

Budowa głównych autoantygenów strukturalnych w dermatozach pęcherzowych o podłożu autoimmunizacyjnym

Organization of main structural autoantigens in autoimmune bullous dermatoses

MARIAN DMOCHOWSKI

Katedra i Klinika Dermatologii AM w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Abstract

In this review, the structure of type VII collagen, β 4 integrin subunit, laminin 5, desmosomal cadherin desmoglein 1, plakins BPAG1e, and BP180 was discussed. These proteins are widely believed to be the main structural autoantigens in autoimmune bullous dermatoses.

Key words: autoimmune bullous dermatoses, autoantigen, structure.

Streszczenie

W poniższym doniesieniu poglądowym omówiono na schematach budowę kolagenu typu VII, podjednostki β 4 integryny, lamininy 5, desmosomalnej kadheryny desmogleiny 1, plakiny BPAG1e i BP180. Białka te są głównymi autoantygenami strukturalnymi w dermatozach pęcherzowych o podłożu autoimmunizacyjnym.

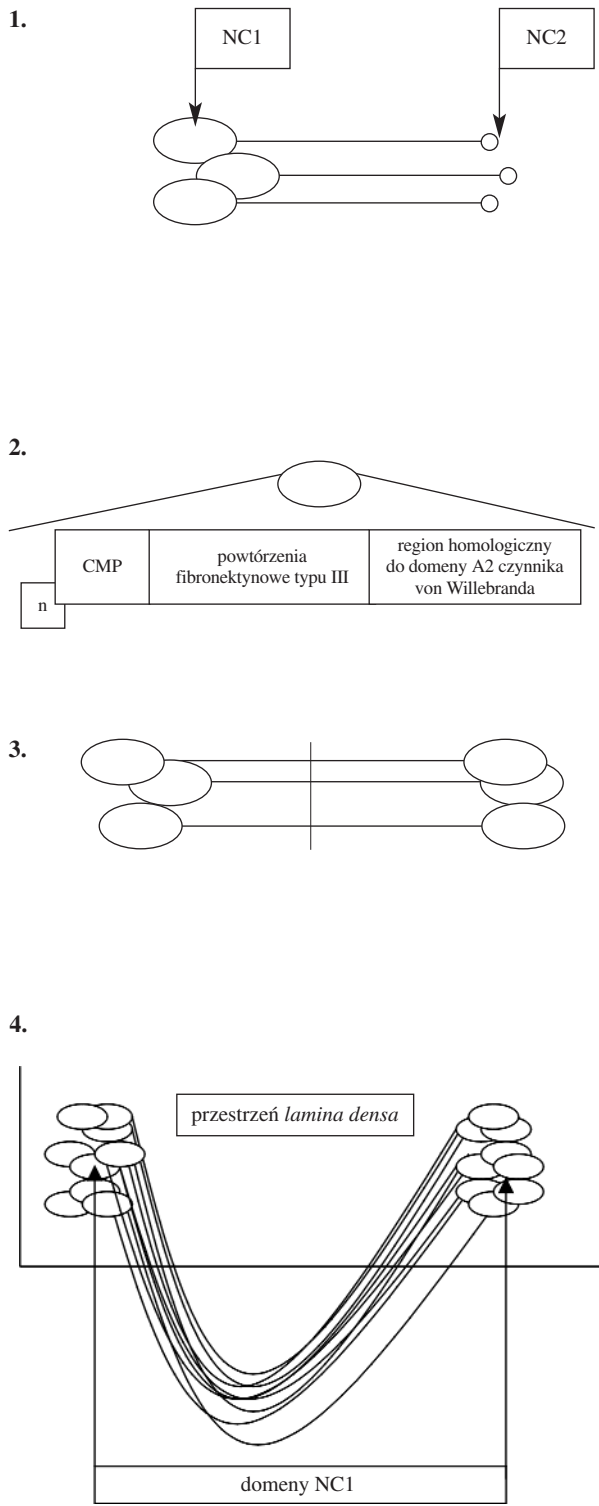
Słowa kluczowe: pęcherzowe dermatozy autoimmunizacyjne, autoantigen, budowa.

(*PDiA 2003; XX, 5: 292–300*)

