

IMPLICAȚIILE DESMOZOMILOR ÎN BOLILE CUTANATE

THE IMPLICATIONS OF DESMOSOMES IN SKIN DISEASES

CORINA BAICAN, A. BAICAN, N. MAIER*

Cluj-Napoca

Rezumat

Desmozomii sunt joncțiuni de adeziune intercelulară a celulelor epiteliale. Sunt de asemenea implicați în semnalizarea și diferențierea celulară. Din punct de vedere biochimic au fost identificate și caracterizate următoarele proteine desmozomale principale: desmogleine, desmocoline, plakoglobina, desmoplakine și plakofiline. Caderinele desmozomale formează adeziuni calciu-dependente între keratinocitele învecinate. Domeniul citoplasmatic al desmogleinelor și desmocolinelor interacționează cu plakoglobina, care se leagă de desmoplakină. În final, desmoplakina se ancorează de filamentele intermediare ale citoskeletului. Desmozomii sunt implicați în mecanismele fiziopatologice ale bolilor autoimune, genetice sau infecțioase cutanate.

Cuvinte cheie: desmozom, desmogleine, pemfigus.

Summary

Desmosomes are intercellular adhesive junctions of epithelial cells. They also participate in signal transduction and cell differentiation. Biochemically the following main desmosomal proteins have been identified and characterized: desmogleins, desmocollins, plakoglobin, desmoplakins and plakophilins. Desmosomal cadherins form calcium-dependent adhesion between the neighbouring keratinocytes. The cytoplasmic domain of desmogleins and desmocollins interact with plakoglobin which in turn binds to desmoplakin. Desmoplakin finally is anchored to the intermediate filament cytoskeleton. Desmosomes are implicated in pathophysiological mechanisms of autoimmune diseases, genetic diseases and infectious skin diseases.

Key words: desmosome, desmoglein, pemphigus.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 51-61

Structura și funcția epidermului sunt menținute prin joncțiuni intercelulare, ce includ *tight junctions*, *gap junctions*, *adherens junctions* și desmozomii. Aceste contacte intercelulare au rol de adeziune, semnalizare, comunicare, diferențiere, migrare, proliferare, permeabilitate și dezvoltare celulară (1). Dintre aceste structuri, desmozomii sunt mai cunoscuți, fiind implicați în patogeneza unor boli genetice, autoimune sau infecțioase, fiind ținta autoanticorpilor, respectiv a toxinelor bacteriene.

The structure and function of the epidermis are maintained by intercellular junctions, including tight junctions, gap junctions, adherens junctions and desmosomes. These intercellular contacts have the role of adhesion, signaling, communication, differentiation, migration, proliferation, permeability and cell development (1). Of all these structures, desmosomes are better known as they play an important role in the pathogenesis of genetic, autoimmune or infectious diseases, being the autoantibodies target, and of the bacterial toxins, too.

* Clinica de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.
Department of Dermatology, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Structura desmozomilor

Desmozomii au fost observați pentru prima dată de anatomopatologul italian Giulio Bizzozero în 1864 la nivelul stratului spinos al epidermului. Ulterior au fost descriși la nivelul mucoaselor, în miocard, dar și în celulele dendritice foliculare ale foliculilor limfatici sau celulele meningeale ale arahnoidiei. Denumirea derivă din cuvintele grecești *desmos* (legătură) și *soma* (corp). La microscopul electronic au un aspect de joncțiuni discoide, cu diametrul de 0,2-0,5 μm , fiind compuși din două plăci electron-dense în fiecare celulă, care sunt separate de un spațiu de 24-30 nm (2,3).

În structura desmozomilor intră desmogleinele și desmocolinele din familia caderinelor, plakoglobina și plakofilinele din familia armadillo, iar din familia plakinelor se regăsesc patru proteine: desmoplakina, plectina, envoplakina și periplakina.

Caderinele desmozomale sunt reprezentate de desmogleinele 1-4 și desmocolinele 1-3, codate de gene localizate pe cromozomul 8 (4). La nivelul epidermului aceste proteine sunt exprimate diferit. Astfel, desmogleina 2 (116 kDa) și desmogleina 3 (130 kDa) sunt exprimate în principal la nivelul straturilor profunde ale epidermului, în timp ce desmogleina 1 (165 kDa) este distribuită în straturile superficiale. Desmogleina 4 (108 kDa) se găsește în foliculul pilos și în stratul granular. În ceea ce privește desmocolinele, acestea sunt prezente în stratul bazal și spinos - desmocolina 2 (115 kDa) și 3 (110 kDa), respectiv stratul granular - desmocolina 1 (130 kDa) (5-7).

Adeziunea extracelulară a proteinelor desmozomale este dependentă de calciu. Acest mecanism este confirmat de următoarele argumente: desmogleinele și desmocolinele au capacitatea de a lega calciu; desmozomii nu se formează când concentrația extracelulară de calciu este mai mică de 0,1 mM; dacă concentrația de calciu crește, desmozomii se formează rapid între celulele din cultură (8). Caderinele desmozomale interacționează în spațiile intercelulare cu molecule similare din celula vecină, iar la nivel citoplasmatic se leagă indirect de filamentele intermediare ale citoscheletului, prin intermediul proteinelor din familia armadillo și plakinelor (fig. 1).

Structure of desmosomes

Desmosomes were observed at the spinous layer epidermis level for the first time in 1864 by the Italian pathologist Giulio Bizzozero. Later the desmosomes were described at the level of mucous membrane, myocardium, but also in the follicular dendritic cells of lymph follicles or the meningeal cells of the arachnoid. The term desmosome comes from the Greek words "desmo" (meaning link) and "soma" (meaning body). As seen under an electronic microscope the desmosomes have the aspect of discoid junctions, 0.2-0.5 μm in diameter, consisting of two electron-dense plaques in each cell, separated by a space of 24-30 nm (2,3).

