



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
IMPLICACIÓN DE CADHERINA-E EN
PATOLOGÍAS TUMORALES HUMANAS**

Autor: Patricia Mateo González

Tutor: Dra. Maria del Carmen de Juan Chocano

Convocatoria: Febrero 2017

INDICE

Resumen.....	2
1. Introducción	3
1.1 Tipo de uniones celulares.....	3
1.2 Cadherinas.....	4
1.3 Cadherina-E.....	4
2. Antecedentes	11
3. Objetivos.....	13
4. Metodología.....	13
5. Resultados y discusión.....	13
5.1 Cáncer gástrico.....	14
5.2 Cáncer de mama.....	16
5.3 Cáncer colorrectal.....	17
6. Conclusión.....	19
7. Bibliografía	20

RESUMEN

La cadherina-E es un tipo de molécula de adhesión (CAM), encargada de la adhesión intercelular homófila dependiente de calcio entre cadherinas de células adyacentes y que desempeña un papel crítico en la diferenciación tisular y en el mantenimiento de la arquitectura epitelial. Esta codificada por el gen *CDH1* y regulada por múltiples vías de señalización celular. La hipermetilación del promotor del gen *CDH1*, se postula como la modificación epigenética más común que explica la disminución de la expresión de cadherina-E. Su falta de función provoca una pérdida de la adhesión celular y se relaciona con las primeras etapas del tránsito epitelio-mesenquima (EMT), periodo que se caracteriza por un cambio fenotípico celular, con pérdida de polaridad y de carácter invasivo. La baja expresión de cadherina-E se ha observado en determinados tipos de cánceres como el de mama, gástrico o colorrectal y se ha correlacionado con un peor pronóstico para aquellos pacientes que no la expresan. Por ello se utiliza como biomarcador de pronóstico (sE-cad).

Palabras clave: Cadherina-E, adhesión, *CDH1*, mutación, EMT, cáncer, pronóstico y sE-cad.

ABSTRACT

E-cadherin is a type of adhesion molecule (CAM) responsible for the homophile intercellular adhesion dependent on calcium between cadherins of adjacent cells. It also plays a critical role in tissue differentiation and on the maintenance of epithelial architecture. The E-cadherin is encoded by the *CDH1* gene and regulated by multiples cellular signalling pathways. The hypermethylation of the *CDH1* gene promoter is considered as the most common epigenetic modification that explain the decreasing of the E-cadherin expression. Its lack of function causes loss of cell adhesion what it's related to the early stages of epithelial-mesenchymal transit (EMT), a period characterized by a cellular phenotypic change with a loss of polarity and invasiveness. The low expression of E-cadherin has been observed in certain types of cancers such as the breast, gastric or colorectal cancer and has been associated with a worse prognosis for those patients who do not express it. It is therefore used as a prognostic biomarker (sE-cad).

Keywords: E-Cadherin, adhesion, *CDH1*, mutation, EMT, cancer, prognosis and sE-cad.

INTRODUCCIÓN

Las *moléculas de adhesión celular* (CAM)⁽¹⁾ son proteínas integrales de membrana que median la unión intercelular, facilitando la adhesión entre sí de las células animales con firmeza y especificidad, favoreciendo la comunicación local entre las células adyacentes y con la matriz extracelular. Esta adhesión entre células similares es una característica fundamental de la arquitectura de muchos tejidos, confiriéndoles fortaleza y resistencia al desgarramiento. La mayoría de las CAM presentan una distribución uniforme a lo largo de las regiones de las membranas plasmáticas estableciendo adhesiones homófilas (entre células iguales) o heterófilas. Hay cuatro clases principales de CAM:

Molécula	Miembros Ej:	Unión	Dependencia de Ca ²⁺ /Mg ²⁺	Distribución
Cadherinas	E, N, P	Homofílica	Sí	Tejido epitelial
Selectinas	P	Heterofílica	Sí	Tejido endotelial
Integrinas	LFA-1 Mac-1	Heterofílica	Sí	Linfocitos, monocitos, leucocitos, fibroblastos, otros
Superfamilia de Ig	N-CAM	Homofílica Heterofílica	No	Tejido endotelial, macrófagos, linfocitos,leucocitos, otros

1.1 TIPOS DE UNIONES CELULARES

Las *uniones celulares o intercelulares* son unas modificaciones especializadas de la membrana plasmática que permiten la interacción célula-célula o célula-matriz extracelular. En mamíferos, la adhesión entre células epiteliales se produce mediante complejos de unión formados por receptores transmembrana, generalmente glicoproteínas, que interaccionan con el citoesqueleto de la célula mediante su unión a ciertas proteínas citoplasmáticas.

Todas las uniones asociadas al citoesqueleto⁽¹⁾, se organizan en tres partes: las moléculas de adhesión celular que conectan a otra célula o a la matriz, las proteínas adaptadoras que conectan las CAM con la actina o filamentos de queratina, y por último, el haz de filamentos del mismo citoesqueleto.

Las *uniones adherentes* son el tipo de contacto más abundante e importante entre células para el mantenimiento de la estructura tisular, polaridad celular y desarrollo del epitelio embrionario. Su formación es necesaria para el establecimiento de las uniones estrechas y desmosomas. Las *uniones estrechas* permiten el contacto más íntimo entre las membranas de células adyacentes, gracias a las proteínas ligadoras “*claudinas* y *occludinas*” y contribuyen a la polaridad celular. Los *desmosomas* son placas proteicas de adhesión, adosadas a la cara citosólica de las membranas plasmáticas de células adyacentes y que se conectan a sus filamentos intermedios de *queratina* a través de proteínas ligadoras transmembrana “*desmogleína* y *desmocolina*”, que pertenecen a la familia de las cadherinas. Este complejo proteico de anclaje, permite la unión al citoesqueleto, formando una red estructural continua que une a las células entre sí, confiriéndolas una alta resistencia a la tracción mecánica, de manera que mantengan su forma y la lámina epitelial se mantenga estable.

Por último, mencionar las *uniones hendidura* o *Gap* que están compuestas por *conexinas* que forman poros entre las células, separadas por un estrecho espacio y que permiten el intercambio de moléculas e iones. Son fundamentales en la sinápsis eléctrica.

