



# Immunohistochemical Demonstration of E-Cadherin Expression in the Kidney of Prenatal Development

## *Doğum Öncesi Dönemde Böbrek Gelişiminde E-Cadherin Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal Olarak Gösterilmesi*

Arzu Yay<sup>1</sup>, Gülçin Abban<sup>2</sup>, Recep Kutlubay<sup>2</sup>

ORIGINAL  
INVESTIGATION  
ÖZGÜN  
ARAŞTIRMA

ABSTRACT  
ÖZET

**Objective:** Cadherins are a protein family of Ca<sup>2+</sup> dependent transmembrane cell adhesion molecules that play a key role in the regulation of organ and tissue development during embryogenesis. We aimed to show E-cadherin expression immunohistochemically in the pre-natal period in the development of kidney.

**Materials and Methods:** In this study, 45 fetuses were obtained from 12 female and 4 male adult Wistar rats bred in Pamukkale University Experimental Research Unit. Fetuses were removed from 11, 13, 15, 17 and 19. day pregnant rats. After routine light microscopy technique, fetuses fixed in 10% formaldehyde were embedded in paraffin. Serial 5 µ thick sections from paraffin blocks were taken to slides and the immunohistochemistry method, was applied to determine the E-cadherin expression.

**Results:** In this study, E-cadherin showed negative expression in E11 and 13 days kidney tissues. In the 15, 17 and 19. day kidneys, E-cadherin expression was positive. Tubule structures were more darkly stained than glomerular structures. In late-term fetal kidneys, E-cadherin expression was gradually diminished in the renal corpuscle.

**Conclusion:** We determined that E-cadherin expression showed differences both in different developmental stages and different areas of kidney. These differences may be important in terms of the investigation of etiologies and diagnosis of congenital kidney diseases and in the evaluation of nephrotoxicity and kidney pathologies.

**Key words:** Fetal development, kidney, E-cadherin, rat

**Amaç:** Cadherinler embriyo gelişimi süresince organ ve doku gelişiminin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan Ca<sup>2+</sup> bağlı transmembran hücre adezyon molekülleri üyesidir. Çalışmamızda, doğum öncesi dönemde böbrek gelişiminde E-cadherin ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada Pamukkale Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi'nde üretilmiş olan 12 adet dişi ve 4 adet erkek wistar tipi ergin sıçandan elde edilen 45 adet fetus kullanıldı. Gebe deneklerin 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerinde fetusları çıkarıldı. Formalinle tespit edilen fetuslar rutin ışık mikroskopi takip yöntemi uygulandıktan sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan seri halde lamlara alınan 5 µm'lik kesitler ve örneklerde E-cadherin ekspresyonunu belirlemek için immunohistokimyasal yöntem uygulandı.

**Bulgular:** Bu çalışmada E-cadherin 11 ve 13 günlük böbrek dokularında negatif ekspresyon gösterdi. 15, 17 ve 19 günlük böbreklerde E-cadherin ekspresyonu pozitif. Tübül yapıları glomerül yapılarına karşılık daha yoğun boyanmıştı. Geç fetal dönemdeki böbreklerde glomerüldeki E-cadherin ekspresyonu gittikçe azalmaktaydı.

**Sonuç:** Biz çalışmamızda E-cadherin ekspresyonunun böbreğin hem gelişim dönemlerinde hem de değişik bölgelerinde farklılık gösterdiğini belirledik. Bu farklılık konjenital böbrek hastalıklarının nedenlerinin araştırılmasında ve tanısında, ayrıca erişkin dönemde nefrotoksisite ve böbrek patolojilerinin değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Fetal gelişim, böbrek, E-cadherin, sıçan

## Giriş

Doğum öncesi dönemde böbrek dokusu, pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç farklı böbrek sistemi şeklinde gelişir. İlk gelişen pronefrozlar rudimenterdir ve fonksiyonel bir özelliğe sahip değildir. İkinci oluşan böbrek sistemi mezonefrozlar olup daha iyi gelişmiştir ve kısa bir süre fonksiyon görürler. Son olarak oluşan böbrek sistemi ise metanefrozlardır. Metanefrik böbrek, kalıcı böbrek sistemidir ve üreter tomurcuğun belirmesi ve bunun dorsal olarak metanefrik blasteme doğru büyümesi ile gelişmeye başlar. Üreter tomurcuğu gelişip dallanırken metanefrik blastemdeki mezenşimal hücre toplulukları renal vezikülleri oluştururlar. Daha sonra renal veziküller uzarlar virgül ve S şeklini alırlar. S şeklini aldıkları dönem epitelin oluşup polarize olduğu dönemdir (1, 2). Sıçanlarda nefronun şekillenmesi embriyonik gelişimin 15. ve 16. günlerinde başlar. On sekiz günlük embriyoda ise glomerüller belirgin şekilde görülür (3, 4).

Hücre adezyon molekülleri (CAM) hücre yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. CAM, embriyonel dönemde hücre bölünmesinde, hücre göçünde ve hücrelerin farklılaşmasında etkindirler (5). Hücre adezyon moleküllerinden biri olan cadherinler epiteldeki hücre bağlantılarında yer alan kalsiyum bağımlı moleküllerdir (6-8). Cadherin ailesinden olan E-cadherinler embriyonun erken organizasyonunda önem taşır (9). Hücreler arası bağlantılardan olan sıkı bağlantılarda yer alır ve

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Histoloji-  
Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Histoloji-  
Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Denizli, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi  
30.10.2012

Accepted/Kabul Tarihi  
28.01.2013

Correspondance/Yazışma  
Dr. Arzu Yay,  
Erciyes Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji  
Anabilim Dalı, 38039  
Kayseri, Türkiye  
Phone: +90 352 207 66 66  
e.mail:  
arzu.yay38@gmail.com

This study was presented at  
the 8<sup>th</sup> National Congress of  
Histology and Embryology  
(27-30<sup>th</sup> June, 2006,  
Malatya, Turkey).

