

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA EXPRESIÓN DE GENES QUE CODIFICAN PARA PROTEÍNAS DE LAS UNIONES ESTRECHAS: EL CASO DE *TJP1**

Eric Ramírez-Bohórquez¹, Diana García-Cruz², Diego Ortega-Pacheco¹, José I. Siliceo-Murrieta³, Lorena Guadalupe Ramón-Canul³, Sergio Alberto Ramírez-García^{3**}

¹Programa de Maestría en Salud Pública, División de Estudios de Posgrado, Universidad de la Sierra Sur, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México.

²Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

³Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública de la Universidad de la Sierra Sur, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México.

**Autor de correspondencia correo E: sergio7genetica@hotmail.com

RESUMEN

El gen *TJP1* codifica para la proteína ZO-1, una de las proteínas de las uniones estrechas (UE) intercelulares, las cuales realizan diferentes funciones de acuerdo a su expresión. ZO-1 participa en el contacto célula-célula, proporciona estructura mecánica y regula el transporte de sustancias a través de las células. Su mayor expresión es en las células epiteliales así como endoteliales. Se ha propuesto que la alteración de la estructura, o la disrupción de las *TJP1* a causa de mutaciones o polimorfismos que conducen a cambios en la estructura de ZO-1 o en su expresión, podrían ser un factor patogénico en diferentes enfermedades, ya que modifica la arquitectura y función de los tejidos, como en síndrome de intestino irritable, infecciones por virus del hepatitis C, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del papiloma humano (VPH), y en las cardiomiopatías. Considerando que en el humano las UE tienen un rol crucial en la fisiología de los tejidos, realizamos una breve revisión de las bases moleculares y las implicaciones del efecto de la expresión del gen *TJP1* y de las UE relacionadas en el desarrollo de diferentes enfermedades del campo de las sub-especialidades de la medicina interna.

ABSTRACT

The *TJP1* gene encodes for the ZO-1 protein, from the intercellular tight junctions (TJP), which perform different functions according to their expression, such as in the cell-cell contact, provides mechanical and structural support, regulates the transport of nutrients through the cells. Its highest expression is in epithelial and endothelial cells. It has been proposed that the alteration of the structure or disruption of the *TJP1* due to mutations or polymorphisms that lead to change in the structure of ZO-1 or its expression, could be a pathogenic factor in different diseases, since it modifies the architecture and tissue function, such as irritable bowel syndrome, infections by hepatitis C virus, HIV, papilloma virus (HPV), and cardiomyopathies. Considering that in humans the *TJP1* gene plays a crucial role in the physiology of tissues; we carry out a brief review of the molecular bases and the implications of the effect of the expression of *TJP1* and related TJP genes, during the development of different diseases.

PALABRAS

CLAVE:

Claudina, ocludinas, polimorfismos, uniones estrechas, Zona Occludens.

KEY WORDS:

Claudins, polymorphism, Occludins, Tight junctions, Zona Occludens.

INTRODUCCIÓN

El gen *TJP1* (del inglés, *Tight Junction Protein 1*) codifica para la fosfoproteína de membrana periférica ZO-1 (Zona Occludens-1), el gen tiene su *locus* en el cromosoma 15q13.1 (Fig. 1). Por corte y empalme alternativo se producen cinco isoformas que se expresan en diferentes tejidos, tal como se muestra en la figura 2 (1). ZO-1 se expresa principalmente en uniones estrechas de células epiteliales y endoteliales, preferentemente en los sitios de contacto célula-célula, formando barreras intercelulares que sirven para separar los compartimentos tisulares laterales al limitar el transporte de los solutos, agua, nutrientes entre otras moléculas, así como a las células del sistema inmune y agentes infecciosos para atravesar el espacio paracelular (2).

