
ARTÍCULO ORIGINAL

E-CADHERINA: PIEZA CLAVE EN LA TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA

Günther Jeannette,* Pedernera-Astegiano Enrique**

*Subdirección de Enseñanza e Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

**Departamento de Embriología. Facultad de Medicina. UNAM.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Jeannette Günther

Subdirección de Enseñanza e Investigación

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca

Domicilio conocido s/n San Bartolo Coyotepec,
Oaxaca. C.P. 71256.

quetzaljea@hotmail.com

DETALLES DEL ARTÍCULO

Recibido el 23 de septiembre de 2010.

Aceptado el 10 de diciembre de 2010.

Rev Eviden Invest Clin 2011; 4 (1): 15-20.

E-Cadherin: a key in neoplastic transformation.

A b s t r a c t

Key words: Cadherins, E-cadherin, E-cadherin-repressor, epithelium-mesenchym transition, Cancer.

The cadherins are a superfamily of transmembranal glycoproteins, involved in the cell-cell adhesion. The subfamily of classic cadherins contains E- and N-cadherins. Expression and function of E-cadherin is essential for many processes during the embryogenesis; like cell polarization and differentiation of epithelium, but also it was discovered an important role in tumourigenesis. The lost of cell adhesion mediated by E-cadherin is an initial event of the epithelium-mesenchym transition (EMT) which one is responsible for increased invasion and metastasis in several human cancer development. It was demonstrated that Snail is one of the most important EMT promotores, inhibiting the E-cadherin expression and expression of some other EMT regulators. For this reasons E-cadherin is considerate to be one of the keys of neoplastic transformation.

R e s u m e n

Palabras clave: Cadherinas, E-cadherina, Represores de E-cadherina, Transición Epitelio-Mesénquima, Cáncer.

Las cadherinas son una super familia de glucoproteínas transmembranales que intervienen en la adhesión célula-célula. Las clásicas incluyen la E-cadherina y N-cadherina. La expresión y función de la E-cadherina es esencial para muchos procesos durante el desarrollo embrionario, como la polarización celular y diferenciación epitelial. Por otro lado se ha descubierto una importancia enorme en la tumorigénesis. La pérdida de la adhesión celular mediada por E-cadherina es un evento inicial de la transición epitelio-mesénquima (TEM), la cual se correlaciona con un incremento de invasión y metástasis en diversos cánceres humanos. Se ha demostrado que *Snail* es el promotor más importante de la TEM, inhibiendo la expresión de la E-cadherina y otros factores reguladores de la TEM. Por ello se considera a E-cadherina una pieza clave en la transformación neoplásica.

INTRODUCCIÓN

La adhesión célula-célula así como entre las células y la matriz extracelular es primordial en la dinámica de los procesos morfogenéticos que ocurren durante el desarrollo embrionario y en el mantenimiento de la integridad de los tejidos en organismos adultos.^{1,2,3} Las moléculas encargadas de éstas funciones están divididas en cuatro familias proteicas: cadherinas, integrinas, selectinas y proteínas parecidas a inmunoglobulinas.⁴ Las cadherinas son una superfamilia de glucoproteínas transmembranales de un solo paso que intervienen en la adhesión celular dependiente de calcio a través de interacciones homofílicas entre sus dominios extracelulares.^{3,5} Ésta se divide a su vez en cinco subfamilias que comprenden a las cadherinas clásicas o de tipo I, las atípicas o de tipo II, las desmocolinas, las desmogleínas y las protocadherinas.⁴ Las cadherinas clásicas incluyen a E-cadherina y N-cadherina llamadas según el tejido en donde fueron identificadas: epitelial y neuronal respectivamente, aunque esto no indica que sean exclusivas del mismo. E-cadherina es expresada por células epiteliales. De forma original N-cadherina fue identificada como molécula de adhesión celular expresada en tejido neural, pero se ha demostrado su expresión en varios tejidos no neurales,^{1,6} como son músculo cardiaco,⁷ testículos,⁸ riñón⁹ e hígado.¹⁰

La estructura básica de las cadherinas clásicas consiste en un dominio extracelular de casi 550 residuos de aminoácidos, seguida por una región transmembranal y un dominio citoplasmático muy conservado. Sus funciones son múltiples e incluyen: adhesión, selectividad y señalización celular; las dos primeras son llevadas a cabo por el dominio extracelular, mientras que la última es realizada por el dominio citoplasmático, estas funciones en conjunto resultan en la regulación de la apoptosis, mantenimiento de la morfología de los tejidos, diferenciación y motilidad celular, y el establecimiento de la polaridad celular.³ La adhesión célula-célula en el epitelio es llevada a cabo por tres tipos de uniones: estrechas (*tight junctions*), adherentes (*adherence junctions*) y de brecha (*gap junctions*).

