

## **Het Krit1 gen, zijn functies en afwijkingen bij een mutatie**

Een pleiotroop gen met 7 (tot nog toe, 8-2023) zeer complexe functies!

### **Het gen voor het maken van het eiwit “Krev1 interaction trapped gene 1”**

Dit gen codeert voor een eiwit dat vier ankyrine-herhalingen, een band 4.1/ezrin/radixin/moesin (FERM)-domein en meerdere NPXY-sequenties bevat. Het gecodeerde eiwit is gelokaliseerd in de kern en het cytoplasma. Het bindt aan integrine cytoplasmatisch domein-geassocieerd eiwit-1 alfa (ICAP1alpha) en speelt een cruciale rol bij bèta1-integrine-gemedieerde celproliferatie. Het associeert zich met junctie-eiwitten en RAS-gerelateerd eiwit 1A (Rap1A), dat het gecodeerde eiwit nodig heeft om de integriteit van endotheelverbindingen te behouden. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/889>

Er zijn meer dan 100 KRIT1- genmutaties geïdentificeerd in families met cerebrale caverneuze misvormingen, dit zijn verzamelingen bloedvaten in de hersenen die zwak zijn en gevoelig zijn voor lekkage. Vrijwel al **deze mutaties plaatsen een voortijdig stopsignaal in de instructies voor het maken van het KRIT1-eiwit**, waardoor een adequate productie van KRIT1-eiwit wordt voorkomen. Een tekort aan dit eiwit schaadt waarschijnlijk de functie van het complex. Als gevolg hiervan wordt de RhoA-GTPase-signalering abnormaal ingeschakeld, waardoor de cellulaire verbindingen worden verzwakt en de permeabiliteit van de bloedvatwanden toeneemt. De toegenomen lekkage naar de hersenen kan bij sommige mensen met cerebrale caverneuze misvormingen gezondheidsproblemen veroorzaken, zoals hoofdpijn, toevallen en bloedingen in de hersenen (hersensbloeding).

Mutaties in het KRIT1- gen zijn verantwoordelijk voor maximaal 50 procent van alle gevallen van familiale cerebrale caverneuze misvormingen. Eén specifieke mutatie is verantwoordelijk voor maximaal 70 procent van de gevallen bij mensen van Spaanse afkomst. Deze mutatie verandert een enkele DNA-bouwsteen (nucleotide) op positie 1363 in het KRIT1-gen, geschreven als 1363C>T.

<https://medlineplus.gov/genetics/gene/krit1/>

### **Krit1 gen publicaties met een aantal functies**

*Door de 1<sup>e</sup> functie van het Krit1-gen die de vasculaire endotheelcellen via de Tight Junctions verbindt met elkaar en waar grote moleculen vervolgens niet doorheen komen. Verder is in 2003 ontdekt dat de vasculaire endothele groeifactor VEGF bij ccm vorming een belangrijke rol speelt. Zie “Cerebral cavernous malformations with dynamic and progressive course: correlation study with vascular endothelial growth factor” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623736/> en “KRIT1/cerebral cavernous malformation 1 protein localizes to vascular endothelium, astrocytes, and pyramidal cells of the adult human cerebral cortex.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15046662/>.*

*Later onderzoek uit 2020 laat zien dat voornoemde niet alleen voor de haarvaten van het bloedvatstelsel geldt maar ook voor de aderen, “Cerebral Cavernous Malformations; Developmental Venous Anomaly, Coexistence” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731220/>. Veneuze Caverneuze Malformaties in het goed Nederlands. Een ander onderzoek uit 2012 laat een verdere werking betreffende die Tight Junctions zien in “Decreased KRIT1 expression leads to increased vascular permeability and modifies inflammatory responses in vivo” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475761/>.*

Dan blijkt het gen een nieuwe functie, de 2e te bezitten, bekend sinds 2010. “KRIT1 Regulates the Homeostasis of Intracellular Reactive Oxygen Species”, oxidatieve stress voorkomend:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910502/>.

“KRIT1 loss of function causes a ROS-dependent upregulation of c-Jun” uit 2013. De 3e functie van het gen. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24291398/>

En een 4e functie ontdekt in 2015, Krit1 onderhoud autofagie, hergebruik van het eiwit uit celorganellen: “Defective autophagy is a key feature of cerebral cavernous malformations (CCM's)” - F.Retta, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417067/>

In 2018 is ook nog een 5e functie van het gen ter tafel gekomen, de metastasering (uitzaaien) van kankercellen. “Vascular morphogenesis: tales of two syndromes”

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668602/> Overigens zijn er meerdere onderzoeken gaande omtrent de samenhang met kanker.

