

ARTÍCULO**Adhesión celular: el ensamblaje de la vía al cáncer**

Luisa Fernanda Zúñiga Cerón¹, Sofía Isabel Freyre Bernal MSc², Carlos Alberto Navia Amézquita MV³, Jhan Sebastian Saavedra Torres⁴

¹ Estudiante Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca: luisazc_1009@hotmail.com, ²Docente, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca: sifreyre@gmail.com ³Docente, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca: canavia@unicauca.edu.co ⁴Estudiante Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca: hipocratesjst@hotmail.com

ADHESION CELULAR: EL ENSAMBLAJE DE LA VIA AL CANCER

RESUMEN

Las Moléculas de Adhesión Celular (CAM), permiten mantener la morfología celular, la organización y la disposición normal de los epitelios; tanto en su región lateral como en su apical.

Entre las CAM se reconocen a las siguientes: selectinas, súper familia de las inmunoglobulinas, cadherinas e integrinas. Las células cancerosas se diferencian de las células normales en el cambio de su conducta celular, organización y la distribución de las CAM; por lo tanto moléculas de adhesión como la E-cadherina disminuyen su expresión a epitelial en los carcinomas como el de colón, lo cual favorece ciertos efectos biológicos como la migración y la invasión celular. Además, algunas proteínas intracelulares como Src y β -catenina se sobre expresan por la ausencia de proteínas de adhesión, lo cual genera efectos como la proliferación desmedida, la invasión y las futuras metástasis. En consecuencia, el conocimiento de la biología y de la función de las proteínas de adhesión determina, en gran parte, el comportamiento patológico de las células tumorales.

Palabras clave: moléculas de adhesión celular (CAM), E-cadherina, integrinas, Src, cáncer, MMPs, metástasis.

SUMMARY

An adhesion Molecules (CAM) allow to maintain the morphology of cellular organization and the normal disposition of the epithelium, both its lateral region and apical. Between the (CAM) it is recognized by the Selectins, the super family of immunoglobulins, catherin, integrins, the Cancer cells differ from normal cells in the chance of cell behavior, organization and distribution of the (CAM); therefore adhesion Molecules such as E-

catherin decrease its expression level of epithelial carcinomas such as the colon, favoring biological-cell invasion and migration effects. Also as (Src) and B-Catenin intracellular proteins are about to express for the lack of adhesion proteins, it causes effects such as excessive proliferation invasion and metastasis in the future, consequently knowledge of the biology and function of adhesion, and how proteins determine the behavior of pathological tumor cells.

Keywords: cell adhesion molecules (CAM), E-catherin, integrins, Src, cancer, MMPs, metastasis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad antigua; existen pruebas de tumores óseos que se han encontrado en restos prehistóricos, además, la enfermedad se menciona en antiguos escritos de la india, Egipto, babilonia y Grecia. Se reconoce a Hipócrates por haber diferenciado los crecimientos benignos de los malignos, él logró introducir el término carcino del cual se deriva el termino actual carcinoma.(1)

A través de la historia evolutiva desde los metazoarios hasta el ser humano, la unión entre las células depende de estructuras de conexión. (2) Para el caso de las células eucarióticas la composición molecular de las estructuras proteicas y lipídicas que hacen parte de la formación de la membrana celular lateral es muy diferente de la composición de aquéllas que forman la membrana celular apical. Es de anotar que la membrana celular lateral en algunos epitelios genera la formación de pliegues, prolongaciones, invaginaciones y evaginaciones que crean márgenes inter digitados y entre mezclados con células cercanas. (3) La región lateral de las células epiteliales está en estrecho contacto con las regiones laterales de las células opuestas vecinas; esta región se caracteriza por la presencia

de proteínas conocidas como moléculas de adhesión celular (CAM) las cuales cumplen funciones especializadas como las de unión celular. (3) Entre las moléculas de adhesión celular están las integrinas, las selectinas y las cadherinas que a su vez participan en fenómenos de inflamación, de patogénesis del cáncer y de metástasis. (4) (5)

De las moléculas de adhesión, se ha encontrado que la integrina $\beta 1$ es una glicoproteína receptora presente en la superficie celular involucrada en la adhesión tanto a componentes de la matriz extra-celular (MEC) como a la interacción célula-célula. (6)

En el contexto de la adhesión celular un grupo de glicoproteínas como las integrinas se encuentran en altas concentraciones en la superficie celular,(7) (8) lo cual es significativo para el control de funciones como: supervivencia, inducción genética, proliferación celular, motilidad celular, morfogénesis, metástasis cancerosa (9) (10) (11) y movimientos de las células. (9) (12)

Por su parte en los eventos inflamatorios, entendiéndose éste como un proceso de protección celular ante diferentes agentes infecciosos, (13) las integrinas cumplen funciones como receptores de adhesión en

los leucocitos (α 4-integrina) los cuales se fijan a sus respectivos ligandos VCAM - 1 (molécula de adhesión celular vascular -1) y MAdCAM- 1 (molécula de citoadhesión adhesina mucosa - 1), (14) que se expresan en las células endoteliales. En el caso de los neutrófilos (integrinas CD11, CD18, β 2-integrina), (15) facilitan la señalización y migración celular en el tejido inflamatorio. (14) (13) Así mismo las selectinas (receptores de adhesión de estructuras estables con dominios de lectina) cumplen la función de ser los primeros mediadores en la interacción entre los leucocitos y plaquetas al endotelio vascular, (16) (17) (1) (13)

Las cadherinas son glicoproteínas transmembrana de adhesión homófila célula-célula calcio-dependientes con vital importancia para el desarrollo embrionario. Estas moléculas se distribuyen en diferentes patrones espacio-temporales del tejido; lo cual busca mantener la regularidad del epitelio a pesar de los fenómenos inflamatorios. (18)

