



## An Important Member of Tight Junctions: Claudins

### Sıkı Bağlantıların Önemli Bir Üyesi: Klaudinler

Klaudinler / Claudins

Özlem Demirpençe<sup>1</sup>, Şeyda Gündüz<sup>2</sup>, Mustafa Yıldırım<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Biyokimya Kliniği, Batman Bölge Devlet Hastanesi, Batman,

<sup>2</sup>Tıbbi Onkoloji, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya,

<sup>3</sup>Tıbbi Onkoloji, Gaziantep Medikalpark Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

#### Özet

Sıkı bağlantılar (TJs), apikal hücreler arası bağlantı komplekslerinde yer alan, paraselüler boşluğa solut ve sıvı akışını engelleyen, "bariyer" fonksiyonu olarak adlandırılır, yapılarıdır. TJs epitel hücre çoğalmasını, gen ekspresyonunu, farklılaşması ve morfogenezini düzenleyen sinyal iletim mekanizmalarında görev yapar. Klaudinler TJs da bulunan transmembran proteinleri ailesindedir. Klaudin ekspresyonunun kaybı TJs fonksiyonlarının supresyonuna neden olur. Son çalışmalar değişmiş pek çok primer neoplazmda farklı klaudin seviyelerinin kanser hücrelerinin invazyon ve progresyonla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada karsinogenezde önemli rol oynayan klaudinler güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır.

#### Anahtar Kelimeler

Tight Junctions; Klaudinler; Karsinogenezis

#### Abstract

The tight junction (TJs), the most apically located of the intercellular junctional complexes, inhibits solute and water flow through the paracellular space, termed the "barrier" function. TJs participate in signal transduction mechanisms that regulate epithelial cell proliferation, gene expression, differentiation and morphogenesis. The claudin family of transmembrane proteins localized to the TJ. Loss of expression of Claudin causes of suppression TJs function. Recent studies have shown that altered levels of the different claudins may be related to invasion and progression of carcinoma cells in several primary neoplasms. A better knowledge of the mechanisms underlying carcinogenesis will likely result in the development of novel approaches for the diagnosis and therapy.

#### Keywords

Tight Junction; Claudins; Carcinogenesis

DOI: 10.4328/JCAM.3115

Received: 29.11.2015 Accepted: 28.05.2015 Printed: 01.08.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 583-6

Corresponding Author: Şeyda Gündüz, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Varlık Mahallesi, 07050, Antalya, Türkiye.

GSM: +905076397700 E-Mail: drsgunduz@gmail.com

## Giriş

Sıkı bağlantılar (TJs) parasellüler geçirgenliği düzenleyen apikal hücre-hücre yapışması ve epitel hücre polaritesi için kritik önemdedirler. Sıkı bağlantının esas fonksiyonu epitel hücreleri arasından her iki yöne doğru (apikalden – bazale, bazaldan – apikale) madde geçişini engelleyecek şekilde sıkı bir tutunma meydana getirmektir [1].

TJs epitel ve endotel hücreleri arasında oldukça güçlü bir difüzyon bariyeri oluşturmaktadır. Sıkı bağlantılar çok sayıda transmembran proteine sahiptirler ve bu proteinler bağlantıların sitoplazmik yüzeyinde bulunurlar. TJ'lar okludin, klaudin proteinleri ve adezyon moleküllerinden oluşmaktadır.

Zonula okludens bağlantılarının en tepede olanıdır. Zonula gerçekte bağlantının bir bant şeklinde hücreyi tamamen sardığını ifade ederken, okludens ise membranın interselüler alanı kapatacak şekilde kaynaşmış olduğunu belirtir [2].