The structure of desmosomes is composed of desmogleins and desmocollins belonging to the cadherins superfamily, plakoglobin and plakophilins from armadillo family, and from the plakin family there are four proteins there: desmoplakin, plectin, envoplakin and periplakin.

Desmosomal cadherins are represented by desmogleins 1-4 and desmocollins 1-3, encoded by genes located in chromosome 8 (4). At the epidermal level these proteins are differently expressed. Thus, desmoglein 2 (116 kDa) and desmoglein 3 (130 kDa) are mainly expressed on the lower portion of epidermis, while the desmoglein 1 (165 kDa) is distributed in the superficial layers of epidermis. Desmoglein 4 (108 kDa) can be found in the hair follicle and in the granular layer. Concerning desmocollins, they are present in the basal and spinous layers - desmocollin 2 (115 kDa) and desmocollin 3 (110 kDa), respectively in the granular layer - desmocollin 1 (5-7).

Extracellular adhesion of desmosomal proteins is Ca^{2+} -dependent. This mechanism is confirmed by the following arguments: desmogleins and desmocollins have the capacity to bind calcium; desmosomes do not form when the extracellular calcium concentration is lower than 0,1 mM; when the calcium concentration is raised, desmosomes form rapidly between cells culture (8).

The desmosomal cadherins interact in intercellular spaces with the similar molecules belonging to the neighbouring cell, and on cytoplasmic level they bind indirectly by intermediate filament cytoskeleton, with the help

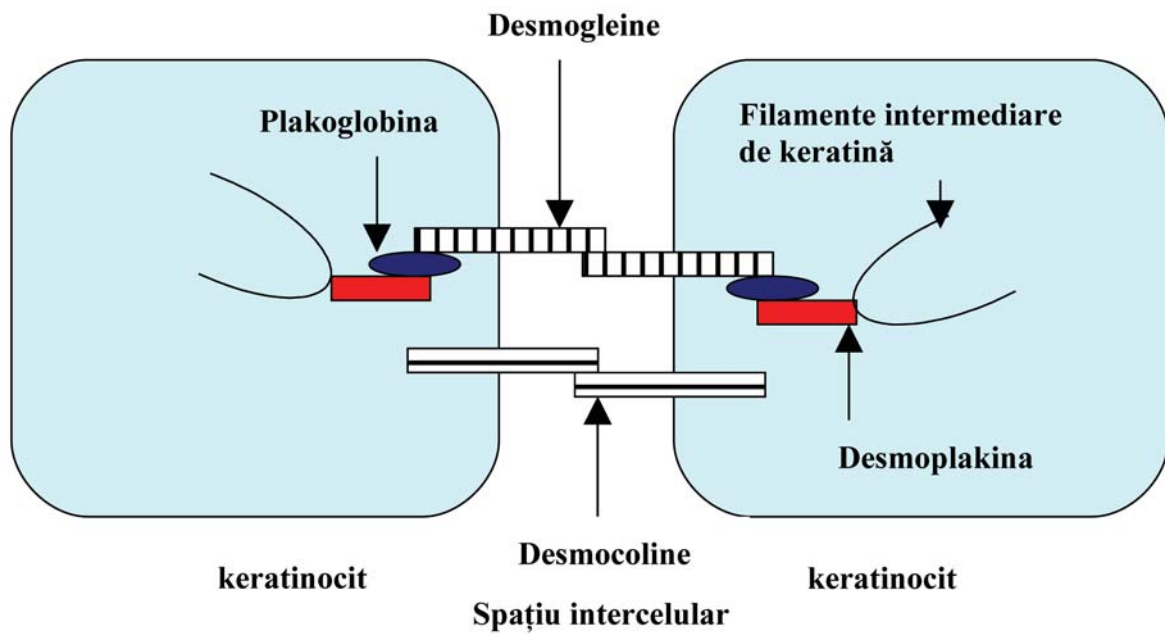


Fig. 1. Reprezentarea schematică a structurii desmozomului.

