προσφύσεις και ημιδεσμοσώματα)
- Αναδιπλώσεις της μεμβράνης της βασικής περιοχής του κυττάρου-