En el desarrollo de las células madre o troncales, las integrinas y las moléculas de adhesión celular son las encargadas de mantenerlas en posición, por tanto la pérdida o la alteración funcional de las integrinas generan diferenciación celular o el inicio de un proceso de apoptosis, así mismo la activación de receptores de factores de crecimiento. (19)

La familia de las Conexinas (Cx), que entra a formar parte de los conexones, puede cruzar el espacio extracelular entre células contiguas y hacen parte del

desarrollo de enfermedades cardiovasculares, al igual que las adhesinas. Se considera que las moléculas de adhesión celular son receptores de membrana que entran a participar en múltiples funciones del tráfico celular, interacciones célula a célula, célula a matriz extracelular. (4) (3) Algunas proteínas como la conexina-43 es responsable de activar las uniones de la case de los NEXOS (GAP), que son estructuras de comunicación intercelular. (20) (21).

Las neoplasias como el Rabdomiosarcoma, el Neuroblastoma, los Tumores cerebrales, las Leucemias, el mieloma múltiple, (22) (13) (1) y cáncer de la glándula mamaria se han asociado a moléculas de adhesión celular (23).

BIOQUIMICA Y ADHESIÓN CELULAR

El ensamblaje de los tejidos orgánicos y su organización, están determinadas por interacciones moleculares a nivel celular, esto no puede ser posible sin la expresión de estructuras llamadas **moléculas adhesivas**. Las células que conforman un tejido pueden unirse directamente entre sí (Adhesión entre célula - célula), esto es debido a proteínas integrales de membrana denominadas moléculas de adhesión celular (CAM) que forman uniones celulares especializadas. (24) *véase la figura 1.*

Otro sistema de adhesión es entre célula y matriz extracelular, (Unión célula- matriz extracelular) esta unión se da a través de receptores de adhesión de la membrana celular con los componentes de la matriz extracelular (Red compleja de polisacáridos y proteínas). (24) (27)