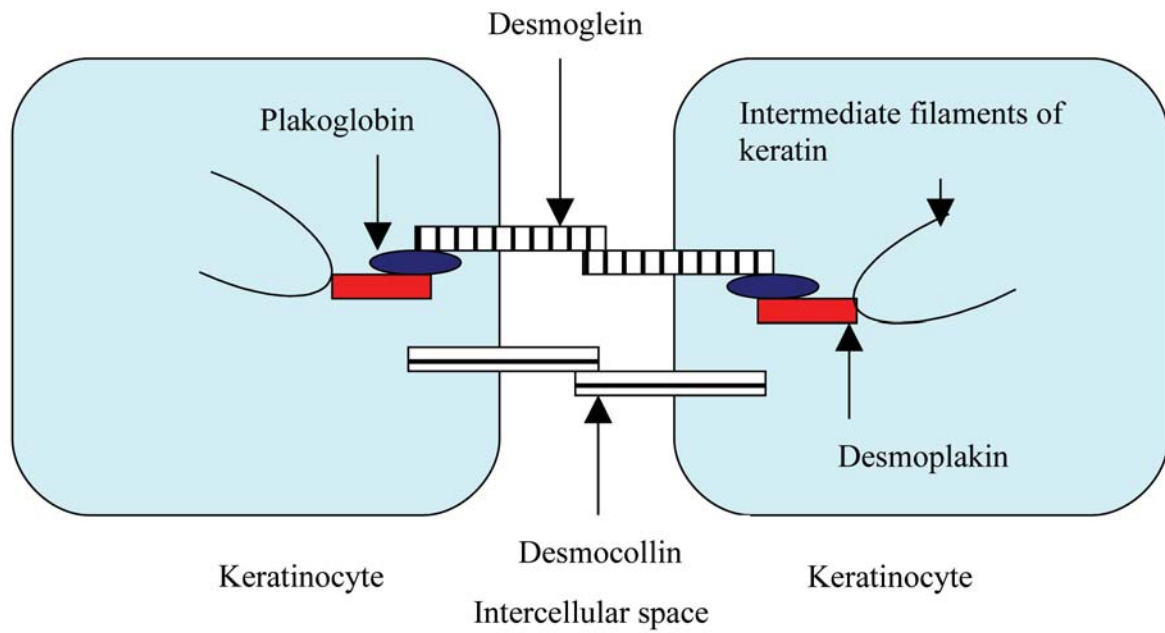


Fig. 1. A model for the desmosome structure.

Desmogleinele și desmocolinele sunt alcătuite dintr-un domeniu extracelular, un domeniu scurt transmembranar și un domeniu citoplasmatic. Domeniul extracelular este format din 4 structuri repetitive și o structură de ancorare extracelulară. Cele 4 structuri sunt formate, fiecare, din aproximativ 110 aminoacizi, interconectate prin legături de calciu. Prin segmentul intracelular, desmogleinele se leagă de plakoglobină (9,10). În structura desmogleinelor mai intră la nivel intracelular: un segment bogat în prolină, un domeniu cu unități repetitive și un domeniu terminal bogat în glicină (11, 12).

Proteinele armadillo includ plakoglobina și plakofilinele 1-3. Plakoglobina (82 kDa) cuprinde 12 segmente centrale repetitive flancate de domenii N și C terminale (13, 14). Domeniul central al plakoglobinei interacționează cu desmoplakina, care fixează filamentele intermediare de keratină la nivelul plăcii desmozomale (15, 16). De asemenea, se leagă de secvența citoplasmatică a desmogleinelor și desmocolinelor. În plus față de rolul de adeziune, plakoglobina reglează creșterea, supraviețuirea și diferențierea celulară indirect prin influența asupra β -cateninei și direct prin căile transcripționale (17, 18). Gena care codează plakoglobina este situată pe cromozomul 17 (19).

Plakofilinele sunt considerate membre ale subfamiliei cateninei p120. S-au identificat trei variante de plakofilina: 1 (80 kDa), 2 (100 kDa) și 3 (87 kDa). Genele care codează aceste proteine sunt situate pe cromozomii 1, 12 și 11 (20). Plakofilinele sunt formate din 9 domenii. Variantele 1 și 2 există ca două izoforme, fiecare generând o formă scurtă "a" și o formă lungă "b". Plakofilinele interacționează prin capătul N-terminal cu alte componente ale desmozomilor cum ar fi desmoplakina, caderinele desmozomale, plakoglobina, β -catenina și/sau filamentele intermediare de keratină, în funcție de izoformele prezente. Un rol important al plakofilinei 2 este de transport a desmoplakinei la membrana celulară, reglând asocierea acesteia cu filamentele intermediare (21). Ca și răspuns la stresul celular, plakofilinele 3 și 1 sunt recrutate spre granulele ce acumulează complexe de inițiere a translației, sugerând un rol posibil al plakofilinelor în metabolismul ARN (22).

of the proteins which belong to armadillo and plakophilin families (fig. 1). The desmogleins and desmocollins consist of an extracellular domain, short transmembrane domain and a cytoplasmic one. The extracellular domain contains four repetitive structures and an extracellular anchor structure. The four structures are each formed by approximately 110 amino acids, interconnected by calcium binds. By their intercellular segment, the desmogleins bind with the plakoglobin (9,10). In the structure of desmogleins at the intracellular level there is a proline-rich segment, a domain with repetitive units and a terminal domain rich in glycine (11,12).

The armadillo proteins include plakoglobin and plakophilins 1-3. Plakoglobin (87 kDa) has 12 repetitive central segments flanked by N- and C-terminal domains (13,14). The central domain of plakoglobin interacts with desmoplakine which connects intermediate filaments of keratin at desmosomal plaque level (15, 16). Also, plakoglobin binds with the cytoplasmic sequence of desmogleins and desmocollins. Besides, the adhesion role, plakoglobin regulates cell growth, survival and differentiation, indirectly through its influence on β -catenin, and directly through transcriptional pathways (17, 18). The gene encoding plakoglobin was mapped to chromosome 17 (19).

Plakophilins are members of p120-catenin subfamily. There have been identified three variants of plakophilins: 1 (80 kDa), 2 (100 kDa) and 3 (87 kDa). The genes encoding these proteins are located in chromosomes 1, 12 and 11, respectively (20). Plakophilins consist of 9 domains. Variants 1 and 2 exist as two isoforms, each of them generating a short form "a", and a long form "b". Plakophilins interact with other desmosomal components such as desmoplakine, desmosomal cadherins, plakoglobin, β -catenin and/or intermediate filaments of keratin via the aminoterminal head domain. A major role of plakophilin 2 is desmoplakine transport to the cell membrane, regulating its association with intermediate filaments (21). As a response to cell stress, plakophilins 3 and 1 are recruited to granules that are known to accumulate stalled translation initiation complexes, which suggest that plakophilins might also have a role in RNA metabolism (22).

