

Η ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΤΥΠΟΥ ΧΙ(α1) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Φώτης Περλικός¹, Θεμιστοκλής Χαμογεωργάκης², Δημήτριος Αγγουράς², Χρήστος Ρόκκας²,
Ιωάννης Τούμπουλης²

¹ 12η Πνευμονολογική Κλινική, ΠΓΝΝΘΑ Σωτηρία, Αθήνα

² Καρδιοθωρακοχειρουργική Κλινική, ΓΝΑ Αττικόν, Αθήνα

Περίληψη

- Η έρευνα των μοριακών μηχανισμών στην ανάπτυξη του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (ΜΜΚΠ) μπορεί να αποδώσει βιολογικούς δείκτες για νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές. Η διήθηση του εξωκυττάριου δικτύου (ΕΚΔ) είναι κρίσιμο στάδιο στην επέκταση και την μετάσταση του καρκίνου.
- Διερευνούμε εάν οι αλλαγές στα επίπεδα έκφρασης συγκεκριμένων κολλαγόνων που σχηματίζουν ινίδια, τα οποία υπερεκφράζονται κατά την διήθηση του ΕΚΔ στην εξέλιξη του ΜΜΚΠ, σχετίζονται με την πρόγνωση.
- Χειρουργικά δείγματα πνεύμονα από 23 ασθενείς με ΜΜΚΠ και 6 ασθενείς χωρίς καρκίνο, ελήφθησαν από το σημείο του όγκου και από φυσιολογικό πνεύμονα των υγιών (ομάδα ελέγχου) αντίστοιχα. Τα δείγματα ήταν από 3 ασθενείς παθολογοανατομικού σταδίου I κατά την ταξινόμηση IACLC 2009, 9 σταδίου II, 8 σταδίου III και 3 σταδίου IV.
- Τα δείγματα εξετάστηκαν με μικροσκόπηση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαρώσεως και πραγματοποιήθηκε ποσοτική αντίδραση αντίστροφης μεταγραφάσης αλυσωτής αντίδρασης πολυμεράσης με ειδικά primers που καλύπτουν τα κολλαγόνα τύπου III(α1), V(α2) και XI(α1).
- Η ποσοτική αντίδραση RT-PCR έδειξε ότι το κολλαγόνο τύπου XI(α1) ήταν σημαντικά αυξημένο στα δείγματα του ΜΜΚΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($P=0.004$). Υπήρξε αύξηση της έκφρασης των επιπέδων mRNA του κολλαγόνου τύπου XI(α1) στο πρώιμο στάδιο I του ΜΜΚΠ. Κατά την περίοδο παρακολούθησης (1.5 ± 0.5 έτη), οι ασθενείς που απεβίωσαν ή είχαν υποτροπή είχαν 8,5 φορές αύξηση των επιπέδων κολλαγόνου τύπου XI(α1) σε σύγκριση με 3,5 φορές αύξηση όσων είχαν επιζήσει χωρίς υποτροπή ($P=0.009$).
- Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η αυξημένη έκφραση του κολλαγόνου τύπου XI(α1) στον ΜΜΚΠ σχετίζεται με την πρόγνωση. Ο συγκεκριμένος δείκτης ενδεχομένως να έχει αξία στην επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από παραπέρα συμπληρωματική χημειοθεραπεία.