Bu çalışma VIII. Ulusal Histoloji  
ve Embriyoloji Kongresi'nde  
(27-30 Haziran 2006, Malatya,  
Türkiye) sunulmuştur.

©Copyright 2013  
by Erciyes University School of  
Medicine - Available on-line at  
www.erciyesmedicaljournal.com  
©Telif Hakkı 2013  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Makale metnine  
www.erciyesmedicaljournal.com  
web sayfasından ulaşılabilir.

epitel dokusunda hücrelerarası bağlantıların kurulmasında önemli rol oynar (10, 11). Ayrıca, intrauterin dönemde böbrek tübül epitelinin farklılaşmasında ve nefronun şekillenmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir (12). Biz bu çalışmada, doğum öncesi dönemde böbrek gelişiminde E-cadherin ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak göstermeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

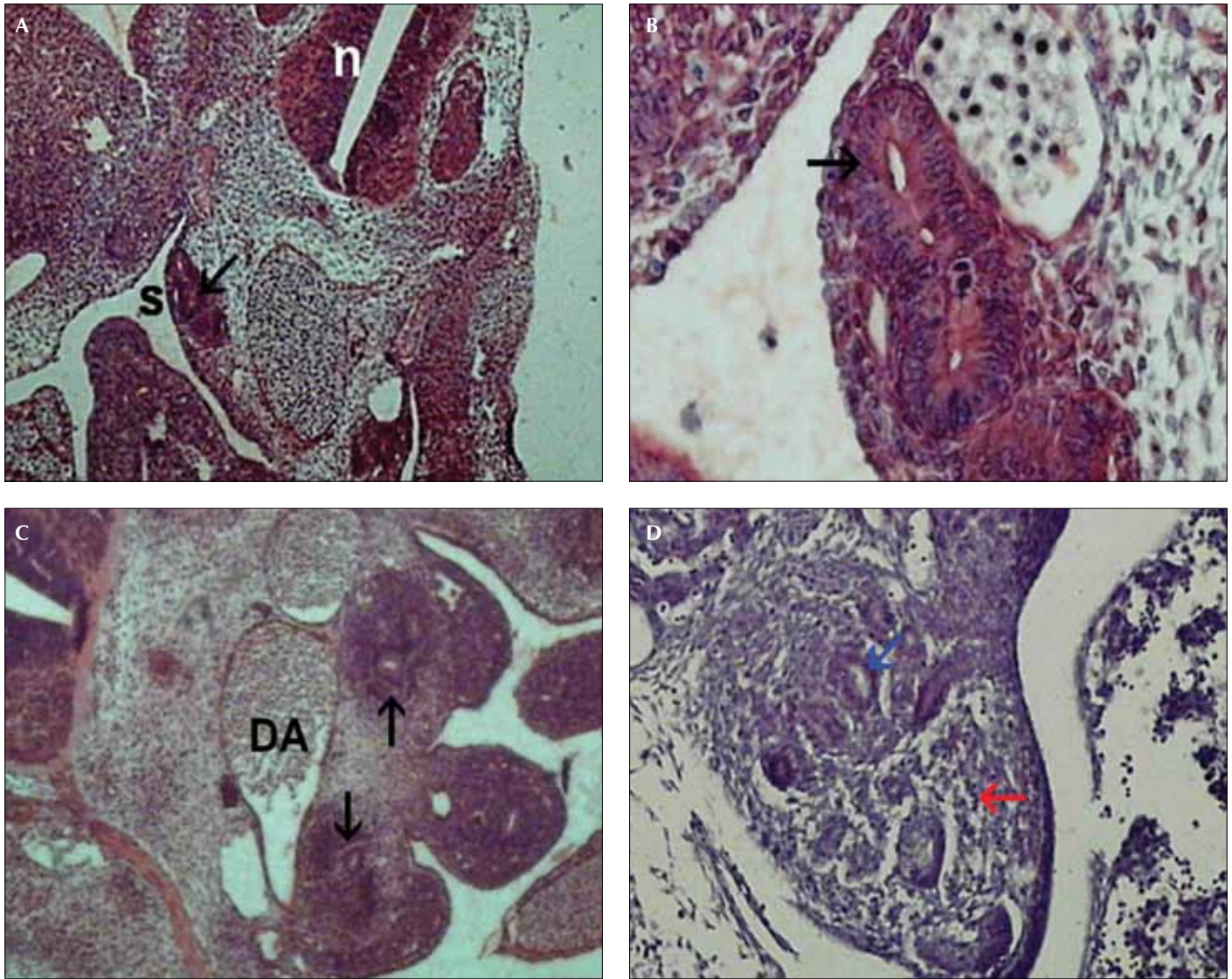
### Hayvanların ve Dokuların Hazırlanması

Çalışmada Pamukkale Üniversitesi Deneysel Araştırma Biriminde üretilmiş olan 12 adet dişi ve 4 adet erkek Wistar tipi ergin sıçandan elde edilen 45 adet fetus kullanıldı. Sıçanlar için önerilen uygun çevresel koşullar aynı merkez tarafından sağlandı ve sıçanlar, ışıklandırması 12 saat aydınlık-12 saat karanlık (07:00-19:00 saatleri arası aydınlık), havalandırması (%60-70 nem), oda ısısı (20-24°C) kontrol edilen bir odaya yerleştirildi.