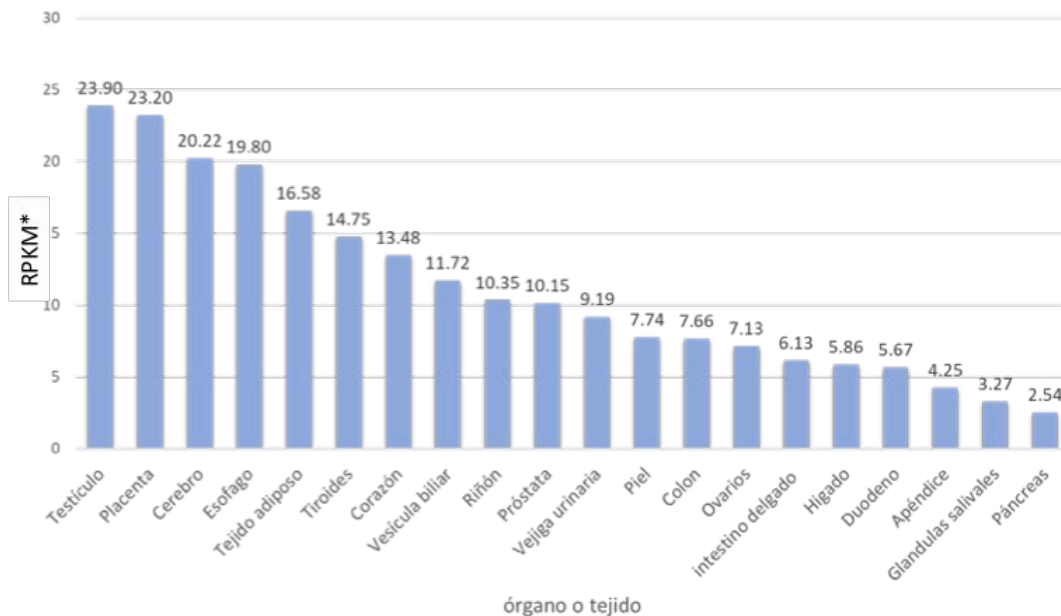
La isoforma más larga de la proteína ZO-1 tiene 7 dominios; cabe señalar que ZO-1 forma parte del complejo de proteínas transmembranales de las uniones estrechas (UE) formado por tres grupos

(2); 1) por proteínas de anclaje periférico (zonulina, zonula ocludens, ZO-1, ZO-2, ZO-3), 2) ocludinas claudinas y 3) moléculas de adhesión (JAM), las cuales brindan resistencia mecánica a la unión célula-célula (2), participan en la señalización intracelular, están vinculadas con la regulación de la expresión genética, diferenciación celular, (2-7). ZO-1, ocludinas y claudinas (3, 6), además se asocian a otras proteínas transmembranales, las cadherinas, las cuales pueden ligar a las UE con los elementos del citoesqueleto y las uniones adherentes (UA) (6), regulando la citocinesis, tráfico de las uniones GAP, quimiotaxis, apoptosis, así como el transporte mediado por vesículas. Se ha reportado que ZO-1 y las claudinas son determinantes de la absorción selectiva de nutrientes en las células epiteliales intestinales (Fig. 3) (1, 8).

La alteración en la estructura o expresión de las UE puede tener diferentes implicaciones clínicas, el presente trabajo se enfoca principalmente a *TJP1*/ZO-1, sin embargo se analizan otras UE, con las que interacciona. Por ejemplo, se han reportado



Figura 1. Locus del gen *TJP1* en el cromosoma 15. Fuente: elaboración propia.



*Datos de kilobases leídas por millón de lecturas mapeadas, bloque de secuencias de RNA

Figura 2. Abundancia de expresión del gen *TJP1* en diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano. Fuente: adaptado de Gene, NCBI.