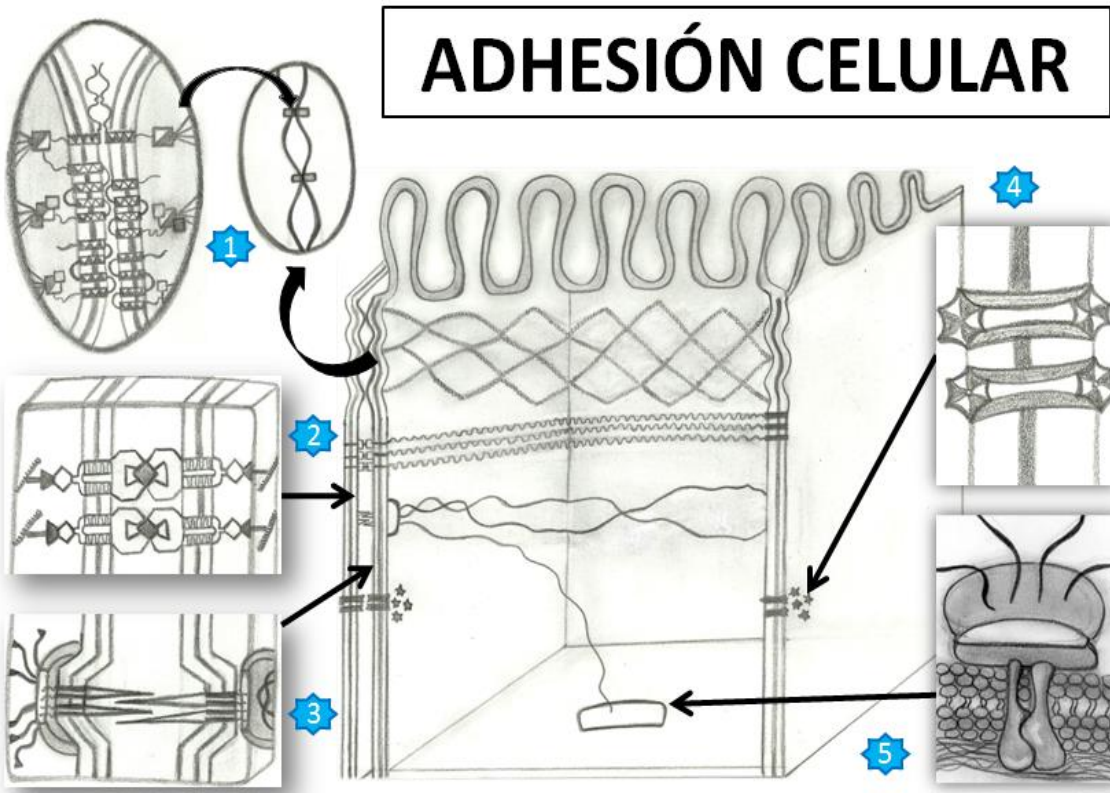


Figura No. 1. 1) unión estrecha o zonula occludens, está constituida por tres proteínas ocludina, claudina y molécula adhesiva de la unión (JAM). La ocludina y la claudina poseen cuatro dominios transmembrana y dos asas extracelulares, y la JAM cuenta con un solo dominio transmembrana y dos asas en su región extracelular de tipo inmunoglobulínico. Además se observa que una de las proteínas asociadas interacciona con el citoesqueleto celular al unirse a filamentos de actina. 2) Unión adherente, presenta los filamentos de actina de células adyacentes, vinculados con el complejo E-cadherina- β -catenina a través de α -actinina y vinculina. Este complejo esta mediado por el ion calcio, e interacciona con moléculas idénticas incluidas en la membrana plasmática de la célula vecina. 3) Desmosoma, se constituye por cadherinas desmosómicas (desmogleína y desmocolina) las cuales se asocian con los filamentos intermedios mediante su unión a la placoglobina y placofilina (proteínas citoplasmáticas) a través de sus colas citosólicas, que finalmente se unen a la desmoplaquina (proteína de adhesión celular). 4) Unión comunicante, está constituida por un ensamblaje de seis conexinas que forman canales abiertos a través de las membranas plasmáticas de las células contiguas. Por tanto, el canal completo está compuesto por 12 subunidades que adoptan una distribución circular para formar un canal cilíndrico a través de la membrana. 5) Hemidesmosoma, contiene una placa densa en la superficie interna de la membrana plasmática con filamentos gruesos que están formados por la proteína queratina (filamentos intermedios) que salen hacia el citoplasma; estos ejercen una función de soporte, además se unen con la matriz extracelular mediante integrinas que cruzan toda la membrana, incluida la $\alpha 6\beta 4$. [1-2-4 (3), 3-4 (25), 5 (26)]

Las moléculas de adhesión celular se unen entre sí pero también incluyen proteínas intracelulares; un gran número de CAM pertenecen a una de las cuatro

familias principales: a) Selectinas, b) Súper familia de las inmunoglobulinas, c) Cadherinas y e) Integrinas. (25) (24) véase la figura 2. Las CAM son mosaicos de

múltiples dominios distintos muchos de los cuales pueden encontrarse en más de una clase de CAM, algunos de estos dominios le confieren la especificidad de unión que caracterizan a una proteína en

particular. Otras proteínas de membrana cuyas estructuras no pertenecen a ninguna de las CAM también pueden entrar a ser partícipes en los fenómenos de adhesión celular. (24)

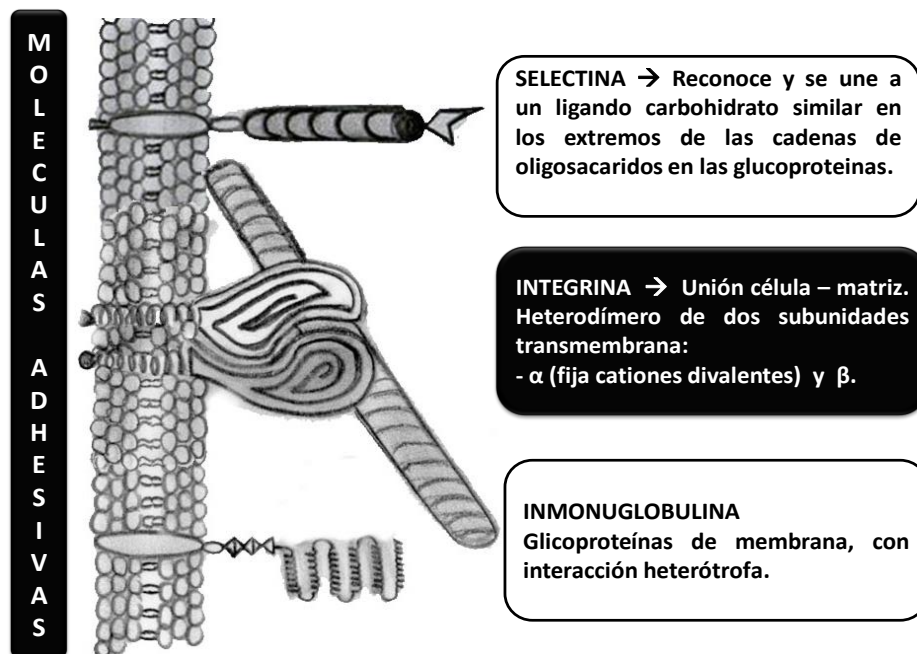


Figura No. 2. Representación gráfica de tres de las cuatro moléculas adhesivas; selectina (26), integrina(25), inmunoglobulina(26) y cadherina (ver figura 1).

Las selectinas tienen un dominio de lectina de tipo C - en la membrana distal, seguido de un factor de crecimiento epidérmico (EGF), en una serie de repeticiones con un dominio transmembrana y una cola citoplasmática corta. Se unen a las células del sistema inmune en los sitios de lesión en la respuesta inflamatoria. Las selectinas poseen tres subgrupos: L (se expresa en la mayoría de los leucocitos), P (se redistribuye rápidamente a partir de las membranas de los gránulos secretores de las superficies de las plaquetas activadas

y las células endoteliales) y E (se expresa en células endoteliales activadas por citoquinas). (17) (28)

Las selectinas del grupo L, P y E se logran unir de forma específica a los carbohidratos de los vasos de los nódulos linfáticos, endotelio o plaquetas activadas. Inicialmente se pensó que la L-selectina era participe en la respuesta inmune, pero luego se observó que el embrión también la produce cuando esta para implantarse en el útero materno. (28)

Las moléculas de la familia de las inmunoglobulinas son glicoproteínas de

membrana, las más conocidas son: Las moléculas de adhesión intercelular (I-CAM); poseen tres tipos de receptores I-CAM 1, I-CAM 2 e I-CAM 3 presentes en muchos tipos celulares; en células endoteliales, a los que se unen a las células sanguíneas que presentan receptores de tipo selectina o integrina (con cadena $\beta 2$) para atravesar el endotelio, la interacción es, por tanto heterótrofa. Las moléculas de adhesión de las células vasculares (V-CAM) se encuentran en células endoteliales pero también en macrófagos y en muchas células relacionadas con el sistema inmunitario y su receptor es la integrina VLA- 4.(4)(29)

Moléculas de adhesión de las células nerviosas (N-CAM) existen al menos 20 formas diferentes y se unen por interacción homófila. Se encuentran en neuronas durante la organización del sistema nervioso central. Las células de la cresta neural poseen moléculas de N-CAM, que desaparecen durante su emigración y reaparecen en las células del sistema nervioso: la molécula de adhesión neuroglial (Ng-CAM), la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y la contactina. (4) (29)