Araştırmada daha önce çiftleşmemiş sağlıklı, ergin dişi ve erkek sıçanlar, üç dişiye bir erkek olmak üzere aynı kafeste gece boyunca bırakıldı. Sonraki sabah vaginal yayma (smear) yapılarak, spermium (+) olanlar yani gebeliği pozitif olanlar ayrıldı. Gebeliğin tespit edildiği gün 0. gün olarak kabul edildi. Gebe deneklerin 11, 13, 15, 17 ve 19. günlerinde fetusları çıkarıldı. 11, 13 ve 15. günlerde alınan fetuslar bütün halinde formalinle tespit edilip rutin ışık mikroskopi takip yöntemi uygulandıktan sonra yine bütün olarak parafine gömüldü. 17 ve 19 günlük fetuslar ise ikiye bölündükten sonra takip edilip parafine gömüldüler. Elde edilen parafin bloklardan 5 µm kalınlığında seri kesitler polilizinli lamlara alındı. Seri kesitlerden böbrek dokusunun bulunduğu belirlenen preparatlara Hematoksilen-Eozin ve E-cadherin reaksiyonunu belirlemek için immunohistokimyasal yöntem uygulandı.

### E-cadherin İmmunohistokimyasal Boyaması

Böbrek dokusunun bulunduğu kesitlere deparafinizasyon ve rehidratasyon aşamalarından sonra immunohistokimyasal boyama



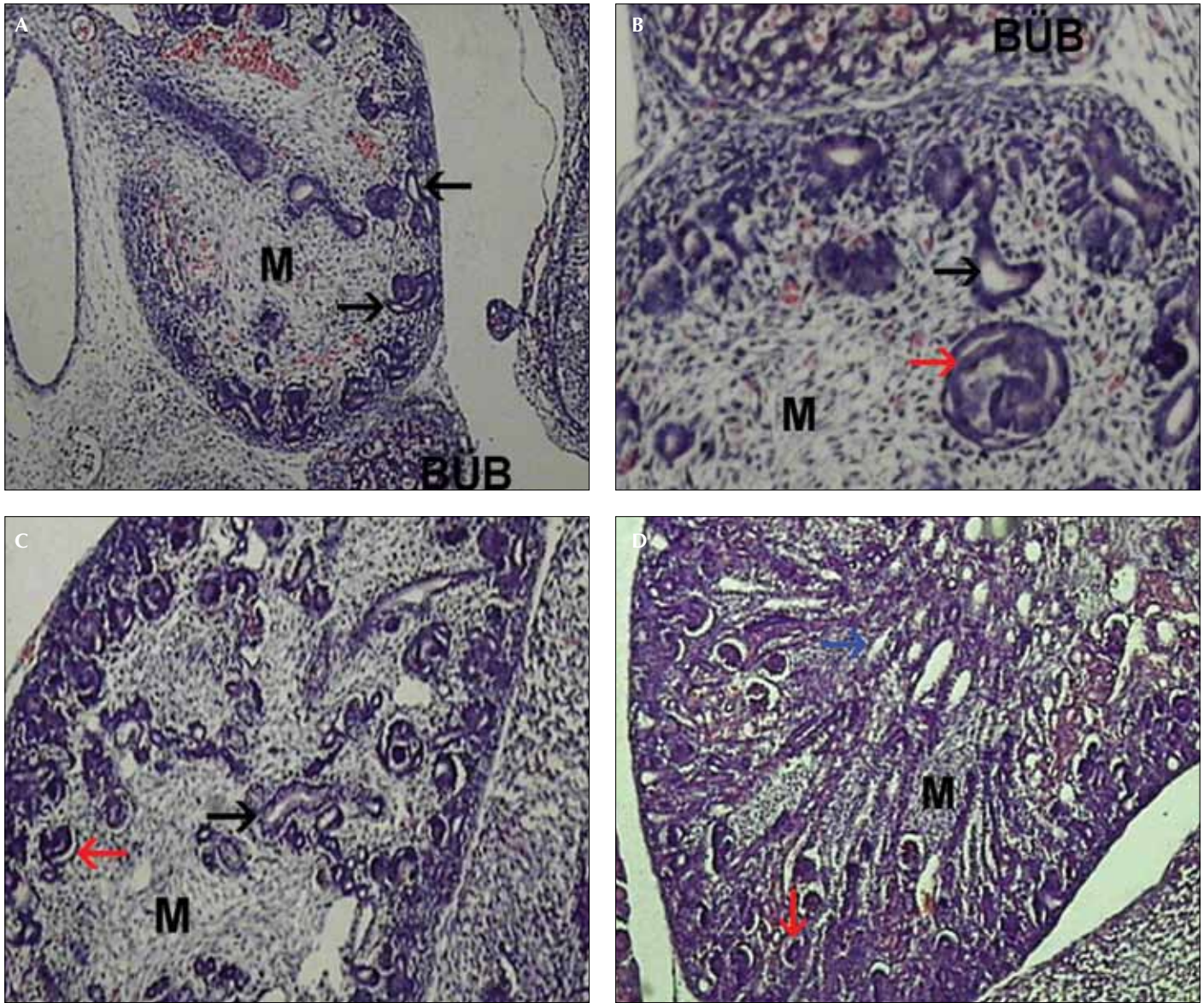
Şekil 1. (A) Onbir günlük sıçan embriyosunda tübüler yapıyı içeren pronefroz böbreği. Pronefrik böbrek (siyah ok), nöral kanal (n), intraembriyonik sölom (s). Hematoksilen-Eozin X4. (B) Daha büyük büyütmede 11 günlük sıçan embriyosunda pronefroz böbreği izlenmekte. Pronefrik böbrek tübülü (siyah ok). Hematoksilen-Eozin X40. (C) Onüç günlük embriyoda mezonefroz böbreğinden (siyah ok) bir kesit izlenmekte. DA; Dorsal Aort. Hematoksilen-Eozin X4. (D) Prenatal 13 günlük embriyoda gelişen mezonefroz böbreği. Kortekste tübül yapısı (mavi ok) ve mezenşim (kırmızı ok). Hematoksilen-Eozin X20