Proteinele din familia **plakinelor** sunt reprezentate de desmoplakina, plectina, envoplakina și periplakina, fiind implicate în conexiunea citoskeletului cu membrana celulară. Desmoplakina se prezintă sub 2 variante: desmoplakina I (322 kDa) și desmoplakina II (259 kDa). Este codată de o genă de pe cromozomul 6 (23). Desmoplakina este formată din 3 domenii: capătul N-terminal se leagă de proteinele armadillo și de desmocolina 1a, domeniul central și extremitatea C-terminală care ancorează complexul desmozomal de filamentele intermediare de keratină (11, 24). În afară de menținerea integrității tisulare desmoplakina este implicată și în reglarea proliferării și diferențierii celulare.

Boli cutanate în care sunt implicați desmozomii

Proteinele din structura desmozomilor pot fi ținta autoanticorpilor din pemfigus. Defecte în formarea componentelor desmozomale sunt în prezent legate de anumite boli genetice. De asemenea, o toxină bacteriană poate cliva desmogleina 1.

Pemfigusul este o boală autoimună caracterizată clinic prin bule la nivelul pielii și mucoaselor, histologic prin clivaj intraepidermic, iar imunologic prin autoanticorpi orientați împotriva desmogleinelor 3 și 1. Patogenitatea acestor autoanticorpi este demonstrată atât prin observații clinice, cât și prin studii experimentale. Se descriu două tipuri majore de pemfigus: pemfigusul vulgar, cel mai frecvent – aproximativ 80-90% din cazuri, și pemfigusul foliaceus. Din punct de vedere clinic, pemfigusul vulgar poate realiza două subtipuri, cu leziuni doar la nivelul mucoaselor sau leziuni atât cutanate cât și pe mucoase, iar pemfigusul superficial se caracterizează prin afectare strict cutanată. Aceste diferențe clinice pot fi explicate prin ipoteza compensării desmogleinelor, adică fenotipul clinic este definit de profilul de autoanticorpi antidesmogleină și de distribuția desmogleinelor 3 și 1 la nivelul epidermului, respectiv epiteliului mucoaselor (25-27). Desmogleina 3 este exprimată pe toată grosimea epiteliului mucoasei orale, dar în epiderm este

The proteins belonging to **plakins** family are represented by desmoplakin, plectin, envoplakin and periplakin, being involved in the link between cytoskeleton and cell membrane. Desmoplakin exists in two variants: desmoplakin I (322 kDa) and desmoplakin II (259 kDa). It is encoded by a gene on chromosome 6 (23). Desmoplakin consist of three domains: aminoterminal region binds armadillo proteins and desmocollin 1a, central domain and carboxyterminal tail which anchor the desmosomal complex to the intermediate filaments of keratin (11,24). Besides the role in maintaining tissue integrity, desmoplakin is implicated in cell proliferation and differentiation.

Skin diseases involving desmosomes

Desmosomal proteins can be the target of autoantibodies from pemphigus patients. Defects of desmosomal components assembly are associated with several genetic diseases. A bacterial toxin can also cleave desmoglein 1.

Pemphigus is an autoimmune disease, which is characterized by blisters on the skin and mucous membranes, intraepidermal cleavage and autoantibodies against desmoglein3 and 1. The pathogenic relevance of these autoantibodies is demonstrated by clinical observations and experimental studies. There are two major types of pemphigus: pemphigus vulgaris, the most frequent – about 80-90% of cases, and pemphigus foliaceus. Clinically, pemphigus vulgaris can realize two subtypes, with lesions only on mucous membrane level, or both cutaneous and mucous membrane, while pemphigus foliaceus is characterized by the existence of skin lesions only. These clinical differences can be explained on the basis of the desmoglein compensation hypothesis, namely the clinical phenotype correlates with antibodies against desmogleins profile and desmogleins distribution at epidermic and mucous membrane level (25-27). Desmoglein 3 is expressed throughout oral mucosa epithelium, but in epidermis is expressed only in basal and immediate suprabasal layer. Desmoglein 1 has a distribution in the whole epidermis, whereas it is only expressed in the

prezentă în stratul bazal și în stratul imediat suprabazal. Desmogleina 1 este distribuită în tot epidermul, dar la nivelul epiteliului mucoasei orale este prezentă doar în straturile superficiale (fig. 2). Ca urmare, dacă pacientul are doar

superficial layers of oral mucosa epithelium (fig. 2). Thereby, if the patient has only autoantibodies against desmoglein 1, the lesions form at the skin level in the superficial layers of epidermis where desmoglein 3 is absent. These antibodies cannot