1.2 CADHERINAS

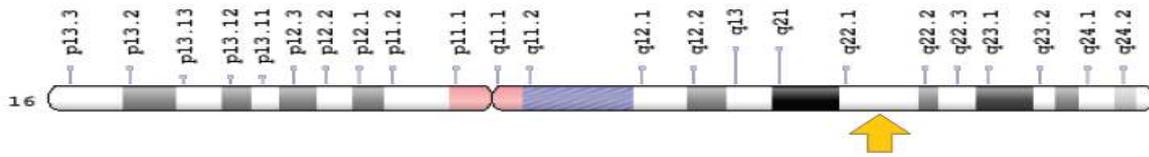
La unión adherente que permite el contacto entre células, esta mediada principalmente por las *cadherinas*, una superfamilia de glicoproteínas transmembrana encargadas de la adhesión intercelular homófila dependiente de calcio entre cadherinas de células adyacentes y que desempeñan un papel crítico en la diferenciación tisular⁽²⁾. Se dividen a su vez en cinco subfamilias: cadherinas clásicas o tipo I, atípicas o tipo II, desmocolinas, desmogleínas y protocadherinas⁽³⁾. Dentro de las clásicas, destacan las de expresión más amplia, sobre todo en las etapas tempranas de desarrollo y son: la *cadherina-P* a nivel del trofoblasto, la *cadherina-N* en sistema nervioso y tejido muscular cardíaco y la *cadherina-E*, la más estudiada y que se encuentra principalmente en tejido epitelial⁽¹⁾.

1.3 CADHERINA-E

La cadherina-E humana es codificada por el gen *CDH1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 16, en la posición 22.1, de aproximadamente 100Kb y que comprende 16 exones que codifican para el dominio extracelular (*exones de 4 a 13*), dominio transmembrana (*exones 13 y 14*) y el dominio citoplasmático (*exones 14 y 16*)⁽⁴⁾ de esta proteína.

(Ver figura 1)

Figura 1. Brazo largo del cromosoma 16.



Fuente: Gen *CDH1*, *cadherina-E*; *Genetics Home Reference*, 2016.

La *cadherina-E* es una glicoproteína integral de membrana, de 120 kDa y compuesta por 883 aminoácidos, con un alto grado de homología en su estructura. Presenta una región extracelular N-terminal, con cinco subdominios (EC1-EC5) que tienen secuencias repetidas para la fijación del calcio, un segmento transmembrana (TM) y un dominio citoplasmático C-terminal de 150 aminoácidos, que se asocia con el citoesqueleto. Dentro de este dominio podemos diferenciar un dominio de unión a las cateninas (CBD) por donde va a interactuar con β -catenina y un dominio yuxtamembrana (JMD) que se encuentra adyacente al dominio transmembrana y por donde se va a unir la p120-catenina⁽⁵⁾. (Ver figura 2)

Figura 2. Dominios de cadherina-E.



Fuente: *Regulación de la estructura-función de la β -catenina y p120-catenina [Tesis doctoral]*, 2005.

El modelo de adhesión intercelular se explica en primer lugar por el reconocimiento homofílico que lleva a cabo la primera región del dominio extracelular EC1. Así, en presencia de Ca^{2+} extracelular, se establecen las uniones de estos iones a sus sitios de fijación en los dominios extracelulares EC1-5, lo que induce la dimerización de la cadherina, ya que la fijación de los iones Ca^{2+} confieren rigidez a la estructura y exponen los residuos del dominio extracelular, que forman la *interfase dimérica* para su consiguiente unión en *cis*. Una vez dimerizada, se produce el contacto *cabeza-cabeza* con la cadherina dimerizada de la membrana opuesta, estableciéndose uniones *trans* entre los extremos aminoterminales de ambas cadherinas⁽⁶⁾. Esta adhesión cabeza-cabeza y lado a lado es lo que se conoce como cierre en cremallera de las cadherinas o “*zipper*”⁽¹⁾.

Aunque la unión entre los dominios extracelulares es débil, se encuentra reforzada por el complejo que forma la cadherina-E a nivel intracelular con las proteínas acopladoras α y β catenina para su unión de forma indirecta a la actina, de ahí que este complejo se conozca como CCC. (Ver figura 3)

Figura 3. Representación esquemática de la unión adherente mediada por E-cadherina.

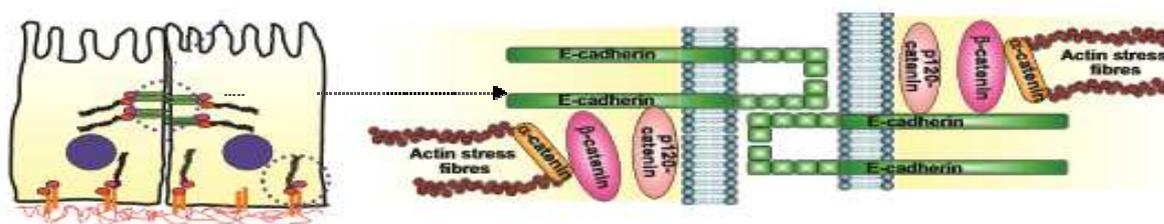


Imagen adaptada de *E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis*, 2013.

La β -catenina actúa de puente entre cadherina-E y α -catenina, de forma que el dominio CBD de la cadherina-E, rico en Serinas, es fosforilado por las quinasas CK2 y GSK3 β en tres Serinas concretamente y, esta fosforilación, aumenta la afinidad de interacción de este dominio con la región central del dominio armadillo de la β -catenina. Por el contrario, la fosforilación de residuos de Tirosina de β -catenina como Tyr489 o Tyr654, interrumpen dicha unión, así como la fosforilación en Tyr142 que afecta a su unión con α -catenina⁽⁶⁾. La interacción cadherina/ β -catenina es regulada por quinasas que favorecen su afinidad de unión (CK2 y GSK3 β) y quinasas que la disminuyen (Src, Fer, Abl y EGFR).

A continuación, β -catenina se une a α -catenina por su extremo amino terminal. La fosforilación del residuo de Tyr142 de β -catenina por la quinasa Fer, implica un bloqueo en la interacción con α -catenina. Esta catenina es imprescindible para el establecimiento de las uniones adherentes, y se une por su extremo C-terminal con la F-actina de los microfilamentos, o bien de forma indirecta a través de proteínas que unen la actina como la vinculina⁽⁵⁾. Esta unión al cinto circular de filamentos de actina y miosina, hace que actúe como un cable de tensión que refuerza la célula por dentro y así se controla la morfología de la célula.

Además de β -catenina, existe otra proteína denominada *p120-catenina* que interacciona directamente con el dominio yuxtamembrana (JMD) de la cadherina-E, independientemente de β -catenina y sin interaccionar con α -catenina. Se piensa que el complejo que forma, está involucrado en la estabilización de los complejos de adhesión celular y en prevenir la degradación e internalización de cadherina-E⁽⁶⁾. También se encuentra regulada por fosforilación.