Las principales CAM en las uniones adhesivas y en los desmosomas (Macula adherens) pertenecen a las familiares de las cadherinas. (3) Las cadherinas son las moléculas clave en la adhesión intercelular y en la señalización celular y cumplen un papel crítico en la diferenciación de los tejidos orgánicos. Las cadherinas conocidas como clásicas son de tres tipos: E, P y M; (3) las láminas de células epiteliales como las que revisten el intestino delgado y los túbulos

renales, contienen abundantes cadherinas tipo E en las superficies laterales del enterocito. La adhesividad característica de las cadherinas depende de la presencia del ion calcio del líquido extracelular (LEC), las cadherinas contienen un único dominio transmembrana, un dominio citosólico C-terminal relativamente corto y 5 dominios cadherina extracelulares, que son necesarios para la unión del calcio y para la adhesión mediada por cadherina entre célula y célula; Las regiones de unión al calcio, confieren rigidez a los oligómeros de la cadherina, de esta forma se generan complejos intercelulares para generar adhesiones entre célula y luego contactos laterales, dando como resultado un **cierre en corredera** de cadherinas. (24)

El grupo de las integrinas son proteínas integrales de tipo heterodiméricas; constituidas por dos sub unidades denominadas α (tiene 18 sub unidades) encargada de fijar cationes divalentes y β (tiene 8 sub unidades) respecto a esto pueden dar 24 integrinas distintas(25)cuya función es ser receptor de adhesión entre célula y matriz. En los epitelios la integrina conocida $\alpha 6 \beta 4$ se encuentra de forma principal en los hemidesmosomas y su principal papel es la unión entre célula y matriz.(24)(28)

Algunas células sanguíneas como el neutrófilo expresan integrinas, el neutrófilo es una célula básicamente móvil y son las primeras en llegar a un sitio de lesión histiaca; las selectinas que son un tipo de moléculas de adhesión celular en la superficie del neutrófilo interacciona en la superficie de las células del endotelio. (3) (24) (30) (31)

La proteína Src es una tirosina quinasa, esta participa en la regulación de la integridad de uniones adherentes y modula complejos de E-cadherina - β -catenina necesarios para estas conexiones célula-célula. Partiendo de la capacidad para controlar estas uniones adhesivas, cumplen un papel significativo como regulador de la migración celular, invasión y metástasis. (32)

ADHESIÓN CELULAR Y PATOGÉNESIS

Varios estudios reconocen que el cáncer adquiere su desarrollo en un grupo de células tumorales que deben entrar en una fase de proliferación para que se dispersen e invadan otros tejidos. (33) Las células cancerosas tienen la capacidad de reestructurar varias vías completas de señalización metabólica, con el aumento de la supervivencia, actividad migratoria y su capacidad invasiva, lo cual requiere algunos factores de crecimiento, moléculas de adhesión que juegan un rol importante en la angiogénesis y metástasis tumoral, (33) y la interacción entre célula y matriz extracelular. (34) (33) Las células epiteliales normales, en comparación con las células cancerosas, muestran adhesividad célula-célula disminuida, por lo tanto escapan del tumor primario (35) para difundir y formar tumores secundarios en lugares anatómicamente distantes con la acción de proteínas que degradan la matriz extracelular, este proceso se denomina metástasis; (36) (37) (**véase la figura 3**) como resultado de una cascada molecular compleja que comprende una serie de pasos que están conectados con

interacciones adhesivas, procesos invasivos y estímulos quimiotácticos.

Es de anotar que una condición necesaria para el crecimiento de los cánceres y la producción de metástasis es el fenómeno de angiogénesis cuyo objetivo final es el desarrollo de nuevos vasos que nutren al tejido tumoral. (38) (39). Entendiéndose ésta como un proceso de diseminación de células cancerosas desde un lugar de origen hasta un tejido que se encuentra distante; los pasos necesarios para que ocurra la metástasis requieren la dirección de alteraciones genéticas o epigenéticas. Los pasos en la metástasis son :

- a) invasión local de la MEC.
- b) Intravasación hacia la luz de los vasos sanguíneos.
- c) supervivencia en el tejido sanguíneo.
- d) llegada de células cancerosas a un órgano distante.
- e) extravasación hacia el parénquima del tejido y supervivencia en este micro ambiente.
- f) reinicio de proliferación de células cancerosas. (40) (41)

Referente a las neoplasias malignas se tiene como característica una amplia variedad en la diferenciación celular, que va desde células muy diferenciadas a otras completamente indiferenciadas. De hecho la presencia de mitosis no indica necesariamente la malignidad de un tumor, es de gran importancia observar la presencia de figuras mitóticas atípicas anormales y la pérdida de polaridad de las células con marcada alteración de anaplasia (Falta de diferenciación celular). La célula cancerosa no se puede definir solamente desde el punto de vista de la proliferación celular, (42) hay que resaltar

la existencia de otras variables que permiten la expresión del tejido canceroso como metaloproteinasas (MMP) de tipo: gelatinasas A y B, estromelinas-1 y 3 y colagenasas-1 y 3 que parecen tener mayor actividad en la progresión tumoral. No obstante las MT1-MMP, MMP-2, MMP13 y MMP-8 cumplen una función específica al

permitir la metástasis, degradando la matriz extracelular; (43) (44) (45) sin dejar de un lado las características de un micro ambiente tumoral propio de cada individuo; un exceso de factores estimulantes o un defecto de los inhibidores que controlan el crecimiento tumoral. (46) (47) (véase la tabla 1)