W poniższym doniesieniu przedstawiono schematy budowy głównych autoantygenów w dermatozach pęcherzowych o podłożu autoimmunizacyjnym. Na rycinach omówiono kolagen typu VII (ryc. 1.), podjednostkę β 4 integryny (ryc. 2.), lamininę 5 (ryc. 3.), desmogleinę 1, jako przedstawiciela rodziny desmosomalnych kadheryn (ryc. 4.), BPAG1e, jako przedstawiciela rodziny plakin (ryc. 5.), i BP180 (ryc. 6.). Dla jasności pozostawiono niektóre skróty i terminy w języku angielskim. Dla mnie, dermatologa o klinicznych zainteresowaniach badawczych, jest miłe, że wysiłki dermatologów klinicznych, którzy chcieli poznać autoantygeny chorób pęcherzowych skóry o podłożu autoimmunizacyjnym, doprowadziły do identyfikacji licznych białek adhezyjnych desmosomu i połączenia

skórno-naskórkowego, wcześniej nieznanymi biologom ogólnym. Obecnie wyzwaniem dla badaczy są wzajemne interakcje przestrzenne białek desmosomu i połączenia skórno-naskórkowego i ich części oraz znaczenie czynnościowe tych białek lub, mówiąc inaczej, poznanie zależności między budową a czynnością.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Marian Dmochowski, Katedra i Klinika Dermatologii, Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: dmoch@sylaba.poznan.pl



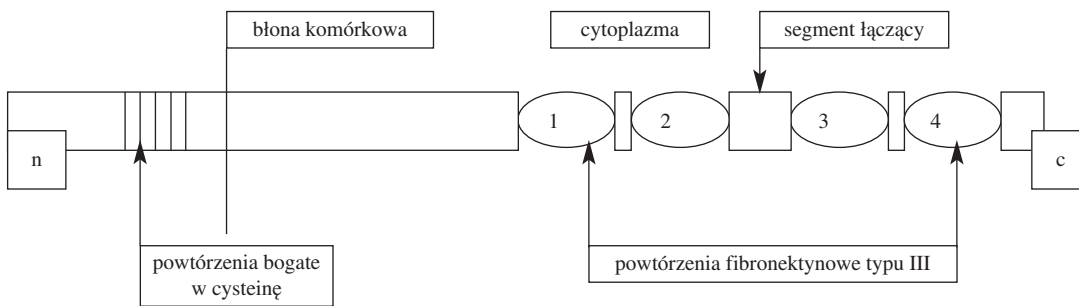
1. Monomer kolagenu typu VII składa się z 3 identycznych łańcuchów polipeptydowych α , $[\alpha 1 (VII)]_3$, zwiniętych jako potrójna helisa. Każdy łańcuch α , syntetyzowany jako prekursorowy łańcuch $\text{pro}\alpha 1 (VII)$, składa się z aminoterminalnego dużego kulistego fragmentu niekolagenowego NC1, środkowego segmentu kolagenowego zawierającego powtórzenia aminokwasowe Gly-X-Y i karboksyterminalnego małego kulistego fragmentu niekolagenowego NC2. W obrębie monomeru kolagenu typu VII domeny NC1 układają się w przybliżeniu trójpalczasto.

2. Domena NC1 zawiera bliżej swojego końca aminoterminalnego (n) region homologiczny do *cartilage matrix protein* (CMP), następnie 9 powtórzeń fibronektynowych typu III, które mają jej nadawać własności elastyczne i rozciągliwe, i region homologiczny do domeny A2 czynnika von Willebranda bliżej końca karboksyterminalnego.

3. W przestrzeni pozakomórkowej monomery kolagenu typu VII tworzą przeciwrównoległe dimery w układzie ogon do ogona z nakładającymi się domenami NC2. Domeny NC2 następnie ulegają proteolitycznemu usunięciu, a dimer stabilizowany jest wiązaniami dwusiarczkowymi.

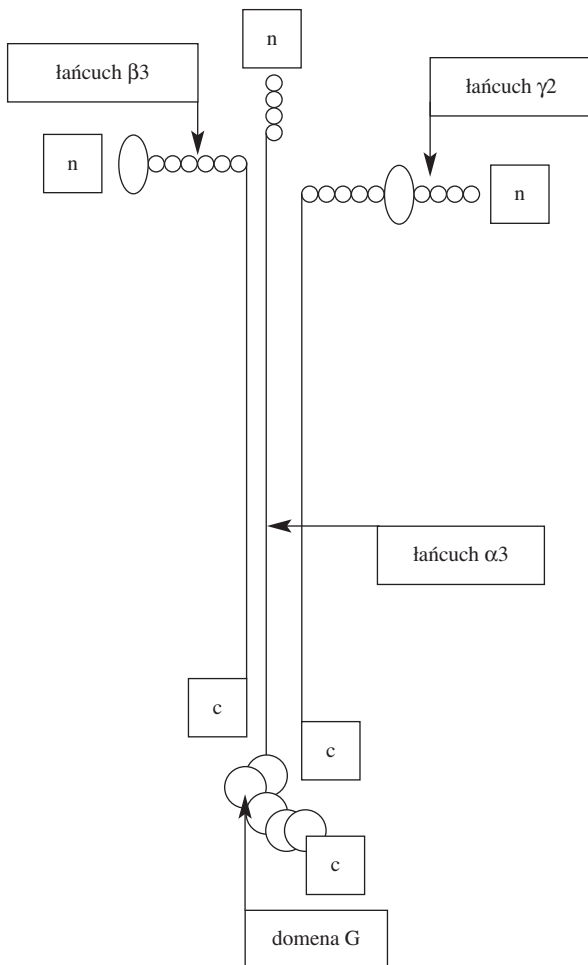
4. Częsteczki tych dimerów grupują się bok do boku, budując fibryle zakotwiczone (*anchoring fibrils*) z domenami NC1 wchodzącymi w obręb: (a) tylko *lamina densa* (większość fibryli zakotwiczone rozpoczyna się i kończy w obrębie jej przestrzeni, przybierając kształt półkolistego wybrzuszenia poza nią), gdzie dochodzi do interakcji tych domen z kolagenem typu IV i lamininą 5, lub (b) *lamina densa* i płytki zakotwiczonej (*anchoring plaque*). Być może białko 200 kDa lokalizujące się na granicy *lamina densa/lamina lucida*, które rozpoznają surowice od chorych na *psoriasis bullosa acquisita*, jest fragmentem kolagenu typu VII.