La acción de las quinasas se encuentra equilibrada por la acción de tirosinas fosfatasas que se asocian al complejo de adhesión, muchas de las cuales se unen y defosforilan β -catenina. Su actuación tiene por objeto mantener o restablecer la integridad de la adhesión mediada por

cadherinas. Un ejemplo es la fosfatasa PTP-1B, que depende de la fosforilación de su residuo Tyr152 por parte de Fer. Una vez fosforilada es capaz de interactuar con el dominio citosólico de la cadherina-E, donde mantendrá a la Tyr654 de β -catenina en un estado defosforilado que favorezca el mantenimiento del complejo.

Por todo ello, la adherencia celular depende de la estabilidad del complejo de unión “Cadherina- E/ β -catenina / α -catenina” que se encuentra regulado principalmente por fosforilación y endocitosis.

La función que tiene cadherina-E de mantener la adhesión entre las células, es lo que le otorga la capacidad de actuar como *supresora de tumores*^(2y3). Hay muchas evidencias de que su falta de expresión o de función, conduce a una pérdida de la adhesión celular y a un aumento de la capacidad invasiva de las células. La mutación genética es un importante mecanismo que logra silenciar este tipo de genes supresores de tumores. Las células tumorales se caracterizan por presentar frecuentes deleciones de regiones cromosómicas que codifican para estos genes, así como la pérdida cromosómica del heterocigoto o mutaciones en los genes, que se ha asociado a la regulación al alza de oncogenes y una regulación a la baja de estos genes supresores de tumores.

La regulación a la baja o inactivación del gen *CDH1* se ha observado con frecuencia durante la progresión del tumor y han sido propuestos varios mecanismos que lo explican, como: mutaciones en la línea germinal, hipermetilación del promotor o un aumento de la expresión de factores de transcripción (TFs) implicados en la *Transición Epitelio-Mesénquima* (EMT)⁽⁷⁾.

La Transición Epitelio-Mesénquima (EMT) se trata de un proceso biológico que ocurre durante la embriogénesis o en la cicatrización de una herida y que se caracteriza por severos cambios morfológicos y genéticos, provocando un cambio fenotípico epitelial de las células a un estado mesenquimatoso. En este contexto, nos referimos a la adaptación fisiopatológica del proceso, transitorio o no, que está estrechamente relacionado con la progresión de la neoplasia, que ocurre en células que contienen ciertos cambios epigenéticos y genéticos. En esta transición las células cambian su fenotipo a columnar, no polarizadas y móviles, y adquieren capacidad invasiva y resistencia a la apoptosis. Además, la biosíntesis de los componentes de la matriz extracelular y del citoesqueleto se encuentra alterada y existe una alteración en la regulación de las vías de señalización, muchas de las cuales se ven sobre estimuladas. Este proceso, se inicia una vez que se pierden las uniones celulares y la polaridad, comprometiendo la integridad de la membrana celular, en cuyo interior el

citoesqueleto sufre reorganizaciones y los filamentos intermedios de citoqueratina son sustituidos por *vimentina*.

Los marcadores más importantes de la EMT^(3y7) son: disminución de la expresión de cadherina-E, la aparición de otras cadherinas no epiteliales como la N-cadherina o la vimentina, la activación de factores de transcripción EMT-TFs (SNAIL, SLUG y TWIST), expresión alterada de las proteínas específicas de la superficie celular, reorganización y expresión de proteínas del citoesqueleto, producción de enzimas degradantes de la matriz extracelular y cambios en la expresión de microRNAs específicos.

La activación de este evento no solo está favorecido por múltiples vías de señalización, sino por la aparición de modificaciones epigenéticas, que permiten la regulación de la expresión y actividad de los genes, sin alterar su secuencia del ADN. Dentro de estas modificaciones destaca la metilación de los residuos de citosina de los dinucleótidos CpG (lo más común) en el ADN^(7y8); y modificaciones de las histonas en colas N-terminal por acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación que alteran la expresión génica por alterar la estructura de la cromatina, impidiendo así la actuación de la maquinaria transcripcional de genes.

La regulación negativa del gen *CDH1*, como se ha citado anteriormente, puede ser debida no solo a posibles mutaciones genéticas, sino que, puede ser mediada por la represión transcripcional a través de la unión de factores de transcripción (TFs) a las *E-boxes* presentes en el promotor del gen de cadherina-E, de los cuales se detalla alguno:

- ZEB1 es un factor que juega un rol importante en la embriogénesis y la diferenciación celular. Este factor reprime la transcripción del gen *CDH1* por su unión a dos secuencias que reconoce en el promotor. También puede regular la expresión a nivel epigenético.
- SNAIL1 es un factor de dedo de zinc que regula EMT durante el desarrollo del mesodermo y la cresta neural. Actúa de manera similar a ZEB1, ya que suprime la transcripción de *CDH1*, por su unión a una secuencia específica en el promotor de dicho gen. Dentro de esta familia también destaca SLUG.
- TWIST es otro factor que regula la migración celular y la reorganización de tejidos durante la embriogénesis temprana y también tiene una implicación en la EMT y metástasis tumoral. Este factor induce la regulación a la baja de la cadherina-E y un aumento de la expresión de los marcadores mesenquimales ya citados, como fibronectina, vimentina o N-cadherina.

También es común encontrar modificaciones post-traduccionales que son modificaciones covalentes que se producen después de que el ARN se traduzca en proteína e implica cambios por hidroxilación, fosforilación o glicosilación. En este caso se traduce en una cadherina-E anómala, que no puede llevar a cabo su función y que acaba siendo degradada.

La cadherina-E juega un papel crucial en la interacción entre células vecinas y en las vías de señalización celular en las que se encuentra implicada. La cascada de señalización de estas vías es un punto importante de regulación en la homeostasia celular y en el mantenimiento de la arquitectura epitelial global, puesto que como ya se mencionará más adelante, una excesiva señalización por parte de estas vías de señalización celular, conlleva a un desequilibrio hacia el estado patológico.

