

Anormalidades en el sistema adhesivo de neoplasias pulmonares

Marco Antonio Velasco-Velázquez,* Juan Arcadio Molina-Guarneros,* Diana Barrera Oviedo,*
Alejandro Jiménez Orozco,* Nicandro Mendoza-Patiño,* Juan José Mandoki*

RESUMEN

La progresión de una neoplasia pulmonar requiere alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión en la célula tumoral. Un decremento en la expresión de E-cadherina y de las cateninas a y b disminuye la adhesión homotípica e incrementa el número de células neoplásicas liberadas del tumor primario. Las integrinas presentan cambios complejos en su expresión; la capacidad invasiva se ve favorecida por el aumento en la expresión de unas integrinas, como la $\alpha 2\beta 1$ y por la disminución en la expresión de otras, como la $\alpha 3\beta 1$. Los cambios en la expresión de ICAM-1 favorecen la evasión de la respuesta inmune. La disminución en la densidad de ICAM-1 en la superficie de células tumorales disminuye la posibilidad de contacto célula-célula. El aumento en la concentración de la isoforma soluble de ICAM-1 bloquea los contrarceptores presentes en las células inmunológicas. También se han identificado alteraciones en moléculas que modulan la adhesión, como FAK y paxilina. Las moléculas de adhesión y los componentes regulatorios de la adhesión, pueden ser blancos farmacológicos para el desarrollo de nuevas terapias adyuvantes para el tratamiento del cáncer.

Palabras clave: Carcinoma pulmonar, metástasis, E-cadherina, integrinas beta 1, ICAM-1, FAK, paxilina.

INTRODUCCIÓN

En el humano, igual que en todos los organismos multicelulares, las células interactúan selectivamente entre sí. Esto les permite segregarse en distintos tejidos durante la organogénesis y es crucial para el mantenimiento de la arquitectura y la homeostasis tisular. La adhesión celular promueve y regula la comunicación local entre células, también está involucrada en la migración celular y el contacto con la matriz extracelular. Las moléculas que median los procesos adhesivos se localizan en la membrana de

ABSTRACT

The progression of a pulmonary neoplasia requires alterations in the expression of adhesion molecules on the tumor cell surface. Decreased expressions of E-cadherin and a and b catenins lessen the homotypic adhesion and increase the number of cells detached from the primary tumor. Expression of integrins is also altered; invasive capability is enhanced by increased expression of some integrins, as $\alpha 2\beta 1$, and by decreased expression of others, as $\alpha 3\beta 1$. Changes in ICAM-1 expression improve the immune evasion. Diminished ICAM-1 density on the tumor cell surface reduces the cell-cell interactions. Increased concentration of the soluble isoform of ICAM-1, blocks the contrareceptors present in immune cells. Changes in molecules that modulate cell adhesion, such FAK and paxillin, are also reported. Adhesion molecules as well as regulatory components of adhesion can be pharmacological targets for the development of new cancer therapies.

Key words: Lung carcinoma, metastasis, E-cadherin, beta 1 integrins, ICAM-1, FAK, paxillin.

las células y se conocen como moléculas de adhesión celular. Éstas son parte de complejos sistemas transductores de señales y, por lo tanto, activan funciones específicas.

Los cambios genéticos y moleculares necesarios para que una célula tumoral pueda invadir y metastatizar aún no han sido identificados lo suficiente. Mediante diversos modelos experimentales se ha estudiado la importancia de las moléculas de adhesión en las neoplasias, observándose que los cambios en la expresión y/o funcionalidad de los receptores de adhesión intervienen en la progresión de la enfermedad. Por lo anterior, las moléculas de adhesión han sido señaladas como blancos para el desarrollo de terapias antineoplásicas. El presente trabajo analiza los cambios en la expresión de moléculas de adhesión

* Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

que son importantes en el avance de las neoplasias pulmonares, muy frecuentes en nuestro país.

CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

I. CADHERINAS

Las cadherinas son glicoproteínas de membrana, con un peso molecular entre los 115 y los 140 KDa, capaces de mediar la adhesión célula-célula en una manera dependiente de calcio. Las cadherinas expresadas en la superficie de células adyacentes se unen entre sí (unión homotípica), para mantener las células juntas y conservar la arquitectura tisular, además, participan en el desarrollo de órganos y vasos, y en la cicatrización de heridas. Las primeras cadherinas que se identificaron (ahora conocidas como "clásicas") tienen una expresión tejido-específica y fueron nombradas de acuerdo al tipo de células que las expresan: la E-cadherina se encuentra en células epiteliales, la N-cadherina en tejido neural y la P-cadherina en placenta. Dadas las diferentes funciones de las cadherinas, representan una larga lista de posibles blancos terapéuticos; por ejemplo, se sabe que el patrón de expresión de cadherinas en neoplasias agresivas presenta diferencias con el patrón en tumores poco agresivos.