TJs moleküler mimarisi üzerine yapılan yoğun çalışmalar sonucu klaudin protein ailesinin sıkı bağlantıların önemli bir komponenti olduğu gösterilmiştir [3,4]. Klaudinler 20-27 kilodalton (kDa) ağırlığında olan transmembran proteinleridir [5,6]. TJ yapılarının komşu hücreyle temas ettiği bağlantılarda bulunurlar. Bu proteinlerin fonksiyonları henüz tam anlaşılamamıştır; ancak klaudinlerin TJ bağlantılarının belkemiğini oluşturdukları düşünülmektedir. Klaudinler epitelyal hücrelerin seçici olarak geçirgenliğinde doğrudan doğruya etki etmektedir. Klaudinler TJ bağlantılarının fonksiyonlarına katılarak böbrek epiteli, gastrointestinal sistem ve karaciğer gibi epitelyal dokular için seçici geçirgenlikte rol oynamaktadır [7-9].

Hücre-hücre adezyon kaybı, karsinogenezde hücresel değişim, endotelial mezenkimal değişim ve metastatik potansiyele yol açabilmektedir. Bununla birlikte klaudin protein ailesinin karsinom gelişimi gibi bir dizi patofizyolojik olayda oynadığı rol yeni anlaşılma başlamıştır. Klaudinler ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı, retinopati, maküler dejenerasyon ve hepatitler gibi patolojik durumlarda da eksprese olmaktadır [7,10,11]. Bu derlemede TJ'ların önemli bir üyesi olan klaudinlerin karsinogenezdeki rolü güncel bilgiler eşliğinde tartışılacaktır.

## Klaudinler ve Kanser

Klaudin ekspresyon kaybının TJs fonksiyonlarında baskılanmaya ve bunun sonucunda hücre proliferasyonu, motilite ve kanser hücrelerinde invazivliğe neden olarak karsinogenezde rol oynadığı öne sürülmektedir [12,13]. Nazofarengiyal kanser (NFK) hücre kültüründe yapılan bir çalışmada fluorourasil (5-FU) ile tedavi altındaki NFK hücre dizilerinde Klaudin 1 ekspresyonu arttığı ve Klaudin-1'in belirgin olarak apoptozisde azalmasına neden olduğu gösterilmiştir [14]. Klaudin 1'in Zonula Okludens (ZO) 1 interaksiyonu ile diğer sinyal yollarının etkilenmesinin neoplastik transformasyona neden olduğu öne sürülmektedir [15]. Yine Klaudin 1 in artmış ekspresyonunun NFK hücre dizilerinde apoptozu engellediği gösterilmiştir [14].

Klaudinlerin karsinogenezdeki rolünün olası mekanizmalardan biri de matriks metalloproteinazlar (MMP) üzerinden neoplastik transformasyonu etkilediği üzerinedir. Oral skuamöz karsinomda Klaudin 1'in overekspresyonunun MMP-2 ve MMP-1 aktivasyonu yolu ile invazyon yeteneğini arttırdığı gösterilmiştir [16]. Klaudin 3 ve 4'ünde over yüzey epitelinde MMP-2 aktivitesini artırarak maling hücre invazyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir [17].

Klaudin overekspresyonu veya ekspresyon kaybının sonuçları kanser türlerinde farklılık göstermektedir. Hepatosellüler karsinom ve renal hücreli karsinomda Klaudin 4 ve 5' ekspresyon

kayı olurken, Klaudin 3 ve 4 overekspresyonu aralarında pankreatik duktal adenokarsinom, prostat, uterus, over ve meme kanserinin de bulunduğu çeşitli kanser türlerinde yükselmektedir [5, 12, 18]. Klaudin 2'nin düşük seviyede salınımı meme ve prostat karsinomlarında görülürken, normal servikal skuamöz epitelde tespiti mümkün olmayan klaudin 1 ve Klaudin 7 ekspresyonunun servikal neoplazide arttığı gösterilmiştir [5,19]. Klaudin ekspresyonunun kaybının TJs fonksiyonlarında baskılanmaya ve bunun sonucunda hücre proliferasyonu, motilite ve kanser hücrelerinde invazivliğe neden olarak karsinogenezde rol oynadığı öne sürülmektedir [20].