Tres importantes vías de señalización en las que cadherina-E esta implicada, son:

- **Vía de señalización Wnt**: consiste en una cascada intracelular que interviene en el crecimiento y diferenciación celular, en la organogénesis y oncogénesis⁽⁵⁾. En ella la β -catenina es un transductor clave de la señal desde el citoplasma hasta el núcleo. En ausencia de señales WNT, el componente APC regula la degradación de β -catenina, evitando así su acumulación en el citoplasma. Esto se lleva a cabo por un complejo multiproteico formado por la *proteína acopladora axina* que recluta a la quinasa $GSK3\beta$ que fosforila a la β -catenina para su posterior ubiquitinación y degradación por el proteosoma. Las señales WNT que llegan por la activación de sus receptores Frizzled (FRZ) bloquean a este complejo, inhibiendo la actividad de $GSK3\beta$ y estabilizando a β -catenina frente a su degradación citosólica por la vía ubiquitina-proteosoma, favoreciendo su acumulación en el citoplasma. Esta acumulación da lugar a que se transloque al núcleo, donde actúa como un coactivador transcripcional que forma complejo con miembros de la familia de factores de transcripción Tcf/Lef que necesitan de la β -catenina para activar la transcripción de genes implicados en proliferación y diferenciación, tales como c-MYC, ciclina D1, entre otros^(5,9). La presencia de cadherina-E inhibe la expresión de genes dependientes de β /Wnt-catenina, actuando como regulador negativo de la activación de dicha vía, ya que al formar complejo con β -catenina en la membrana celular, evita en lo posible la acumulación libre de esta a nivel citoplasmático.
- **Vía de las proteínas Rho GTPasas**: son la rama más numerosa de la superfamilia de las Ras-GTPasas. Son proteínas monoméricas de unos 20 kDa, principalmente

citoplasmáticas que se translocan a la membrana una vez estimuladas por su ligando. Están implicadas en procesos celulares como la polarización, adhesión, regulación del citoesqueleto, apoptosis, proliferación celular⁽⁵⁾ y se han descrito como “*interruptores moleculares*”. Todos sus miembros presentan una secuencia consenso de unión a GDP/GTP (*inactiva, activa* respectivamente) y un dominio efector implicado en la interacción con los efectores, con gran afinidad. La alternancia entre la forma unida a GDP y GTP se encuentra regulada por reguladores positivos llamados GEF (que favorecen su estado activo, por unión a GTP) y los reguladores negativos, GAP (que favorecen la hidrólisis de GTP a GDP, y por tanto, su inactivación)^(5y10). Los miembros más estudiados de esta familia han sido *RhoA* que participa en la contracción de actomiosina y favorece que la célula adquiera una forma redonda, *Rac1* importante en la migración celular y *Cdc42* que induce la formación de filopodios y regula la polaridad de la migración celular. Por tanto, no solo regulan la dinámica del citoesqueleto sino que además numerosas investigaciones apuntan a su implicación en el mantenimiento de las uniones adherentes, entre ellas las mediadas por el complejo CCC de cadherina-E⁽⁶⁾. IQGAP1, es un efector de Rac1 y Cdc42, que regula negativamente la adhesión de E-cadherina ya que interacciona con β -catenina y provoca la disociación de α -catenina del complejo, provocando la pérdida de las uniones celulares. El estado activo de Rac1 y Cdc42, inhiben la interacción de IQGAP con β -catenina, lo que se traduce en un aumento y mantenimiento de la adhesión. Esto conlleva a hipotizar que cadherina-E coexiste en equilibrio entre dos complejos: “cadherina-E/ β -catenina/ α -catenina” y “cadherina-E/ β -catenina/IQGAP”.

- **Vía de las proteínas Tirosina quinasas**: estas enzimas transfieren grupos fosfatos a residuos de tirosina (Tyr) de la proteína en cuestión. La importancia de la acción de estas proteínas ya ha sido comentada anteriormente, puesto que juegan un importante papel en la regulación del establecimiento y mantenimiento del complejo CCC de adhesión celular, ya que cuando fosforilan a residuos de tirosina de β -catenina, tales como Tyr489 o Tyr654, dificultan la interacción de esta catenina con cadherina-E, y en Tyr142 se afecta la unión con α -catenina; lo que se traduce en una disociación del complejo y una disminución de la adhesión celular. Es importante destacar dentro de esta gran familia, a la *familia Src* que no presentan receptor de membrana y que están implicadas en numerosas vías de

señalización, regulando la división celular, motilidad, adhesión o supervivencia celular⁽¹¹⁾. Dentro de esta gran familia, destaca la *c-Src*, primer proto-oncogén descrito implicado en la regulación de la integridad de las uniones adherentes y en la migración celular, invasión y metástasis^(2,11y12).

La p120-catenina, anteriormente descrita, se encuentra regulada por fosforilación y resulta ser un gran sustrato de la quinasa Src^(5y12). La activación de Src, a través de sus dominios SH₂ y SH₃ y la consiguiente fosforilación de p120-catenina, se relaciona con una disminución de cadherina-E, ya que el complejo que forma con esta cadherina se ve debilitado y se favorece la internalización y posterior degradación de cadherina-E⁽¹³⁾. Esto sumado a que la p120-catenina es moduladora de las vías de señalización de Rho GTPasas, las cuales también están involucradas en procesos de digestión y transporte endocítico celular.

La actividad de este oncogén persiste en desplazar el equilibrio entre degradación/re-expresión de cadherina-E hacia la degradación y en fosforilar el residuo Tyr654 de β -catenina y a la propia cadherina-E para desestructurar el tejido. La implicación de Src en el proceso tumoral está demostrado, ya que tiene la capacidad de inhibir la expresión de cadherina-E, facilitar la migración celular y favorecer la progresión neoplásica hacia la metástasis⁽¹³⁾.

ANTECEDENTES

La pérdida de expresión o de función de cadherina-E, conduce a una pérdida de adhesión celular y a un aumento de la capacidad invasiva de las células. Este hecho ha sido relacionado con un peor pronóstico en pacientes con ciertos tipos de cánceres que presentaban una disminución de la expresión de cadherina-E. La desaparición de este tipo de unión adherente, en la que se encuentra implicada esta cadherina, hace que se pierdan las otras uniones y se favorezca el derrumbamiento de la arquitectura epitelial, favoreciendo el estado migratorio y mesenquimal de las células.

Las células cancerosas tienen la capacidad de modificar las vías de señalización para aumentar su supervivencia, su actividad migratoria y capacidad invasiva. En todo ello, los factores de crecimiento y las moléculas de adhesión juegan un rol importante en el desarrollo del tumor. El EMT es un proceso en el que las células tumorales, dentro del tumor primario, pierden su capacidad de unión adhesiva y cambian su morfología epitelial a fibroblastoide. Esto permite que puedan invadir el tejido circundante, infiltrándose en el torrente sanguíneo y

vasos linfáticos como células tumorales circulantes (CTC) y extravasar a sitios distantes donde pueden colonizar órganos distales, hecho conocido como *metástasis*⁽²⁾.

A nivel genético, la hipermetilación del promotor de genes supresores de tumores o la hipometilación de oncogenes, son dos componentes esenciales del mecanismo molecular en la regulación epigenética de un gen, para el inicio y progresión de la neoplasia. La aberrante *hipermetilación* del gen *CDH1* que codifica para cadherina-E contribuye a su inactivación transcripcional en cánceres como el gástrico, colorrectal o mama, entre otros^(7y8).