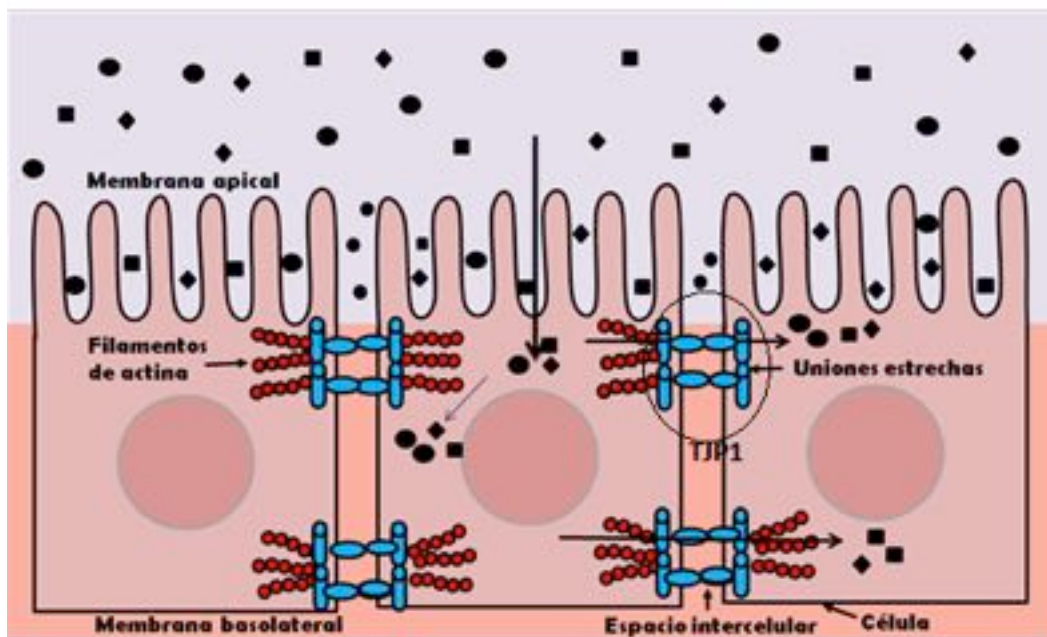


Figura 3. Localización de *TJP1/ZO-1* en los enterocitos, se aprecian en la parte apicolateral y basolateral de las células, de color azul, mientras que los filamentos de actina a los cuales se anclan, están de color rojo. El flujo de nutrientes a través de estas se observa con las flechas negras de la luz al enterocito.
Fuente: elaboración propia.

polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) que modifican la estructura de las *TJP1/ZO-1*, como el caso del polimorfismo rs2291166 el cual consiste en una transversión T>G en el exón 23 codón 1334, que se traduce en un cambio de aspartato por valina, se asocia con una alteración de la estructura secundaria de *ZO-1*; este polimorfismo se asocia con la albuminuria (3). En la Tabla 1 se muestran algunos de los SNP's reportados con *locus* en sitios crípticos intrónicos, los cuales se relacionan con la expresión

del gen. También se presentan algunos SNP's que conducen cambios de aminoácido que se traducen en modificaciones de la estructura secundaria y terciaria *ZO-1* (1). Así, las patologías de las UE se deben a dos causas, por alteración en la estructura (lo cual se traduce en la reducción o aumento de su función), o por modificación en su expresión (aumento o disminución). Las principales patologías se agrupan en:

- 1) Enfermedades del epitelio respiratorio
- 2) Enfermedades del tracto digestivo

Tabla 1. Polimorfismos de *TJP1* con implicaciones funcionales

Número de SNP	Locus cromosómico	Localización de la variante	Cambio de nucleótido	Consecuencia Funcional
rs785422	15:29881682	Variante Intrónica	C > T	Modificación en la expresión
rs1719013	15:29859586	Variante Intrónica	C > T	Modificación en la expresión
rs2229515	15:29726423	Variante exónica, cambio con sentido	T > C	Modificación de la estructura
rs2291166	15:29716773	Variante exónica, cambio con sentido	T > G	Modificación de la estructura
rs4779674	15:29916646	Variante Intrónica	G > A	Modificación en la expresión
rs17570821	15:29716773	Variante exónica, cambio con sentido	T > G	Modificación de la estructura

- 3) Enfermedades dentales
- 4) Enfermedades neurodegenerativas
- 5) Neoplasias
- 6) Nefropatías
- 7) Enfermedades cardiovasculares
- 8) Enfermedades infecciosas

Enfermedades del epitelio respiratorio. La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria nasal crónica mediada por un proceso mediado por inmunoglobulina E a alérgenos ambientales. Aunque la atopia es un potente factor de riesgo predisponente para la rinitis alérgica, la susceptibilidad del tejido local es inevitable para la expresión de la enfermedad. El epitelio nasal mantiene la homeostasis tisular proporcionando una barrera física controlada por proteínas de unión epitelial, en este sentido Lee y cols.,(9) analizaron la expresión de proteínas de unión epitelial que no se ha estudiado en pacientes con rinitis alérgica, mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, Western blot y ensayos de inmunohistoquímica, se analizó la expresión de las proteínas E-cadherina y de ZO-1 en el epitelio del cornete. Además, los niveles de expresión de E-cadherina y ZO-1 se determinaron en células epiteliales cultivadas tratadas con interleucina-4 (IL-4), IL-5, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) e interferón gamma (citocinas incrementadas en este padecimiento). Ciertamente la expresión y la inmunorreactividad de E-cadherina y ZO-1 disminuyeron en el epitelio nasal de pacientes con rinitis alérgica. Cabe resaltar que la estimulación de células epiteliales cultivadas con IL-4, IL-5 y TNF- α dio como resultado la regulación negativa de la expresión de E-cadherina solo en células epiteliales cultivadas de pacientes con rinitis alérgica, mientras que la expresión de E-cadherina en células epiteliales cultivadas de los controles no se vieron afectados por la estimulación con el mismo panel de citocinas. Estos resultados son concordantes con la disminución de la expresión de las proteínas de unión epitelial que se encontró en pacientes con rinitis alérgica. La interrupción de la integridad epitelial se relacionó con la regulación corriente debajo de los genes para E-cadherina y ZO-1 (9).