yöntemi uygulandı. Özetle, kesitler sitrat tamponu ve distile suyun 1/10 oranındaki karışımı içinde mikrodalgada (800 watt'da) 5'er dakikadan üç defa olmak üzere toplam 15 dakika tutuldu, sonra oda ısısında 20-25 dakika dokular soğumaya bırakıldı. Embriyolara ait olan doku kesitlerinin bulunduğu preparatlar distile suda yıkandıktan sonra dokulara hidrojen peroksit damlatılıp 10 dakika bekletildi. Dokular fosfat tamponu (PBS) ile yıkanıp kurulandı ve üzerlerine 1'er damla Ultra V Block (Sigma) damlatılıp 5 dakika bekletildi. Dokular yıkanmadan kurulandı ve 0,5 mL'lik E-cadherin (Neomarker MAB Ab-3) damlatılarak buzdolabında (+4°C), nemli ortamda 1 gece bekletildi. Ertesi sabah preparatlar dolaptan çıkarılarak yaklaşık oda ısısına gelmesi beklendi ve kesitler PBS ile yıkanıp kurulandı. Lab Vision Biotinylated Goat Anti-mouse (Sigma) solüsyonu olan sekonder antikordan kesitler üzerine 1'er damla damlatılarak 15 dakika bekletildi. Dokular PBS ile yıkanıp kurulandı-

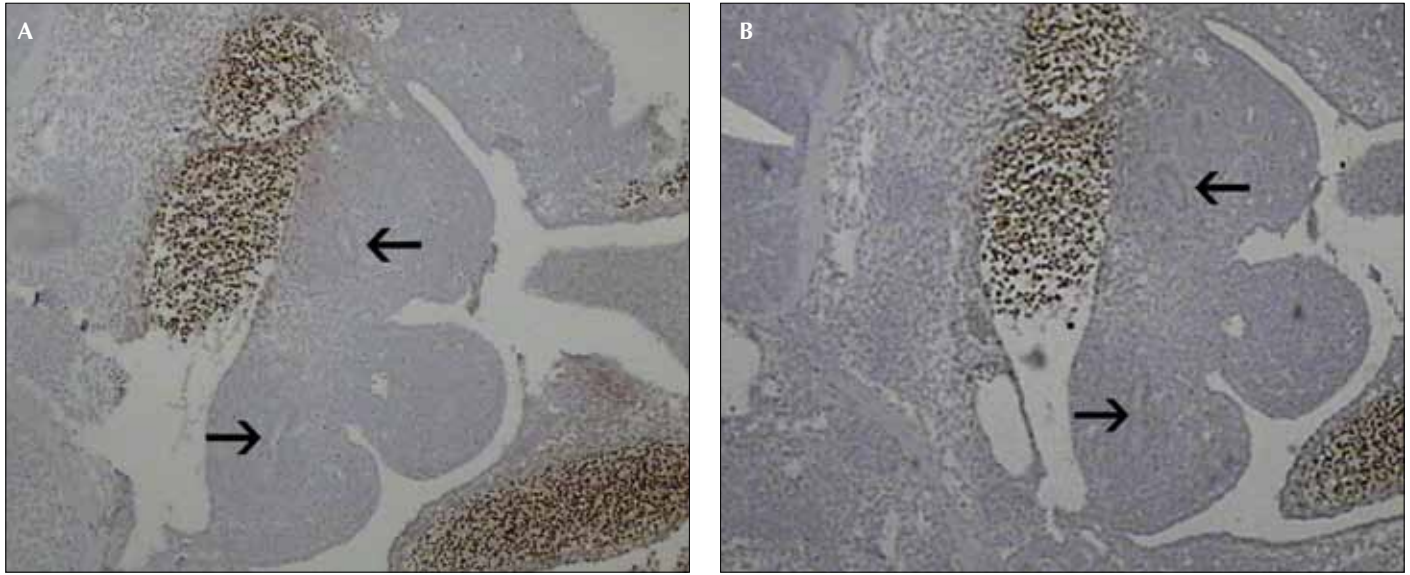
dikten sonra Large volume streptavidin peroxidase (Sigma) kompleksi 15 dk uygulandı. Bu aşamalardan sonra dokular distile su ile yıkandı ve kenarları kurulandı. Pozitif immün boyanma, kromojen olarak kahverengi bir çökelek oluşturan DAB (Zymed) kullanılarak görülebilir hale getirildi. Kesitler distile su ile yıkandı ve kenarları kurulandı. Preparatlar hematoksilende zıt boyanıp artan alkol serilerinden geçirildi (%70, %80, %96) ve ksilene alındı. Daha sonra preparatlar, entellan kullanılarak lamelle kapatıldı. Elde edilen boyanmış kesitler ışık mikroskopunda (Olympus) incelenerek fotoğraflandı.