La progresión tumoral es un evento impredecible en el que la exacerbada activación de ciertas vías de señalización celular junto con las mutaciones genéticas conllevan a un desenlace fatal en muchas situaciones. La actividad aumentada de *c-Src* conlleva entre otras cosas, a la pérdida de expresión de cadherina-E en la membrana celular, favoreciendo su degradación vía ubiquitina, lo que provoca la disolución del complejo CCC que mantiene la estabilidad de la unión celular. Además la actuación de otras *Tirosina-quinasa*, fosforilan los residuos de Tirosina de β -catenina, lo que dificulta que se una a cadherina-E y α -catenina. El hecho de que no haya cadherina-E que forme complejo con β -catenina, hace que esta se acumule a nivel citoplasmático, hecho favorecido por la activación de la vía Wnt, de manera que es fosforilada, evitando ser degradada por la vía ubiquitina/proteosoma y favoreciendo que se transloque al núcleo donde se comporta como un *coactivador transcripcional* para los factores de transcripción Tcf/Lef implicados en esta vía. Asimismo, si se altera el gen APC, se altera el complejo de destrucción y la β -catenina puede translocarse de nuevo al núcleo. En este caso las células se comportan como si estuvieran bajo señal continua de Wnt. De igual manera, la pérdida de α -catenina es en gran medida debido a la competición directa con el efector IQGAP1 de las GTPasas Rac1 y Cdc42, por su unión al complejo formado por cadherina-E y β -catenina, por lo que se pierde el complejo estable CCC⁽⁵⁾. Mutaciones en la familia de proteínas Rho GTPasas o una sobre-expresión de las mismas se han visto implicadas en el desarrollo del cáncer. Un aumento de su señalización promueve un aumento de las funciones celulares que presentan este tipo de células. Además el papel que juegan sus activadores “*GEF*” e inactivadores “*GAP*” pueden repercutir en su función, de forma que pueden suprimir la apoptosis y favorecer el crecimiento de la masa tumoral por pérdida de polaridad y la posterior invasión por el déficit del control de las proteínas de adhesión.

OBJETIVOS

Con esta revisión bibliográfica, se plantea como objetivo valorar el actual conocimiento que se tiene acerca de la molécula de adhesión cadherina-E y sus características más importantes en relación a su posible implicación en ciertos tipos de cánceres. Comprobar si la hipermetilación del promotor del gen *CDH1* que la codifica, se postula como la modificación epigenética más probable que hace que su expresión se encuentre disminuida y su correlación con el empeoramiento del pronóstico de pacientes que lo expresen, son el objeto de estudio de este trabajo.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos basados en humanos, referentes a cadherina-E y cáncer durante estos últimos cinco años. Para ello, se realizó una sistemática búsqueda en la literatura de la base de datos online de PubMed, MedLine y Elsevier para identificar artículos reportando datos sobre cadherina-E en cáncer. Se utilizaron palabras clave como “moléculas de adhesión” “Cadherina-E” “*CDH1*” “Cadherina-E y cáncer” “Cadherina-E y pronóstico”. Además, se buscaron artículos a través de Google Académico utilizando las mismas palabras clave. Esta revisión se centró en el posible papel de la cadherina-E en ciertos tumores sólidos, como el gástrico, de mama o el colorrectal y su importancia como marcador tumoral. Por todo ello, los estudios experimentales se tuvieron en cuenta, excluyendo todos aquellos que no eran humanos, aunque en esta revisión preferiblemente se obtaron por publicaciones actuales ya revisadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo, siendo la principal causa de muerte a escala mundial⁽¹⁴⁾. Dos de las características esenciales de las células cancerosas, son el crecimiento descontrolado y la capacidad de hacer metástasis. El fenotipo maligno de una célula es resultado de una serie de modificaciones genéticas como la actividad anormal o exacerbada de algunos genes o protooncogenes, que eliminan los mecanismos de restricción de crecimiento celular e inducir nuevas características, dando a la célula la capacidad de metástasis (diseminación de células cancerosas desde un lugar de origen hasta un tejido

distante). Siendo una condición necesaria para su crecimiento, el fenómeno de angiogénesis que permite el desarrollo de nuevos vasos que nutren al tejido tumoral⁽²⁾.

La baja expresión de cadherina-E se produce en la etapa más temprana del proceso de transición epitelio-mesénquima (EMT) que está muy relacionado con el proceso de metastásis⁽⁷⁾.

Evaluar la expresión de cadherina-E o la alteración de su gen pueden jugar un papel muy importante en el diagnóstico y detección de este tipo de enfermedades. Tal es así que esta cadherina puede utilizarse como biomarcador para ciertos tipos de cáncer, como cadherina-E soluble (*sE-cad*). El dominio extracelular de cadherina-E puede ser degradado bajo estímulos por proteínas como las *ADAMS* (desintegrina-metaloproteasa) o las *MMPS* (metaloproteinasas de la matriz extracelular), generando un fragmento de 80 kDa que sale a circulación en los fluidos corporales y puede ser detectado por técnicas como ELISA, Western Blotting o Matriz de Proteína de fase inversa (RPPA) y ser indicativo de presencia de cáncer ya que sus niveles séricos están aumentados frente a pacientes sanos. En estos casos, los niveles de sE-cad se asocian con enfermedad metastásica y peor pronóstico, porque la descompensación cadherina-E / sE-cad se ha relacionado con la progresión del adenoma maligno. Sin embargo, sE-cad puede incrementarse también debido al estrés oxidativo y la producción de citoquinas implicadas en la inflamación y la tumorigénesis⁽¹⁴⁾. El análisis de la metilación del promotor genético específico también se utiliza como marcador de diagnóstico o pronóstico.

En este trabajo se ha valorado la implicación de la baja expresión de cadherina-E en tres de las patologías tumorales con mayor prevalencia a nivel global, como son: Cáncer gástrico (GC), cáncer de mama (BC) y cáncer colorrectal (CCR).

Cáncer gástrico (GC)

Es la tercera causa de muerte de cáncer a nivel mundial⁽¹⁵⁾ y se distinguen a nivel histológico dos tipos principales de GC: *cáncer gástrico intestinal o diferenciado* y el *cáncer gástrico difuso* (DHCG)⁽¹⁶⁾. Este último se caracteriza por tener un patrón de crecimiento infiltrativo y en su histología es común encontrar células en *anillo de sello* y mucina dispersa por el estroma del tumor. Además, se ha visto que es de predisposición genética autosómica dominante y que tiene una gran prevalencia en pacientes jóvenes. Se ha comprobado que en muchos de ellos hay una mutación en la línea germinal del gen *CDH1* que codifica para cadherina-E. Los portadores de dicha mutación tienen un riesgo alto de desarrollar este tipo de cáncer a lo largo de su vida y en caso de ser mujer portadora, hay un riesgo adicional de padecer cáncer de mama lobular^(16y17).