Uit een onderzoek uit 2019 blijkt functie nr. 6 “Krit1 Deficiency Promotes Aortic Endothelial Dysfunction” van F. Retta; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590384/>. Daar staat te lezen “Concluderend vonden we dat KRIT1-deficiëntie Endothele Disfunctie bevordert wat suggereert dat KRIT1, naast CCM, mogelijk betrokken is bij de genetische gevoeligheid voor de ontwikkeling van atherosclerotische laesies”. Dit is de slagaderziekte –ook bekend als aderverkalking of onder de medische term atherosclerose– met een sluipend ziekteproces van vetophoping in de binnenbekleding van de slagaders.

In 2019 is ook een 7e bekend: “The cerebral cavernous malformation disease causing gene KRIT1 participates in intestinal epithelial barrier maintenance and regulation”

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252535>.

## De Krit1 gen mutatie

### **Het symptoom van de verstoring van de eerst bekende functie – veroorzaken cavernomen**

Cavernous malformations are clusters of dilated sinusoidal channels lined by a single layer of endothelium.

In contradistinction to arteriovenous malformations, these lesions do not have smooth muscle or elastin in their lining, and they are angiographically occult.

Their prevalence across several reports ranges from 0.4% to 0.6% of the population.<sup>8,14,22,26,27</sup>

Since 1991, multiple natural history reports have surfaced in the literature, with significant dissension in regard to lesion epidemiology and particularly hemorrhage risk. From:

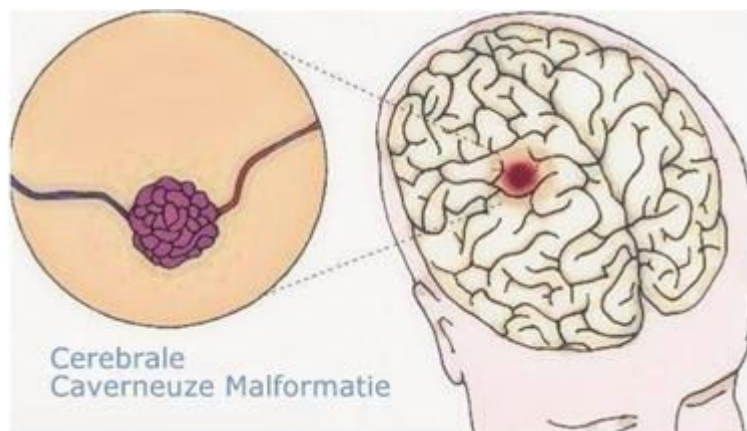
2011 - Het natuurlijke beloop van intracraniale caverneuze misvormingen

<https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/30/6/2011.3.focus1165.xml>

Literatuurrapporten over het natuurlijke beloop van cerebrale caverneuze misvormingen (CM's) zijn talrijk, met aanzienlijke variabiliteit in de epidemiologie van de laesies, het aantal bloedingen en de risicofactoren voor bloedingen. In deze review voerden de auteurs een meta-analyse uit van 11 natuurhistorische onderzoeken. De totale man-vrouwverhouding was 1:1 en de gemiddelde leeftijd bij presentatie was 30,6 jaar. In totaal vertoonde 37% van de patiënten epileptische aanvallen, 36% bloedingen, 23% hoofdpijn, 22% focale neurologische stoornissen en 10% was asymptomatisch. Sommige patiënten hadden meer dan één symptoom. De presentatie van aanvallen kwam het meest voor bij supratentoriale CM's, terwijl focale neurologische stoornissen vaak voorkwamen bij patiënten met infratentoriale CM's. Per locatie bevonden CM's zich in de hersenhelften (66%), hersenstam (18%), basale ganglia of thalamus (8%), cerebellum (6%), en andere (2,5% [gecombineerd supra- en infratentoriaal, callosaal of insulair]). In totaal had 19% van de patiënten meerdere intracraniale CM's, en 9% had radiografisch duidelijke geassocieerde ontwikkelingsveneuze afwijkingen. In drie onderzoeken werd een totaal jaarlijks bloedingspercentage van 2,4% per patiëntjaar (bereik 1,6%–3,1%) vastgesteld. Eerdere bloedingen en vrouwelijk geslacht waren risicofactoren voor bloedingen, terwijl CM-grootte en multiplicitéit geen invloed hadden op het aantal bloedingen. Hoewel dit geen invloed had op het aantal bloedingen zelf, was een diepe locatie een risicofactor voor verhoogde klinische agressiviteit. In drie onderzoeken werd 1%) geïdentificeerd.