Εισαγωγή

Collagen type	Genes	Molecular structure	Classification	Collagen types
Type I	COL1A1, COL1A2	$\alpha 1(I)_2\alpha 2(I)$	Fibril-forming collagens	I, II, III
Type II	COL2A1 (A,B)	$\alpha 1(II)_3$	Regulatory fibril-forming collagens	V, XI,
Type III	COL3A1	$\alpha 1(III)_3$		
Type IV	COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6	$\alpha 1(IV)_2\alpha 2(IV)$ $\alpha 3(IV)\alpha 4(IV)\alpha 5(IV)$ $\alpha 5(IV)_2\alpha 6(IV)$	FACIT ^a collagens	XXIV, XXVII IX, XII, XIV
Type V	COL5A1, COL5A2, COL5A3	$\alpha 1(V)_2\alpha 2(V)^d$ $\alpha 1(V)_3$		
Type VI	COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL6A4, COL6A5, COL6A6	$\alpha 1(V)\alpha 2(V)\alpha 3(V)$ $\alpha 1(VI)_2\alpha 2(VI)\alpha 3(VI)$ $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 4(VI)$ $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 5(VI)$ $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 6(VI)$	FACIT-like collagens	XVI, XIX, XXI, XXII
Type VII	COL7A1	$\alpha 1(VII)_3$	Basement membrane collagen	IV
Type VIII	COL8A1, COL8A2	$\alpha 1(VIII)_2\alpha 2(VIII)$ $\alpha 1(VIII)_3$ $\alpha 2(VIII)_3$		
Type IX	COL9A1, COL9A2, COL9A3	$\alpha 1(IX)\alpha 2(IX)\alpha 3(IX)_3$	Beaded filament-forming collagen	VI
Type X	COL10A1	$\alpha 1(X)_3$	Anchoring fibrils	VII
Type XI	COL11A1(A,B,C), COL11A2, COL2A1(A) ^b	$\alpha 1(XI)_2\alpha 2(XI)\alpha 3(XI)$	Network-forming collagens	VIII, X
Type XII	COL12A1	$\alpha 1(XII)_3$	Transmembrane collagens	XIII, XVII, XXIII, XXV Gliomedins, ectodysplasin
Type XIII	COL13A1	$\alpha 1(XIII)_3$		
Type XIV	COL14A1	$\alpha 1(XIV)_3$	Multiplexin collagens (endostatin-XV and -XVIII)	XV, XVIII
Type XV	COL15A1	$\alpha 1(XV)_3$		
Type XVI	COL16A1	$\alpha 1(XVI)_3$	Other molecules with collagenous domains	XXVI, XXVIII Clq, collectins, acetylcholinesterase, adiponectin, surfactant protein, and others
Type XVII	COL17A1	$\alpha 1(XVII)_3$		
Type XVIII	COL18A1	$\alpha 1(XVIII)_3$		
Type XIX	COL19A1	$\alpha 1(XIX)_3$		
Type XX	COL20A1 ^c	$\alpha 1(XX)_3$		
Type XXI	COL21A1	$\alpha 1(XXI)_3$		
Type XXII	COL22A1	$\alpha 1(XXII)_3$		
Type XXIII	COL23A1	$\alpha 1(XXIII)_3$		
Type XXIV	COL24A1	$\alpha 1(XXIV)_3$		
Type XXV	COL25A1	$\alpha 1(XXV)_3$		
Type XXVI	COL26A1	$\alpha 1(XXVI)_3$		
Type XXVII	COL27A1	$\alpha 1(XXVII)_3$		
Type XXVIII	COL28A1	$\alpha 1(XXVIII)_3$		