Las mutaciones genéticas y germinales del gen *CDH1* han sido analizadas en muchas poblaciones con antecedentes familiares y se han detectado mutaciones puntuales en sus *exones 2,7,12 y 14*, entre otros⁽¹⁶⁾. Al tratarse de un cáncer de predisposición genética, los portadores nacen con una copia mutada del gen. Es necesario que se produzca una mutación adicional en el alelo normal del gen *CDH1* para que se desarrolle la patología. Esta mutación somática adicional sólo estará presente en las células cancerosas. Estudios realizados indican que la hipermetilación del promotor del gen *CDH1* es la modificación epigenética más común, en cuyo caso si se asocia a la mutación en la línea germinal, acaban silenciando e inactivando por completo a este gen supresor de tumores⁽¹⁷⁾. La infección por *Helicobacter pylori* representa la principal causa de gastritis crónica y se ha relacionado con la hipermetilación del gen *CDH1* como modulador del estado de metilación de su promotor^(16,18y19). Esta bacteria (Gram -) es considerada por la OMS como “*carcinogénico de tipo I*” ya que interrumpe el complejo de unión en la zona apical del epitelio estomacal favoreciendo la transición epitelio-mesénquima (EMT). Es considerada como un factor de riesgo importante por estar asociada a la aparición de cáncer gástrico⁽¹⁹⁾.

El silenciamiento del gen *CDH1*, conlleva a la pérdida de expresión y función de cadherina-E, alterando el mantenimiento de la arquitectura epitelial y favoreciendo la activación del EMT ya que su baja expresión, conlleva la pérdida de regulación de las vías sobre expresadas de señalización en las que se encuentra implicada: aumento de la actividad de las Rho GTPasas y de la vía Wnt implicadas en la proliferación celular y la progresión tumoral. Además, se ha visto que su disminución implica un aumento de la actividad de las vías relacionadas con *NF-kB* y *TGF-β*, favoreciendo la supervivencia celular, reducción de la apoptosis y contribuyendo a la inflamación asociada al desarrollo tumoral, acción incrementada además por la infección de *Helicobacter pylori*⁽¹⁶⁾.

El cáncer gástrico sigue siendo un tipo de neoplasia difícil de curar y el pronóstico sigue siendo pobre, con una supervivencia global mediana de 12 meses para la enfermedad avanzada en los países occidentales^(17y20). Cada vez son más los estudios inmunohistoquímicos que se realizan para conocer la gravedad de la lesión a nivel histológico y para determinar los posibles marcadores del tránsito epitelio-mesénquima (EMT). La inflamación asociada a este tipo de cáncer está muy relacionada con el microambiente tumoral y con la presencia de *macrófagos asociados al tumor* (TAMs). La inmuno expresión de cadherina-E en tejidos tumorales esta disminuida en comparación con el tejido gástrico normal. Si se evalúan otros indicadores como los TAMs o la expresión de *TGF-β*, estos se encuentran elevados en comparación al tejido normal. De esta forma, pueden ser utilizados

como factores pronósticos para el cáncer gástrico. Con la significación estadística se puede afirmar la relación existente entre los niveles reducidos de cadherina-E y la baja tasa de supervivencia global a 5 años en estudio; puesto que está baja expresión de cadherina-E parece marcar la progresión del tumor y, en definitiva, predecir un peor pronóstico para el paciente^(20y21).

Cáncer de mama (BC)

Es el más frecuente en mujeres tanto de los países desarrollados, como no desarrollados y su incidencia va en aumento. Sin embargo, el uso creciente de métodos de cribado como la mamografía ha permitido detectar lesiones más pequeñas y localizadas⁽²²⁾.

El desarrollo de esta neoplasia implica una progresión, comenzando con una hiperplasia atípica, seguida de etapas intermedias hasta el carcinoma invasivo y finalmente se traduce en una enfermedad metastásica⁽²³⁾. El cáncer de mama invasivo es una enfermedad heterogénea de dos tipos histológicos principales: *carcinoma ductal invasivo (IDC)* y *carcinoma lobular invasivo (ILC)*. Este último representa alrededor de un 10% de los casos, con receptor de hormona positiva y se asocia a la mutación de línea germinal del gen *CDH1*, relacionada con el cáncer gástrico difuso. Como ya se ha comentado anteriormente, si se trata de una mujer portadora de una mutación germinal de dicho gen, presenta mayor riesgo de padecer este tipo de carcinoma lobular ya que con una sola mutación somática sería suficiente para generar la tumorigénesis^(15,16,24y25).

La hipermetilación aberrante del promotor de gen *CDH1* es la modificación epigenética más común y se asocia con tumores ER negativos y HER-2 negativos en los que la expresión de cadherina-E se ve disminuida y se asocian a un fenotipo más agresivo⁽²³⁾.

La cadherina-E se expresa en las células epiteliales ductales del tejido mamario. Su ausencia implica una pérdida de adhesión celular que se observa en el patrón de crecimiento de este tipo de cánceres invasivos y que favorece la transición epitelio-mesénquima (EMT) hacia una evolución a la invasión; puesto que su baja regulación facilita la activación de las vías celulares implicadas en la proliferación, migración y evasión de la apoptosis. Esta pérdida de adhesión por parte de las células dependientes de anclaje que se desprenden de la matriz extracelular circundante (ECM) pueden someterse a un programa de muerte celular denominado *Anoikis* que, en el supuesto patológico, evaden dicho evento y promueven la metástasis. Se ha comprobado que en muchos casos hay una carencia total de cadherina-E, así como una pérdida de cateninas α , β y γ ; haciendo un especial hincapié en la p120-catenina ya que, su acumulación a nivel citosólico se ha visto implicada en la resistencia que presentan las células tumorales a *Anoikis*, permitiendo su supervivencia independientemente de la adhesión

a otras células vecinas y promoviendo la migración de la célula a través de la activación de señalización de Rho/Rock^(24,26 y 27).

Su pérdida de expresión se observa en la mayoría de los carcinomas lobulares, mientras que, en el carcinoma ductal, subtipo histológico más común, su expresión no se ve tan afectada^(23y24), de ahí que la cadherina-E se utilice para facilitar la identificación histológica del tipo de tumor mamario. En experimentos sobre líneas celulares se demostró que aquellos carcinomas con morfología “epitelioide” generalmente eran *cadherina-E* + y *no invasivos*, mientras que los que presentaban una morfología “fibroblastoide” eran *cadherina-E* – e *invasivos*⁽²⁴⁾.