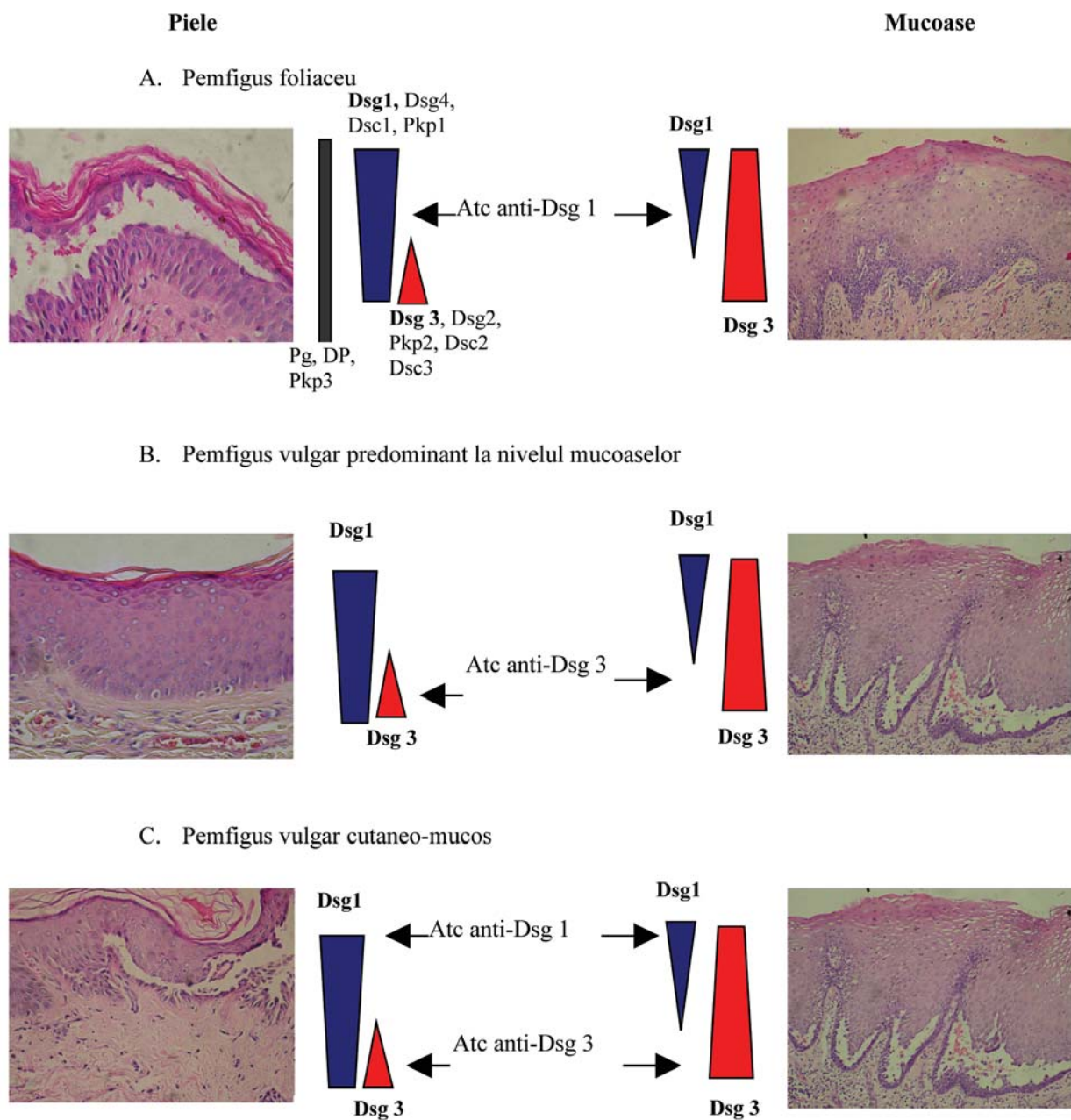


Fig. 2. Ipoteza compensării desmogleinelor. Fenotipul clinic se corelează cu distribuția desmogleinelor în piele și pe mucoase, și cu profilul de autoanticorpi (dsg-desmogleina, dsc-desmocolina, pkp-plakofilina, dp-desmoplakina, pg-plakoglobina) (adaptată după 6,24,27).

autoanticorpi împotriva desmogleinei 1, leziunile vor apare cutanat, în straturile superficiale ale epidermului, unde desmogleina 3 lipsește. Acești anticorpi nu pot induce leziuni pe mucoase, deoarece la acest nivel pierderea desmogleinei 1

induce leziuni on mucoase membrane, because at this level the loss of desmoglein 1 is compensated by expression of desmoglein 3 throughout oral mucosa epithelium. Consequently, antibodies anti-desmoglein 1 induce only superficial