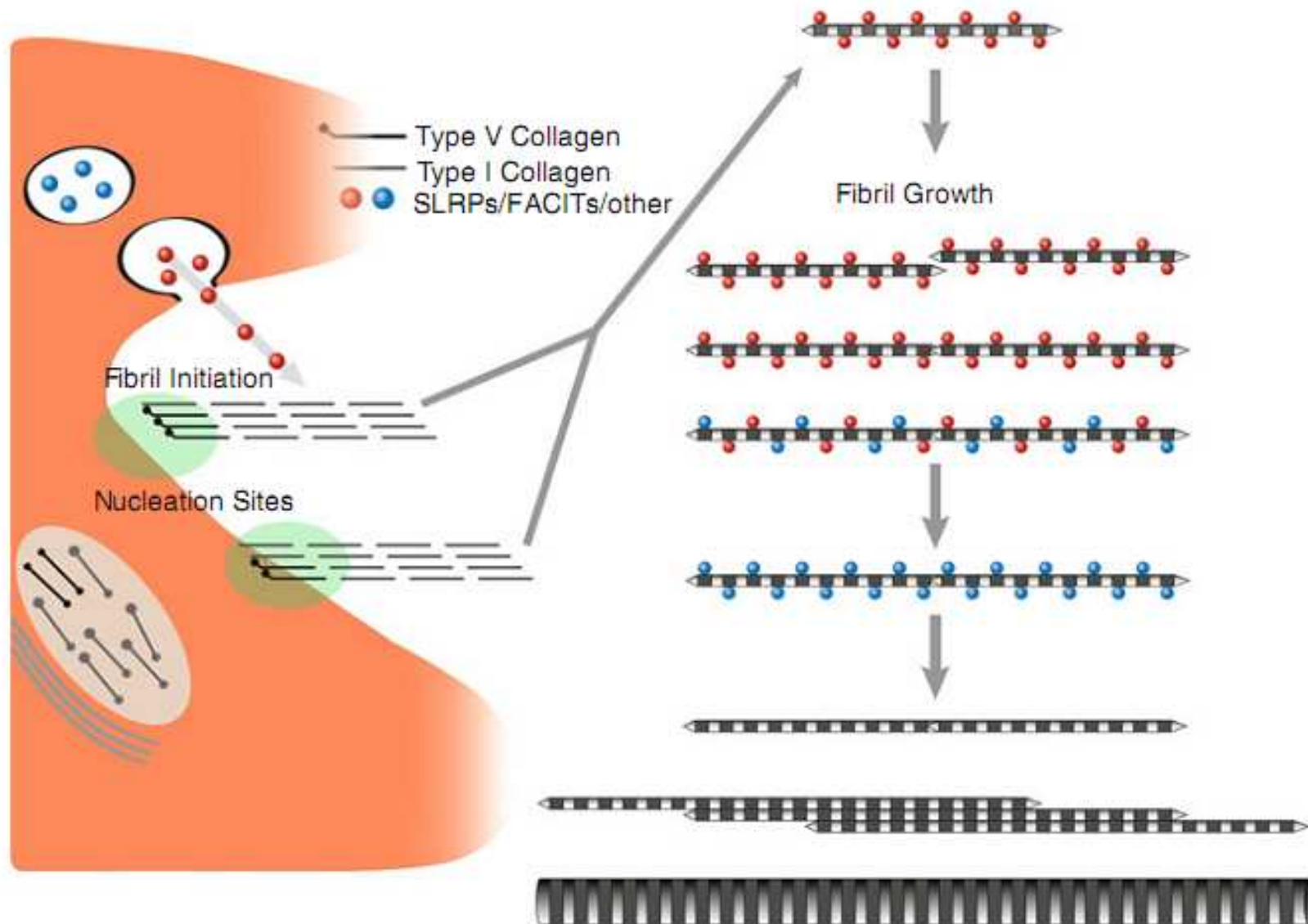
Εισαγωγή

- Η διήθηση του εξωκυττάριου δικτύου (ΕΚΔ) είναι κρίσιμο στάδιο στην επέκταση και την μετάσταση του καρκίνου. Τα κολλαγόνα τύπου I και III είναι γνωστά ως τα κύρια κολλαγόνα που έχουν την ιδιότητα να σχηματίζουν ινίδια, είναι δε τα πιο ευρέως εκφραζόμενα κολλαγόνα. Υπό κανονικές συνθήκες τα κολλαγόνα τύπου I και III σχηματίζουν ετεροτυπικά ινίδια με το κολλαγόνο τύπου V. Το κολλαγόνο τύπου V χαρακτηρίζεται ως έλασσον κολλαγόνο που έχει την ιδιότητα να σχηματίζει ινίδια, παρόλα αυτά όμως διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεγέθους/διαμέτρου των ετεροτυπικών ινιδίων. Υπάρχει περίπτωση όμως, να εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία και άλλα ελάσσονα κολλαγόνα που έχουν την ιδιότητα να σχηματίζουν ινίδια.



Απεικονίζεται διαγραμματικά τα ογκώδη αμινο-τελικά τμήματα του κολλαγόνου τύπου XI(α1) τα οποία παρεμποδίζουν τη δημιουργία μεγαλύτερης διαμέτρου ετεροτυπικών ινιδίων. Το κολλαγόνο τύπου XI(α1) μπορεί να σχηματίζει αλυσίδες κολλαγόνου συνδυαζόμενο με αλύσους κολλαγόνου τύπου V(α2).