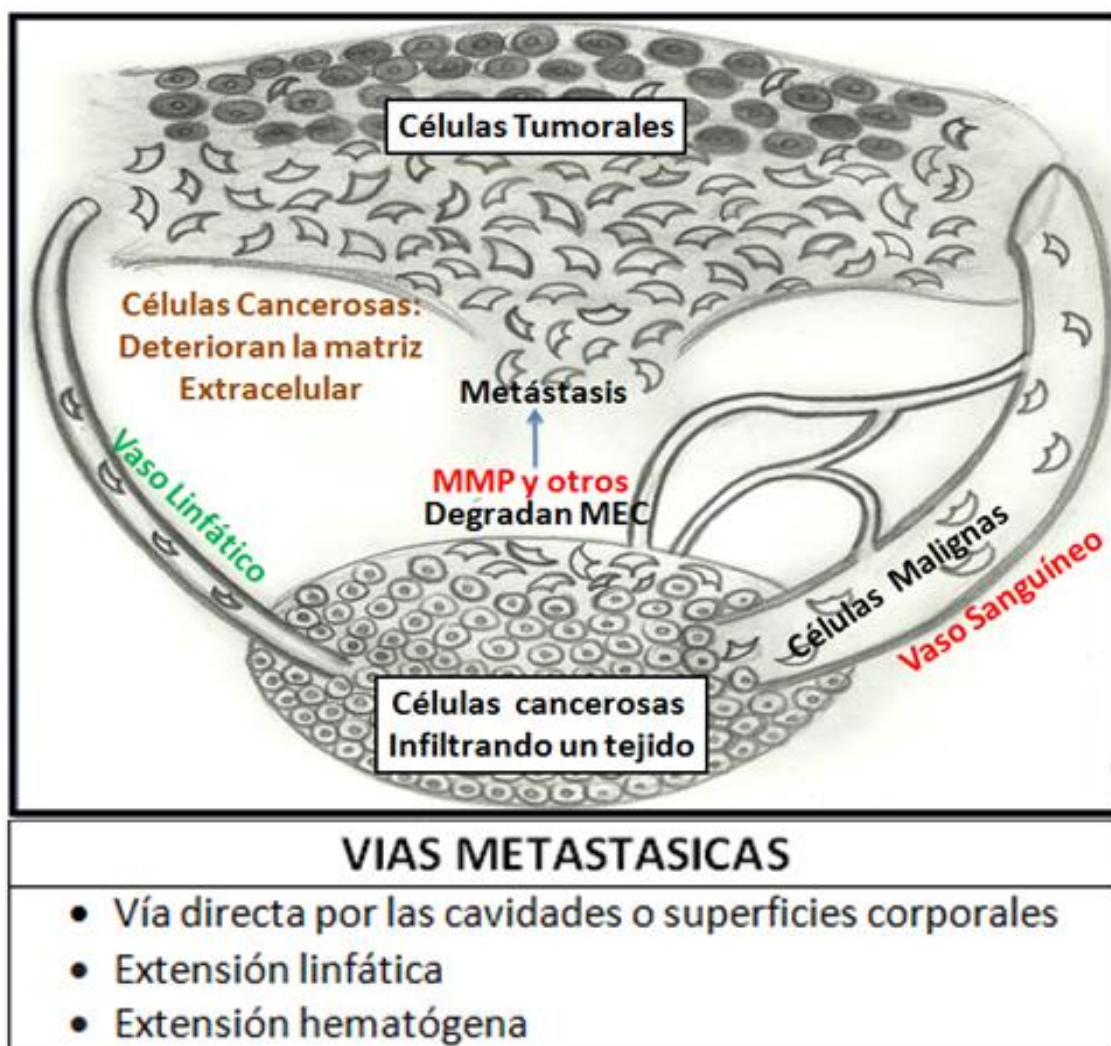


Figura No. 3. Procesos celulares que presentan acciones de degradación por las MMP en la matriz extracelular para poder permitir a través de vías alternativas el desarrollo de la proliferación, migración celular y metástasis cancerosa. (13)(1)(41)

LA CARCINOGENESIS	
PROCESOS DE INVASIÓN DE LAS CÉLULAS MALIGNA	
1. Cambios que alteran la adhesión celular	4. Sobre expresión de genes que permiten la proliferación celular
2. Disminución de la expresión de las moléculas de adhesión	5. Degradación proteolítica de la matriz extracelular
3. Evasión de las vías apoptóticas	6. Metástasis
MUTACIÓN	
Las células sufren expansión clonal por agentes promotores tumorales.	

Tabla No. 1. Presenta los procesos de invasión y la mutación que sufre una célula maligna que conlleva a la degradación de la matriz y su respectiva metástasis.

La unión Cadherina / catenina tienen una alteración en la expresión del tumor primario, lo que conlleva a la pérdida de la adhesión célula- célula. (35) (48) La E-cadherina impide el desarrollo del cáncer en las células epiteliales y su ausencia contribuye al desarrollo del cáncer. (25) (35) (49) (50)

En estudios realizados en pacientes con carcinoma de mama, cáncer colon rectal y de próstata se encontró que las moléculas de adhesión como E-selectina, VCAM-1, ICAM-1 estaban significativamente elevadas, (51) (52) (53). Recientemente, varios investigadores han reportado que la expresión del complejo de adhesión de cadherina está asociado con diferenciación, incremento de la invasividad, metástasis y baja supervivencia.(49)

Como resultado de una glicosilación anormal en la transformación maligna, se

presentan interacciones de las células cancerosas con selectinas, por tanto es posible que haya una mayor presencia de hidratos de carbono (Sialil-Lewis X y Sialil-Lewis A) como ligandos de selectina a la superficie de las células tumorales en diversos tipos de cáncer; dependiendo de su grado de expresión se asocia frecuentemente como facilitadora de metástasis, y mal pronóstico, y progresión del cáncer. (54)

Las variaciones en la señalización de la integrina contribuye con la progresión de ciertas enfermedades como el cáncer. (55); El crecimiento independiente y la fijación de las células tumorales se presenta como consecuencia de un desacoplamiento del complejo integrina-sustrato. Se resalta el papel de la integrina $\alpha 5 \beta 1$ que participa en la regulación proliferativa de las

células tumorales, y la integrina $\alpha\beta 3$ que hace parte el proceso de la angiogénesis; esta integrina es expresada en reposo o en los vasos sanguíneos, se encuentra regulada por incremento en las células vasculares dentro de los tumores y en respuesta a factores de crecimiento in vitro e in vivo. (55) (35) (56) (57).