La región citoplasmática (extremo carboxilo terminal) de las cadherinas está conectada al citoesqueleto de actina mediante proteínas de la familia de las cateninas. Los complejos cadherina-catenina, además de favorecer la adhesión fuerte entre células, están involucradas en la generación de señales que regulan la proliferación y la migración (*Figura 1*). Existe evidencia que indica que las alteraciones en los complejos cadherina-catenina es importante para el desarrollo de un fenotipo metastásico.¹

E-Cadherina

Siendo la mayoría de las neoplasias de origen epitelial, los cambios en la expresión y funcionalidad de la E-cadherina han sido los más reportados. En general, se ha postulado que la adhesión mediada por E-cadherina actúa como un sistema que suprime la invasión; por esto, se prevee que la reducción en la expresión de esta molécula aumente la capacidad metastásica. En neoplasias pulmonares, se ha detectado que los adenocarcinomas y los carcinomas epidermoides bien diferenciados presentan un patrón de expresión de E-cadherina similar al del tejido normal; mientras que los carcinomas epidermoides poco diferenciados y los carcinomas de células pequeñas

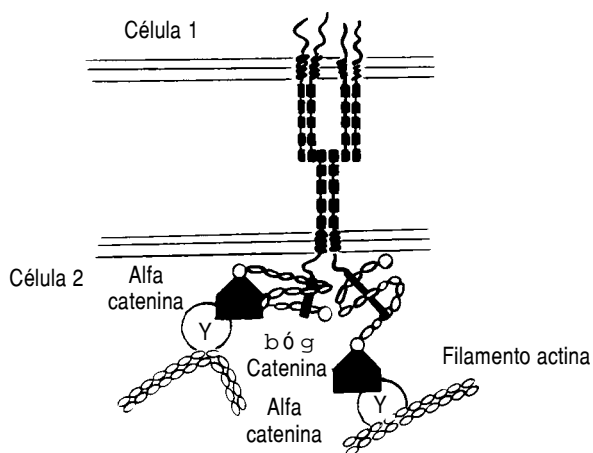


Figura 1. Modelo del arreglo molecular en la adhesión mediada por el complejo cadherina-catenina. Las cadherinas se expresan como dímeros en la superficie celular e interactúan con otros dímeros de células vecinas. La adhesión mediada por cadherinas depende de la asociación de éstas con el citoesqueleto de actina. La unión es proporcionada por un grupo de tres proteínas llamadas cateninas; la beta-catenina o gamma-catenina se fija directamente al dominio citoplasmático de las cadherinas y a la alfa-catenina mediante su extremo aminoterminal. La alfa-catenina interactúa de manera concertada con otras proteínas (Y) y se fijan a los filamentos de actina.

presentan niveles de expresión reducidos.² La expresión de E-cadherina es menor en las metástasis que en los tumores primarios, en todos los tipos histológicos, con excepción del adenocarcinoma; esto puede indicar de que los mecanismos celulares que favorecen la progresión son diferentes en el adenocarcinoma.^{3,4} El tipo histológico muestra, también, correlación con la expresión de la forma soluble de E-cadherina. Cioffi y colaboradores⁵ encontraron que esta isoforma se detecta más frecuentemente en sujetos con carcinoma epidermoide (66.6%) que en pacientes con carcinoma de células pequeñas o adenocarcinoma (47.6% y 43.7% respectivamente).

La pérdida de la expresión de E-cadherina, precede a la disminución en la expresión de α -catenina;⁶ esta reducción en la expresión de α -catenina también se asocia con un aumento en la invasión local y con el estado patológico.⁴ Un estudio con muestras de carcinomas de células no pequeñas encontró que los niveles de expresión de β -catenina también correlacionan con los de E-cadherina. La baja expresión de β -catenina se asocia a la presencia de metástasis nodales y a un pronóstico desfavorable.⁷ Utilizando modelos murinos, se ha demostrado que las células tumorales con baja expresión de E-cadherina y β -catenina incrementan su capacidad de penetrar a la circulación vascular y de generar metástasis.⁸