Las 2 primeras están involucradas en la resistencia y polaridad celular al formar algunos tejidos e inhiben la proliferación celular durante la tumorigénesis,¹¹ mientras que las uniones de brecha

son fundamentales en el intercambio metabólico del transporte de pequeñas moléculas entre las células.

Las uniones adherentes se encargan de establecer la adhesión celular, regulación del citoesqueleto, señalización intracelular y regulación de la transcripción. La E-cadherina es la más abundante en las uniones adherentes. Durante el desarrollo embrionario se presentan cambios espacio-temporales en la expresión de cadherinas los cuales están asociados con la organización durante la segmentación y el reordenamiento celular.¹² El establecimiento de las distintas interfaces tisulares durante la embriogénesis es atribuido al reconocimiento específico entre células adyacentes; la formación de estas uniones se debe a que las cadherinas de una célula sólo se adhieren a otras cadherinas idénticas de la célula adyacente³ teniendo un rol importante en la formación y mantenimiento de la gastrulación, neurulación y organogénesis.

La expresión y función de la E-cadherina es esencial para la implantación del embrión al endometrio¹³ así como para la inducción y mantenimiento de la polarización y diferenciación epitelial durante todo el desarrollo embrionario;¹ mientras que la N-cadherina es requerida para la compactación de las células durante la formación de los somitas y tejido cardiaco.¹³

CADHERINAS Y CÁNCER

El funcionamiento de las cadherinas se relaciona con varios tipos de cáncer y depende de varios factores, entre ellos, alteraciones en la expresión de las cadherinas y cateninas o la activación de vías de señalización que evitan la formación de uniones adherentes en las células. La deficiencia de la adhesión mediada por cadherinas es uno de los principales factores que da a las células una característica tumoral; así mismo, contribuyen a que las células tumorales aumenten su motilidad y proliferación obteniendo caracteres invasivos y metastásicos.¹⁴

La falta de los complejos proteicos de adhesión celular funcionales en tumores primarios permite la liberación de células cancerosas, para más tarde invadir tejidos adyacentes a través de los nódulos linfáticos y vasos sanguíneos, una vez en los órganos blancos los invaden y proliferan. La expresión de las cadherinas en diversos tipos de cáncer es variable, E-cadherina se expresa en tumores de colon, estómago, mama, piel,

vejiga urinaria, pulmón, tiroides y estados metastásicos de cáncer ovárico,^{15-19,25,34} mientras que la expresión de N-cadherina se da en tumores de origen meso-dérmico²⁰ y neuroectodérmico como mesoteliomas pleurales, astrocitomas, glioblastomas y rabdomiosarcomas.²¹

LA E-CADHERINA INDUCE LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA (TEM)

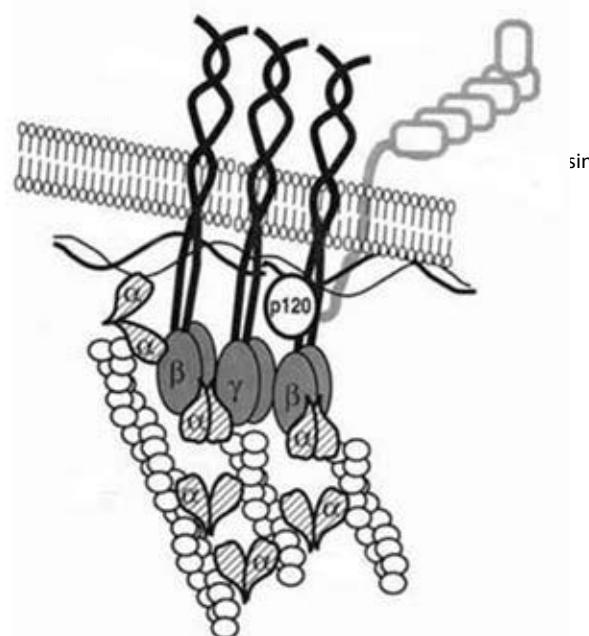
La Transición Epitelio-Mesénquima es un conjunto de eventos celulares que ocurren durante el desarrollo embrionario, se caracteriza por severos cambios genéticos y morfológicos, provocando que las células cambien su fenotipo epitelial y adquieran características mesenquimatosas.²² Estos cambios pueden ser reactivados por algunas enfermedades como el cáncer. La progresión de metástasis es un proceso complejo, inicia con una invasión local, seguida por la diseminación de células malignas y por último una reestabilización de la formación bajo condiciones metastásicas.¹⁸