Es importante reconocer que el primer oncogén descrito es la proteína SRC que se localiza en el cromosoma 20 (20q12) entendiéndose como el más estudiado en el área del cáncer; entre los variados papeles que desempeña la proteína SRC (la familia de quinasas SRC) (58) se relaciona y vincula la adhesión celular, movimiento el celular, la invasión de células cancerosas y las acciones que estimulan la vascularización del tumor; no obstante en la actualidad el gen SRC tiene acciones investigativas con el objetivo de encontrar inhibidores que puedan ser aplicados a los tumores como el melanoma y el cáncer de la próstata, entre otros. (59) (60)

En cuanto a la proteína Src. se presenta un aumento de su actividad y expresión en los cánceres epiteliales, ésta es activada por la desfosforilación de la tirosina - 527 por una tirosina fosfatasa, por delección, por la mutación de la tirosina - 527, por el desplazamiento de los dominios SH3 y SH2 mediada por interacciones intramoleculares a través de ligandos con mayor afinidad, o por la fosforilación de la tirosina - 416. (61)

Existe una frecuente elevación de esta proteína en los adenocarcinomas (cánceres del colon) se observa actividad de la quinasa sobre la mucosa normal; en los carcinomas de mama se presenta en las células interacciones entre Src y EGFR,

en los cánceres de páncreas y en líneas celulares derivadas de éstos, así como en el ovario, esófago, pulmón, la cabeza, el cuello y en los cánceres gástricos. (61) (62)

PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Se necesita investigación en las siguientes áreas:

El fenómeno metastásico involucra la participación de glicoproteínas y moléculas de adhesión para el transporte y la direccionalidad celular, es por eso que debe realizarse en la medicina moderna más aportes de investigación enfocados en tópicos como la ausencia o sobreexpresión de glicoproteínas y carbohidratos en las superficies celulares, que potencializan el proceso metastásico, como resultado de una cascada molecular compleja que comprende una serie de pasos que están conectados con interacciones adhesivas, procesos invasivos y estímulos quimiotácticos a partir de un tumor primario, todo esto con el fin de crear nuevos blancos farmacológicos que contribuyan a la prevención y recuperación de ciertos procesos neoplásicos.

Una de las razones de la pérdida de la unión célula-célula se le atribuye a la ausencia de la E-cadherina que permite que se irrumpa y genere metástasis de células cancerosas, por lo tanto uno de las una de las alternativas de investigación abarca la cuantificación del grado de invasión por parte de los individuos con cáncer de mama que poseen la glucoproteína frente o los no la poseen.

CONCLUSIONES

- Es importante tener presente que el gen SRC tiene acciones en el campo de la investigación con el objetivo principal de encontrar inhibidores que puedan ser utilizados en los tumores como el melanoma y el cáncer de próstata entre otras.
- La adhesión celular desempeña un papel fundamental en la arquitectura y en los procesos biológicos, con patrones de equilibrio en los tejidos y órganos del ser vivo.
- Existe una relación entre las células epiteliales normales y las células cancerosas que muestran propiedades de adhesión célula-

célula disminuida, por consiguiente las células del tumor primario escapan.

- Las cadherinas son moléculas clave en la adhesión intercelular y en la señalización celular y juegan un papel crucial en la diferenciación de los tejidos orgánicos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. Jairo Alfonso Vásquez López del departamento de morfología de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad del Cauca y a la Sra. María Cristina Ocampo Martínez, por su apoyo incondicional para la realización del presente trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Emanuel Rubin., Fred Gorstein., Raphael Rubin., Roland Schwarting. DS. Patología Estructural. Fundamentos Clínico patológicos en medicina. Cuarta Edi. Aravaca (Madrid): Elsevier Saunders; 2006.
2. Richard O. Hynes. Cell adhesion: old and new questions. Trends in cell biology [Internet]. 1999 Dec;9(12):M33–M37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611678>
3. Ross, Michel, H., Pawlina W. Histología - Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. Sexta Edic. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 992.
4. Ariel Jaitovich. GJE. Estructura y función de las moléculas de adhesión Mecanismos físicos y químicos de la disfunción y activación del endotelio. MEDICINA (Buenos Aires). 2004;64(0025-7680):455–62.
5. Xiao-Lan Wei., Jing Zhang. NZ. Acoustic sensing of the initial adhesion of chemokine-stimulated cancer cells. Colloids and surfaces B: Biointerfaces [Internet]. Elsevier B.V.; 2013 Jul 12 [cited 2013 Oct 19];111:688–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911626>