**In dit artikel gebruikte afkortingen:** CM = caverneuze misvorming ; DVA = ontwikkelingsveneuze anomalie .

Oorspronkelijk is het begonnen ergens vorige eeuw met CCM1, een afkorting voor cerebrale cavernieuze malformatie 1 en is de oorspronkelijke veroorzaker van lekkende bloedvatjes in de hersenen. Een **cerebrale cavernieuze malformatie (CCM)** is een bloedvatmisvorming, bestaande uit een kluwen van de kleine haarvaten in de hersenen. Cavernieuze malformaties kunnen ook in het



ruggenmerg en andere delen van het lichaam zoals huid en andere organen gevonden worden. Een cerebrale cavernieuze malformatie bevindt zich in de hersenen. Het bijvoeglijk naamwoord 'cerebrale' slaat op de hersenen. De term cavernieus betekent dat er een kluwentje van kleine haarvatjes zit ook wel capillairen genoemd. Een cavernieuze malformatie lijkt een beetje op een framboos of braam. Deze kunnen gaan lekken door het hierboven genoemde

disfunctionerend Krit1 gen dat de endothele bloedvatcellen niet fatsoenlijk aan elkaar geregen krijgt. Ondanks de vondst van 3 genen die ook elk hun eigen CCM veroorzaken, dus CCM1, CCM2 en CCM3, is men de vondst van het Krit1 gen blijven benoemen met CCM1 terwijl Krit1 inmiddels maar liefst 8 functies heeft waaronder dus die van de tight junctions hechten. Naast dit geleidelijk lekken van weinig bloed kan er ook een grote bloeding plaatsvinden wat alle kenmerken van een hersenbloeding kan geven. De neurologische klachten zijn dan verbonden met de plek in de hersenen waar de bloeding plaats vond. Ook kunnen epileptische aanvallen optreden. Zelden komt een levensbedreigende hersenbloeding voor. De verschijnselen van een Cerebrale Cavernieuze Malformatie zijn verschillend al naar gelang de ernst van de bloeding of de irritatie door compressie van het hersenweefsel met eventueel epilepsie. En de plaats van de laesie natuurlijk. Klachten kunnen zijn:

- Problemen met taal en spraak -afasie-
- Geheugenvermindering
- Slaapproblemen
- Concentratieproblemen
- Hoofdpijn (licht tot zwaar)
- Dubbelzien en/of wazig zien of andere zichtproblemen
- Zwakte of tintelingen in de armen en benen
- Evenwichtsstoornissen
- Duizeligheid
- Geruis in het oor -tinnitus-

### Het 'compressiesyndroom'

Hiermee wordt de beknelling van hersenstam, kleine hersenen, onderste hersenzenuwen zoals o.a. Nervus Vagus en de Nervus Trigemini en het bovenste deel van het ruggenmerg bedoeld. Het compressiesyndroom geeft volgende klachten:

- krachtsverlies of (gedeeltelijke) verlammingen van benen en armen
- gevoelsstoornissen
- stoornissen in evenwicht en coördinatie
- *nystagmus* (wiebel- of trilogen)
- spraakstoornissen (dronkenmanspraak)
- verminderde slikreflex en slikproblemen (verslikken)
- veranderde stem of heesheid
- ademproblemen en slaapapneu
- incontinentie
- De beknelling in de hersenstam, met name de Pons is duidelijk hieronder op de MRI te zien in het midden van de afbeelding. In de Pons zitten de kernen die het leven bepalen, hoe de organen werken

Hier links een overzicht ter hoogte van de ogen een beginnende laesie in de pons -het midden- en aan de rechterkant een grote evenals aan de linkerkant.