Los marcadores más importantes de la TEM son: la regulación a la baja de moléculas de adhesión celular como E-cadherina, la expresión incrementada de Matrix-metaloproteasas (MMPs), la activación de la fa-

milia Rac/Rho/Cdc-42 small GTPasa y la translocación de diferentes factores de transcripción incluyendo β-catenina y el complejo de factor de célula T/ linfocito factor Enhancer 1 (TCF/LEF1), *Snail 1*, *Snail 2*, *Twist* y *Slug*.^{23,24,25} Los genes *Snail* son los primeros represores de la expresión de E-cadherina que han sido descubiertos.^{26,27,28} Otros represores de la E-cadherina se identificaron como factores de transcripción de la estructura básica de *helix-loop-helix*, como son el E47 y *Twist*, el factor ZEB, ΔEF1/Zeb1 (zinc finger *E-box binding homeobox*) y el Sip1/Zeb2.²⁹ Se demostró que *Snail* controla la actividad de Zeb2 por medio de splicing del fragmento 5'UTR en el ARN mensajero de Zeb2.³⁰ Además se conocen proteínas que funcionan como inductores de la TEM. Un ejemplo es la proteína Pez, una proteína-tirosin fosfatasa que induce la expresión del TGFβ y la TEM en células de riñón de mamífero.³¹ También el interleukin-like TEM inductor (ILEI) es capaz de inducir el crecimiento tumoral y la metástasis en diferentes líneas celulares,^{26,32} mientras que las interacciones funcionales con ILEI revierten la TEM inducida por TGFβ.

Otro estudio muestra que se requiere del grupo proteico HMGA2, unas proteínas muy móviles, para la inducción de la TEM por TGFβ,³³ que a su vez necesitan la presencia de *Snail*.

Figura 1. Modelo del complejo cadherina-catenina de la adhesión celular.



Las letras griegas α, β y γ indican las cateninas correspondientes. Los dímeros de la E-cadherina están unidos con la β-catenina y γ-catenina simultáneamente. Éstos a su vez están conectados con los filamentos de actina por medio de la catenina α (la fosforilación de β-catenina por medio de la proteína-tirosin-fosfatasa desliga la unión entre E-cadherina y β-catenina. Su destino es la degradación por las ubiquitininas.) Fuente: Morrow J.S., Rimm D.L., Kennedy S.P., Cianci C.S., Sinard J.H., Weed S.H. Booktitle: *Comprehensive Physiology. Capture: Of Membrane Stability and Mosaics: The Spectrin Cytoskeleton*. American Physiological Society, 2011.

E-CADHERINA Y SU FUNCIÓN EN LA CARCINOGENÉSIS

La E-cadherina es una molécula de adhesión celular transmembranal dependiente de calcio que desempeña una función importante para la conservación de la citoarquitectura de los epitelios participando en la unión célula-célula así como en la señalización intracelular a través de la β -catenina. La reducción en su expresión se relaciona a propiedades invasivas. La β -catenina se une al dominio intracelular de la E-cadherina y a la actina del citoesqueleto.¹² El complejo es responsable de la estabilidad celular (figura 1).