#### Histoskorlama

Boyanan kesitler Histoloji Anabilim Dalı'nda uzman iki histolog gözleminde yoğunluk derecelerine göre değerlendirildi. Boyanma yoğunlukları boyanmamış ya da negatif, zayıf boyanmış, boyanmış ve çok



Şekil 2. (A) Onbeş günlük embriyodan alınan böbrek dokusu. Böbrek üstü bezi (BÜB) ve korteksteki tübül yapıları (siyah ok). Hematoksilin-Eozin X20. (B) Onbeş günlük embriyodan alınan böbrek dokusu ve böbrek üstü bezi (BÜB). Kortekste virgül şekilli tübül yapıları (siyah ok) ile glomeruller (kırmızı ok) ve medulla (M). Hematoksilin-Eozin X40. (C) Prenatal 17 günlük embriyodan alınan böbrek kesiti. Medullada tübül yapıları (siyah ok), kortekste glomerul yapıları (kırmızı ok) ve medulla (M). Hematoksilin-Eozin X20. (D) Prenatal 19 günlük embriyoda böbrek kesiti. Medullada tübül yapıları (mavi ok), kortekste glomerul yapıları (kırmızı ok) ve medulla (M). Hematoksilin-Eozin X20



**Şekil 3. (A) Onbir günlük sıçan embriyosunda E-cadherin ekspresyonunun negatif izlendiği pronefroz böbreği (siyah ok) X4. (B) Prenatal 13 günlük embriyodan alınan böbrek dokusunda E-cadherin ekspresyonu negatif izlenmektedir. Mezonefrik tübüller (siyah ok) X4**

yoğun boyanmış şekilde sınıflandırıldı. Her gruba ait preparatlardaki embriyoların her iki böbrek dokularına da bakıldı ve E-cadherin eksprese eden hücreler boyanma yoğunluklarına göre belirlendi.

## Bulgular

Prenatal 11 günlük sıçanlarda pronefroz böbreğinde yoğun mezenşimal doku ve tübül yapılar belirgin şekilde izlenmekteydi (Şekil 1A, B). Gelişimin 13. günündeki embriyoda mezonefroz böbreği temsil eden tek katlı epitelleri ile tübül yapılar ve bu yapıları saran yoğun mezenşimal doku izlenmekteydi (Şekil 1C, D).

Doğum öncesi 15 günlük sıçan metanefroz böbreğinde korteks ve medulla bölgeleri ayırt edilmekteydi. Bu grupta morfolojik değişiklikler oldukça belirgindi. Genellikle çevresel yerleşim göstermişti. Virgül ve s şekilli ve daha ileri gelişim gösteren böbrek cisimcikleri bu grupta oldukça belirgindi (Şekil 2A, B). Gelişimin 17. günündeki sıçan fetusunda metanefroz böbreğinde korteks ve medulla ayrımı oldukça belirgindi. Henüz tam olarak gelişmemiş glomerül yapıları kortekste oldukça fazla sayıydı. Prenatal 19 günlük fetus böbreğinde korteks ve medulla ayrımı yapılmaktaydı. Kortekste glomerular yapılar belirgindi. Tübül yapılar korteks ve medullada uzanmaktaydı. Glomerüller bir önceki gruba göre daha olgun haldeydi, glomerül dış ve iç yaprakları ve glomerül boşluğu şekillenmişti. Tübül yapılarında gelişmişti ancak proksimal ve distal tübül ayrımı tam olarak yapılamadı (Şekil 2C, D).

Gruplar E-cadherin ekspresyonları açısından karşılaştırıldığında, 11 ve 13 günlük kadar erken gelişim döneminde tüm böbrek dokusunda E-cadherin ekspresyonu negatif olarak izlendi (Şekil 3).