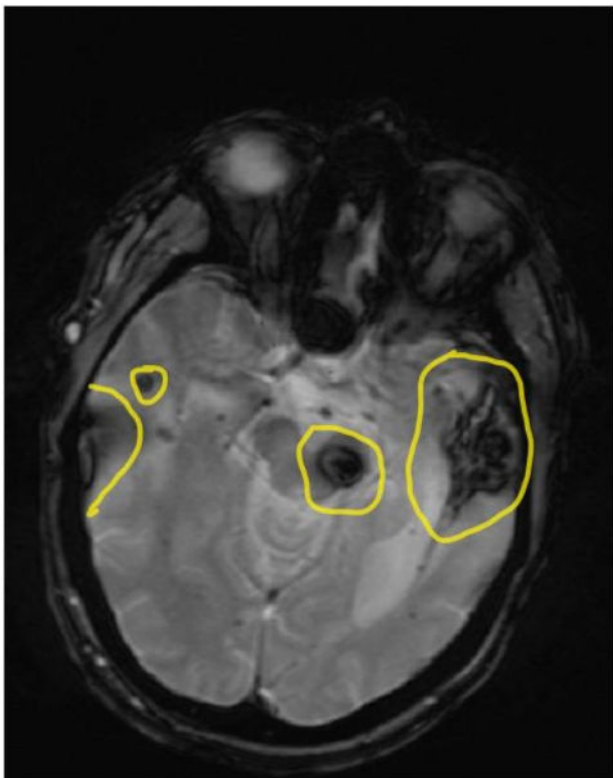
Daarnaast nog vele tientallen van krentgrootte tot wel enkele cm. groot. Dit is maar een opname van een dwarsdoorsnede van enkele tienden van mm. Zo bestaat een opname uit vele honderden afbeeldingen



Links een caverneuze malformatie of ook wel genoemd haemangioom na verwijdering uit de hersenen uitziend als een framboos.

#### **De gevolgen van de verstoring van de verwijdering van Oxidanten door Krit1 functieverlies.**

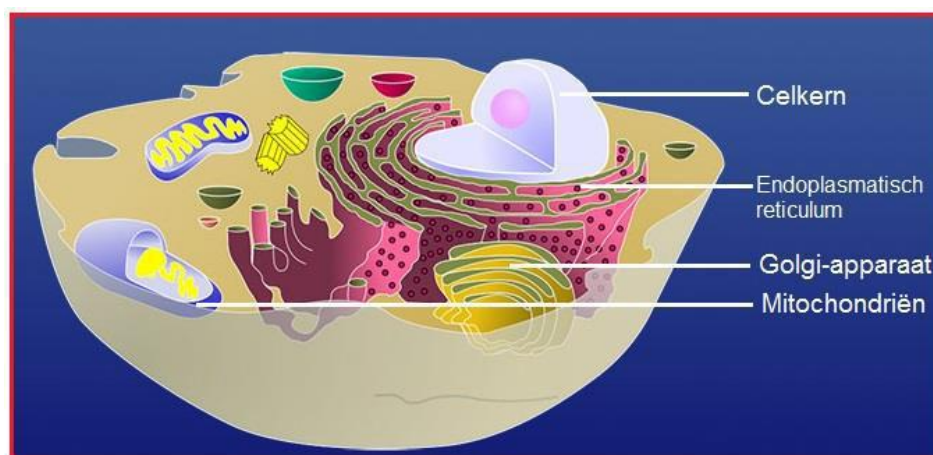
Die functie van Krit1 is ontdekt in 2010 door o.a. professor Francesco Retta, celbioloog aan de universiteit van Turijn "*KRIT1 Regulates the Homeostasis of Intracellular Reactive Oxygen Species*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910502/>. Die vrije radicalen of ROS genoemd (reactive oxygene species) zijn zeer schadelijk voor organen en andere lichaamsweefsels indien niet opgeruimd. Krit1 breekt in de cel SOD2 af tot een 2-tal stoffen waaronder waterstofperoxide die daarna zo afgevoerd worden uit de cel.



**Het afvangen van een soort vrije radicalen zijnde SuperOxide in de cellen maakt Krit1 dus een antioxidant-,**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910502/>.

Door de vrije radicalen, oxidanten, niet af te vangen krijg je Oxidatieve/Nitrosatieve Stress veroorzaakt door die Reactive Oxygen Species ofwel ROS en reactieve stikstofsoorten ofwel RNS! Met gamma-GT kunt je dat proces meten, een biomarker voor oxidatieve stress. Krit1 regelt ook de stofwisseling in de energiefabriekjes van een cel, de mitochondriën, via ATP (adenosinetriphosfaat). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8130387/>. Daardoor is het tevens een mitochondriale disfunctie -zie afbeelding- en een metabole ofwel stofwisselingsaandoening. Gamma-GT speelt een sleutelrol in de gamma-glutamylcyclus, een route voor de synthese en afbraak van glutathion en ook een pro-oxiderende rol kan uitoefenen, met regulerende effecten op verschillende niveaus in cellulaire signaaltransductie en cellulaire pathofysiologie. Oxidatieve. Het gaat om Redox activiteiten met het afgeven en aannemen van elektronen, +++++ en ----- . (Een redoxreactie is een reactie tussen atomen, moleculen en/of ionen waarbij elektronen worden uitgewisseld. De term redox is een samenstelling van de begrippen reductie en oxidatie. Dit soort reacties wordt veel toegepast in batterijen en accu's. Ook roesten is een redoxreactie, namelijk de oxidatie van ijzer).