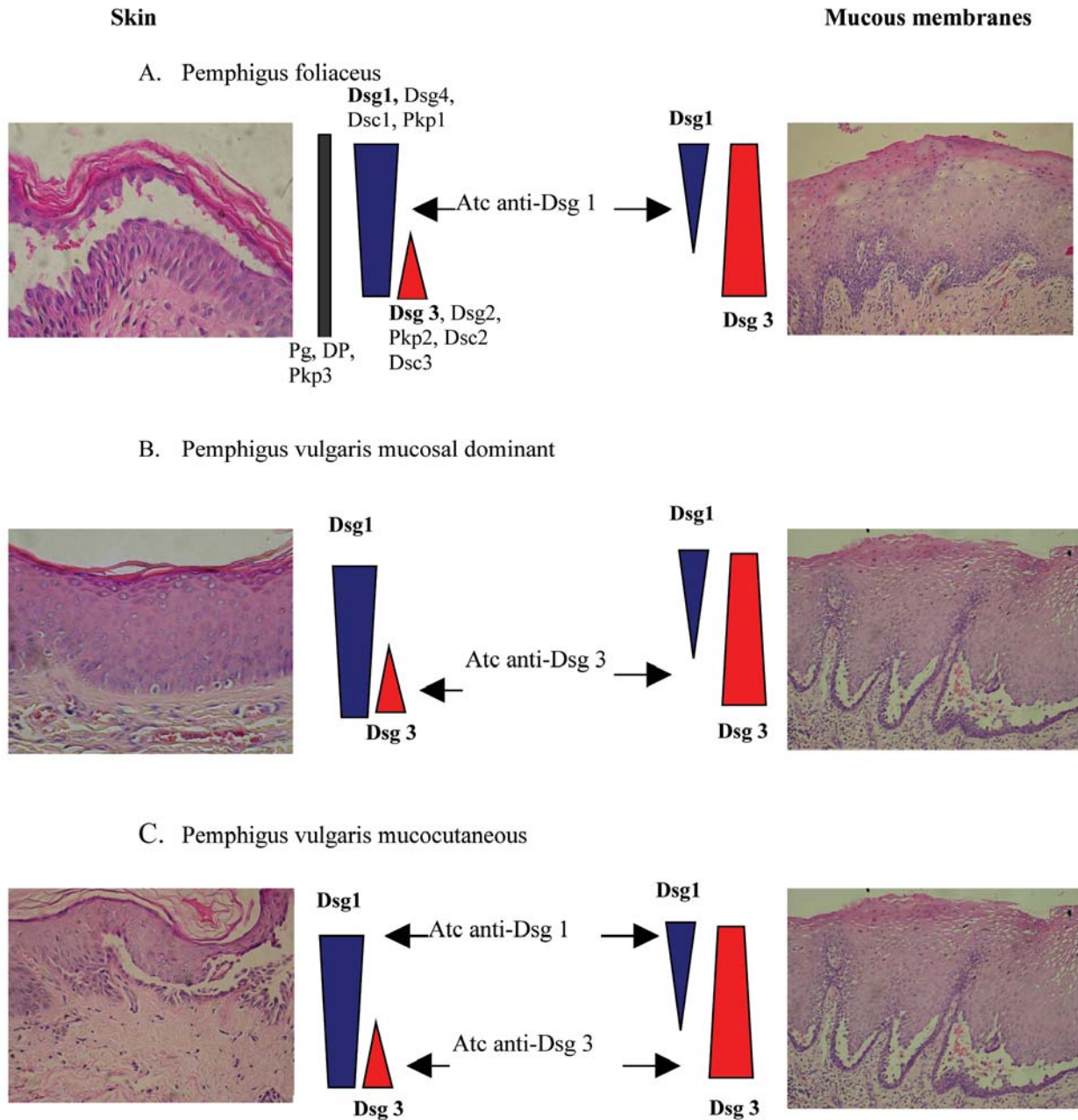


Fig. 2. The desmoglein compensation hypothesis. The clinical phenotype correlate with distribution of desmogleins in skin and mucous membranes and autoantibodies profile (dsg-desmoglein, dsc-desmocollin, pkp-plakophilin, dp-desmoplakin, pg-plakoglobin) (adapted from 6,24,27).

este compensată de prezența desmogleinei 3 pe toată grosimea epitelului. În consecință, anticorpii anti-desmogleina 1 vor determina doar leziuni cutanate superficiale, fenotip clinic și imunologic caracteristic pentru pemfigusul foliaceu. Pacienții caracterizați imunologic doar prin anticorpi anti-desmogleină 3 vor dezvolta leziuni doar la nivelul mucoaselor, în straturile profunde ale epitelului, unde lipsa desmogleinei 1 permite apariția leziunilor prin distrugerea desmogleinei 3. Se realizează astfel, fenotipul clinic al pemfigusului vulgar cu leziuni doar pe mucoase. Dacă pacienții prezintă ambele tipuri de anticorpi, anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3, leziunile clinice vor fi de pemfigus vulgar – subtipul cutaneo-mucos. Această ipoteză este susținută de studii clinice care demonstrează corelația între manifestările clinice și autoanticorpii decelați la majoritatea pacienților (28, 29).

Patogenitatea anticorpilor din serul pacienților cu pemfigus a fost demonstrată prin observații clinice și experimentale. Un argument clinic este corelarea nivelelor de autoanticorpi cu severitatea bolii (30). De asemenea, pemfigusul vulgar apare la nou-născuți cu mame bolnave de pemfigus, prin transferul transplacentar al autoanticorpilor (31). Studii experimentale au demonstrat dezvoltarea de bule cutanate la șoarecii nou-născuți injectați cu imunoglobuline G de la pacienți cu pemfigus (32). Dacă se efectuează imunoabsorbția serului de la bolnavii cu pemfigus utilizând domeniul extracelular al desmogleinei 1 și 3, patogenitatea serului este pierdută (33, 34).

Anticorpii împotriva domeniilor extracelulare ale desmogleinelor 1 și 3 induc bule intraepidermice prin mecanisme moleculare care implică *steric hindrance*, internalizarea endocitică, asamblarea desmozomilor și/sau căile de semnalizare celulară.

Implicarea desmogleinei 1 a fost raportată în **impetigo bulos** și în forma sa generalizată, **sindromul stafilococic de piele opărită** (staphylococcal scalded skin syndrome – SSSS). Ambele afecțiuni sunt produse de stafilococul auriu, capabil de a secreta o toxină exfoliativă. Această toxină este capabilă să digere

cutaneous lesions. This clinical and immunologic phenotype is typical for pemfigus foliaceus. The patients characterized by antibodies anti-desmoglein 3 only, develop lesions at mucous membrane level only, localized deep in the epithelium, where the loss of desmoglein 1 allows to produce lesions after desmoglein 3 destruction. Thus, the phenotype of pemfigus vulgaris with lesions only on mucous membrane occurs. If patients present both antibodies against desmoglein 1 and desmoglein 3, the clinical lesions are of pemphigus vulgaris – subtype mucocutaneous. This hypothesis is supported by clinical studies which demonstrate the correlation between clinical findings and autoantibodies revealed at most patients (28,29).