Εισαγωγή

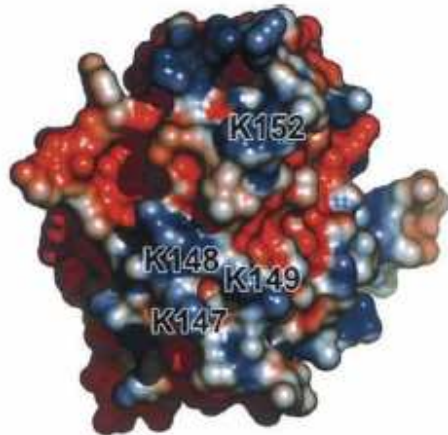


Εισαγωγή

- Το κολλαγόνο τύπου XI(α 1) σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό δομικά και βιολογικά με το κολλαγόνο τύπου V, δεδομένου ότι έχει το ίδιο ογκώδες σφαιροειδές αμινοτελικό τμήμα με παρόμοια δομή και μέγεθος. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου αλυσίδες του κολλαγόνου V(α 2) μπορεί να σχηματίσουν ετεροτριμερή κολλαγόνα με αλυσίδες κολλαγόνου τύπου XI(α 1) ειδικά σε ιστούς εκτός χόνδρων.
- Πειραματικά δεδομένα έχουν επίσης δείξει ότι το κολλαγόνο τύπου XI(α 1) εκφράζεται στον εμβρυϊκό πνεύμονα και σχετίζεται με την ανάπτυξη του καθιστώντας την υπερέκφρασή του υποψήφιο βιολογικό δείκτη για τον μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.
- Υπάρχουν άλλωστε ενθαρρυντικά πειραματικά δεδομένα για την χρήση του mRNA του κολλαγόνου τύπου XI(α 1) ως δείκτη για τον μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και ιδίως το αδενοκαρκίνωμα.
- Παράλληλα η έκφραση του γονιδίου του κολλαγόνου τύπου XI(α 1) έχει σχετιστεί με την βαρύτητα της νόσου και την αυξημένη πιθανότητα μετάστασης στον μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