Ryc. 1. Uproszczony schemat budowy kolagenu typu VII



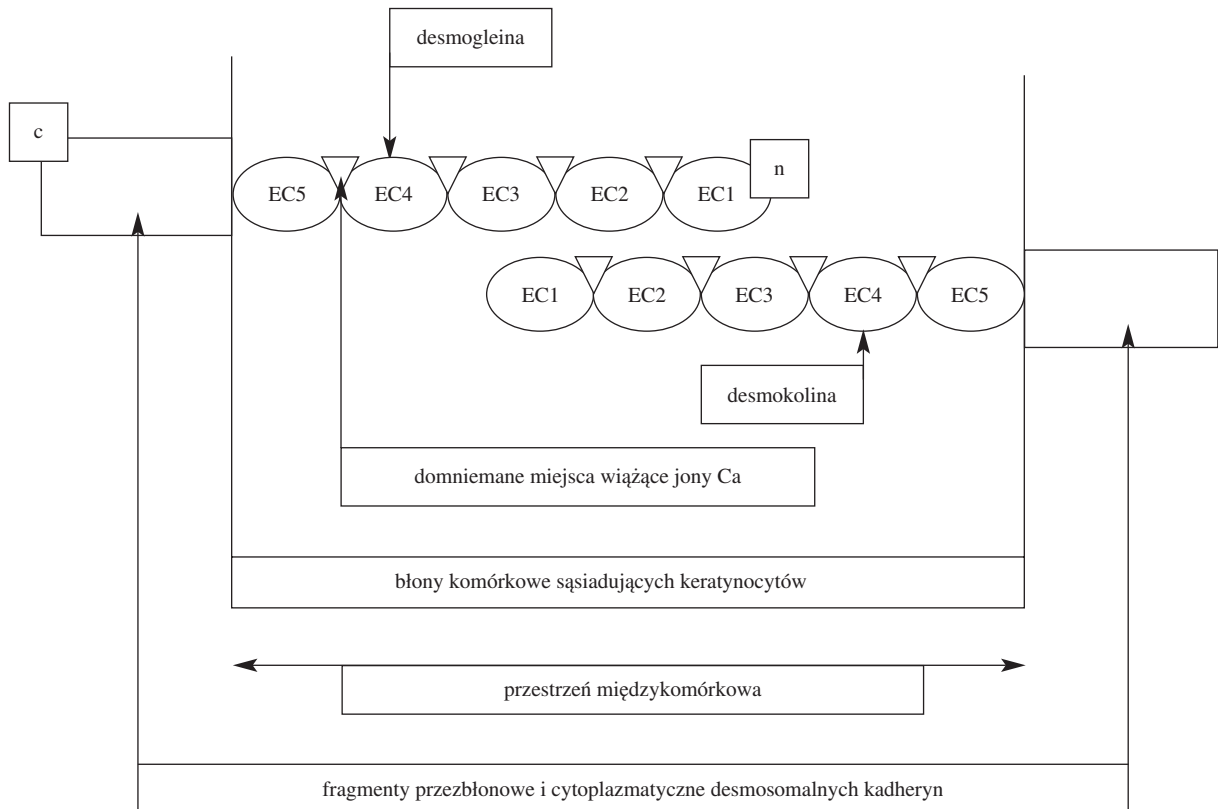
Ryc. 2. Uproszczony schemat budowy podjednostki $\beta 4$ integryny.