II. INTEGRINAS

Las integrinas constituyen una familia de glicoproteínas de superficie que funcionan como receptores a moléculas de matriz extracelular. Estos receptores están formados por dos subunidades transmembranales; el peso de la subunidad *a* está comprendido entre los 120 y 180 KDa y el de la subunidad *b* entre 90 y 110 KDa. La unión entre estas cadenas es de tipo no covalente. A la fecha se han identificado 16 subunidades *a*, ocho subunidades *b* y por lo menos 22 heterodímeros.^{9,10} La especificidad de ligando es resultado de la combinación de los dominios extracelulares de ambas cadenas. La mayoría de las integrinas reconocen moléculas de matriz extracelular como laminina, colágena, fibronectina o vitronectina; la secuencia peptídica Arg-Gly-Asp (RGD) contenida en estas moléculas se ha identificado como uno de los sitios de unión a integrinas.¹¹ Otras integrinas (sobre todo las *b2*) pueden participar en la adhesión célula-célula, reconociendo moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Como reguladoras de la adhesión, las integrinas participan en varias etapas del proceso de metástasis; una revisión reciente, realizada por nuestro grupo, identifica las moléculas de mayor importancia en cada una de estas etapas.¹²

Integrinas beta 1

La subfamilia de integrinas *b1* incluye seis receptores (CD49a-f/CD18) para moléculas de matriz extracelular. Los cambios en la expresión de una o más de las integrinas *b1* puede estar involucrada en la patogénesis de los tumores pulmonares, modulando su capacidad para migrar a través de diferentes sustratos. En el pulmón normal, el epitelio bronquial expresa fuertemente las integrinas *a1b1* y *a3b1*, y expresan pobremente *a2b1*, *a4b1*, *a5b1*, y *a6b1*. La integrina *a3b1* funciona como receptor para colágena y fibronectina, por lo que es crítica para el desarrollo pulmonar y el mantenimiento de la integridad epitelial. La disminución en la expresión de esta integrina se ha correlacionado con un aumento en la tumorigenicidad y la capacidad invasiva.^{13,14} Puesto que los carcinomas de células pequeñas son más agresivos que el resto de los tumores pulmonares, es de esperarse que en estos tumores la expresión de la integrina *a3b1* esté disminuida: Bartolazzi ha reportado que sólo 13% de los pacientes con carcinomas pulmonares de células pequeñas tienen niveles detectables de la integrina *a3b1*.¹⁵ En los adenocarcinomas la expresión de la subunidad *b1* está disminuida hasta en un 50% en comparación con la de células normales.¹⁶

La sobreexpresión de la integrina *a2b1* (VLA-2) facilita el desarrollo de tumores secundarios, pues promueve la adherencia de las células tumorales a la membrana basal del tejido blanco; además incrementa la tumorigenicidad y bloquea los mecanismos de inducción de apoptosis, generando quimiorresistencia.¹⁷ La expresión de esta integrina está aumentada en 75% de los carcinomas humanos de células no pequeñas.¹⁸ En modelos murinos se ha demostrado que la sobreexpresión de VLA-2 aumenta la tumorigénesis y la capacidad metastásica de líneas celulares obtenidas de un carcinoma pulmonar epidermoide.¹⁹

El nivel de expresión de la integrina *a5b1* (receptor de fibronectina) ha mostrado valor pronóstico en diferentes tipos de neoplasias; en general, se acepta que la pérdida de esta integrina está asociada a un alto riesgo de recurrencia y a la disminución en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo en los carcinomas pulmonares de células no pequeñas los cambios en la expresión de la integrina *a5b1* que favorecen la invasividad no han sido aclarados, ya que los resultados de diferentes estudios son discrepantes. Estas discordancias dificultan la identificación de los mecanismos por los cuales el receptor de fibronectina participa en el curso de la enfermedad. Adachi y colaboradores analizaron la expresión de la integrina *a5* en pacientes sin metástasis nodales (N = 0); observaron una sobreexpresión en 50% de los sujetos y éstos tuvieron una supervivencia menor que aquellos que tuvieron niveles de expresión normales.²⁰ En contraste, Roussel reportó una disminución en la expresión de la integrina *a5b1* en muestras de adenocarcinomas pulmonares comparadas con la de tejido normal.¹⁶ Otro estudio analizó la expresión de la subunidad *a5* en 51 muestras de adenocarcinomas y carcinomas epidermoides y no encontró diferencias en el nivel de expresión con el del epitelio bronquial normal.¹³

III. SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Los receptores adhesivos de esta superfamilia son glicoproteínas que se caracterizan por contener en su porción extracelular, múltiples dominios parecidos a los de las inmunoglobulinas. Fisiológicamente estas moléculas participan en las interacciones célula-célula, ya sea manteniendo juntas a las células o facilitando la adhesión entre células de estirpes diferentes. En general, los cambios en la expresión de estas moléculas durante la oncogénesis pueden favorecer la formación de grandes agregados celulares, e interferir en la adhesión de células tumorales con leucocitos, alterando la respuesta inmune.