In het Krit1 geval gaat het om het **niet** aanmaken van **SOD2**, het enzym SuperOxideDismutation protein 2. Eén van de 3 vormen en voorkomend in de mitochondriën van de mens en mangaan gebonden. NRF2 is de transcriptiefactor die de superoxide stand vanaf het mitochondriaal

binnenmembraan doorgeeft omtrent de benodigde expressie van SOD2 aan het Krit1 eiwit aan datzelfde membraan. Buiten de hieronder geplaatste uiteenzetting heeft SOD2 een dubbel gezicht wat betreft kanker, zie

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745496/pdf/antioxidants-06-00086.pdf> waar staat: “**SOD2** has both tumor suppressive and promoting functions”. Door het niet aanmaken van dat enzym in de mitochondriën wordt de “SuperOxide” (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) niet omgezet in water en waterstofperoxide.

Uit 2010: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20668652>.

Superoxide gaat daarna een reactie aan met RNS stikstofmonoxide NO hetgeen het uiterst agressieve Peroxynitriet voortbrengt, een oxidator en ook nog nityrotyrosine, <https://nl.wikipedia.org/wiki/Nitrotyrosine>.

Nitrosatieve Stress veroorzaakt ontstekingen in organen en andere delen zoals vaat- en zenuwstelsel. Inmiddels is ook bekend dat het Metabool Syndroom daar -onder andere- door kunnen komen. NO en ROS behoren in balans te zijn, zie “**Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension**” uit 2010:

[https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00426.2010?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub++0pubmed& .](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00426.2010?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed& .)

Verder is de transcriptional factor Forkhead box protein O1 (FoxO1), a master regulator of cell responses to oxidative stress and a modulator of SOD2 levels. Zie het stuk aangaande de werking "2004 - FOXO transcription factor activation by oxidative stress mediated by the small GTPase Ral and JNK" - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC535088/>.

Óók Sirt1 speelt een rol in het geregel van FoxO1. Sirt staat voor Silent Information Regulator. Het betreft anno 2023 een familie Sirtuins met 7 leden. Het is een antiverouderingsmolecuul met ook een rol in het proces tegen de oxidatieve stress.

Wat tevens ook weer opnieuw blijkt is dat het medicament Metformin zo'n belangrijke verbeteraar is van dat proces. Het voorgaande is onder meer te vinden in de papers uit 2009: "*Hypothalamic Sirt1 Regulates Food Intake in a Rodent Model System*" en uit 2021 de review: "*Hypothalamic Actions of SIRT1 and SIRT6 on Energy Balance*". Te vinden met de navolgende links:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2790615/> en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7866978/>.

Het is een eenheid die 2 stress-soorten! In het centraal zenuwstelsel veroorzaakt het mede dysautonomie. NO-stress heeft wel een positief punt. Het zorgt ervoor dat virussen geen kans voet aan de "grond" krijgen in het lichaam; -*Nitric Oxide and Virus Infection*- uit 2000 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106932/>. (Virussen zijn overigens geen levende wezens zoals bacteriën maar een aantal eiwitmoleculen in een membraam. Ze waren er altijd al, maar dat weten we nog maar 123 jaar; zo werden virussen ontdekt: <https://eenvandaag.avrotros.nl/item/ze-waren-er-altijd-al-maar-dat-weten-we-nog-maar-123-jaar-zo-werden-virussen-ontdekt/>.)

Nitric Oxide to Fight Viral Infections uit 2021 is de uitwerking ervan om een antivirumiddel te ontwikkelen. In de VS is patent aangevraagd voor neusspray inhoudende NO medio 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850691/>. In 2022 is wederom een poging ondernomen met ROS, zie "*Cultivation of Cells in a Physiological Plasmax Medium Increases Mitochondrial Respiratory Capacity and Reduces Replication Levels of RNA Viruses*"; [https://www.mdpi.com/2076-3921/11/1/97?utm\\_campaign=releaseissue&utm\\_medium=email&utm\\_source=releaseissue&utm\\_term=doilink\\_cover](https://www.mdpi.com/2076-3921/11/1/97?utm_campaign=releaseissue&utm_medium=email&utm_source=releaseissue&utm_term=doilink_cover) .