Enfermedades del tracto digestivo. Las UE expresadas en la parte apical de las vellosidades del intestino delgado, tienen un rol crucial en la permeabilidad selectiva, debido a que en la superficie apical se absorben los nutrientes; mientras que a nivel lateral y basolateral, *TJP1*/ZO-1 actúa como regulador de la permeabilidad entre un enterocito y otro (6). Los mecanismos de interactómica entre las UE a este nivel, son un campo de estudio vasto, por ejemplo se ha reportado que JAM-A (por su

siglas en inglés, Junctional adhesion molecule-A) no interacciona directamente con ZO-1, sino más bien lo hace a través de ZO-2 (10). Una disminución en la expresión o alteración estructural de estas proteínas, pueden causar un síndrome de mala absorción. Por ejemplo se ha asociado la reducción de la expresión de *TJP1* y otras UE en el síndrome de colon irritable (11-12). En la patogénesis de la enfermedad celiaca, se ha relacionado más con la reducción de la zonulina y con ZO-1 (13). En diabetes mellitus tipo 1 autoinmune (13) se ha reportado un incremento de la permeabilidad de las vellosidades intestinales y diarrea secretora relacionada con la pérdida de la arquitectura de las UE (zonulina y ZO-1) (14). Esto sugiere que los genes de las UE pueden ser factores pronósticos de la severidad de estas dos enfermedades autoinmunes (3, 15-16), así como para otros patógenos que pueden afectar el tracto digestivo o sus glándulas anexas, tal es el caso de *Helicobacter pylori*; en éste, la proteína CagA se trasloca con ZO-1 y JAM-A en las células epiteliales gástricas causando un ensamblaje ectópico de componentes de la unión estrecha en sitios de unión bacteriana y alterando la composición así como función del complejo apical-basolateral, su administración prolongada produce epitelios displásicos (3, 15-16). En estudios *in vitro*, ZO-1 y otras ocludinas se incrementan en el borde de las células Huh7 en presencia de hepatitis C, aumentan aún más en presencia de enterovirus, así ZO-1 y otras UE del tipo JAM-A, regulan la homeostasis, y son necesarias para la estabilización de las integrinas tipo B y para la proliferación de las células epiteliales intestinales (14).

Enfermedades dentales. Recientemente, Xu y cols. (17), han demostrado la alta expresión de ZO-1 en odontoblastos de la pulpa dental y del periodoncio; la alta expresión de ZO-1 incrementa gradualmente con la diferenciación. La diferenciación se inhibía en gran medida en caso de silenciamiento del gen *TJP1*, con lo que queda claro que ZO-1 es necesario para la diferenciación de estas células del tejido conectivo (17). Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son importantes, porque la expresión genética anormal de *TJP1* o sus variantes génicas son factores de predisposición para pulpitis, necrosis pulpar y anomalías del desarrollo embrionario (agenesias dentales), un nueva frontera de investigación en la odontología.

Enfermedades neurodegenerativas. Se conoce que la presencia de las UE en la barrera hematoencefálica, destacando la familia de las claudinas, ocludinas y ZO-1 (18). Adicional a lo antes mencionado se ha encontrado que se expresan en células madre que dan origen a estirpes neuronales (19). Cabe señalar que, cuando se afecta la estructura

de las UE o la expresión de sus proteínas, como algún polimorfismo o mutación, las funciones que realizan se verán afectadas; por ejemplo la arquitectura y permeabilidad de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica se mantiene por *TJP1*(ZO-1) (18); los cambios estructurales en esta proteína se han reportado en enfermedades neurodegenerativas como en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el edema vasogénico, la esclerosis múltiple, lo cual es una de las fronteras de investigación (9). Algunos polimorfismos como el rs1038306187 que conduce al cambio del aminoácido Gln791Glu en el dominio guanilato cinasa (residuo de localización 682-861), o que afectan a la expresión génica, mediante cambios de nucleótidos en los sitios crípticos intrónicos del corte y empalme alternativo, tal es el caso de los SNP's rs781148827, rs5478300017, rs78014403 y rs1020739943 en la región aceptora, y rs1029122894 en la región donante (9). La región del gen *TJP1* que codifica para el dominio ZU5 (residuos 1701-1799), es un "hotspot" con 33 polimorfismos que conducen a cambios conformacionales (23). En la Tabla 1 se puede ver otros polimorfismos del gen *TJP1* con implicaciones funcionales.