## Kolon kanseri ve Klaudinler

Gröne ve arkadaşları [21], yaptığı bir çalışmada kolorektal kanserlerde (KRK) klaudin 1 ve 12'nin aşırı eksprese olduğunu, klaudin 8'in ekspresyonunda azalma olduğunu bulmuşlardır. Klaudin 4'ün kolonik ve gastrik neoplazik dokuda güçlü bir şekilde eksprese olurken; prostat, plasenta, akciğer ve pankreasda orta derecede; ince bağırsak, böbrek ve uterusda daha düşük oranda eksprese olduğu gösterilmiştir [22]. Ayrıca klaudin 1 ekspresyon kaybı evre 2 kolon kanserinin sağklarımda azalmaya ve kolon kanseri nüksünde artmaya neden olmaktadır.

KRK klaudin 1 ekspresyonu bir çok çalışmada araştırılmıştır. Shibutani ve ark. [23] evre 2 ve evre 3 KRK'de klaudin 1'in ekspresyon kaybının lenfovasküler invazyon (LVİ), grade, azalmış hastaliksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) ile ilişkili olduğunu ve çok değişkenli analizde rekürrens için bağımsız prediktör olduğunu göstermişlerdir.

Abdelzaher ve ark. [24] KRK olgularında; klaudin 1 ekspresyonunda %62 oranında azalma saptamışlar ve bu azalmanın; grade, invazyon derinliği, lenf nodu (LN) tutulumu, ve evre ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca evre ve LN tutulumunu göstermede klaudin 1 ekspresyonunun önemli prediktif değeri olduğunu öne sürmüşlerdir. Yoshida ve ark. [25] evre 2 ve evre 3 rektal kanserde klaudin 1 kaybının hastalık rekürrensi ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Nakagawa ve ark. [26] KRK'de artmış klaudin 1 ekspresyonunun daha iyi prognoz, azalmış ekspresyonunun ise zayıf OS ve DFS ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca tek değişkenli analizlerde; klaudin 1 ekspresyon kaybının artmış grade, morfolojik olarak agresif tip, artmış tümör boyutu, invazyon, LVİ, LN ve uzak metastaz ile anlamlı ilişkisinin olduğunu bulmuşlardır. Resnick ve ark. [27] kolon kanserinde klaudin 1 in düşük ekspresyonunun grade ve zayıf survi ile ilişkili, rekürrens için bağımsız prediktör olduğunu saptamışlardır.

Süren ve ark. [28] kolorektal kanserli hastalarda klaudin 1 ekspresyonunun kaybını tümör invazyon derinliği, LN tutulumu, evre, grade, LVİ ve PNI ile ilişkili bulmuşlardır. Bu çalışmaların bulgularına ek olarak tümöre karşı lenfositik yanıtın klaudin 1 ekspresyon kaybına paralel olarak azaldığını göstermişler ve bu bulgular ile klaudin 1 ekspresyon kaybının tümöre karşı immün yanıtın bozulmasında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Matsuoka ve ark. [29] KRK'de klaudin 4 ekspresyonundaki azalmanın; ileri evre, kötü differansiyasyon, LVİ, metastaz ve zayıf prognoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Bornholdt ve ark. [30] çalışmalarında KRK olgularında Klaudin 7 düzeylerinde sağlıklı bireylere oranla 2-7 kat azalma saptamışlardır. Ayrıca kolorektal displazili olgularda da anlamlı azalma bulmuşlardır. Displazi olgularında klaudin 7 azalmasının KRK karsinogenezinde erken olay olduğunu ileri sürmektedirler.

### Baş boyun kanserleri ve Klaudinler

NFK'de klaudin ekspresyonu literatürde az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Klaudin ekspresyonunun araştırıldığı EBV ilişkili nonkeratinize NFK'li 18 hastada yapılan bir çalışmada klaudin 1 ve 4 ekspresyonu tüm hastalarda pozitif bulunmuştur [31]. Hsueh ve ark. [32] NFK olgularında klaudin 1, 4 ve 7 ekspresyonunu araştırmışlar ve nonneoplastik yüzey epitelinde klaudin 1,4 ve 7 overekspresyonunu sırasıyla olguların %29.6 %57.9, %69.6'sında saptamışlardır. Displastik epitelde klaudin 1,4,7 overekspresyonunu olguların sırasıyla %42.9, %71.4 ve %7.1'inde; tümörde ise sırasıyla %72.2, %88.1 ve %17.6'ında izlemişlerdir. Bu çalışmada klaudin 1 ekspresyonu klinik faktörlerin herhangi biri ile ilişkili bulunmamıştır. Klaudin 4 ve 7 ise evre ve uzak metastazla ilişkili bulunmuştur.