6. Ricardo Cornejo U. Drástica disminución de beta 1 integrina caracteriza la transformación celular del epitelio mamario. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006;71(3):165-9.
7. M. J. Humphries. Integrin structure. *Biochemical Society transactions* [Internet]. 2000 Jan;28(4):311-39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078733>
8. Richard O. Hynes. Integrins : Bidirectional , Allosteric Signaling Machines. *Cell.* 2002;110(1):673-87.
9. Michael Z. Gilcrease. Integrin signaling in epithelial cells. *Cancer letters* [Internet]. 2007 Mar 8 [cited 2013 Oct 19];247(1):1-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16725254>
10. Jordan A. Kreidberg. Functions of $\alpha 3\beta 1$ integrin. *Current opinion in cell biology* [Internet]. 2000 [cited 2013 Oct 20];12:548-53. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955067400001307>
11. Nina S. German. GLJ. Eicosapentaenoic acid and epidermal growth factor modulation of human breast cancer cell adhesion. *Cancer letters.* 1997;118:95-100.
12. Martin E. Hemler. Integrin associated proteins. *Current opinion in cell biology* [Internet]. 1998 Oct;10(5):578-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9818167>
13. Vinay Kumar., Abul Abbas., Nelson Fausto. *JCA. Patología Estructural y Funcional* Robind y Cotran. Octava. Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2010. p. 117;120-669.
14. Christiane Kummer. MHG. New approaches to blockade of alpha4-integrins, proven therapeutic targets in chronic inflammation. *Biochemical pharmacology* [Internet]. 2006 Nov 30 [cited 2013 Oct 22];72(11):1460-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870156>
15. Veronika Patcha., Jane Wigren., Martin E. Winberg., Birgitta Rasmusson., Jianxun Li. ES. Differential inside-out activation of beta2-integrins by leukotriene B4 and fMLP in human neutrophils. *Experimental cell research* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2013 Oct 22];300(2):308-19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474996>
16. Heidemarie Rossiter., Ronen Alon. TSK. Selectins, T-cell rolling and inflammation. *Molecular medicine today* [Internet]. 1997 May;3(5):214-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9176884>

17. Rodger P. McEver. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Current opinion in cell biology* [Internet]. 2002 Oct;14(5):581–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231353>
18. S.J. George. CAB. Cadherin:catenin complex: a novel regulator of vascular smooth muscle cell behaviour. *Atherosclerosis* [Internet]. 2006 Sep [cited 2013 Oct 19];188(1):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16438974>
19. Juan Pablo Giraldo., José Ignacio Madero., Mabel Ávila., Claudia López., Magally Escobar., Arturo Aparicio. JAR. Las células madre. *Revista colombiana de obstetricia y ginecología*. 2003;54(2):87–96.
20. Carlos Vinícius Buarque de Gusmão. WDB. Como a célula óssea reconhece o estímulo mecânico? *Rev. Bras. Ortop* [Internet]. 2009 [cited 2013 Oct 19];44(19):299–305. Available from: <http://www.rbo.org.br/materia.asp?mt=1974&idIdioma=1>
21. T.Y. El Sayegh., A. Kapus. CAM. Beyond the epithelium: cadherin function in fibrous connective tissues. *FEBS letters* [Internet]. 2007 Jan 23 [cited 2013 Oct 19];581(2):167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17217950>
22. Markus Jensen. FB. Targeting the neural cell adhesion molecule in cancer. *Cancer letters* [Internet]. 2007 Dec 8 [cited 2013 Oct 19];258(1):9–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949897>
23. Carine Fernandes B., Marcelo José V., Ricardo Junqueira Del C., Liana Mesquita V. MMM. Estudio histológico , inmuno-histoquímico y de cultivo celular de mamas humana y canina normal y cancerosa. *Rev. MVZ Córdoba*. 2012;17(2):2964–73.
24. Harvey Lodish., Arnold Berk., Paul Matsudaira., Chris A. Kaiser., Monty Krieger., Matthew P. Scott., S. Lawrence Zipursky. JD. *BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR*. Quinta. Buenos Aires: MEDICA PANAMERICANA; 2006. p. 1 – 973.
25. Cooper, G. Housman R. *LA CELULA*. Quinta. “Madrid:” MARBAN; 2010. p. 2018.
26. Gerald C. Karp. *Biología celular y molecular conceptos y experimentos*. quinta edi. Mc Graw Hill; 2008. p. 839.
27. Eduardo Reyna-Villasmil., Carlos Briceño-Pérez. DT-C. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2009;69(2):97–110.

28. Jeremy M. Berg., John L. Tymoczko. LS. BIOQUIMICA. Sexta. REVERTE, editor. Barcelona, España; 2009. p. 1-1026.
29. Ricardo Paniagua., Manuel Nistal., Pilar Sesma., Manuel Alvarez U., Benito Fraile., Ramón Anadón. FJS. BIOLOGIA CELULAR. SEGUNDA. Hill MG, editor. Madrid; 2003. p. 1- 381.
30. Robert K. Murray., Peter A. Mayes., Daryl K. Granner. VWR. HARPER BIOQUIMICA ILUSTRADA. 16th ed. MODERNO M, editor. MEXICO; 2004. p. 1-751.
31. Klaus Ley. The role of selectins in inflammation and disease. Trends in Molecular Medicine [Internet]. 2003 Jun [cited 2013 Oct 22];9(6):263-8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471491403000716>
32. Anshu Wadhawana., Chris Smith., Robert I. Nicholson., Peter Barrett-Lee. SH. Src-mediated regulation of homotypic cell adhesion: implications for cancer progression and opportunities for therapeutic intervention. Cancer treatment reviews [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 May [cited 2013 Oct 26];37(3):234-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888696>
33. Dan Vivas., Rosío Inga. AY. Uso potencial de componentes del veneno de serpiente en el tratamiento del cáncer. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012;29(3):396-401.
34. Juliana L. Dreyfuss. JSRO. Matriz extracelular e enzimas degradatórias na hematopoese e doenças. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008;30(5):398-405.
35. Susan A. Brooks., Hannah J. Lomax-Browne., Tracey M. Carter., Chloe E. Kinch. DMSH. Molecular interactions in cancer cell metastasis. Acta histochemica [Internet]. Elsevier; 2010 Jan [cited 2013 Oct 18];112(1):3-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162308>
36. Angosto MC, Álvarez-gómez JÁ. Metaloproteinasas , matriz extracelular y cáncer. An. R. Acad. Nac. Farm., 2010. 2010;76(1):59-84.
37. Mayoral-Chávez M. PERSPECTIVA MONOGRÁFICA DEL CÁNCER PULMONAR: UN ENFOQUE MOLECULAR Y LA METÁSTASIS AL CEREBRO. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. 2004;17(4):283-92.
38. SHAHI, K., CASTILLO, R, A., PEREZ M. Angiogénesis neoplásica Neoplastic angiogenesis. An. Med. Interna (Madrid). 2008;25(7).