Białko to, występując w półdesmosomach typu I i II tworzy heterodimery z podjednostką $\alpha 6$ integryny. Litery c i n oznaczają odpowiednio fragmenty karboksyterminalne i aminoterminalne białka. W stosunku do większości innych integryn ma bardzo długi region cytoplazmatyczny. Fragment karboksyterminalny regionu cytoplazmatycznego jest zdolny do związania się z bardziej proksymalnymi jego fragmentami, co potencjalnie wskazuje na możliwość śródcząsteczkowego zawiązania. Region cytoplazmatyczny zawiera dwie pary powtórzeń fibronektynowych typu III przedzielonych segmentem łączącym. W regionie tym, bliżej końca karboksyterminalnego, są epitopy rozpoznawane przez przeciwciała w ocznej postaci *mucous membrane pemphigoid*. Region zewnątrzkomórkowy zawiera powtórzenia bogate w cysteinę. $\beta 4$ integryna, wiążąc się z plektyną, rozpoczyna tworzenie półdesmosomu. Białko to wiąże się również z BP180 swoim 3 powtórzeniem fibronektynowym typu III i z BP230 odcinkiem od segmentu łączącego do 4 powtórzenia fibronektynowego typu III.



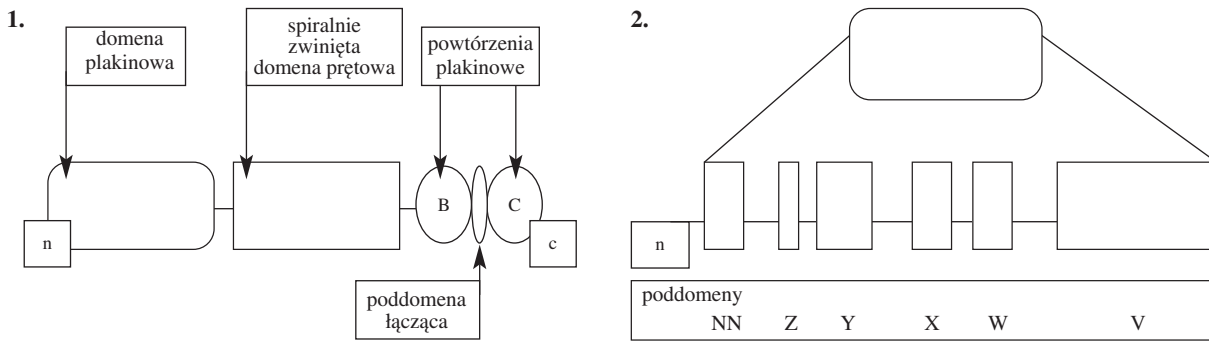
Ryc. 3. Uproszczony schemat budowy lamininy 5.

Białko to lokalizuje się poniżej półdesmosomów głównie w górnej części *lamina densa*, przekraczając także granicę *lamina densa/lamina lucida*. Laminina 5 jest heterotrimerem utworzonym przez łańcuchy $\alpha 3$, $\beta 3$ i $\gamma 2$, które przyjmują przestrzenny kształt krzyża. Litery c i n oznaczają odpowiednio fragmenty karboksyterminalne i aminoterminalne łańcuchów. Fragment karboksyterminalny łańcucha $\alpha 3$ tworzy domenę kulistą G. Domena kulista G zdaje się być bliżej błony keratynocyta niż środkowa część cząsteczki lamininy 5. Białko to wiąże się z integryną $\alpha 6\beta 4$ najprawdopodobniej przez domenę G. Laminina 5 wchodzi też w interakcje z domeną NC1 kolagenu typu VII poprzez swoje łańcuchy $\beta 3$ i $\gamma 2$. Być może również laminina 5 reaguje z BP180 przez łańcuch $\beta 3$.



Ryc. 4. Uproszczony schemat budowy desmogleiny 1.