N-CAM

La molécula de adhesión de células neurales (N-CAM) es mediadora de la adhesión homotípica, manteniendo unidas células que expresan N-CAM. Existen varias isoformas de esta molécula, producidas por “splicing” alternativo a partir de un mismo gen, las principales son las de 180 kDa, 140 kDa (ambas transmembranales) y 120 Kda (soluble) (Figura 2). Todas las isoformas de N-CAM están conjugadas con cadenas de ácido siálico; el grado de conjugación modula la actividad adhesiva, de tal manera que las interacciones más fuertes se dan entre las moléculas menos sialiladas.

N-CAM se expresa sólo en el 20% de los carcinomas pulmonares de células no pequeñas; sin embargo, la presencia de N-CAM es indicativa de mal pronóstico. Kibbelaar demostró que el tiempo de supervivencia es menor en sujetos N-CAM positivos que en pacientes N-CAM negativos.²¹ Casi todos los carcino-

mas de células pequeñas expresan N-CAM, por lo que esta molécula se ha propuesto como marcador diagnóstico. Para los carcinomas de células pequeñas, las diferencias se dan, más que en la expresión de N-CAM, en el grado de sialilación de esta molécula. La presencia de ácido siálico disminuye la adhesión a laminina, lo que favorece el desprendimiento de células tumorales y contribuye al comportamiento invasivo de los carcinomas de células pequeñas.²² En este tipo de neoplasias pulmonares, la isoforma soluble de N-CAM muestra correlación con la etapa de la enfermedad; los niveles séricos de N-CAM son significativamente más altos en sujetos con la enfermedad activa que en sujetos en los que ha sido resecado el tumor.²³

ICAM-1

La molécula de adhesión intercelular 1 ICAM-1 es otro miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Ésta se expresa en diferentes tipos de células, como linfocitos B, linfocitos T, fibroblastos, keratinocitos y células endoteliales.

ICAM-1 participa en las interacciones con células que expresan integrinas b2 favoreciendo su activación; en el caso de células T, ICAM-1 coestimula la activación mediada por el receptor de células T (TCR).

En las neoplasias pulmonares la expresión de ICAM-1 depende del tipo histológico. En estudios *in vitro* con diferentes líneas celulares se ha reportado que en las líneas provenientes de carcinomas epidermoides y de carcinomas de células grandes se expresa ICAM-1 en su superficie, mientras que en las líneas provenientes de carcinomas de células pequeñas no se expresa este receptor.^{24,25}

Aparentemente, la disminución en la expresión de ICAM-1 favorece el proceso de metástasis.²⁶ Esto explica parcialmente la supervivencia menor en los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Una forma soluble de ICAM-1 (sICAM-1) ha sido identificada en el suero de sujetos sanos. En diversos estudios se ha analizado la expresión de sICAM-1 en sujetos con neoplasias pulmonares; en todos los casos se han encontrado niveles de expresión significativamente más altos en pacientes que en los controles sanos.^{27,28} En pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas se ha demostrado que existe una correlación positiva entre la concentración sérica de sICAM-1 con: a) el tamaño del tumor primario;²⁹ b) la etapa clínica;^{27,30} y c) el potencial metastásico.³¹ El mecanismo por el cual la expresión de sICAM-1 influye en la progresión de la neoplasia aún no es claro; se piensa que puede estar modificando

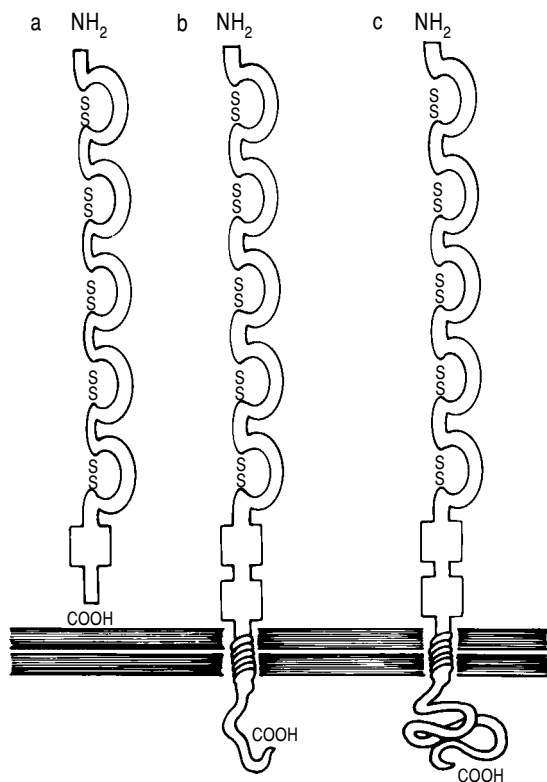


Figura 2. Esquema de los sitios de adhesión focal. La formación de sitios de adhesión focal ocurre cuando la unión de glicoproteínas de matriz extracelular (como colágena tipo IV) provoca que las integrinas se agrupen en el sitio de contacto. El dominio citoplasmático de las integrinas se une a proteínas intracelulares como talina, vinculina, α -actinina; estas moléculas median la unión entre integrinas y filamentos de actina. Además en estos sitios se agregan proteína cinasas, como FAK y c-Src, que participan en la generación de señales que regulan la migración.

las interacciones entre las células cancerosas y las células del sistema inmune.