39. Lorier G, Touriño C, Kalil RAK. Angiogénesis Coronaria como Respuesta Endógena de la Isquemia Miocárdica en el Adulto. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):140–8.
40. Cano-Ballesteros S. Metástasis : una perspectiva molecular. Universidad de Málaga. 2012;(1).
41. Chiang AC, Massagué J. Molecular Basis of Metastasis. *The New England Journal of Medicine.* 2008;359(26):2814–23.
42. Miguel Ángel Mayoral Chávez., Edgar Zenteno Galindo., Blanca Espinosa Mancilla., Salvador Martínez Cairo. JGF. Perspectiva monográfica del cáncer pulmonar: un enfoque molecular y la metástasis al cerebro. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp.* 2004;17(4):283–92.
43. SANCHEZ, N, JULIO., LOPEZ, ZAPATA, L F. Fisiopatología celular de la osteoartritis : el condrocito articular como protagonista. *IATRE.* 2011;24(2):167–78.
44. Gutiérrez GE, Trejo RR, Claros RM, Montoya JB, Ortega FV. La interacción de las células inmunológicas coriodecidualas con estreptococo del grupo B condiciona la degradación del tejido conectivo del corioamnios. *Ginecol Obstet Mex.* 2005;73:198–204.
45. Eruman, M., Litovsky S. Aspectos fisiopatológicos y moleculares en la remodelación de la matriz extracelular vascular. *REV ARGENT CARDIOL.* 2007;75:137–44.
46. Tomas, A., Noguera- Salva, R., Fariñas-Guerrero F. La matriz extracelular : de la mecánica molecular al microambiente tumoral (parte II). *Rev Esp Patol.* 2010;43(1):24–32.
47. Sánchez-Socarrás V. Mecanismos reguladores de la muerte celular no necrótica. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2001;20(4):266–74.
48. I. R. G. Beavon. The E-cadherin-catenin complex in tumour metastasis: structure, function and regulation. *European journal of cancer* [Internet]. 2000 Aug;36(13):1607–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10959047>
49. Roy M. Bremnes., Robert Veve., Fred R. Hirsch. WAF. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung cancer* [Internet]. 2002 May;36(2):115–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955645>

50. Marallice Conacci-Sorrell., Jacob Zhurinsky. AB-Z. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. *J. Clin. Invest.* 2002;109(8):987–91.
51. D.M. O’Hanlon., H. Fitzsimons., J. Lynch., S. Tormey., C. Malone. HFG. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. *European journal of cancer* [Internet]. 2002 Nov;38(17):2252–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441261>
52. J. Kitayama., N. Tsuno., E. Sunami., T. Osada., T. Muto., H. N. E-selectin can mediate the arrest type of adhesion of colon cancer cells under physiological shear flow. *European journal of cancer* [Internet]. 2000 Jan;36(1):121–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741305>
53. Malcolm D. Mason., Gaynor Davies. WGJ. Cell adhesion molecules and adhesion abnormalities in prostate cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* [Internet]. 2002 Jan;41(1):11–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796229>
54. Heinz Läubli. LB. Selectins promote tumor metastasis. *Seminars in cancer biology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2013 Oct 26];20(3):169–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20452433>
55. Chiara Francavilla., Luigi Maddaluno. UC. The functional role of cell adhesion molecules in tumor angiogenesis. *Seminars in cancer biology* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Oct 22];19(5):298–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482088>
56. Aadilah Omar., Uwe Reusch., Stefan Knackmuss., Melvyn Little. SFTW. Anti-LRP/LR-specific antibody IgG1-iS18 significantly reduces adhesion and invasion of metastatic lung, cervix, colon and prostate cancer cells. *Journal of molecular biology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 May 25 [cited 2013 Oct 19];419(1-2):102–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22391421>
57. Judith A. Varner. DAG. Integrins and cancer. *Current opinion in cell biology* [Internet]. 1996 Oct;8(5):724–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8939661>
58. Xiaofeng Zhao. J-LG. Focal adhesion kinase and its signaling pathways in cell migration and angiogenesis. *Advanced drug delivery reviews* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Jul 18 [cited 2013 Oct 19];63(8):610–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3132829&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

59. J. Garcia Foncillas. ONCOLOGÍA: oncogenes y genes supresores del cancer. Primera. ESPAÑA: ARAN; 2007. p. 131.
 60. Saad F, Lipton A. SRC kinase inhibition: targeting bone metastases and tumor growth in prostate and breast cancer. Cancer treatment reviews [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Apr [cited 2013 Oct 26];36(2):177–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015594>
 61. Margaret C. Frame. Src in cancer: deregulation and consequences for cell behaviour. Biochimica et biophysica acta [Internet]. 2002 Jun 21;1602(2):114–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020799>
 62. John Araujo. CL. Dasatinib: a potent SRC inhibitor in clinical development for the treatment of solid tumors. Cancer treatment reviews [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Oct [cited 2013 Oct 26];36(6):492–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226597>
-