Además, es considerada como un importante factor pronóstico en los carcinomas de mama, ya que su baja expresión se relaciona con metástasis y una tasa de supervivencia menor⁽²⁸⁾. Este hecho supone una información de gran interés, sobre todo para el cáncer de mama *triple negativo* (TNBC), caracterizado por no presentar receptores de hormonas y ser el más agresivo. En este tipo de cáncer, se ha visto que la falta de expresión de cadherina-E se asocia a metástasis y a un peor pronóstico para aquellos pacientes que no la expresan⁽²⁹⁾. En este sentido, se están intentando buscar otros biomarcadores pronósticos que ayuden a predecir la respuesta terapéutica y el pronóstico de este TNBC, ya que su tratamiento es complicado en comparación con los que sí expresan receptores. En este caso, el estado positivo para el receptor no solo proporciona información sobre el pronóstico, sino que además es predictor de la respuesta a la terapia endocrina que se utiliza. También la detección de *sE-cad*, se utiliza como marcador para predecir la respuesta o para evaluar el pronóstico tras el tratamiento con quimioterapia⁽¹⁴⁾.

Cáncer colorrectal (CCR)

Es una de las causas de muerte más frecuentes por cáncer en todo el mundo⁽¹⁵⁾ y son muchos los factores de riesgo que se relacionan con un posible desarrollo del tumor, como puede ser la edad, los antecedentes familiares, presencia de algún tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y factores ambientales. Por su incidencia, es uno de los tipos de cáncer más estudiados en los que la progresión metastásica representa un factor pronóstico para los pacientes con CCR⁽³⁰⁾. La transición epitelio-mesénquima (EMT) adquiere gran protagonismo, ya que el cambio morfológico epitelial a tipo fibroblasto mejora la movilidad, invasión y resistencia a la apoptosis. En este tipo de cáncer se ha visto que puede ser un proceso transitorio, en el que se sabe de la importancia de ciertas vías de transducción de señales alteradas que lo favorecen. En el epitelio de la cripta del colon normal, la cadherina-E

y la β -catenina residen en la membrana celular para formar los complejos de unión, pero durante la transición epitelio-mesénquima, la expresión de cadherina-E se ve reducida y la β -catenina se acumula en el citoplasma, por la estimulación de la vía Wnt que la libera del complejo de degradación APC, favoreciendo su translocación al núcleo donde ejerce un papel activador de los factores de transcripción que induce el EMT^(31y32).

Es importante mencionar que, en este tipo de cáncer, la expresión de *TFG- β 1* (factor de crecimiento transformante β 1) y su receptor está aumentada, sobre todo en CCR con prominentes recidivas, ya que forma parte del proceso de EMT favoreciendo la migración y evasión de la vigilancia inmune en una etapa ya más avanzada e invasiva de la neoplasia.

La morfología mesenquimal que se adquiere de tipo fibroblasto en el tejido tumoral se denomina *CAF* (fibroblastos asociados a carcinoma) y aunque son similares a los que se encuentran en la cicatrización de heridas, en el tumor se encuentran continuamente activados favoreciendo el microambiente en el que se instauran y su implantación.

La regulación negativa de la expresión de cadherina-E es un hecho crucial y evidente para el inicio del desarrollo de dicha transición. Los factores de transcripción ZEB1 y SNAIL son los principales inhibidores de la transcripción de cadherina-E a nivel del gen *CDH1* y, por consiguiente, de su disminución. SNAIL, también promueve la expresión de los genes mesenquimales en respuesta a TGF β , tanto en células epiteliales como en los fibroblastos que hay en el estroma tumoral⁽³³⁾. Además, mutaciones en el gen de APC, conllevan a un aumento de la señalización de la vía Wnt, que se encuentra sobre-estimulada en este tipo de cáncer.

En referencia a los posibles marcadores tumorales, la evaluación de *sE-cad* en plasma es significativo en aquellos casos de CCR de estadio avanzado III o IV⁽¹⁴⁾ y la presencia de *CAFs* positivos se relaciona con la progresión metastásica⁽³⁰⁾. En este tipo de cáncer, el microRNA *miR21*, se ha visto sobre-expresado y se le ha relacionado como factor de riesgo independiente predictivo de recurrencia tumoral. Además, se ha intentado asociar a la expresión disminuida de cadherina-E y aumentada de *MTA1* (proteína 1 asociada a metástasis). Esta última regula negativamente a cadherina-E y ambas se consideran potenciales biomarcadores para el pronóstico de estadios III y IV del carcinoma colorrectal⁽³⁴⁾. Estudios inmunohistoquímicos, han determinado que la expresión de cadherina-E no está relacionada con las características clínico-patológicas del paciente, pero su pérdida de expresión si se correlaciona con un menor periodo de supervivencia, siendo menor tiempo en aquellos pacientes que dieron negativo para la expresión de cadherina-E⁽³⁵⁾.

CONCLUSIONES

La cadherina-E es fundamental para el mantenimiento de la arquitectura epitelial, polaridad de la célula y como supresora de tumores. Las mutaciones genéticas y modificaciones genéticas, siendo la hipermetilación del promotor la más importante, acaban silenciando al gen *CDH1*, que la codifica. Tras su inactivación, se obtienen proteínas truncadas y defectuosas de cadherina-E, con sitios de unión anormales, que acaban siendo degradadas y que favorecen el desarrollo de la tumoración. La baja expresión de cadherina-E suele aparecer en las etapas más tempranas del tránsito epitelio-mesénquima (EMT) que se caracteriza por un cambio fenotípico que cambia la polaridad, evade la apoptosis y favorece la migración e invasión celular. Esta pérdida de cadherina-E, se asocia a procesos neoplásicos ya que deja de ejercer su acción de supresora de tumores y aparece una aberrante activación de las vías de señalización de las que formaba parte. Su baja presencia a nivel tisular en cáncer gástrico, de mama y colorrectal es estadísticamente significativa en relación a un peor pronóstico o baja supervivencia para aquellos pacientes que prácticamente no la expresan. Por ello, la cadherina-E se utiliza como biomarcador potencial para el diagnóstico, pronóstico y recurrencia de estos tumores. Esto es debido a la falta de adhesión que hay en el tejido, dejando plena libertad a las células tumorales para que invadan otros tejidos.