Neoplasias. *TJP1*/ZO-1 es uno de los principales blancos en el cáncer (2-4), primero porque forma parte de los contactos célula-célula que participan en la diferenciación celular. Segundo, porque la alteración en la arquitectura de ZO-1 tiene un efecto importante en la tumorigénesis, se presentan dos efectos: a) por disminución de la expresión y, b) por incremento de la expresión; en el primer caso están los colangiocarcinomas, tumores de la vesícula biliar y tumores de mama en fases avanzadas (3). En el segundo grupo, están el adenocarcinoma ductal pancreático y en largas metaplasias ductales (20), cáncer de colon estadio 1-2 y con metástasis al hígado (3). En casos de neoplasias gastrointestinales se ha reportado que el incremento de la expresión de *TJP1* es proporcional con el diámetro del tumor, grado histológico, así como mala supervivencia de los pacientes (3). De la misma manera, se ha asociado la disminución de los niveles de *TJP1* con la consecuente reducción en los niveles de ZO-1 al pronóstico poco favorable de supervivencia de pacientes con carcinoma hepatocelular después de una hepatectomía (21). Mientras que en el cáncer pulmonar de células no pequeñas, la alta expresión de este gen, es un indicador de buen pronóstico (3). Por otra parte, *TJP1* se ha postulado como un posible marcador para cáncer medular de tiroides, esto debido a que la pérdida del contacto célula-célula, es un factor sobresaliente en la transformación maligna (20). En tumores metastásicos se pierde la adhesión celular de UE, incluyendo ZO-1, de este

modo se pueden invadir los elementos estromales circundantes y continuar con los eventos posteriores de la metástasis. Se ha encontrado evidencia de la mayor permeabilidad por UE asociado a mutaciones oncogénicas (4); las mutaciones en oncogenes RAS de la familia de GTPasas, ya que se asocian con la reducción en los niveles de claudinas 1 y 2 (22), no así para ZO-1, y esto como consecuencia influye en la progresión de la tumorigénesis (4); una frontera de investigación en cáncer es la estabilidad de las UE, si se pudiera mantener la adhesión celular de las UE, podría significar un mejor pronóstico ante los tumores en etapas avanzadas, aunque esto aplicaría solo para tumores de origen epitelial.

Nefropatías. *TJP1* también es un candidato en nefropatía diabética ya que ZO-1 desempeña una función importante en la barrera de filtración glomerular al mantener los diafragmas entre los podocitos, lo que regula el paso de diferentes moléculas como la albumina. Cuando es alterada la arquitectura de la barrera de filtración se produce albuminuria. En este sentido, Lehman y cols. (24) reportaron que la albuminuria en mexico-americanos se asoció con polimorfismos de *TJP1* como el rs2291166, rs2035326, rs17671556, SNP e28.3, los cuales conducen a cambios estructurales de *TJP1*/ZO-1 (24).

Enfermedades cardiovasculares. Las células endoteliales se encuentran en la superficie interna de los vasos sanguíneos y linfáticos desempeñando un papel importante en su formación, así como en la función de los mismos. La proteína ZO-1 de las UE, regula la tensión sobre las uniones adherentes (UA) basadas en VE-cadherinas, que realizan la tensión célula-célula y así también regulan la migración celular, y la angiogénesis *in vitro* e *in vivo*, además son esenciales en la permeabilidad de la barrera endotelial (7). Se ha reportado que en células endoteliales, los ácidos grasos lisados por la lipoproteína lipasa, incrementan la permeabilidad de ZO-1, y que la hipercolesterolemia produce alteración en la vía de la PI3K (Fosfatidilinositol-3-cinasa). Recientemente se reportó que las proteínas ZO-1, claudina-1, ocludina-1 y las de unión comunicante (GJP) (Cx43 Cx45 y Cx46) juegan un papel importante en la morfogénesis del corazón y de los vasos sanguíneos. En la insuficiencia cardíaca por cardiomiopatía isquémica o dilatada, también existe una marcada disminución de ZO-1 y de la conexina 43 (3, 25-26). También se ha reportado que en ratas expuestas a una dieta alta en grasas, un aumento significativo de la formación de ateromas mostraron que la pared de la arteria estaba infiltrada con tejido adiposo, el tejido coronario y el tejido endotelial arterial mostraron que Cx43/45/46 y claudina-1 estaban