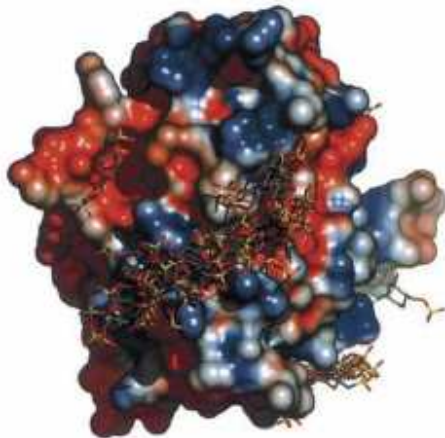
Εισαγωγή

A



-5.000 5.000

B

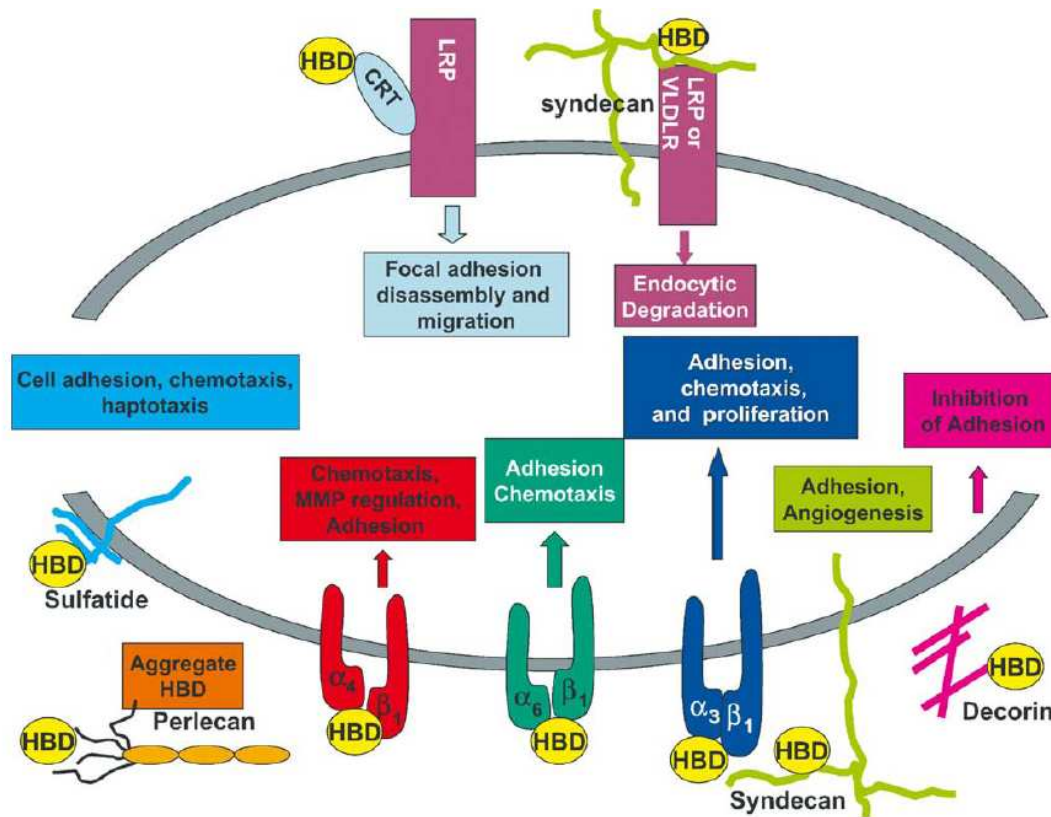


-5.000 5.000

Λεπτομερής ανάλυση των ογκωδών σφαιροειδών αμινο-τελικών τμημάτων του κολλαγόνου τύπου XI, αλλά και του κολλαγόνου V έχει δείξει ότι αυτά τα πρωτεϊνικά τμήματα περιέχουν μία περιοχή σύνδεσης της ηπαρίνης (heparinebindingdomain ή HBD).

Τα πρωτεϊνικά τμήματα τα οποία έχουν την ικανότητα να συνδέονται με την ηπαρίνη (HBD) μπορούν να αλληλεπιδράσουν με πολλούς υποδοχείς της θεμέλιας εξωκυττάριας ουσίας

Εισαγωγή



Πρωτεϊνικά τμήματα που έχουν την ικανότητα να συνδέουν την ηπαρίνη (HBD) αλληλεπιδρούν με μία πλειάδα υποδοχέων ιντεγκρινών, καλρετικουλίνης, περλεκάνης, σουλφατιδών, ντεκορίνης, συνδεκανών κ.ά στη θεμέλια εξωκυττάρια ουσία ενεργοποιώντας πολλαπλές μοριακές λειτουργίες που ρυθμίζουν τη συγκόλληση και τη μετανάστευση των κυττάρων

Σκοπός

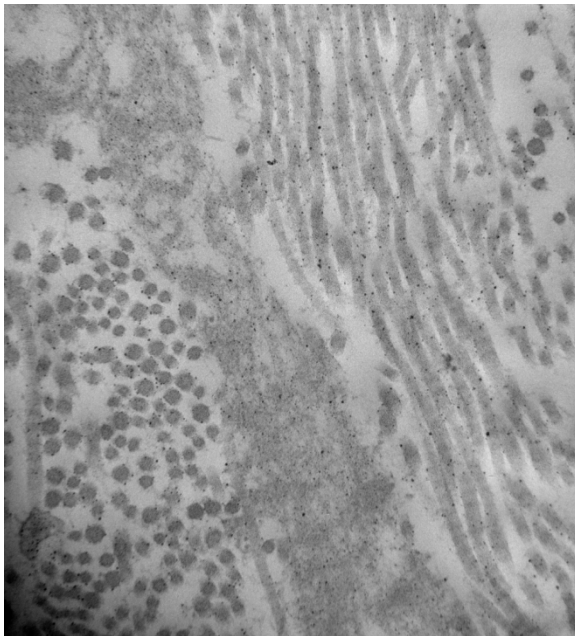
- Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει και να ταυτοποιήσει τα επίπεδα έκφρασης των mRNA των κολλαγόνων που έχουν την ιδιότητα να σχηματίζουν ινίδια, δηλαδή κολλαγόνα τύπου III(α 1), V(α 2) και XI(α 1) στον μη-μικροκυτταρικό πνευμονικό καρκίνο και να συγκριθούν αυτά τα αποτελέσματα με μη-καρκινοπαθείς.