Een somatoforme stoornis met borderline kenmerken, óók dat is een uiting van oxidatieve stress en uiteindelijk de uiting van een mitochondriale afwijking. Zie o.a. "*Mitochondria and Mood: Mitochondrial Dysfunction as a Key Player in the Manifestation of Depression*" <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00386/full>. En "*Mitochondria's role in clinical depression*", <https://biocrates.com/mitochondrias-role-in-clinical-depression/>. Wat betreft die oxidatieve stress, zie: "*Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications*" <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18205981/>.

**De gevolgen van de verstoring van het niet hergebruiken van celafbraakproducten - autophagy**

In 2015 is ontdekt dat Krit1 ervoor zorgt dat er autophagy plaatsvindt in weefsels. Dit wil zeggen dat bij apoptose ofwel geprogrammeerde celdood en ook anderszins celafbraak, de organellen hergebruikt worden. *“2015 - Defective autophagy is a key feature of cerebral cavernous malformations (CCM's)” - F.Retta, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417067/>*

Ontbreken van autophagy veroorzaakt een hypothalamische disfunctie (hypothalamic disorder) ennuhhh een hypothalamische vetzucht (hypothalamic obesity). Kilo d'r bij kilo d'r af. Soms zelfs meer!

Nadat het bij een eventuele samengang (comorbiditeit) met een cavernoom in de hersenstam die via compressie op de nervus vagus een secundaire hypothalamische disfunctie te hebben veroorzaakt is het nu de tijd geworden het hele verhaal als primaire hypothalamische disfunctie neer te zetten. Wel zijn de verschijnselen dezelfde. Het in 2011 al verschenen stuk *“Defective Hypothalamic Autophagy Directs the Central Pathogenesis of Obesity via the IκB Kinase β (IKKβ)\_NF-κB Pathway”* geeft weer hoe dat in de hypothalamus werkt bij afwezigheid van de autophagie met het gewicht. Zie:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784844/>.

Anno 2022 nogmaals in review *“Treatment of Acquired Hypothalamic Obesity; Now and the Future - a Review”* Ook wordt het geheel wel het *“Hypothalamus Syndroom - HS”* genoemd te vinden op <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00351-z#author-information>. Daar staat te lezen dat **HS wordt gekenmerkt door hardnekkige gewichtstoename geassocieerd met ernstige morbide obesitas, meerdere endocriene afwijkingen en geheugenstoornissen, aandachtstekort en verminderde impulscontrole, evenals een verhoogd risico op cardiovasculaire en metabole stoornissen.**

Ook is er een wiskundige redenering die kan zorgen dat artsen geen afwijkende hormoonstanden vinden. De niet functionerende hypothalamus krijgt verkeerde info uit het lichaam door de aanwezige laesie. Daardoor kunnen de hormoonstanden toch normaal lijken!

### **De gevolgen van de “oxidanten afhankelijke opregulatie van c-jun”**

*“KRIT1 loss of function causes a ROS-dependent upregulation of c-Jun”.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994518/>.

De voorlopig laatst ontdekte functie van het gen in 2014.

Het betreft de extracellulaire beschermingsweg van het c-Jun N-terminal kinase signaalpad ofwel JNK. Aangenomen dat terminal staat voor aankomst en vertrekplaats van transporten. Wel 13 indringers waaronder ROS worden opgemerkt. De cel probeert via zijn JNK pad het DNA te repareren of -indien dat niet lukt- via apoptose de cel op te ruimen. In de biologie is *“upregulation”* het proces waarbij een cel zijn reactie op een stof of signaal van buiten de cel verhoogt om een specifieke functie uit te voeren. Een cel kan bijvoorbeeld het aantal of de activiteit van eiwitreceptoren of andere moleculen op zijn oppervlak verhogen om hem gevoeliger te maken voor een hormoon of medicijn. Zie hieronder de bijlage **“Route naar ROS, JNK en c-Jun”**, een meer grafische weergave ervan plus de beschrijving van *“upregulation”*.

In januari 2023 een vondst daarover van een fascinerende berichtgeving.