CAMBIOS EN COMPONENTES REGULATORIOS DEL SISTEMA ADHESIVO

I. CINASA DE ADHESIÓN FOCAL

Una de las moléculas más importantes en la señalización mediada por integrinas, es la cinasa de adhesión focal (FAK).¹² Es una tirosina-cinasa intracelular, que se une a la subunidad b de las integrinas.³² La unión a ligando y la agregación de integrinas en los sitios de adhesión focal, provoca un cambio conformacional en el dominio citoplasmático de la subunidad b, que induce la activación de FAK.³³ Una vez activa, FAK se autofosforila generando un sitio de enlace de alta afinidad para la tirosina-cinasa c-Scr.³⁴ FAK es sustrato para c-Scr, por lo que el reclutamiento y activación de esta cinasa, aumenta el grado de fosforilación en FAK y genera nuevos sitios para interacciones con proteínas del citoesqueleto. Tiene otros sitios de interacción proteína-proteína que no requieren de fosforilaciones,

uno de éstos se encuentra en el dominio carboxilo, y permite la interacción con paxillina (proteína de citoesqueleto); además, presenta dos regiones ricas en prolinas, a las que pueden unirse proteínas que contienen dominios SH3^{35,36} (Figura 3).

El papel de FAK en la progresión de neoplasias no se ha aclarado por completo, pero hay datos que indican que puede modificar la proliferación y la movilidad celular; por ejemplo, se ha reportado que las células epiteliales transfectadas con FAK constitutivamente activa, se vuelven tumorigénicas³⁷ y que FAK se sobreexpresa en tejido metastásico humano.³⁸ Esta cinasa también participa en la regulación de los procesos de supervivencia; la reducción de los niveles de FAK mediante sondas antisentido induce el desprendimiento y la apoptosis en varias líneas tumorales.³⁹

FAK se encuentra constitutivamente activa en diferentes líneas celulares de carcinoma pulmonar; *in vivo*, aproximadamente 45% de las neoplasias pulmonares presentan niveles de fosforilación de FAK aumentados.⁴⁰ Los sujetos positivos para FAK activa tienen un tiempo de supervivencia más corto que los casos negativos.⁴⁰ Agochiya encontró que el número de copias del gen fak (codificado en el cromosoma ocho) se encuentra incrementado en líneas celulares derivadas de carcinomas pulmonares.⁴¹ El consecuente aumento en la expresión de FAK correlaciona con la adquisición de un fenotipo invasivo.

II. PROTEÍNAS DE CITOESQUELETO

El citoesqueleto interacciona tanto con moléculas intracelulares como con los receptores de adhesión, conectando así el microambiente externo con el interior de la célula. Se sabe que los cambios en el citoesqueleto pueden modular la actividad de los receptores de adhesión y de otros oncogenes, y participar, de esta manera, en la progresión tumoral. El citoesqueleto de actina es el que está involucrado en la regulación de la forma, la motilidad y la adhesión celular, por lo que alteraciones en su función contribuyen a la transformación. En las células normales los microfilamentos de actina son muy estables y, por lo tanto, las células tienen muy poco movimiento; en las células cancerosas la desorganización del citoesqueleto de actina impide la formación de contactos célula-célula y facilita la migración. Entre las anomalías en el cáncer de pulmón también se encuentran cambios en el citoesqueleto y en las proteínas asociadas a éste. Desde hace dos décadas se sabe que los carcinomas pulmonares metastásicos tienen un nivel de actina polimerizada (F-actina) disminuido y un decremento en la integridad del citoesqueleto.⁴²