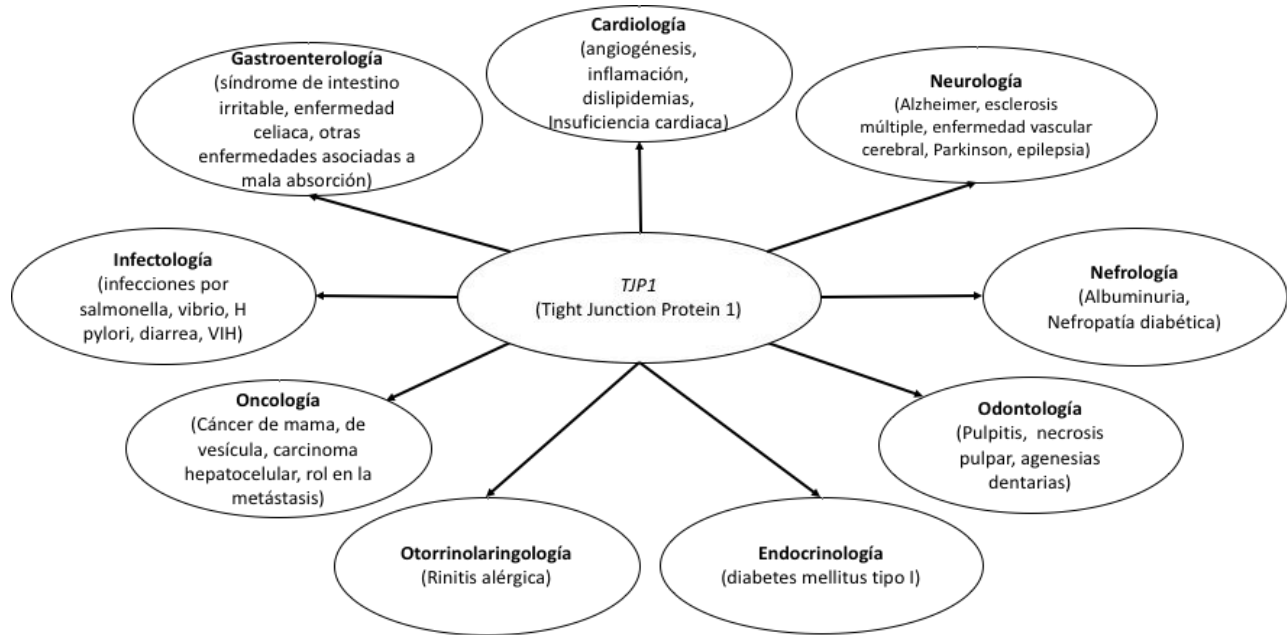


Figura 4. Patologías causadas por defectos en TJP1 y sus proteínas relacionadas. Fuente: elaboración propia.

regulados negativamente. En la arteria coronaria las células endoteliales mostraron una mayor permeabilidad, con menor expresión de Cx43 y ZO-1 y más penetración de monocitos CD14 en corazón y aorta, estos hallazgos sugieren que la formación de ateroma podría deberse a la pérdida de las proteínas TJP1 y GJP (3,25-26). Por ello recientemente se ha postulado que los polimorfismos funcionales de TJP1 podrían influenciar la permeabilidad vascular y la respuesta al tratamiento con estatinas. Estas uniones intercelulares también pueden ser útiles en el pronóstico y la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular (3, 25-26).

Enfermedades infecciosas. Dentro de las funciones de la UE se encuentran el regular el transporte de iones, nutrientes y patógenos, teniendo en cuenta esto último las UE pueden estar asociadas a algunas patologías infecciosas, destacan el VIH ya que interactúa con las proteínas específicas para éste (1); las infecciones por virus coxsackie y adenovirus, en las cuales mientras se mantenga normal la estructura de las UE la infección podrá contenerse. A nivel del tejido adiposo es importante porque las ZO-1 pueden facilitar adhesión del adenovirus 36, un factor que se asocia con el desarrollo de obesidad. También en la infección por virus del papiloma humano (VPH) se ha asociado la expresión de algunas proteínas de dicho virus con la disrupción de las proteínas ZO-1 ocasionando mayor

expresión del pseudovirón del virus para infectar las células basales y parabasales, que son en las que inicia el ciclo de vida del VPH (3). La infección por *Salmonella* y *Vibrio cholerae* en las células epiteliales intestinales provoca la disrupción de ZO-1 (1,3), favoreciendo la diarrea secretora.