Süren ve ark. [33] NFK olgularında klaudin 1 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasında ilişki saptamazken; klaudin 4 overekspresyonu ile ileri evre ve klaudin 4 ve 7 overekspresyonu ile azalmış sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir.

### Meme kanseri, ve Klaudinler

Meme kansinolarında klaudin 3 ve 4'ün, % 62 ve % 26 oranlarında eksprese olduğunu gösterilmiştir [34].

### Jinekolojik kanserler ve Klaudinler

Klaudin 3 ve 4 ekspresyonu over kanserinde artmaktadır. Fakat bu artış benign kistadenomlarda değil, özellikle agresif davranış gösteren şeffaf hücreli ve seröz papiller endometrial ve over seröz adenokarsinomlarında olmaktadır [35].

Sobel ve arkadaşları [36] yaptıkları çalışmada servikal invaziv kansinolarında ve servikal intraepitelyal neoplazilerde klaudin 1, 2, 4 ve 7 ekspresyonunun artış gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada klaudin 1'de özellikle premalign dönemde artış olduğunu bu nedenle klaudin 1'in servikal intraepitelyal neoplazi lezyonlarının saptanmasında iyi bir immünohistokimya (İHK) belirleyicisi olabileceğini belirtmektedirler.

### Akciğer kanseri ve Klaudinler

Ekiz ve arkadaşlarının [37] yaptığı bir çalışmada malign plevral mezotelyomaların (MPM), akciğer adenokarsinomlarına göre, İHK'sal olarak klaudin 3 ile çok daha az boyandığı, klaudin 4 ile hiç boyanmadığı saptanmıştır. Bu İHK belirleyicilerinin, epitelyal tip MPM ve akciğer adenokarsinomu ayırıcı tanısında yardımcı olacağını ve özellikle Klaudin 4'ün İHK paneline eklenmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.

### Diğer Kanserler

Soini [5] yaptığı bir çalışmada klaudin 1,2,3,4,5 ve 7'yi ele alıp çok çeşitli kanser tiplerine uygulamış, fakat hiçbirini lenfomalarda boyanma göstermemiştir. Yaptığı çalışma sonucuna göre epitelyal tümörlerin lenfoid ve yumuşak doku tümörlerinden ve hatta melanositik lezyonlardan ayırımında klaudin 1,2,3,4,5 ve 7 kullanılabileceğini öne sürmüştür.

### Sonuç

Karsinogenez ve bu sürecin son adımı olan metastaz, adhezyonda azalma, artmış motilite ve invazyon, proteoliz ve apoptoza direnç gibi belirli adımlar gerektiren karmaşık bir süreçtir. Klaudinler hücreler arası adezyon moleküllerinin önemli yapı taşlarıdır. Bu nedenle kanser hücrelerinde ekspresyonlarının azalması hücre proliferasyonunu, motilitesini, invazyonunu ve tümöre karşı immün yanıtı etkiler görünmektedir.

### Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

### Kaynaklar

1. Zeissig S, Burgel N, Gunzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease Gut 2007;56(1):61-72.
2. Kojima T, Yamaguchi H, Ito T, Kyuno D, Kono T, Konno T, et al Tight junctions in human pancreatic duct epithelial cells Tissue Barriers 2013;1(4):e24894 Doi: 10.4161/tisb.24894.
3. Coyne CB, Gambling TM, Boucher RC, Carson JL, Johnson LG Role of claudin interactions in airway tight junctional permeability Am J Physiol Lung Cell Mol Phys 2003;285(5):1166-78.
4. Nitta T, Hata M, Gotah S, Seo Y, Sasaki H, Hashimoto N, et al Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice J Cell Biol 2003;161(3):653-60.
5. Soini Y Expression of claudins 1, 2, 3, 4, 5 and 7 in various types of tumours Histopathology 2005;46(5):551-60.
6. Tsukita S, Furuse M Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets Cell Biol 2002;14(5):531-6.
7. Fritzsche FR, Oelrich B, Johannsen M, Kristiansen I, Moch H, Jung K, et al Claudin-1 Protein Expression is a Prognostic Marker of Patient Survival in Renal Cell Carcinomas Clin Cancer Res 2008;14(21):7035-42.
8. Van Itallie CM, Anderson JM Claudins and epithelial paracellular transport Annu Rev Physiol 2006;68:403-29.
9. Matter K, Aijaz S, Tsapara A, Balda MS Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation Curr Opin Cell Biol 2005;17(5):453-8.
10. Tai AW, Chung RT The hepatitis C virus plot thickens: enter claudin-1 Gastroenterology 2007;133(3):1041-2.
11. Erickson KK, Sundstrom JM, Antonetti DA Vascular permeability in ocular disease and the role of tight junctions Angiogenesis 2007;10(2):103-17.
12. Rangel LB, Agarwal R, D'Souza T, Pizer ES, Alò PL, Lancaster WD, et al Tight junction proteins claudin-3 and claudin-4 are frequently overexpressed in ovarian cancer but not in ovarian cystadenomas Clin Cancer Res 2003;9(7):2567-75.
13. Sheehan KM, Kallakury BV, Sheehan CE, Fisher HA, Kaufman RP, Ross JS Loss of claudins-1 and -7 and expression of claudins-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas Hum Pathol 2007;38(4):564-9.
14. Lee JW, Hsiao WT, Chen HY, Hsu LP, Chen PR, Lin MD, et al Upregulated claudin-1 expression confers resistance to cell death of nasopharyngeal carcinoma cells Int J Cancer 2010;126(6):1353-66.
15. Resnick MB, Konkin T, Routhier J, Sabo E, Pricolo VE Claudin-1 is a strong prognostic indicator in stage II colonic cancer: a tissue microarray study Mod Pathol 2005;18(4):511-8.
16. Oku N, Sasabe E, Ueta E, Yamamoto T, Osaki T Tight junction protein claudin-1 enhances the invasive activity of oral squamous cell carcinoma cells by promoting cleavage of laminin-5 gamma2 chain via matrix metalloproteinase (MMP)-2 and membrane-type MMP-1 Cancer Res 2006;66(10):5251-5.
17. Agarwal R, D'Souza T, Morin PJ Claudin-3 and claudin-4 expression in ovarian epithelial cells enhances invasion and is associated with increased matrix metalloproteinase-2 activity Cancer Res 2005;65(16):7378-85.
18. Michl P, Barth C, Buchholz M, Lerch MM, Rolke M, Holzmann KH, et al Claudin-4 expression decreases invasiveness and metastatic potential of pancreatic cancer Cancer Research 2003;63(19):6265-71.
19. Lee JW, Lee SJ, Seo J, Song SY, Ahn G, Park CS, et al Increased expressions of claudin-1 and claudin-7 during the progression of cervical neoplasia Gynecologic Oncology 2005;97(1):53-9.
20. Singh AB, Sharma A, Dhawan P Claudin Family of Proteins and Cancer: An Overview J Oncol 2010;2010:541957 Doi: 10.1155/2010/541957.
21. Gröne J, Weber B, Staub E, Heinze M, Klamann I, Pflarsky C, et al Differential expression of genes encoding tight junction proteins in colorectal cancer; frequent dysregulation of Claudin -1, 8 and 12 Int J Colorectal Dis 2007;22(6):651-9.
22. Zheng JY, Yu D, Foroohar M, Ko E, Chan J, Kim N, et al Regulation of the expression of the prostate-specific antigen by claudin-7 J Membr Biol 2003;194(3):187-97.
23. Shibutani M, Noda E, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Hirakawa K Low expression of claudin-1 and presence of poorly-differentiated tumor clusters correlate with poor prognosis in colorectal cancer Anticancer Res 2013;33(8):3301-6.
24. Abdelzaher E, Rizk AM, Bessa SS, Omer KM Predictive value of immunohistochemical expression of claudin-1 in colonic carcinoma J Egypt Natl Canc Inst 2011;23(4):123-31.
25. Yoshida T, Kinugasa T, Akagi Y, Kawahara A, Romeo K, Shiratsuchi I, et al Decreased expression of claudin-1 in rectal cancer: a factor for recurrence and poor prognosis Anticancer Res 2011;31(7):2517-25.
26. Nakagawa S, Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Sekimoto M, et al Expression of CLDN1 in colorectal cancer: a novel marker for prognosis Int J Oncol 2011;39(4):791-6.
27. Resnick MB, Konkin T, Routhier J, Sabo E and Pricolo VE Claudin-1 is a strong prognostic indicator in stage II colonic cancer: a tissue microarray study Mod Pathol 2005;18(4):511-8.
28. Süren D, Yıldırım M, Kaya V, Alikanoğlu AS, Bülbüller N, Yıldız M, et al Loss of