Υλικό

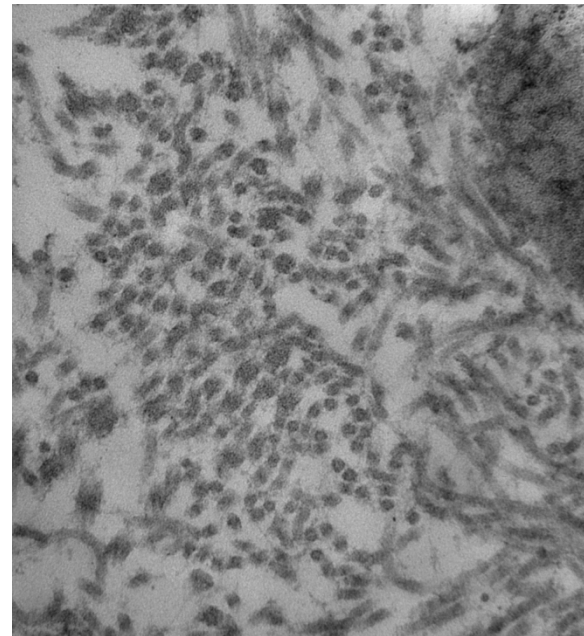
- Ελήφθησαν κλινικά στοιχεία και ιστολογικά δείγματα από τον όγκο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για αντιμετώπιση καρκίνου του πνεύμονα, καθώς και δείγματα από διαγνωστικές βιοψίες πνεύμονα ασθενών που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για χειρουργική αντιμετώπιση.
- Χειρουργήσιμοι όγκοι στον μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είναι οι σταδίων IA, IB, IIA, IIB και IIIA, σύμφωνα με την κατά IASLC ταξινόμηση του ΜΜΚΠ. Ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίων IIIB και IV, καθώς και ασθενείς χαμηλότερων σταδίων που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση λόγω μειωμένων καρδιοαναπνευστικών εφεδρειών, δεν χειρουργούνται.
- Τα χειρουργικά δείγματα πνεύμονα αφορούσαν 23 ασθενείς με ΜΜΚΠ και 6 ασθενείς χωρίς καρκίνο, και ελήφθησαν από το σημείο του όγκου, καθώς και από φυσιολογικό πνεύμονα των υγιών (ομάδα ελέγχου - ασθενείς με χειρουργείο στον πνεύμονα χωρίς τελικά επιβεβαίωση κακοήθειας) αντίστοιχα.
- Τα δείγματα ήταν από 3 ασθενείς παθολογοανατομικού σταδίου I κατά την ταξινόμηση IACLC 2009, 9 σταδίου II, 8 σταδίου III και 3 σταδίου IV. Οι ασθενείς τέθηκαν σε παρακολούθηση με τηλεφωνική επικοινωνία, με τους ίδιους ή τους οικείους τους, για να διαπιστωθεί εάν είχαν αποβιώσει ή όχι. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν $1,5 \pm 0,5$ έτη.

Αποτελέσματα

- Ο αριθμός των ασθενών ανά στάδιο δεν επέτρεψε την παραπέρα υποκατηγοριοποίησή τους. Οι ομάδες των ασθενών με ΜΜΚΠ δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά την ηλικία, τα έτη καπνίσματος και το φύλο.
- Η ηλεκτρονική μικροσκόπηση έδειξε ότι τα ετεροτυπικά ινίδια κολλαγόνου (συνδυασμός κολλαγόνων τύπου I, III και V/XI) εμφάνισαν μεγαλύτερη αποδιοργάνωση, κατάτμηση και αποπροσανατολισμό στα δείγματα του καρκίνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.