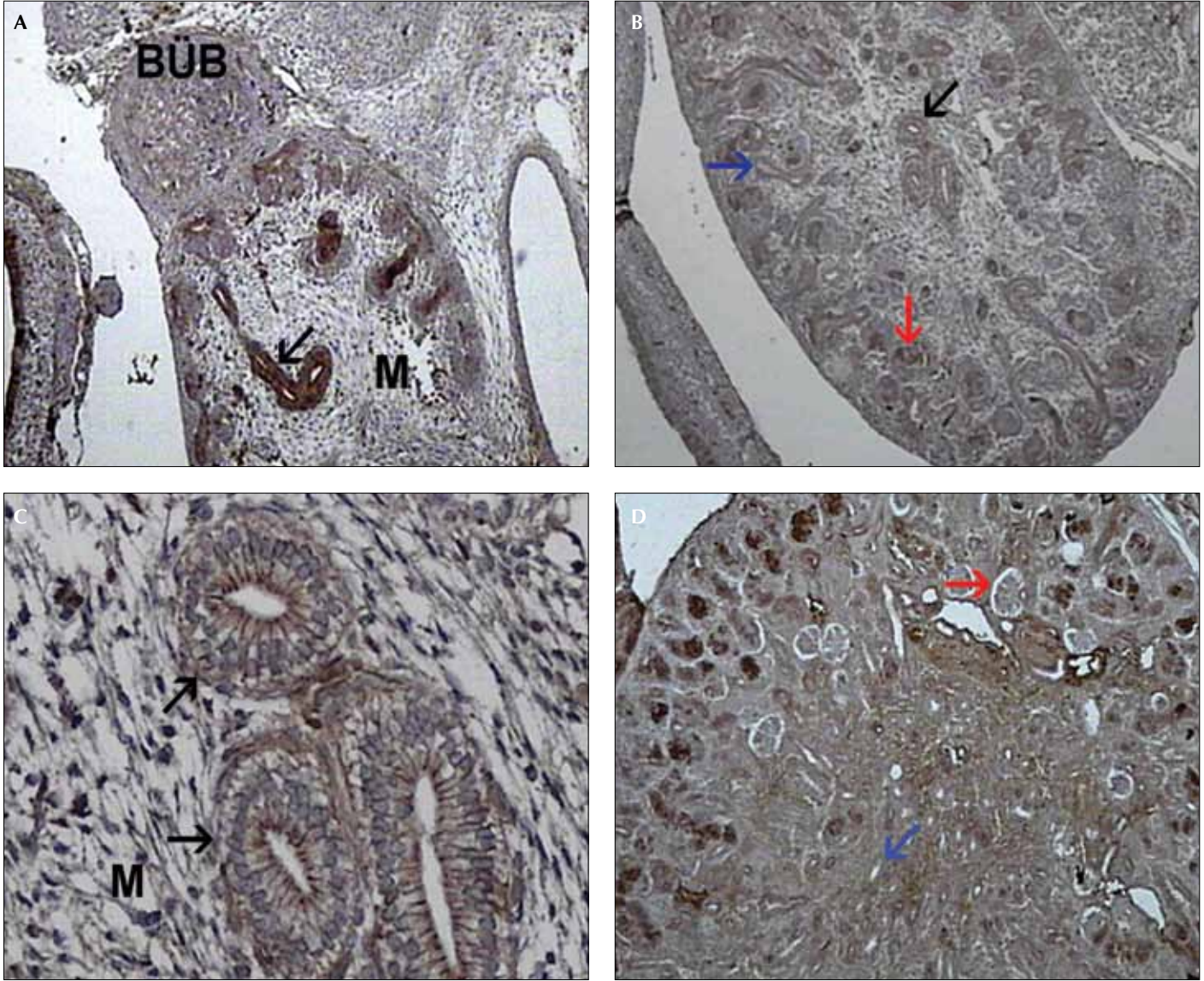
E-cadherin immünreaksiyonu ilk olarak 15 günlük embriyonik böbrek dokularında rastlandı. Bu grupta virgül ve s şekilli böbrek cisimciklerinde boyanma tüm epitelde pozitif. Bununla birlikte apikal membranda daha yoğun bir reaksiyon göstermişti. Çekirdekte E-cadherin reaksiyonu gözlenmedi. Mezenşimal hücrelerde fibriler yapılar orta derecede ve bazı alanlarda zayıf reaksiyon gösterirken, bu alanlarda da çekirdeklerde immün boyanma yoktu. Medullaya yakın yer alan tübülde boyanma oldukça yoğunken, kortekste yer-

leşim gösteren tübüllerde boyanma daha zayıftı. Gelişimin 17. günündeki böbrek dokularında, glomerüllerde zayıf ve orta derecede E-cadherin ekspresyonu gözlemlendi. Tübüllerde boyanma sitoplazmik ve yaygın şekildeydi. Apikal membrandaki yoğun boyanmaya karşın stoplazma daha zayıf bir boyanma göstermişti. Bazal laminada E-cadherin ekspresyonu stoplazmaya karşın daha yoğun ancak apikal membranla karşılaştırıldığında daha zayıftı. Onbeş günlük grupta olduğu gibi bu grupta da s şekilli böbrek cisimciklerinde medullada yer alan tübüllerde yoğun reaksiyon, kortekste yer alan tübüllerde ise zayıf reaksiyon izlendi. E-cadherin mezenşimal dokuda bağ dokusu liflerinde zayıf reaksiyon gösterirken hücrelerde çekirdek boyanması negatifti. Gelişimin daha ileri dönemi olan 19 günlük fetuslarda E-cadherin ekspresyonu hem korteks hem de medullada yoğun pozitif. Bu grupta, glomerüllerdeki hücrelerin stoplazması zayıf reaksiyon gösterdi ve hücre çekirdeklerinde reaksiyon negatifti. Tübüller genel olarak pozitif reaksiyon göstermişti. Bununla birlikte bazı tübüllerde reaksiyon zayıf bazılarında daha yoğundu (Şekil 4).

## Tartışma

Epitelyal dokularda geniş çapta eksprese edilen E-cadherin, 120-130 kDa'luk,  $Ca^{2+}$  bağlı bir integral membran glikoproteinidir. Sitoplazmik fonksiyonel kısımları  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  olarak alt sınıflara ayrılan cateninlerden oluşur. Cadherinler aktin filamentlere cateninler aracılığı ile bağlanır ve daha sonra bu kompleks diğer transmembran ve sitoplazmik proteinlerle ilişkiye girer. Cadherinler embriyonik dokuları bir arada tutan ve epitelizeasyon için gerekli olan hücre adezyon molekülleridir (13, 14).

Sperm ve yumurta pronükleusunun füzyon ve fertilizasyonu sonrası, yumurta birçok kez bölünerek morulayı oluşturur. E-cadherinin yarıлма aşamasında, fare embriyosunun blastomerlerinde, hatta embriyogenezin tek hücreli aşamasında bile ekspresyonu mevcuttur (15, 16) ve 8-16 hücre aşamasında hücrelerin bir araya gelmesinde rol oynar (17). Yapılan çalışmalar, implantasyon aşamasında E-cadherinin embriyonun bütün hücrelerinde eksprese edildiğini göstermiştir. Yine hipoblast ve epiblasttan oluşan bilaminer embriyonik diski oluşturan hücreler embriyonik diskin şeklini hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimi yoluyla sürdürürler. Bunu esas