The pathogenicity of antibodies from pemphigus vulgaris sera have been demonstrated by clinical and experimental observations. A clinical support is the correlation of autoantibodies levels with the disease severity (30). Besides, pemphigus vulgaris occurs in neonates born to mothers with pemphigus vulgaris as a result of transplacental transfer of autoantibodies (31). Experimental studies demonstrated the development of cutaneous blistering at neonatal mice injected with immunoglobulin G from patients with pemphigus (32). Immunoabsorption of pemphigus sera using the extracellular domain of desmogleins 1 and 3 eliminates the pathogenic activity of these sera (33,34).

Antibodies against extracellular domains of desmogleins 1 and 3 induce intraepidermal blisters by molecular mechanisms involving steric hindrance, endocytic internalization, desmosome assembly and/or cellular signaling pathways.

Desmoglein 1 is involved in pathogenesis of **bullous impetigo** and its generalized form, **staphylococcal scalded skin syndrome**. Both diseases are caused by staphylococcus aureus, which releases an exfoliative toxin. This toxin can digest desmoglein1. The loss of this desmoglein in the deep epidermal layers is compensated by desmoglein 3, but in the superficial layers desmoglein 3 is not expressed and the absence of

desmogleina 1. Pierderea acestei desmogleine în straturile profunde ale epidermului este compensată de desmogleina 3, dar în straturile superficiale această pierdere nu mai poate fi compensată, întrucât desmogleina 3 nu este exprimată la acest nivel. Rezultatul constă în apariția bulelor superficiale, la nivelul stratului granular, asemănătoare histologic cu leziunile din pemfigusul superficial (35, 36).

O serie de **boli genetice** ce interesează componentele desmozomului au fost identificate în ultimii ani. Astfel, o haploinsuficiență a genei care codează desmoplakina sau desmogleina 1 produce keratoderma palmoplantară striată, o boală autosomal dominantă, caracterizată prin hiperkeratoză liniară și focală palmo-plantară. (37,38). Nu este clar cum alterări genetice ale aceleși molecule (desmogleina 1) pot determina fenotipuri clinice de hiperkeratoză și erupții buloase, atât de diferite. La pacienții cu sindrom de fragilitate cutanată și displazie ectodermală severă autosomal recesivă s-au raportat mutații ale plakofilinei 1 (39). A fost raportat un caz de epidermoliză buloasă acantolitică letală, apărută prin două mutații recesive în domeniul carboxiterminal al desmoplakinei. Efectul acestor mutații este pierderea conexiunii filamentelor de keratină pe desmozom, și implicit o acantoliză epidermică masivă (40). Defecte genetice de formare a structurilor desmozomale poate duce la afectarea și a foliculului pilos sau a miocardului. Astfel, mutații ale desmogleinei 4 duce la o hipotricoză autosomal recesivă, cauzată de tulburări în diferențierea foliculului pilos (41). La nivelul miocardului, mutații ale plakofilinei 2, desmogleinei 2 și desmocolinei 2 conduc la o cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă, caracterizată clinic prin bloc de ramură dreaptă și aritmie, iar histologic prin înlocuirea cardiomiocitelor de țesut fibrogrăsos, posibil prin alterarea adeziunii celulare indusă de pierderea desmozomilor (42).

În concluzie, desmozomul reprezintă un complex de proteine care nu are doar un rol static de adeziune intercelulară, ci contribuie esențial și la homeostazia epiteliiilor la nivel molecular, celular și tisular.

Intrat în redacție: 15.11.2010

desmoglein 1 cannot be compensated. The digestion of desmoglein1 causes superficial blisters at granular layer level, similar histologically with lesions of pemphigus superficial (35,36).

In the last years several **genetic diseases** have been identified involving desmosomal components. Thus, an haploinsufficiency of the gene encoding desmoplakin or desmoglein 1 results in the autosomal dominant striate palmoplantar keratoderma, characterized by linear and focal palmoplantar hyperkeratosis (37,38). It is not clear how genetic defects of the same molecule can cause so different clinical phenotypes of hyperkeratosis and blistering diseases. Patients with severe autosomal recessive ectodermal dysplasia and skin fragility syndrome have mutations of plakophilin 1 (39). Severe acantholytic epidermolysis bullosa occurs by two recessive mutations of desmoplakin carboxyterminus domain. The effect of these mutations is the loss of citokeratin insertion on desmosome, leading to massive epidermal acantholysis (40). Genetic defects of desmosome formation can determine hair follicle or myocardium diseases. Thus, desmoglein 4 mutations lead to autosomal recessive hypotrichosis due to defective hair follicle differentiation (41). Plakophilin 2, desmoglein 2 and desmocollin 2 mutations, at myocardium level, cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, characterized clinically by the right bundle branch block, arrhythmias, and histologically by the replacement of cardiomyocytes with fibrofatty tissue, possible by cellular adhesion alteration due to desmosome loss (42).

In conclusion, the desmosome represents a protein complex which has not only a static intercellular adhesion role, but also an essential contribution to epithelial homeostasis at cellular, molecular and tissular level.