Δείγμα από Ομάδα Ελέγχου



Δείγμα Μη-Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνεύμονα

Αποτελέσματα

- Η ποσοτική αντίδραση RT-PCR έδειξε ότι μόνο το κολλαγόνο τύπου ΧΙ(α1) ήταν σημαντικά αυξημένο στα δείγματα του ΜΜΚΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (P=0.004). Υπήρξε αύξηση της έκφρασης των επιπέδων mRNA του κολλαγόνου τύπου ΧΙ(α1) στο πρώιμο στάδιο Ι του ΜΜΚΠ (6.7 φορές αύξηση). Τα επίπεδα έκφρασης του κολλαγόνου ΧΙ(α1) ήταν αυξημένα επίσης κατά 2,2 φορές στο στάδιο ΙΙ, 4,9 φορές στο στάδιο ΙΙΙ και 4,8 φορές στο στάδιο ΙV, σε σχέση με τα δείγματα υγιούς πνεύμονα. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων έκφρασης των κολλαγόνων ΙΙΙ(α1) και V(α2), εντός ή μεταξύ των ομάδων.

	ΜΜΚΠ vs. Ομάδα Ελέγχου	ΜΜΚΠ σταδίου Ι vs. Ομάδα Ελέγχου	ΜΜΚΠ σταδίου ΙΙ vs. Ομάδα Ελέγχου	ΜΜΚΠ σταδίου ΙΙΙ vs. Ομάδα Ελέγχου	ΜΜΚΠ σταδίου ΙV vs. Ομάδα Ελέγχου
Κολλαγόνο ΙΙΙ(α1)	1.9-φορές (P=0.295)	0.3-φορές (P=0.921)	0.4-φορές (P=0.833)	4.2-φορές (P=0.057)	2.1-φορές (P=0.487)
Κολλαγόνο V(α2)	2.1-φορές (P=0.103)	0.2-φορές (P=0.941)	1.1-φορές (P=0.445)	3.0-φορές (P=0.089)	4.2-φορές (P=0.090)
Κολλαγόνο ΧΙ(α1)	4.1-φορές (P=0.004)	6.7-φορές (P=0.009)	2.2-φορές (P=0.177)	4.9-φορές (P=0.003)	4.8-φορές (P=0.022)

Περίοδος Παρακολούθησης

- Κατά την περίοδο παρακολούθησης (1.5 ± 0.5 έτη), οι ασθενείς που απεβίωσαν ή είχαν υποτροπή είχαν 8,5 φορές αύξηση των επιπέδων κολλαγόνου τύπου XI($\alpha 1$) σε σύγκριση με 3,5 φορές αύξηση όσων είχαν επιζήσει χωρίς υποτροπή ($P=0.009$).

Συμπεράσματα

- Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν τα προηγούμενα ευρήματα σε σχέση με το κολλαγόνο τύπου XI(α 1). Η υπερέκφρασή του είναι σημαντικά μεγάλη, ακόμα και σε μικρό αριθμό δειγμάτων ($P < 0,01$).
- Αντίθετα για τα κολλαγόνα τύπου III(α 1) και V(α 2) υπάρχει αύξηση στην έκφραση, που δεν αγγίζει όμως τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, λόγω του μικρού δείγματος.
- Μια μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων ενδεχομένως να δείξει και στο V(α 2) μια σημαντική αύξηση στην έκφρασή του.
- Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν επίσης ότι η αυξημένη έκφραση του κολλαγόνου τύπου XI(α 1) στον ΜΜΚΠ σχετίζεται με την πρόγνωση, αν και σαφώς απαιτείται επικύρωση των αποτελεσμάτων με μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας και μεγαλύτερου δείγματος.
- Τα δικά μας αποτελέσματα είναι σε συμφωνία και έρχονται να επικυρώσουν προηγούμενη μελέτη, που έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της υπερέκφρασης του κολλαγόνου τύπου XI(α 1) με το μέγεθος του όγκου ($P = 0,011$), την ύπαρξη λεμφανεδικών μεταστάσεων ($P = 0,05$), καθώς και με την πρόγνωση των ασθενών, όσον αφορά την επιβίωση (1) .
- Ο συγκεκριμένος δείκτης ενδεχομένως να έχει αξία στο μέλλον στην επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από παραπέρα συμπληρωματική χημειοθεραπεία.
- Τέλος, η διαλεύκανση του μοριακού μηχανισμού της υπερέκφρασης του κολλαγόνου τύπου XI(α 1) στον ΜΜΚΠ μπορεί να οδηγήσει στην ανεύρεση νέων στόχων για αποτελεσματικές μοριακές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ενδεικτική Βιβλιογραφία