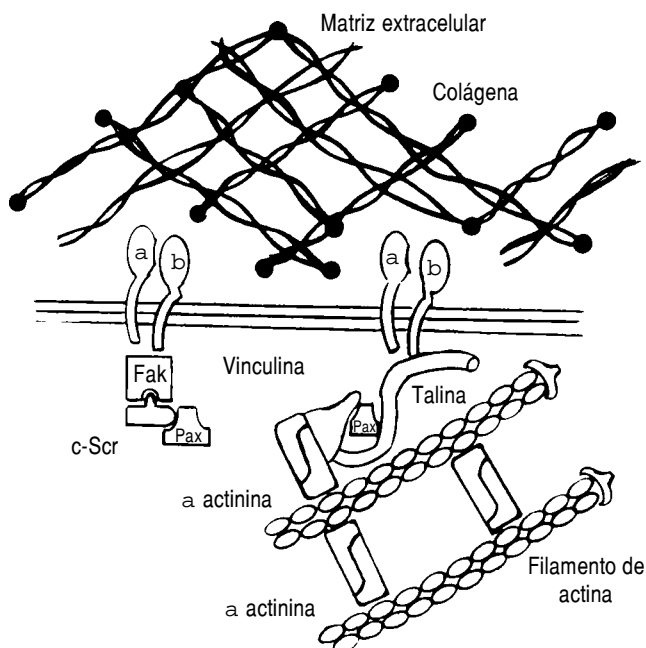


Figura 3. Representación esquemática de isoformas de N-CAM. La parte extracelular de la cadena polipeptídica, en cada caso está plegada en cinco dominios semejantes a los de las inmunoglobulinas. Puentes disulfuro conectan los extremos de cada bucle formando así las asas de cada dominio de manera semejante a los de las moléculas de IgG. a) isoforma soluble de N-CAM; b) y c) isoformas transmembranales de N-CAM.

La paxilina es una proteína de 68 KDa con múltiples serinas y tirosinas susceptibles de ser fosforiladas. Esta proteína interacciona en los sitios de adhesión focal con integrinas, con receptores a factores de crecimiento, con el citoesqueleto de actina, y con algunos oncogenes de la familia Src de tirosina cinasas. Estudios *in vitro* han demostrado que la transfección de paxilina en líneas tumorales de carcinoma pulmonar inhibe su motilidad. En los diferentes tipos de carcinomas pulmonares de células no pequeñas la expresión de paxilina es prácticamente igual a la de células normales, y contrasta con la de los carcinomas de células pequeñas en los que la expresión es prácticamente inexistente. La capacidad adhesiva de líneas celulares de carcinomas de células pequeñas está muy disminuida, lo cual se correlaciona con las características clínicas de la enfermedad. Teóricamente, la paxilina podría ser útil como marcador pronóstico, pues parece requerirse una disminución en su expresión para que las células cancerosas pueden metastatizar.⁴³

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las moléculas de adhesión son receptores que median las interacciones célula-célula y célula-sustrato. La progresión de una neoplasia pulmonar requiere cambios complejos en la expresión de estos receptores en la superficie de la célula tumoral. En la generación de metástasis uno de los primeros eventos es el desprendimiento de las células tumorales del tumor primario. Este proceso se ve favorecido por un decremento en la expresión de moléculas que mantienen unidas a las células. Una disminución en la expresión de E-cadherina y de las cateninas α y β , disminuye la adhesión homotípica e incrementa el número de células liberadas del tumor primario. La célula cancerosa liberada debe tener activos los mecanismos de migración y supervivencia. Las integrinas, que son mediadoras de la adhesión célula-matriz extracelular, presentan cambios complejos en su expresión; la capacidad invasiva se ve favorecida por el aumento en la expresión de unas integrinas (como la $\alpha 2\beta 1$) y por la disminución en otras (como la $\alpha 3\beta 1$). Además, el avance de la enfermedad requiere la evasión de la respuesta inmune; en este trabajo se hace referencia a dos mecanismos de evasión: i) la disminución en la densidad de ICAM-1 en la superficie de células tumorales, lo que disminuye la posibilidad de contacto célula-célula; y ii) el aumento en la concentración de la isoforma soluble de ICAM-1 bloquea los contrareceptores presentes en las células inmunológicas. También se han identificado alteraciones en los componentes reguladores de la migración acoplados a las mo-

léculas de adhesión. Por su importancia en la generación de metástasis, moléculas como FAK y paxilina pueden ser blanco de nuevas terapias adyuvantes para el tratamiento del cáncer.