Para concluir, una frase: la pérdida de cadherina-E es pieza clave en la transformación neoplásica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore y Darnell. *Biología celular y molecular*. 4ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. Capítulo 21; 968-976.
2. Zuñiga LF, Bernal SI, Navia CA y Saavedra JS. Adhesión celular: el ensamblaje de la vía al cáncer. *Morfología*. 2014 Vol 6; 2 (10): 3-13.
3. Günter J y Pedernera E. E-cadherina: pieza clave en la transformación neoplásica. *Rev Eviden Invest Clin*. 2011; 4 (1): 15-20.
4. Genetics Home Reference [sede Web]. Bethesda, USA; 2017 [revisado en agosto de 2016; acceso 20 de enero de 2017]. CDH1 gene (6). Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/>.
5. Castaño Cardoso J. Regulación de la estructura-función de la β -catenina y p120-catenina: dos proteínas asociadas a las uniones adherentes [Tesis doctoral]. Barcelona: Unidad de biofísica, Departamento de Bioquímica y Biología molecular, Universidad Autónoma de Barcelona; 2005.
6. Janes Nelson W. Regulación of cell-cell adhesion by the cadherin-catenin complex. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36 (Pt2): 149-155.
7. Serrano SJ, Maziveyi M y Alahari SK. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Molecular Cancer*. 2016; 15:18; pp 14.
8. Alkebsi L, Handa H, Yokohama A, Saitoh T, Tsukamoto N y Murakami H. Chromosome 16q genes *CDH1*, *CDH13* and *ADAMTS18* are correlated and frequently methylated in human lymphoma. *Oncology letters*. 2016. 12: 3523 – 3530.
9. Bases moleculares del cancer. Guatemala: estudiantes de medicina de la Universidad San Carlos de Guatemala; 2014 [acceso 2 de diciembre 2016]. Vía de la APC/ β -catenina. Disponible en: <http://basessobreelcancer.weebly.com>.
10. Lorenzano PL, Cardama GA, Comin MJ, Alonso DF y Gomez DE. Rho GTPasas como blancos terapéuticos relevantes en cancer y otras enfermedades humanas. *Medicina (Buenos Aires)*. 2010; 70: 555-564.
11. Soto Cruz I. Proteínas cinasas de la familia Src en el desarrollo del cáncer. *Vertientes, Revista especializada en Ciencias de la Salud*. 2008 ;11 (1-2): 3-9.
12. Parsons SJ y Parsons JT. Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene*. 23: 7906-7909.
13. Wensheng L, Kovacevic Z, Peng Z, Jin R, Wang P, Yue F et al. The molecular effect of metastasis suppressors on Src signaling and tumorigenesis: new therapeutic targets. *Oncotarget*. 2015 Vol 6; 34: 35522-35541.
14. Repetto O, De Paoli P, De Re V, Canzonieri V y Cannizzaro R. Levels of Soluble E-cadherin in Breast, Gastric and Colorectal Cancers. *BioMed Research International*. 2014; Article ID 408047: pp 7.
15. Centro de prensa [sede Web]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; febrero 2015 [acceso 13 de enero de 2017]. Nota descriptiva n° 297. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/es/>.
16. Liu X y Chu KM. E-Cadherin and Gastric Cancer: Cause, Consequence, and Applications. *BioMed Research International*. 2014; ID 637308: pp 9.
17. Zeng W, Zhu J, Shan L, Han Z, Aerxiding P, Quhai A, Zeng F, Wang Z y Li H. The clinicopathological significance of CDH1 in gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. *Drug design, Development and therapy*. 2015; Vol 9: 2149-2157.
18. Mahu C, Purcarea AP, Gheorghe CM, Purcarea MR, Dr. Gerota D y Dr. Davila C. Molecular events in gastric carcinogenesis. *Journal of Medicine and Life*. 2014; Vol. 7 (3): 375-378.
19. Zhao Y, Feng F y Zhou YN. Stem cells in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21 (1): 112-123.

20. Li T, Chen J, Liu QL, Huo ZH y Wang ZW. Meta-analysis: E-cadherin immunoeexpression as a potencial prognosis biomarker related to gastric cancer metastasis in Asian patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18: 2696-2703.
21. Yan Y, Zhang J, Li J, Liu X, Wang J, Qu H, Wang J-S y Duan X. High tumor-associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2016; 9: 3975-3983.
22. Rossetti C, Da Costa Aguiar B, De Oliveira Delgado P, Ajaime Azzalis L, et al. Adhesion molecules in breast carcinoma: a challenge to the pathologist. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61 (1): 81-85.
23. Huang R, Ding P y Yang F. Clinicopathological significance and potential drug target of CDH1 in breast cancer: a meta-analysis and literature review. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015; 9: 5277-5285.
24. Shamir ER y Ewald AJ. Adhesion in Mammary Development: Novel Roles for E-cadherin in individual and collective cell migration. *Curr Top Dev Biol*, 2015; 112: 353-382.
25. Dossus L y Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Research* 2015; 17:37: pp 8.
26. McCart Reed AE, Kutasovic JR, Lakhani SR y Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and ómic. *Breast Cancer Research*. 2015; 17:12: pp 11. DOI 10.1186/s13058-015-0580-5.
27. Logan GJ, Dabbs DJ, Lucas PC, Jankowitz RC, Brown DD et al. Molecular drivers of lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Research*. 2015; 17:76: pp10. DOI 10.1186/s13058-015-0580-5.
28. Yu Z, Sun M, Jin F, Xiao Q et al. Combined expression of ezrin and E-cadherin is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in breast cancer. *Oncology Reports*. 2015; 34: 165-174.
29. Li P, Sun T, Yuan Q, Pan G, Zhang J y Sun D. The expressions of NEDD9 and E-cadherin correlate with metastasis and poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. *OncoTargets and Therapy*. 2016; 9: 5751-5759.
30. Lee SJ, Yang CS, Kim DD, Kang YN, Kwak SG et al. Microenvironmental interactions and expression of molecular markers associated with epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (11): 14270-14282.
31. Basu S, Haase G y Ben-Ze'ev A. Wnt signaling in cancer stem cells and colon cancer metastasis. *F1000 Faculty Rev*. 2016; 5:699: pp 10.
32. Gurzu S, Silveanu C, Fetyko A, Butiurca V, Kovacs Z y Jung I. Systematic review of the old and new concepts in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; Vol 22: 6764-6775.
33. Battle R, Alba-Castellón L, Loubat-Casanovas J, Armenteros E et al. Snail1 controls TGF- β responsiveness and differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Oncogene*. 2013; 32(28): 3381-3389.
34. Kyung Kang W, Known Lee J, Taek Oh S, Hak Lee S y Known Jung C. Stromal expression of miR-21 in T3-4a colorectal cancer is an independent predictor of early tumor. *BMC Gastroenterology*. 2015; 15:2: pp10.
35. Wang R, Ma X, Li Y, He Y et al. The characteristics and prognostic effect of E-cadherin expression in colorectal signet ring cell carcinoma. *Plos One*. 2016; 11(8): pp 10. DOI 10.1371.