Received: 15.11.2010

Bibliografie/Bibliography

1. Lai-Cheong J.E., Arita K., McGrath J.A. Genetic diseases of junctions. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2713-25.
2. Odland GF. The fine structure of the interrelationship of cells in the human epidermis. *J Biophys Biochem Cytol* 1958; 4: 529-38.
3. Farquhar M.G., Palade G.E. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol* 1963;17:375-412.
4. Cowley C.M., Simrak D., Marsden M.D. et al. A YAC contig joining the desmocollin and desmoglein loci on human chromosome 18 and ordering of the desmocollin genes. *Genomics* 1997; 42: 208-16.
5. Kottke M.D., Delva E., Kowalczyk A.P. The desmosome: Cell science lessons from human diseases. *J Cell Sci* 2006; 119: 797-806.
6. Delva E., Tucker D.K., Kowalczyk A.P. The desmosome. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: a002543.
7. Kljuic A., Bazzi H., Sundberg J.P. et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion; evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. *Cell* 2003; 113: 249-60.
8. Garrod D. Desmosomes in vivo. *Dermatology Research and Practice*, Hindawi Publishing Corporation; Volume 2010: ID 212439.
9. Mathur M., Goodwin L., Cowin P. Interactions of the cytoplasmic domain of the desmosomal cadherin Dsg1 with plakoglobin. *J Biol Chem* 1994; 269: 14075-080.
10. Roh J.Y., Stanley J.R. Plakoglobin binding by human Dsg3 (pemphigus vulgaris antigen) in keratinocytes requires the cadherin-like intracytoplasmic segment. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 720-4.
11. Holthofer B., Windoffer R., Troyanovsky S., Leube R.E. Structure and function of desmosomes. *Int Rev Cytol* 2007; 264: 65-163.
12. Garrod D., Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Bioch biophys Acta* 2008;1778:572-87.
13. Peifer M., McCrea P.D., Green K.J. et al. The vertebrate adhesive junction proteins beta-catenin and plakoglobin and the Drosophila segment polarity gene armadillo form a multigene family with similar properties. *J Cell Biol* 1992; 118: 681-91.
14. Huber A.H., Nelson W.J., Weis W.L. Three-dimensional structure of the armadillo repeat region of beta-catenin. *Cell* 1997; 90: 871-82.
15. Kowalczyk A.P., Bornslaeger E.A., Borgwardt J.E. et al. The amino-terminal domain of desmoplakin binds to plakoglobin and clusters desmosomal cadherin-plakoglobin complexes. *J Cell Biol* 1997; 139: 773-84.
16. Bornslaeger E.A., Godsel L.M., Corcoran C.M. et al. Plakophilin 1 interferes with plakoglobin binding to desmoplakin, yet together with plakoglobin promotes clustering of desmosomal plaque complexes at cell-cell borders. 2001; 114: 727-38.
17. Hatzfeld M. Plakophilins: Multifunctional proteins or just regulators of desmosomal adhesions? *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 69-77.
18. Keil R., Wolf A., Huttelmaier S. et al. Beyond regulation of cell adhesion: local control of RhoA at the cleavage furrow by the p0071catenin. *Cell Cycle* 2007; 6: 122-7.
19. Aberle H., Bierkamp C., Torchard D. et al. The human plakoglobin gene localizes on chromosome 17q21 and is subjected to loss of heterozygosity in breast and ovarian cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6384-8.
20. Bonne S., van Hengel J., van Roy F. Chromosomal mapping of human armadillo genes belonging to the p120(ctn)/plakophilin subfamily. *Genomics* 1998; 51: 452-4.
21. Green K.J., Getsios S, Troyanovsky S et al. Intercellular junction assembly, dynamics and homeostasis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: a000125.
22. Bass-Zubek A.E., Hobbs R.P., Amargo E.V. et al. Plakophilin 2, a critical scaffold for PKC alpha that regulates intercellular junction assembly *J Cell Biol* 2008; 181: 605-13.
23. Armstrong D.K., McKenna K.E., Purkis P.E. et al. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 143-8.
24. Desai B.V., Harmon R.M., Green K.J. Desmosomes at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122: 4401-7.
25. Mahoney M.G., Wang Z., Rothenberger K. et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 461-8.
26. Amagai M., Tsunoda K., Zillikens D. et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 167-70.
27. Udey M.C., Stanley J.R. Pemphigus – diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999; 282; 6: 572-6.
28. Jamora J.J.M., Jiao D., Bystryń J.C. Antibodies to desmoglein 1 and 3, and the clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 976-7.

29. Baican A., Baican C., Chiriac G. et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol* 2010; 49: 768-74.
30. Ishii K., Amagai M., Hall R.P. et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant proteins. *J Immunol* 1997; 159: 2010-17.
31. Chowdhury M.M.U., Natarajan S. Neonatal pemphigus associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998; 139: 500-3.
32. Anhalt G.J., Labib R.S., Voorhees JJ et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 1189-96.
33. Amagai M., Hashimoto T., Shimizu N. et al. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest* 1994; 94: 59-67.
34. Amagai M., Hashimoto T., Green K.J. et al. Antigen-specific immunoabsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 895-901.
35. Stanley J.R., Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355: 1800-10.
36. Amagai M. Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins. *Proc Jpn Acad* 2010;86: 524-36.
37. Whittock N.V., Ashton G.H., Dopping-Hepenstal PJ et al. Striate palmoplantar keratoderma resulting from desmoplakin haploinsufficiency. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 940-6.
38. Milingou M., Wood P., Masouye I et al. Focal palmoplantar keratoderma caused by an autosomal dominant inherited mutation in the desmoglein 1 gene. *Dermatology* 2006; 212: 117-122.
39. McGrath J.A., McMillan J.R., Shemanko C.S. et al. Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *Nat Gen* 1997; 17: 240-4.
40. Jonkman M.F., Pasmooij A.M.G., Pasmans SGMA et al. Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Gen* 2005;77: 4; 653-60.
41. Kljuic A., Bazzi H., Sundberg J.P. et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. *Cell* 2003; 113: 249-60.
42. Asimaki A., Syrris P., Wichter T. et al. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 964-973.

Adresă de corespondență:
Correspondence adress:

Dr. Adrian Baican
Clinica de Dermatologie
Str. Clinicilor 3-5
400006 Cluj-Napoca
E-mail: adrianbaican@yahoo.com