**Şekil 4. (A) Onbeş günlük embriyodan alınan böbrek kesitinde E-cadherin ekspresyonu izlenmekte. Tübül yapısı, (siyah ok), medulla (M) ve böbrek üstü bezi (BÜB) X10. (B) Onyedü günlük embriyodan alınan böbrek kesitinde E-cadherin ekspresyonu. Medullada tübül yapıları (siyah ok), virgül şekilli böbrek cisimciği (mavi ok) ve glomerüller (kırmızı ok) izlenmekte X10. (C) Onyedü günlük embriyodan alınan böbrek kesitinde E-cadherin ekspresyonu. Tübül yapıları (siyah ok) ve medulla (M) X40. (D) Prenatal 19 günlük embriyonun böbrek kesitinde E-cadherin ekspresyonu. Medullada tübül yapıları (mavi ok), kortekste glomerul yapıları (kırmızı ok) X20**

olarak hücre adezyon molekülü olan E-cadherin yoluyla yaparlar (16, 17). Bununla birlikte E-cadherin bazı hücre aşamalarında gözden kaybolur. E-cadherin azalması mezodermin oluşumu ile eş zamanlıdır (18). Ektoderm ve bütün endodermal hücrelerin diğer bölgeleri E-cadherin ekspresyonunu korur ve bu ekspresyon epitelyal hücreler içinde farklılaştıkları sürece devam eder. Nöral ve mezodermal dokular, birkaç istisna dışında E-cadherin içermezler. Mezonefrik ve metanefrik tübüller gibi mezodermden türevlenen ürogenital sistemin epitelyal komponentleri mezeneşimal hücrelerden farklılaştıktan sonra E-cadherin eksprese ederler (16).

Pek çok doku ve organın morfogenezinde etkili olan cadherinler epitelyal hemostaz ve polarizasyonda da önemli rolleri vardır (19). Jia ve ark.'ları (20) tubulogenezde cadherin 6 ve E-cadherin etkisini 3D kültürlerinde incelemişler ve E-cadherinin epitel polarizasyonunda ve ona bağlı lümen oluşumunda mutlaka gerekli olduğu-

nu vurgulamışlardır. Cho ve ark.'ları (12) gebeliğin 11,5. gününden 15,5. gününe kadar olan böbrek gelişiminde çeşitli cadherinlerin ekspresyonunu incelemişlerdir. Araştırmacılar gebeliğin 11,5 ve 12. günündeki böbrek dokusunda yalnızca cadherin 11'in eksprese olduğu diğer cadherinlerin eksprese edilmediğini belirtmişlerdir. Böbrek gelişimi boyunca cadherin 11 yalnızca mezeneşimal hücrelerinde eksprese edilir. Mezeneşimal üreter tomurcuğu ile uyarıldığında ekspresyonu daha da artar. Ancak epitelizasyon başladığında azalmaya başlar. Cadherin 11'in üreter tomurcuğu ile metanefrik blastemdeki temasda ve catenin protein ailesinin aktivasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada intrauterin 12,5 günlük böbreklerde mezonefrik kanalın E-cadherin eksprese ederken, metanefrik blastemden gelişen tübüllerin cadherin 6 eksprese ettikleri bildirilmiştir. Mezonefrik kanalla birleşen tübüllerde ise yalnızca E-cadherin eksprese edilmektedir. Yine aynı çalışmada gebeliğin yaklaşık 15,5. gününde üreter tomurcuğu ve major toplama

tübüllerinde E-cadherin, virgül şekilli böbrek cisimciğinin üreter tomurcuğuna uzak olan kısımda cadherin 6 üreter tomurcuğuna yakın bölgede E-cadherin eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada podosit öncülü hücreler ise çok az miktarda cadherin 6 eksprese ettikleri S şekilli proksimal tübüllerinde cadherin 6, distal tübüllerde ise E-cadherin eksprese olduğu rapor edilmiştir.

Biz çalışmamızda gebeliğin 11. 13. 15. 17. ve 19. günlerindeki böbrek dokusunda E-cadherin ekspresyonunu inceledik. E-cadherin ilk olarak gebeliğin 15. günündeki böbrek dokusunda belirlendi. Gebeliğin 11. ve 13. günlerindeki böbrek dokusunda E-cadherin ekspresyonu negatif olarak izlendi. Gebeliğin 17. ve 19. günlerinde de E-cadherin ekspresyonu oldukça belirgindi. Reaksiyon hücre membranında ve özellikle apikalde yoğun olarak izlendi. Tübüllerdeki reaksiyon oldukça kuvvetliydi. Virgül ve s şekilli böbrek cisimcikleri orta ve yoğun şekilde iki farklı reaksiyon gösterdi. 19 günlük embriyo böbreğinde tübüllerde E-cadherin reaksiyonu pozitif olmasına karşın glomerülde reaksiyon çok zayıftı. Ayrıca bu grupta proksimal ve distal tübüllerin öncüllerinde immunreaksiyonun farklı olduğu belirlendi. Yapılan çalışmalarda E-cadherinlerin özellikle distal tübüllerde yoğun olduğu ve proksimal tübüllerde daha zayıf reaksiyon gösterdiği rapor edilmektedir. Bunlardan biri Shimazui ve ark.'daşları (21) tarafından yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışmada s şekilli böbrek cisimciğinde üst bölümlerde yer alan ve ileride distal tübüllerin gelişeceği bölüme ve toplama tübüllerinde E-cadherin ekspresyonun pozitif olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 15. ve 17. günlerdeki böbrek cisimciğinde ve 19. gündeki proksimal ve distal tübüllerdeki reaksiyon yoğunluğu da farklı idi.