Ogólny plan budowy desmosomalnych kadheryn jest taki sam. Desmogleina 1 jest desmosomalną kadheryną, białkiem przezbłonowym w obrębie desmosomu. Litery c i n oznaczają odpowiednio fragmenty karboksyterminalne i aminoterminalne kadheryn desmosomalnych. W obrębie części zewnątrzkomórkowej desmogleiny 1 wyróżnia się pięć domen oznaczonych jako EC1, EC2, EC3, EC4 i EC5. Zewnątrzkomórkowy fragment aminoterminalny tworzy domenę EC1, a najbliższą błonę keratynocyta leży domena EC5. W zewnątrzkomórkowej części desmogleiny 1 znajdują się przynajmniej 4 domniemane miejsca wiążące jony Ca. Desmogleiny wiążą się z desmokolinami komórki sąsiedniej w sposób przeciwnoległy, nie jedną domeną, ale kilkoma; być może swoimi domenami EC1, EC2 i EC3 lub nawet EC4, jak sugerują doświadczenia krystalograficzne z klasyczną kadheryną C. Jednak przestrzenne związki między desmosomalnymi kadherynami tego samego keratynocyta (układ *cis*) i między desmosomalnymi kadherynami keratynocytów sąsiednich (układ *trans*) nie zostały zadawalająco wyjaśnione. Wydaje się, że w adhezji desmosomalnej bierze udział zarówno układ *trans*, jak i *cis*. Także przestrzenny kształt tych białek nie jest znany, jednak dane krystalograficzne o kadherynie C sugerują, że mogą one w swojej części zewnątrzkomórkowej przybierać wydłużony kształt zakrzywiony, tak że długa oś domeny EC1 jest w przybliżeniu prostopadła do długiej osi domeny EC5. Domeny cytoplazmatyczne kadheryn desmosomalnych mają regiony wiążące się z plakoglobiną i plakofilinami 1–3. Tworzy się więc rodzaj mostu złożony, licząc od zewnątrz keratynocyta do wewnątrz, z desmosomalnych kadheryn, plakoglobiny i plakofilin, desmoplakin i keratynowych filamentów pośrednich. U ludzi dotychczas opisano desmogleiny 1, 2, 3 i 4, a więc mniej niż u myszy; a także desmokoliny 1, 2 i 3, każda z desmokoliny w postaciach a i b. Desmogleiny 1, 3 i 4 oraz desmokolina 1 są rozpoznawane przez przeciwciała u chorych na akantolityczne dermatozy pęcherzowe o podłożu autoimmunizacyjnym. Nabłonki wielowarstwowe wykazują ekspresję różnych desmosomalnych kadheryn w zależności od stopnia zróżnicowania, co może wskazywać na udział tych białek w regulacji procesu różnicowania. Być może desmosomalne kadheryny biorą udział w regulacji morfogenezy tkanki. Adhezja desmosomalna jest także istotna dla powstrzymania rozprzestrzeniania się nowotworów. Kadheryny desmosomalne zapewne mają również rolę w czynnościach przewodzenia sygnału przez błonę komórkową z udziałem kinazy białkowej C i procesów fosforylacji/defosforylacji, przy czym istotne są w tym względzie nie tylko domeny zewnątrzkomórkowe, ale także fragmenty cytoplazmatyczne.

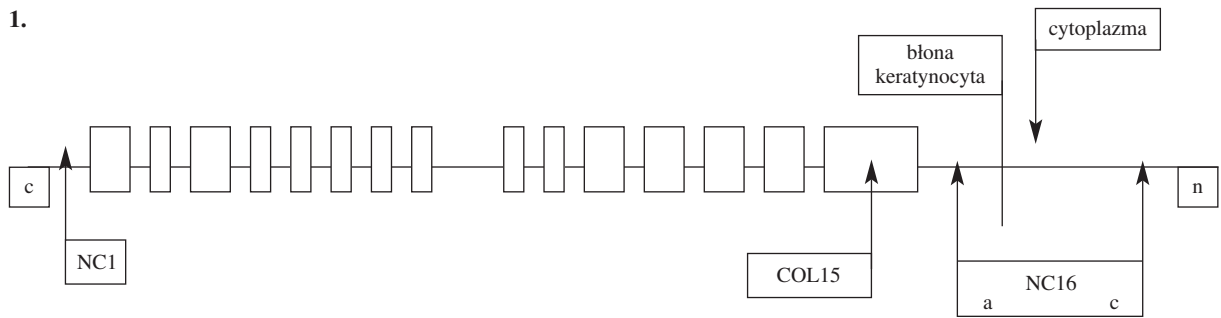


1. Białko BP230 należy do rodziny plakin. Litery c i n oznaczają odpowiednio fragmenty karboksyterminalne i aminoterminalne tego białka. BPAG1e, będąc wewnątrzkomórkowym białkiem dojrzałego półdesmosomu typu I (klasycznego), lecz nie pierwotnego półdesmosomu typu II zawierającego integrynę $\alpha 6\beta 4$ i plektynę, tworzy homodimery i przyjmuje przestrzenny kształt hantli ze środkowym regionem prętowym i końcowymi regionami kulistymi. Zakłada się, że homodimeryzacja BP230 zależy od jego środkowej domeny prętowej.

2. W domenie plakinowej BP230 wyróżnia się, licząc od końca aminoterminalnego, poddomeny NN, Z, Y, X, W i V. Do rodziny plakin należą także desmoplakiny 1 i 2 (rozpoznawane przez surowice pęcherzicy paraneoplastycznej i surowice od niektórych chorych określanych jako *erythema multiforme*), plektyna (rozpoznawana przez surowice pęcherzicy paraneoplastycznej i niektóre surowice pemfigoidu pęcherzowego), enwoplakina i periplakina (rozpoznawane przez surowice pęcherzicy paraneoplastycznej i niektóre surowice pęcherzicy liściastej) i epiplakina (rozpoznawana przez surowice od chorych na pewną podnaskórkową chorobę z autoimmunizacji). Dotychczas opisano 4 różne produkty genu BPAG1: BPAG1a, BPAG1b, BPAG1e i BPAG1n. BP230 wiąże się swoim końcem aminoterminalnym z integryną $\beta 4$. Lokalizacja BP230 w półdesmosomach zależy od jego poddomeny Z-Y i dostępności BP180. Zaproponowano model etapowego tworzenia klasycznego półdesmosomu: (1) integryna $\alpha 6\beta 4$ przyłącza plektynę, (2) po przyłączeniu BP180 do integryny $\alpha 6\beta 4$ i plektyny tworzy się kompleks trójskładnikowy, (3) BP230 wiąże się z integryną $\alpha 6\beta 4$ i BP180 z kompleksu trójskładnikowego, formując w końcu stabilny półdesmosom.