Dada la importancia de los procesos adhesivos en la generación de metástasis, la identificación de las alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión en las neoplasias pulmonares puede ser importante para el pronóstico y para la generación de nuevos agentes terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hart IR. Adhesion receptors and cancer. In: Horton MA, ed. *Molecular Biology of cell adhesion molecules*. Chichester: Jhon Wiley and sons 1996; 87-98.
- Bohm M, Totzeck B, Wieland I. Differences of E-cadherin expression levels and patterns in human lung cancer. *Ann Hematol* 1994; 68: 81-3.
- Bohm M, Totzeck B, Birchmeier W, Wieland I. Differences of E-cadherin expression levels and patterns in primary and metastatic human lung cancer. *Clin Exp Metastasis* 1994; 12: 55-62.
- Shibanuma H, Hirano T, Tsuji K, Wu Q, Shrestha B, Konaka C, Ebihara Y, Kato H. Influence of E-cadherin dysfunction upon local invasion and metastasis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 22: 85-95.
- Cioffi M, Gazzo P, Di Finizio B, Vietri MT, Di Macchia C, Puca GA, Molinari AM. Serum-soluble E-cadherin fragments in lung cancer. *Tumori* 1999; 85: 32-4.
- Toyoyama H, Nuruki K, Ogawa H, Yanagi M, Matsumoto H, Nishijima H, Shimotakahara T, Aikou T, Ozawa M. The reduced expression of e-cadherin, alpha-catenin and gamma-catenin but not beta-catenin in human lung cancer. *Oncol Rep* 1999; 6: 81-5.
- Retera JM, Leers MP, Sulzer MA, Theunissen PH. The expression of beta-catenin in non-small-cell lung cancer: a clinicopathological study. *J Clin Pathol* 1998; 51: 891-4.
- Akimoto T, Kawabe S, Grothey A, Milas L. Low E-cadherin and beta-catenin expression correlates with increased spontaneous and artificial lung metastases of murine carcinomas. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17: 171-6.
- Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
- Imhof BA, Dunon D. Leukocyte migration and cell adhesion. *Adv Immunol* 1995; 58: 345-417.
- Ruoslahti E. RGD and other related sequences for integrins. *Ann Rev Cell Dev Biol* 1996; 12: 697-715.
- Velasco-Velázquez MA, Molina-Guarneros JA, Mendoza-Patino N, Sullivan Lopez J, Mandoki JJ. Integrins and integrin-associated molecules: targets for the development of antimetastatic therapies. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 183-93.
- Smythe WR, LeBel E, Bavaria JE, Kaiser LR, Albelda SM. Integrin expression in non-small cell carcinoma of the lung. *Cancer Metastasis Rev* 1995; 14: 229-39.
- Barr LF, Campbell SE, Bochner BS, Dang CV. Association of the decreased expression of alpha 3 beta 1 integrin with the altered cell: environmental interactions and enhanced soft agar cloning ability of c-myc-overexpressing small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 1998; 58: 5537-45.
- Bartolazzi A, Cerboni C, Flamini G, Bigotti A, Lauriola L, Natali PG. Expression of alpha 3 beta 1 integrin receptor and its ligands in human lung tumors. *Int J Cancer* 1995; 64: 248-52.