### Sonuç

Biz çalışmamızda E-cadherin ekspresyonunun böbreğin hem gelişim dönemlerinde hem de değişik bölgelerinde farklılıklar gösterdiğini belirledik. Bu farklılıklar bize konjenital böbrek hastalıklarının nedenlerinin araştırılmasında ve tanısında ve ayrıca erişkin dönemde nefrotoksisite ve böbrek patolojilerinin değerlendirilmesinde ve tedavisinde önemli katkılar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the author.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Pamukkale University Faculty of Medicine.

**Authors' contributions:** Conceived and designed the experiments or case: GA, RK, AY. Performed the experiments or case: AY, GA. Analyzed the data: GA, RK, AY. Wrote the paper: KE, LO, OB, HD, MK. Wrote the paper: AY. All authors have read and approved the final manuscript.

### Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Hakem değerlendirmesi:** Bağımsız hakemlerce değerlendirilmiştir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**Yazar katkıları:** Çalışma fikrinin tasarlanması: GA, RK, AY. Deneylerin uygulanması: AY, GA. Verilerin analizi: GA, RK, AY. Yazının hazırlanması: AY. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

### Kaynaklar

1. Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S, Noguchi M, Shimosato Y, Takeichi M, et al. Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissues and carcinomas. *Cancer Res* 1989; 49(8): 2128-33.
2. Hatini V, Huh O, Herzlinger D, Soares VC, Lai E. Essential role of stromal mesenchyme in kidney morphogenesis revealed by targeted disruption of Winged Helix transcription factor BF-2. *Genes Dev* 1999; 10(12): 1467-78. [\[CrossRef\]](#)
3. Lackie PM, Zuber C, Roth J. Polysialic acid and N-CAM localisation in embryonic rat kidney: mesenchymal and epithelial elements show different patterns of expression. *Development* 1990; 110(3): 933-47.
4. Narlis M, Grote G, Gaitan Y, Boualia SK, Bouchard M. Pax2 and Pax8 Regulate Branching Morphogenesis and Nephron Differentiation in the Developing Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(4): 1121-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Darka Ö. Hücre Adezyon Molekülleri ve Enflamasyondaki rolleri. *T Klin Mikrobiyoloji Enfeksiyon* 2003; 2(1): 36-43.
6. Floridon CO, Nielsen BH, Sunde L, Westergaard JG, Thomsen SG, Teisner B. Pregnancy localization of E-cadherin in villous, extravillous and vascular trophoblasts during intrauterine, ectopic and molar pregnancy. *Molecular Human Reproduction* 2000; 6(10): 943-50. [\[CrossRef\]](#)
7. Behrens J. Cell contacts, differentiation and invasiveness of epithelial cells. *Invas Metast* 1994; 14(1-6): 61-70.
8. Mason MD, Davies G, Jiang GW. Cell adhesion molecules and adhesion abnormalities in prostate cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2002; 41(1): 11-28. [\[CrossRef\]](#)
9. Kerrigan JJ, McGill JT, Davies JA, Andrews L, Sandy IR. The role of cell adhesion molecules in craniofacial development. *J R Coll Surg Edinb* 1998; 43(4): 223-9.
10. Liu D, Huang C, Kameyama K, Hayashi E, Yamauchi A, Kobayashi S, Yokomise H. E-Cadherin Expression Associated With Differentiation and Prognosis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3): 949-55. [\[CrossRef\]](#)
11. Shirayodhi Y, Okada TS, Takeichi M. The calcium-dependent cell-cell adhesion system regulates inner cell mass formation and cell surface polarization in early mouse development. *Cell* 1983; 35(3): 631-8. [\[CrossRef\]](#)
12. Cho EA, Patterson LT, Brookhisar WT, Mah S, Kintner C, Dressler GR. Differential Expression and Fuction of cadherin-6 During Renal Epithelium Development. *Development* 1998; 125(5): 803-12.
13. Takai Y, Shimizu K, Ohtsuka T. The roles of cadherins and nectins in interneuronal synapse formation. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13(5): 520-6. [\[CrossRef\]](#)
14. García AS, Abad HMM, Sánchez EF, Gonzalez RJ, Villardón PG, Hernández JJC, Sopenana AB. E-cadherin, laminin and collagen IV expression in the evolution from dysplasia to oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(2): 100-5.
15. Angst BD, Marcozzi C, Magee A. The cadherin superfamily: diversity in form and function. *J Cell Sci* 2001; 114(4): 629-41.
16. Takeichi M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988; 102(4): 639-55.
17. Johnson MH, Maro B, Takeichi M. The role of cell adhesion in the synchronization and orientation of polarization in 8. cell mouse blastomers. *J Embryol Exp Morph* 1986; 93: 239-55.
18. Viebahn C. Epithelial-mesenchymal transformation during formation of the mesoderm in the mammalian embryo. *Acta Anat* 1995; 154(1): 79-97. [\[CrossRef\]](#)
19. Gumbiner BM. Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(8): 622-34. [\[CrossRef\]](#)
20. Jia L, Liu F, Hansen SH, Ter Beest MB, Zegers MM. Distinct roles of cadherin-6 and E-cadherin in tubulogenesis and lumen formation. *Mol Biol Cell* 2011; 22(12): 2031-41. [\[CrossRef\]](#)
21. Shimazui T, Oosterwijk-Wakka J, Akaza H, Bringuier PP, Ruijter E, Debruyne FM, Schalken JA, Oosterwijk E. Alterations in expression of Cadherin 6 and E-cadherin during kidney development and renal cell carcinoma. *Eur Urol Sep* 2000; 38(3): 331-8. [\[CrossRef\]](#)