Por todas las implicaciones que se mencionan anteriormente, se propone que el gen TJP1 el cual codifica para la proteína ZO-1 de las UE, puede ser usado como un biomarcador, lo cual es ilustrado en la Figura 4. Puede ser a nivel de polimorfismo, a nivel de expresión del gen, a nivel de proteína (ZO-1), en farmacología es una de las nuevas fronteras en la respuesta a los antipsicóticos (26).

Conclusión

El presente trabajo nos deja ver que las UE son importantes para la arquitectura tisular y transporte paracelular de los nutrientes, particularmente para ZO-1 y proteínas relacionadas con ella. Cuando se altera su estructura o expresión pueden ocurrir seis tipos de enfermedades: Enfermedades del epitelio respiratorio, del tracto digestivo, de los dientes, neurodegenerativas, cardiovasculares e infecciosas, pero es fundamental que se continúe explorando a fondo el papel que juegan el gen TJP1 y las UE en estas enfermedades, ciertamente las evidencias muestran que el gen TJP1 es un gen "housekeeping", el cual tiene un efecto pleiotrópico, que es caracterizado por los efectos fenotípicos distintos

y no relacionados en diferentes tejidos, por lo cual los polimorfismos de este gen son candidatos a biomarcadores para la práctica clínica

Declaración de conflicto de interés. Los autores declaran que no existe conflicto de interés. 

REFERENCIAS

- Gene [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information (NCBI); 2004 – [2017 02 15]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7082>
- Jiménez-Salazar JE, González-Núñez L, Königsberg-Fainstein M, Gómez-Quiroz LE, Zentella-Dehesa A, Damián-Matsumura P (2012) Estructura y función de las uniones estrechas en la transición Epitelio-mesénquima (TEM) y la tumorigénesis del cáncer de mama humano. *REB* 31: 49-59.
- Ramírez-García SA, Flores-Alvarado LJ, Topete-González LR, Charles-Niño C, Mazariegos-Rubí M, Dávalos-Rodríguez NO (2015) Alta frecuencia de alelo ancestral del polimorfismo rs2291162 de *tjp1* en población mexicana, efecto conformacional, así como las aplicaciones en cirugía y medicina. *Cir Cir* 84: 28-36.
- Martin TA, Mason MD, Jiang WG (2011) Tight junctions in cancer metastasis. *Front in Biosci* 16: 898-936.
- Runkle EA, Mu D (2013) Tight Junction Proteins: From Barrier to Tumorigenesis. *Cancer Lett* 337:41-48.
- Hartsock A, Nelson WJ (2009) Adherens and Tight Junctions: Structure, Function and Connections to the Actin Cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 1778: 660–669.
- Tornavaca O, Chia M, Dufton N, Osuna-Almagro L, Conway DE, Randi AM, Schwartz MA, Matter K, Balda MS (2015) ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation. *J Cell Biol* 208: 821–838.
- Anderson JM, Van Itallie CM (2009) Physiology and Function of the Tight Junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 1: 1-16.
- Lee H, Kim BSB, Im NR, Lee BSD, Kim HK, Lee SH, Lee HM, Lee SH, Baek SK, Kim TH (2016) Decreased expression of *E-cadherin* and *ZO-1* in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis: Altered regulation of E-cadherin by IL-4, IL-5, and TNF-alpha. *Am J Rhinol Allergy* 30: 173-178.
- Monteiro AC, Sumagina R, Rankina CR, Leonia G, Minab MJ, Reiterc DM, Stehlec T, Dermodyd TS, Schaeferg SA, Hallg RA, Nusrata A, Parkosa CA (2013) JAM-A associates with ZO-2, afadin, and PDZGEF1 to activate Rap2c and regulate epithelial barrier function. *Mol Biol Cell* 24: 2849-2860.
- Camilleri M, Carlson P, Valentin N, Acosta A, O'Neill J, Eckert D, Dyer R, Na J, Klee EW, Murray JA (2016) Pilot study of small bowel mucosal gene expression in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 311: 365-376.
- Yu F, Huang S, Zhou F, Luo Q, Xie X, Zheng C (2014) Correlation between DQB1 genetic polymorphism and genetic susceptibility in patients diagnosed with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Genetics and Mol Res* 13: 10285-10293.
- Fasano A (2011) Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Physiol Rev* 91: 151–175.
- Vorobjova T, Raikkerus H, Kadaja L, Talja I, Uibo O, Heilman K, Uibo R (2017) Circulating Zonulin Correlates with Density of Enteroviruses and Tolerogenic Dendritic Cells in the Small Bowel Mucosa of Celiac Disease Patients. *Dig Dis Sci* 62: 358-371.
- Laukoetter MG, Nava P, Lee WY, Severson EA, Capaldo CT, Babbin BA, Williams IR, Koval M, Peatman E, Campbell JA, Dermody TS, Nusrat A, Parkos CA (2007) JAM-A regulates permeability and inflammation in the intestine in vivo. *J Exp Med* 204: 3067-3076.
- Nava P, Capaldo CT, Koch1 S, Kolegraff K, Rankin CR, Farkas AE, Feasel ME, Li L, Addis C, Parkos CA, Nusrat A (2011) JAM-A regulates epithelial proliferation through Akt/ β -catenin signalling. *EMBO reports* 12: 314-320.
- Xu J, Shao M, Pan H, Wang H, Cheng L, Yang H, Hu T (2016) Novel role of zonula occludens-1: A tight junction protein closely associated with the odontoblast differentiation of human dental pulp cells. *Cell Biol Int* 40: 787–795.