Wat mensen bezig houden is hun gewicht dat vaak niet te beheersen valt. Zomaar een kilo erbij of eraf niet ongewoon vindend, ook de vocht % en het vet % niet normaal vindend. Krit1/JNK publicaties te over met dat onderwerp. Ze laten veel papers zien de laatste jaren daarover. Obesitas en steatosis hepatis zijn daardoor verklaarbaar geworden, een onbalans in de mitochondriale energievoorziening. De publicatie uit 2020 *“Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes - a Review”* geeft daar een inzage over. Zie:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140703/#:~:text=Activation%20of%20JNK%20i%20implicated,to%20the%20activation%20of%20JNK.>

De vetopslag is daardoor ook verkeerd en vet dat is opgeslagen op de verkeerde plek in het lichaam, zoals in de lever, het hart of de spieren, wordt ectopisch vet genoemd. Vet dat daar wordt opgeslagen, in plaats van onder de huid (subcutaan vet) of in de buikholte (visceraal vet), kan daarom complicaties veroorzaken.

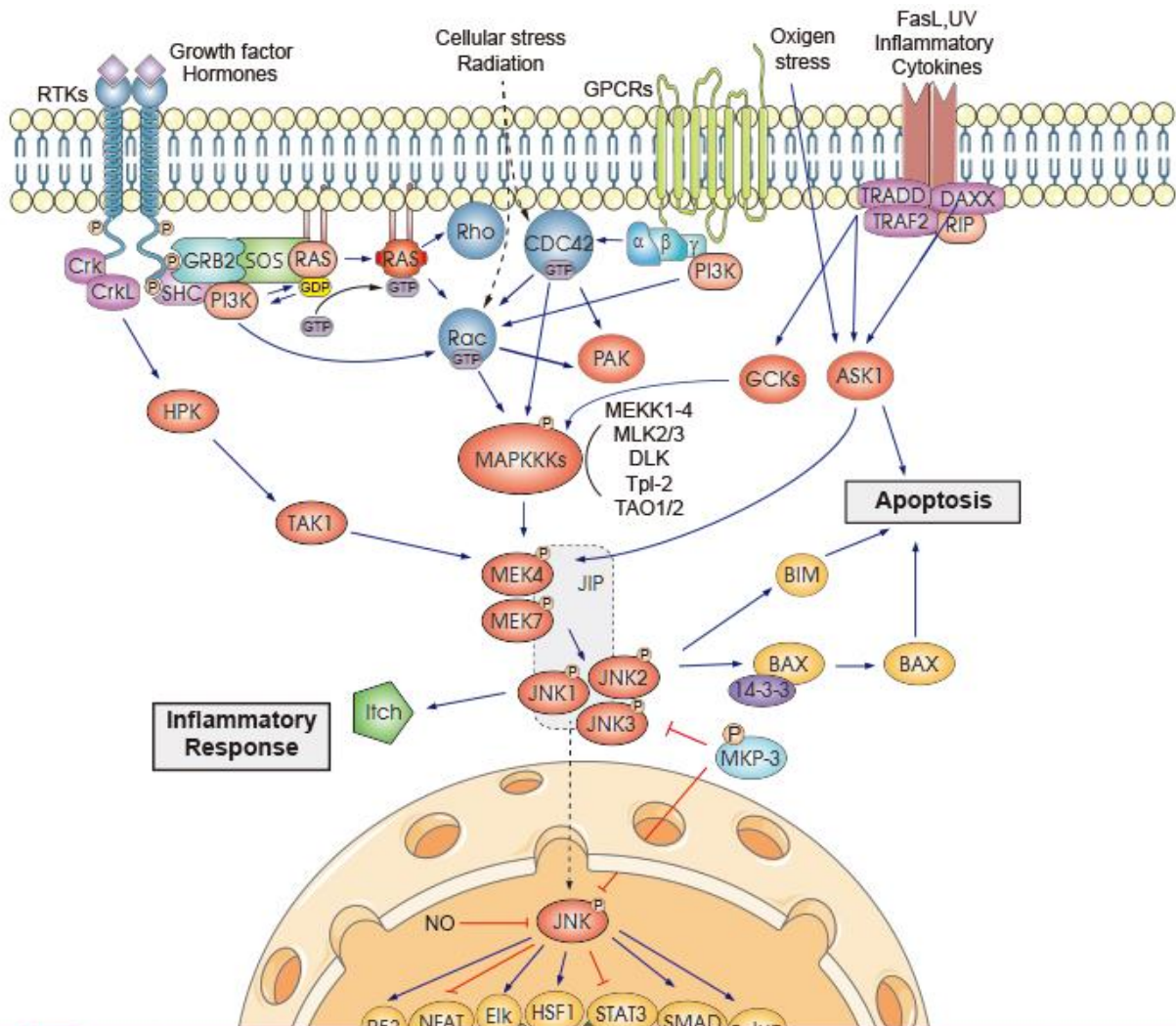
Een review over vele van de voornoemde functies is onder leiding van Francseco Retta in 2022 geschreven: *“Heterozygous Loss of KRIT1 in Mice Affects Metabolic Functions of the Liver, Promoting Hepatic Oxidative and Glycative Stress”*. Dit met enkele functie opsommingen.