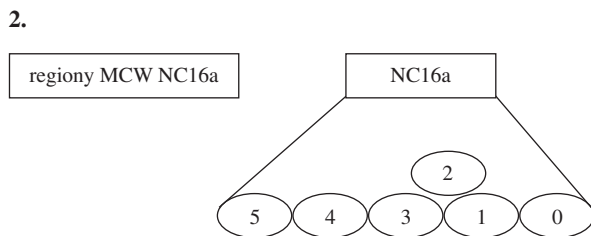
Ryc. 5. Uproszczony schemat budowy antygeny pemfigoidu pęcherzowego 230 kDa (BPAG1e, BP230)

1.



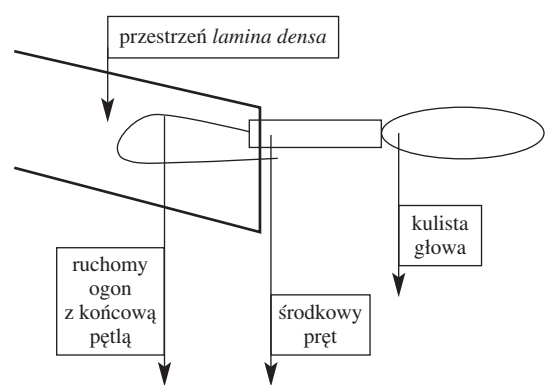
1. BP180 jest przezbłonowym białkiem typu 2. dojrzałego półdesmosomu typu I, lecz nie pierwotnego półdesmosomu typu II, z fragmentem aminoterminalnym zlokalizowanym wewnątrzkomórkowo, mogącym tworzyć homotrimery, jak inne kolageny. W swojej części zewnątrzkomórkowej składa się z 15 domen kolagenowych o różnej wielkości, poprzedzielanych domenami niekolagenowymi. Numeracja obu rodzajów domen rozpoczyna się od końca karboksyterminalnego. Tak więc wśród domen kolagenowych domena 15 (COL15) jest najbliższa błony keratynocyta. Domena niekolagenowa NC1 tworzy koniec karboksyterminalny BP180 oznaczony jako c. Najdłuższa domena niekolagenowa NC16 dzieli się na 3 części, z fragmentem NC16a zlokalizowanym zewnątrzkomórkowo najbliższej błony keratynocyta, fragmentem NC16b zlokalizowanym przezbłonowo i wewnątrzkomórkowym fragmentem NC16c tworzącym koniec aminoterminalny białka oznaczony jako n.

2.



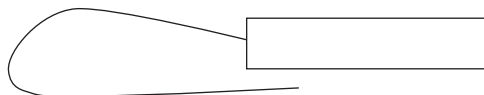
2. W obrębie NC16a wyróżnia się 6 regionów oznaczanych jako MCW0, MCW1, MCW2, MCW3, MCW4 i MCW5.

3.



3. BP180 obejmuje kulistą głowę w obrębie keratynocyta, środkowy pręt przecinający lamina lucida i ruchomy zapętłony ogon w obrębie przestrzeni lamina densa.

4.



4. BP180 ulega trawieniu proteolitycznemu z uwolnieniem zewnątrzkomórkowego fragmentu 120 kDa, który jest autoantygendem liniowej IgA choroby pęcherzowej u dorosłych i dzieci. BP180 wiąże się z integryną $\beta 4$. BP180 w swoim cytoplazmatycznym fragmencie wiąże się także z BP230 i plektyną (być może te dwa białka współzawodniczą ze sobą o wiązanie z BP180), a interakcje te umożliwiają poddomeny Y domeny plakinowej BP230 i plektyny. Powyższe asocjacje są istotne w etapowym procesie formowania klasycznego półdesmosomu typu I. Przeciwciała przeciwko ludzkiemu BP180 może indukować przezbłonowe przewodzenie sygnału do wnętrza keratynocyta.

Ryc. 6. Uproszczony schemat budowy antygeny pemfigoidu pęcherzowego 180 kDa (kolagen typu XVII, BPAG2, BP180)

Kończąc powyższy przegląd budowy najlepiej scharakteryzowanych, w przeważającym stopniu, strukturalnych białek desmosomu i połączenia skórno-naskórkowego, traktowanych jako autoantygeny w chorobach pęcherzowych skóry o podłożu autoimmunizacyjnym, chciałbym zauważyć, że ciągle ukazują się doniesienia o możliwych innych autoantygenach w tych chorobach, będących nie białkami strukturalnymi odpowiedzialnymi za adhezję, jak to było uprzednio, ale przede wszystkim regulatorowymi. Odnosi się również wrażenie, że nieomal każde białko tych struktur przylegania może być autoantygenem. Ciekawe więc, czy pogoń za znalezieniem białka niebędącego autoantygenem w obrębie tych struktur okaże się jeszcze bardziej atrakcyjna intelektualnie niż pogoń za identyfikacją białek będących autoantygenami.