- Wang KK, Liu N, Radulovich N. Novel candidate tumor marker genes for lung adenocarcinoma. *Oncogene* 2002;21:7598-7604
- Chong IW, Chang MY, Chang HC. Great potential of a panel of multiple hMTH1, SPD, ITGA11 and COL11A1 markers for diagnosis of patients with non-small cell lung cancer. *Oncology Reports* 2006;16:981-988
- Cortese R, Hartmann O, Berlin K. Correlative gene expression and DNA methylation profiling in lung development nominate new biomarkers in lung cancer. *Int J Bioch & Cell Biol* 2008;40:1494-1508
- Yang X, Sun X. Meta-analysis of several gene lists for distinct types of cancer: A simple way to reveal common prognostic markers. *BMC Bioinformatics* 2007, 8:118
- Gelse K, Poschl E, Aigner T. Collagens--structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:1531-1546.
- Brown KE, Lawrence R, Sonenshein GE. Concerted modulation of alpha 1(XI) and alpha 2(V) collagen mRNAs in bovine vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1991; 266:23268-23273
- Canadian Breast Cancer Research Alliance National Summit on Breast Cancer Research May 26 - 27, 2008
- Lung Cancer Metastasis: Novel Biological Mechanisms and Impact on Clinical Practice. Springer, ISBN: 1441907718
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* July 2009 136:260-271;
- Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2001;29:e45
- Morris NP, Bachinger HP. Type XI collagen is a heterotrimer with the composition (1 alpha, 2 alpha, 3 alpha) retaining non-triple-helical domains. *J Biol Chem* 1987; 262: 11345-11350
- Griffith Aj, Sprunger LK, Sirko-Osada DA, et al. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 816-823
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111
- Schmalbach CE, Chepeha DB, Giordano TJ, et al. Molecular profiling and the identification of genes associated with metastatic oral cavity/pharynx squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 295-301
- Suceveanu AJ, Suceveanu A, Voinea F, et al. Introduction of cytogenetic tests in colorectal cancer screening. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 33-38
- Geng Y, Sun B, Li X, et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 319-329
- An JH, Lee SY, Jeon JY, et al. Identification of gliotropic factors that induce human stem cell migration to malignant tumor. *Journal of Proteome Research* 2009; 8: 2873-2881
- Hansen U, Bruckner P. Macromolecular specificity of collagen fibrillogenesis: fibrils of collagens I and XI contain a heterotypic alloyed core and a collagen I sheath. *J Biol Chem* 2003;278:37352-37359.
- Kypreos KE, Birk D, Trinkaus-Randall V, Hartmann DJ, Sonenshein GE. Type V collagen regulates the assembly of collagen fibrils in cultures of bovine vascular smooth muscle cells. *J Cell Biochem* 2000;80:146-155.
- Adachi E, Hayashi T. In vitro formation of hybrid fibrils of type V collagen and type I collagen. Limited growth of type I collagen into thick fibrils by type V collagen. *Connect Tissue Res* 1986;14:257-266
- Fallahi A, Kroll B, Warner LR, Oxford RJ, Irwin KM, Mercer LM, Shadle SE, Oxford JT. Structural model of the amino propeptide of collagen XI alpha1 chain with similarity to the LNS domains. *Protein Sci* 2005;14:1526-1537.
- Warner LR, Blasick CM, Brown RJ, Oxford JT. Expression, purification, and refolding of recombinant collagen alpha1(XI) amino terminal domain splice variants. *Protein Expr Purif* 2007;52:403-409.
- Elzie CA, Murphy-Ullrich JE. The N-terminus of thrombospondin: the domain stands apart. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1090-1101.

Ευχαριστώ πολύ για
την προσοχή σας