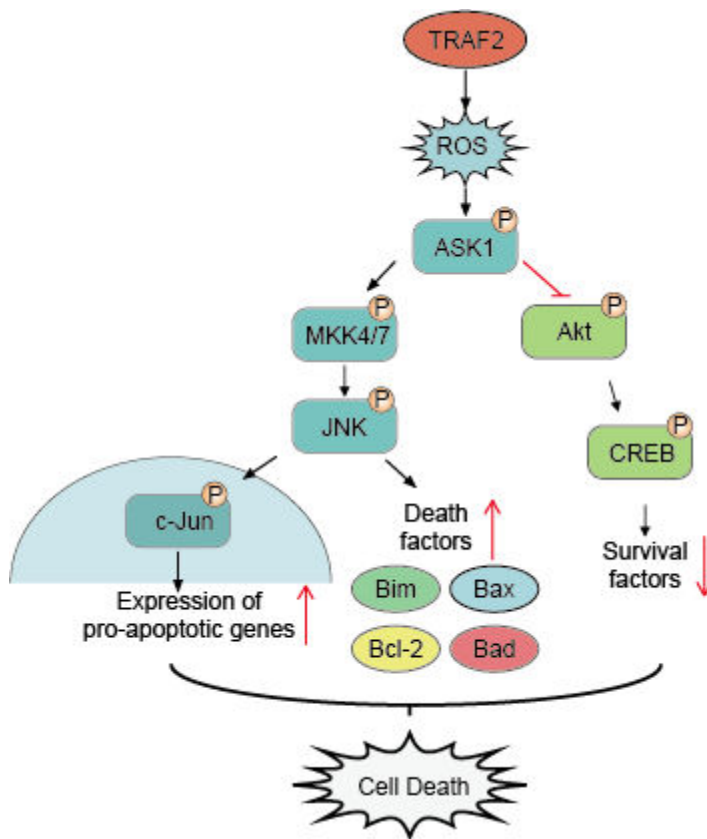
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570113/>

---

**Stoffen van buiten de cel die de cel indringen:**

<https://www.creative-diagnostics.com/JNK-Signaling-Pathway.htm>





Naast SMAD staat de ovaal c-June -----  
-----^^^

Of de cel probeert via zijn JNK weg het DNA repareren of -indien dat niet lukt- via apoptose de cel te vernieuwen

JNK kan apoptose bevorderen door twee verschillende mechanismen. In het eerste mechanisme gericht op de nucleaire gebeurtenissen, verplaatst geactiveerde JNK zich naar de kern en transactiveert c-Jun en andere doeltranscriptiefactoren (TF). JNK kan apoptose bevorderen door de expressie van pro-apoptotische genen te verhogen door de transactivering van c-Jun/AP1-afhankelijke of p53/73 eiwitafhankelijke mechanismen. In routes die gericht zijn op mitochondriale apoptotische eiwitten, verplaatst geactiveerde JNK zich naar Daar kan JNK de familie van Bcl2-eiwitten met alleen BH3

fosforyleren om de antiapoptotische activiteit van Bcl2 of Bcl-XL tegen te werken. Bovendien kan JNK de afgifte van cytochroom c (Cyt C) uit het mitochondriale binnenmembraan stimuleren via een Bid-Bax-afhankelijk mechanisme, waardoor de vorming van apoptosomen wordt bevorderd die bestaan uit cytochroom c, caspase-9 (Casp 9) en Apaf-1.

Up- en downregulatie (Downregulation and upregulation)

### Beschrijving

Met up- en downregulatie wordt in de biologie doorgaans bedoeld op de regulatie van de activiteit van bepaalde op cellen gelegen receptoren door hormonen. Met downregulatie bedoelt men vermindering van de activiteit, gevoeligheid of het aantal van deze receptoren, met upregulatie de vergroting hiervan. [Wikipedia](https://nl.wikipedia.org/wiki/Downregulation)

# Afwezige Autophagy