- tight junction proteins (Claudin 1, 4, and 7) correlates with aggressive behavior in colorectal carcinoma *Med Sci Monit* 2014;20(20):1255-62.
29. Matsuoka T, Mitomi H, Fukui N, Kanazawa H, Saito T, Hayashi T, et al Cluster analysis of claudin-1 and -4, E-cadherin, and  $\beta$ -catenin expression in colorectal cancers *J Surg Oncol* 2011;103(7):674-86.
30. Bornholdt J, Friis S, Godiksen S, Poulsen SS, Santoni-Rugiu E, Bisgaard HC, et al The level of claudin-7 is reduced as an early event in colorectal carcinogenesis *BMC Cancer* 2011;10:11-65
31. Kojima F, Ishida M, Takikita-Suzuki M, Hotta M, Katsura K, Nagata A, et al Claudin expression profiles in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma *Oncol Rep* 2010;23(4):927-31.
32. Hsueh C, Chang YS, Tseng NM, Liao CT, Hsueh S, Chang JH, et al Expression pattern and prognostic significance of claudins 1, 4, and 7 in nasopharyngeal carcinoma *Hum Pathol* 2010;41(7):944-50
33. Süren D, Yıldırım M, Kaya V, Elal R, Selçuk ÖT, Osma Ü, et al The expression patterns of claudin 1, 4, and 7 and their prognostic significance in nasopharyngeal carcinoma *J BUON* 2015;20(1):212-7.
34. Kominsky SL, Vali M, Korz D, Gabig TG, Weitzman SA, Argoni P, et al Clostridium perfringens enterotoxin elicits rapid and specific cytolysis of breast carcinoma cells mediated through tight junction proteins Claudin 3 and 4 *Am J Pathol* 2004;164(5):1627-33.
35. Konecny GE, Agarwal R, Keeney GA, Winterhoff B, Jones MB, Mariani A, et al Claudin-3 and claudin-4 expression in serous papillary, clearcell, and endometrioid endometrial cancer *Gynecol Oncol* 2008;109(2):263-9.
36. Sobel G, Paska C, Szabo I, Kiss A, Kadar A, Schoff Z Increased expression of claudins in cervical squamous intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma *Human Pathol* 2005;36(2):162-9.
- 37 Şule Ekiz, E Tutar Malign Mezotelyoma ve Akciğer Adenokarsinomlarında claudin 3 ve 4 immünreaktivitesi *Türk Patoloji Dergisi* 2009;25(2):1-5.

**How to cite this article:**

Demirpençe Ö, Gündüz Ş, Yıldırım M. An Important Member of Tight Junctions: Claudins. *J Clin Anal Med* 2015;6(suppl 4): 583-6.