74. Ramírez-Bohórquez E, García-Cruz D, Ortega-Pacheco D, Siliceo-Murrieta JI, Ramón-Canul LG, Ramirez-Garcia SG
18. Mohammad MT (2016) Overproduction of nitric oxide intensifies brain infarction and cerebrovascular damage through reduction of *claudin-5* and *ZO-1* expression in striatum of ischemic brain. *Pathol Res Prac* 212(11): 959-964.
 19. Watters AK, Rom S, Hill JD, Dematatis MK, Zhou Y, Merkel SF, Andrews AM, Cena J, Potula R, Skuba A, Son Y, Persidsky Y, Ramirez SH (2015) Identification and Dynamic Regulation of Tight Junction Protein Expression in Human Neural Stem Cells. *Stem Cells Dev* 24: 1377-1389.
 20. Madrigal-Ruiz P, Dávalos-Rodríguez NO, Ramirez-Garcia SA, Topete-González LR, Mazariegos-Rubí M, Flores-Alvarado LJ, Ruiz-Mejia R, Aguilar-Aldrete ME, Magallanes-Ordoñez JJ, Ramón-Canul LG, Siliceo-Murrieta JI, Zurita-Vásquez GG, Cruz-Bastida JM (2015) Polimorfismo P.D1134A del gen *TJP1* en población con ancestría zapoteca; potencial marcador para cáncer de tiroides y otras neoplasias. *Revista Médica MD* 7: 21-26.
 21. Nagai T, Arao T, Nishio K, Matsumoto K, Hagiwara S, Sakurai T, Minami Y, Ida H, Ueshima K, Nishida N, Sakai K, Saijo N, Kudo K, Kaneda H, Tamura D, Aomatsu K, Kimura H, Fujita Y, Haji S, Kudo M (2016) Impact of *Tight Junction Protein ZO-1* and *TWIST* Expression on Postoperative Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis* 34: 702-707.
 22. Mullin JM, Leatherman JM, Valenzano MC, Rendon-Huerta E, Verrechio J, Smith DM, Snetselaar K, Liu M, Francis MK, Sell C (2005) Ras Mutation Impairs Epithelial Barrier Function to a Wide Range of Nonelectrolytes. *Mol Biol Cell* 16: 5538-5550.
 23. Aguilar- Aldrete ME, Madrigal-Ruíz PM, Flores-Alvarado LJ, Ruíz-Mejia R, Parada-Luna F, Ramirez-Garcia, SA (2017) Tight Junction Protein 1 Gene in Neurodegenerative Disease, *New Frontier. MOJ Gerontology & Geriatrics* 3: 84-85.
 24. Lehman DM, Leach RJ, Johnson-Pais T, Hamlington J, Fourler S, Almasy L, Duggirala R, Stern MP, Abboud HD (2006) Evaluation of *Tight Junction protein 1 Encoding Zona Occludens 1* as candidate Gene for Albuminuria in a Mexican American Population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114: 432-437.
 25. Madrigal PM, Aguilar ME, Flores LJ, Madrigal-Ruiz D, Ruiz-Mejía R, Madrigal D, Ramirez SA. (2018) TJP1 is a New Gene Target in Personalized Medicine. *Adv Biochem Biotechcnol: ABIO-159*.
 26. Sun B, Chen Z, Gu J, TseG, Jiang J, Huang F, Zhao C. (2016) Tight junction proteins and gap junction proteins play important roles in high fat dietary atherosclerosis pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 9: 7969-7976.