16. Roussel E, Gingras MC, Ro JY, Branch C, Roth JA. Loos of alpha 1 beta 1 and reduced expression of other beta 1 integrins and CAM in lung adenocarcinoma compared with pneumocytes. *J Surg Oncol* 1994; 56: 198-208.
17. Sethi T, Rintoul RC, Moore SM, MacKinnon AC, Salter D, Choo C, Chilvers ER, Dransfield I, Donnelly SC, Strieter R, Haslett C. Extracellular matrix proteins protect small cell lung cancer cells against apoptosis: a mechanism for small cell lung cancer growth and drug resistance *in vivo*. *Nat Med* 1999; 5: 662-8.
18. Chen FA, Repasky EA, Bankert RB. Human lung tumor-associated antigen identified as an extracellular matrix adhesion molecule. *J Exp Med* 1991; 173: 1111-9.
19. Chen FA, Alosco T, Croy BA, Narumi K, Percy DH, Bankert RB. Clones of tumor cells derived from a single primary human lung tumor reveal different patterns of beta 1 integrin expression. *Cell Adhes Commun* 1994; 2: 345-57.
20. Adachi M, Taki T, Higashiyama M, Kohno N, Inufusa H, Miyake M. Significance of integrin alpha 5 gene expression as a prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 96-101.
21. Quibbler RE, Muleteer KE, Michalides RJ, Van Bodegom PC, Vanderschueren RG, Wagenaar SS, Dingemans KP, Bitter-Suermann D, Dalesio O, Van Zandwijk N et al. Neural cell adhesion molecule expression, neuroendocrine differentiation and prognosis in lung carcinoma. *Eur J Cancer* 1991; 27: 431-5.
22. Michalides R, Kwa B, Springali D, Van Zandwijk N, Koopman J, Hiljems J, Mooi W. NCAM and lung cancer. *Int J Cancer* 1994; 8: 34-7.
23. Ledermann JA, Pasisni F, Olabiran Y, Pelosi G. Detection of neural cell adhesion molecule (NCAM) in serum of patients with small-cell lung cancer (SCLC) with "limited" or "extensive" disease, and bone marrow infiltration. *Int J Cancer* 1994; Supl 8: 49-52.
24. Melis M, Spatafora M, Melodia A, Pace E, Gjornakaj M, Merendino AM, Bonsignore G. ICAM-1 expression by lung cancer cell lines: effects of upregulation by cytokines on the interaction with LAK cells. *Eur Respir J* 1996; 9: 1831-8.
25. Schardt C, Heymanns J, Schardt C, Rotsch M, Havemann K. Differential expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in lung cancer cell lines of various histological types. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2250-5.
26. Passlick B, Pantel K, Kubuschok B, Angstwurm M, Neher A, Thetter O, Schweiberer L, Izbicki JR. Expression of MHC molecules and ICAM-1 on non-small cell lung carcinomas: association with early lymphatic spread of tumour cells. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 141-5.
27. Taguchi O, Gabazza EC, Kobayashi T, Yoshida M, Yasui H, Kobayashi H. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer. *Intern Med* 1997; 36: 14-8.
28. Sprenger A, Schardt C, Rotsch M, Zehrer M, Wolf M, Havemann K, Heymanns J. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer and benign lung diseases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 632-8.
29. Osaki T, Mitsudomi T, Yoshida Y, Oyama T, Ohgami A, Nakanishi K, Nakanishi R, Sugio K, Yasumoto K. Increased levels of serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with non-small cell lung cancer. *Surg Oncol* 1996; 5: 107-13.
30. De Vita F, Infusino S, Auriemma A, Orditura M, Catalano G. Circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 in non-small cell lung cancer patients. *Oncol Rep* 1998; 5: 393-6.
31. Grothey A, Heistermann P, Philippou S, Voigtmann R. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD54) in patients with non-small-cell lung cancer: correlation with histological expression of ICAM-1 and tumour stage. *Br J Cancer* 1998; 77: 801-7.
32. Schaller MD, Otey CA, Hildebrand JD, Parsons JT. Focal adhesion kinase and paxillin bind to peptides mimicking beta integrin cytoplasmic domains. *J Cell Biol* 1995; 130: 1181-7.
33. La Flamme S, Auer KL. Integrin signaling. *Sem Cancer Biol* 1996; 7: 111-8.
34. Schaller MD, Hilderbrand JD, Shannon JD, Fox JW, Vines RR, Parsons JT. Autophosphorylation of the focal adhesion kinase, pp125^{FAK}, directs SH2-dependent binding of pp60^{SRC}. *Mol Cell Biol* 1995; 14: 1680-8.
35. Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 1995; 268: 233-9.
36. Hanks SK, Polte TR. Signaling through focal adhesion kinase. *BioEssays* 1997; 19: 137-45.
37. Firsh SM, Vuori K, Ruoslahti E, Chan-Hui P. Control of adhesion-dependent cell survival by focal adhesion kinase. *J Cell Biol* 1996; 134: 793-9.
38. Weiner TM, Liu ET, Craven RJ, Cance WG. Expression of focal adhesion kinase gene and invasive cancer. *Lancet* 1993; 342: 1024-5.
39. Xu L, Owens LV, Sturge GC, Yang X, Liu ET, Craven RJ et al. Attenuation of the expression of focal adhesion kinase induces apoptosis in tumor cells. *Cell Growth Diff* 1996; 7: 413-8.
40. Imazumi M, Nishimura M, Takeuchi S, Murase M, Hamaguchi M. Role of tyrosine specific phosphorylation of cellular proteins, especially EGF receptor and p125FAK in human lung cancer cells. *Lung Cancer* 1997; 17: 69-84.
41. Agochiya M, Bruton BG, Owens DW, Parkinson EK, Paraskeva C, Keith WN, Frame MC. Increased dosage and amplification of the focal adhesion kinase gene in human cancer cells. *Oncogene* 1999; 18: 5646-53.
42. Bernal S, Baylin S, Shaper J, Gazdar A, Chen L. Cytoskeleton-associated proteins of human lung cancer cells. *Cancer Res* 1983; 43: 1798-808.
43. Salgia Salgia R, Li JL, Ewaniuk DS, Wang YB, Sattier M, Chen WC, Richards W, Pisick E, Shapiro GI, Rollins BJ, Chen LB, Griffin JD, Sugarbaker DJ. Expression of the focal adhesion protein paxillin in lung cancer and its relation to cell motility. *Oncogene* 1999; 18: 67-77.

Dirección para correspondencia:

QFB Marco Antonio Velasco-Velázquez
 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.
 Apartado Postal 70-297
 México, D.F. 04510
 E-mail: marcovelasco@hotmail.com

Financiamiento:

El presente trabajo fue apoyado parcialmente por: DGAPA IN206599, PUIS, DGEP, UNAM y CONACYT 125266.

Fecha de recepción: 28/02/00

Fecha de aceptación: 30/06/00