Piśmiennictwo

- Amagai M, et al.: Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*, 1991, 67: 869-77.
- Amagai M: Autoantibodies against cell adhesion molecules in pemphigus. *J Dermatol*, 1994, 21: 833-7.
- Arnemann J, et al.: Stratification-related expression of isoforms of the desmosomal cadherins in human epidermis. *J Cell Sci*, 1993, 104: 741-50.
- Areida SK, et al.: Properties of the collagen type XVII ectodomain. Evidence for n-to c-terminal triple helix folding. *J Biol Chem*, 2001, 276: 1594-601.
- Aumailley M, Krieg T: Laminins: a family of diverse multifunctional molecules of basement membrane. *J Invest Dermatol*, 1996, 106: 209-14.
- Bhol KC, et al.: The autoantibodies to $\alpha_6\beta_4$ integrin of patients affected by ocular cicatricial pemphigoid recognize predominantly epitopes within the large cytoplasmic domain of human β_4 . *J Immunol*, 2000, 165: 2824-9.
- Bhol KC, et al.: Autoantibody in mucous membrane pemphigoid binds to an intracellular epitope on human β_4 integrin and causes basement membrane zone separation in oral mucosa in an organ culture model. *J Invest Dermatol*, 2003, 120: 701-2.
- Boggon T, et al.: C-cadherin ectodomain structure and implications for cell adhesion mechanisms. *Science*, 2002, 296: 1308-13.
- Borradori L, Sonnenberg A: Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *J Invest Dermatol*, 1999, 112: 411-8.
- Burgeson RE, et al.: Type VII kolagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*, 1993, 101: 252-5.
- Chan LS, et al.: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid. Definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*, 2002, 138: 370-9.
- Chen M, et al.: NC1 domain of type VII collagen binds to the β_3 chain of laminin 5 via a unique subdomain within the fibronectin-like repeats. *J Invest Dermatol*, 1999, 112: 177-83.
- Chidgey M. Desmosomes and disease: an update. *Histol Histopathol*, 2003, 17: 1179-92.
- Christiano AM, et al.: Cloning of human type VII collagen. Complete primary sequence of the $\alpha 1$ (VII) chain and identification of intragenic polymorphisms. *J Cell Biol*, 1994, 269: 20256-62.
- Dmochowski M, et al.: Immunoblotting studies of linear IgA disease. *J Dermatol Sci*, 1992, 6: 194-200.
- Eady RAJ, et al.: Ultrastructural clues to genetic disorders of skin: the dermal-epidermal junction. *J Invest Dermatol*, 1994, 103: 13S-18S.
- Fiebiger E, et al.: Anti-Fc ϵ RI α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J Immunol*, 1998, 101: 243-51.
- Fuchs E, Yang Y: Crossroads on cytoskeletal highways. *Cell*, 1999, 98: 547-50.
- Gammon WR, et al.: Noncollagenous (NC1) domain of collagen type VII resembles multidomain adhesion proteins involved in tissue-specific organization of extracellular matrix. *J Invest Dermatol*, 1992, 99: 691-6.
- Garrod D, et al.: Desmosomes: differentiation, development, dynamics and disease. *Curr Opin Cell Biol*, 1996, 8: 670-8.
- Garrod DR, et al.: Desmosomal adhesion: structural basis, molecular mechanism and regulation (review). *Molecular Membrane Biology*, 2002, 19: 81-94.
- Garrod DR, et al.: Desmosomal cadherins. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14: 537-45.
- Giudice GJ, et al.: Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol*, 1992, 99: 243-50.
- Grando S. A., et al.: Pemphigus: an unfolding story. *J Invest Dermatol*, 2001, 117: 990-4.
- Green KJ, et al.: Desmosomes and hemidesmosomes: structure and function of molecular components. *FASEB J*, 1996, 10: 871-81.
- Hirako Y, et al.: Demonstration of the molecular shape of BP180, a 180-kDa bullous pemphigoid antigen and its potential for trimer formation. *J Biol Chem*, 1996, 271: 13739-45.
- Hirako Y, et al.: Cleavage of BP180, a 180-kDa bullous pemphigoid antigen, yields a 120-kDa collagenous extracellular polypeptide. *J Biol Chem*, 1998, 273: 9711-7.
- Jones JCR, et al.: Structure and assembly of hemidesmosomes. *Bioessays*, 1998, 20: 488-94.
- Kárpáti S, et al.: Pemphigus vulgaris antigen, a desmoglein type of cadherin, is localized within keratinocyte desmosomes. *J Cell Biol*, 1993, 122: 409-15.
- Kitajima Y: Mechanisms of desmosome assembly and disassembly. *Exp Dermatol*, 2002, 27: 684-90.
- Kljuic A, et al.: Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. *Cell*, 2003, 113: 249-60.
- Koeser J, et al.: *De novo* formation of desmosomes in cultured cells upon transfection of genes encoding specific desmosomal components. *Exp Cell Res*, 2003, 285: 114-30.
- Koster J, et al.: Analysis of the interactions between BP180, BP230, plectin and the integrin? $\beta 6\beta 4$ important for hemidesmosome assembly. *J Cell Sci*, 2003, 116: 387-99.
- Kowalczyk AP, et al.: Desmosomes: intercellular adhesive junctions specialized for attachment of intermediate filaments. *International Review of Cytology*, 1999, 185: 237-302.
- Leung CL, et al.: Plakins: a family of versatile cytolinker proteins. *Trends Cell Biol*, 2002, 12: 37-45.
- Marcozzi C, et al.: Coexpression of both types of desmosomal cadherin and plakoglobin confers strong intercellular adhesion. *J Cell Sci*, 1998, 111: 495-509.
- Marinkovich MP. Blistering diseases, *Electronic textbook of dermatology*
- Memar O, et al.: Induction of blister-causing antibodies by a recombinant full-length, but not the extracellular, domain of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3). *J Immunol*, 1996, 157: 3171-7.
- Morris SD, et al.: Psoriasis bullosa acquisita. *Clin Exp Dermatol*, 2002, 27: 665-9.

40. Nagafuji A, et al.: Transmembrane control of cadherin-mediated cell-cell adhesion. *Seminars in Cell Biology*, 1993, 4: 175-81.
41. Nonaka S, et al.: The extracellular domain of BPAG2 has a loop structure in the carboxyterminal flexible tail *in vivo*. *J Invest Dermatol*, 2000, 115: 889-92.
42. North AJ, et al.: Distinct desmocollin isoforms occur in the same desmosomes and show reciprocally graded distributions in bovine nasal epidermis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 7701-5.
43. Presslauer S, et al.: RasGAP-like protein (IQGAP1) is expressed by human keratinocytes and recognized by autoantibodies in association with bullous skin disease. *J Invest Dermatol*, 2003, 120: 365-71.
44. Pulkkinen L, et al.: Progress in heritable skin diseases: molecular bases and clinical implications. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47: 91-104.
45. Sawamura D, et al.: Identification of COL7A1 alternative splicing inserting 9 amino acid residues into the fibronectin type III linker domain. *J Invest Dermatol*, 2003, 120: 942-8.
46. Schmidt E, et al.: Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2000, 115: 842-8.
47. Shimizu H, et al.: The use of silver-enhanced 1-nm gold probes for light and electron microscopic localization of intra- and extracellular antigens in skin. *J Histochem Cytochem*, 1992, 40: 883-8.
48. Shimizu H, et al.: Most anchoring fibrils in human skin originate and terminate in the lamina densa. *Lab Invest*, 1997, 76: 753-63.
49. Smith EA, Fuchs E: Defining the interactions between intermediate filaments and desmosomes. *J Cell Biol*, 1998, 141: 1229-41.
50. Stanley JR: Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. *Advances in Immunology*, 1993, 53: 291-325.
51. Stappenbeck TS, et al.: Functional analysis of desmoplakin domains: specification of interaction with keratin versus vimentin intermediate filament networks. *J Cell Biol*, 1993, 123: 691-705.
52. Sterk LM, et al.: The tetraspan molecule CD151, a novel constituent of hemidesmosomes, associates with the integrin $\alpha 6 \beta 4$ and may regulate the spatial organization of hemidesmosomes. *J Cell Biol*, 2000, 149: 969-82.
53. Suzuki M, et al.: An antibody to BP 180 kDa antigen is able to induce an increase of intracellular Ca^{2+} concentration in DJM-1 (human squamous cell carcinoma) cells. *Autoimmunity*, 2002, 35: 271-6.
54. Tselepis C, et al.: Desmosomal adhesion inhibits invasive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95: 8064-9.
55. Uitto J, et al.: Molecular biology and pathology of type VII collagen. *Exp Dermatol*, 1992, 1: 2-11.
56. Uitto J, et al.: Molecular genetics of the cutaneous basement membrane zone. Perspectives on epidermolysis bullosa and other blistering skin diseases. *J Clin Invest*, 1992, 90: 687-92.
57. Uitto J, et al.: Epidermolysis bullosa: a spectrum of clinical phenotypes explained by molecular heterogeneity. *Molecular Medicine Today*, 1997, 457-65.
58. Yancey K: Adhesion molecules. II: Interactions of keratinocytes with epidermal basement membrane. *J Invest Dermatol*, 1995, 104: 1008-14.