La disminución de los niveles de expresión de E-cadherina en células epiteliales hace que se pierda la característica epitelial, adquiriendo la mesenquimatosa y al mismo tiempo capacidad invasiva; proceso conocido como la TEM.³⁶ La expresión inapropiada de cadherinas no epiteliales, como la N-cadherina, en lugar de E-cadherina, tienen una función importante en fenotipos invasivos y metastásicos. La alta expresión de N-cadherina sustituyendo la expresión de E-cadherina ha sido llamado *cadherin switching*,³⁵ el cual es responsable de los cambios en el fenotipo de células epiteliales a fibroblásticas.³⁵ Varios estudios sugieren que la expresión anómala de N-cadherina podría servir como un marcador de malignidad en cáncer de mama^{34,51} así como en cáncer de colon y estómago, aunque su nivel de expresión es bajo.^{25,53}

Durante la TEM se pierde la polaridad celular y se interrumpen las uniones intercelulares por disminución de la expresión de estas moléculas de adhesión, por lo regular de E-cadherina. En algunas neoplasias la expresión de E-cadherina disminuye o se pierde, asociándose con al aumento de la expresión de la N-cadherina. El proceso del *switching* de las cadherinas E y N, libera β -catenina en su forma no fosforilada al citoplasma, formando un complejo con Tcf/LEF se traslada al núcleo y actúa como un factor de transcripción de varios genes que participan en procesos como: reparación de ADN, crecimiento y proliferación.³⁷

Uno de los genes blanco de la β -catenina es el oncogén *c-jun*.³⁸ La proteína *c-jun* interactúa con diversas proteínas como factores de transcripción o participando en vías de señalización, como son la MAPK8,^{39,40} la proteína TATA box binding,⁴¹ o el receptor de andrógenos.⁴²

Se ha demostrado que la inducción de *c-jun* está involucrada en la progresión y la metástasis de diferentes tipos de cáncer, entre ellos melanoma,⁴³ de páncreas⁴⁴ y esofágico.⁴⁵ La pérdida de E-cadherina induce la expresión de *c-jun* en melanomas,⁴⁶ así como la expresión de N-cadherina por falta de control negativo de la expresión de NF-*KappaB*.⁴³

La mayor parte de las alteraciones morfológicas y la pérdida en la estructura de los tejidos son resultado de la expresión ectópica o alterada de las cadherinas. Se ha demostrado que la pérdida de la adhesión mediada por E-cadherina se correlaciona con un incremento de invasión y metástasis en diversos cánceres humanos.^{1,3,6} Un ejemplo es el cáncer gástrico, donde se observa una disminución en la expresión de la E-cadherina en el 70% de los carcinomas infiltrantes y poco diferenciados.

Un individuo con una mutación que condiciona la pérdida de función de E-cadherina desarrolla tumores malignos y metástasis.⁴⁷ La mayor parte de las displasias epiteliales muestran una regulación a la baja o una inactivación de E-cadherina.²⁵ La expresión de E-cadherina está regulada por varios factores como hipermetilación del promotor, modificaciones posttranscripcionales y represores transcripcionales. *Snail* y *SIP1* inhiben la expresión de E-cadherina; lo que favorece el proceso de la TEM al igual que lo hace el incremento en la expresión de N-cadherina por el factor de transcripción *Twist*. Además *Snail* tiene las proteínas *Desmoplakin* y *Citokeratin-18*, ambas de gran importancia en la adhesión celular, como blanco. Así se intensifica su función inhibidora de adhesión celular y se incrementa su importancia durante la progresión tumoral iniciando la TEM.^{26,28,48}

CONCLUSIÓN

Las mutaciones en el gen de E-cadherina (CDH1) inducen la pérdida de su expresión funcional, por lo cual son consideradas como una de las alteraciones genéticas más importantes en el desarrollo de cánceres como el de mama, ovario, endometrio, tiroides y gástrico^{49,50,51} por ser un factor esencial para iniciar la TEM. El índice más alto de alteraciones en su expresión se encuentra en el cáncer gástrico difuso con más de 50% de los casos.¹⁵ Por lo que la E-cadherina es una pieza clave en la transformación neoplásica.⁵² *Snail* es el promotor más fuerte de la TEM, inhibiendo las

proteínas E-cadherina, *Desmoplakin* y *Citokeratin-18*. La TEM es un proceso muy complejo y para su activación se requiere de una multitud de eventos y muchos

factores están involucrados en su regulación. Aunque algunos de éstos factores ya se conocen, falta mucho por investigar para comprenderlo por completo.

REFERENCIAS.

- RAMBURAN A, GOVENDER D. CADHERINS AND CATENINS IN PATHOLOGY. CURRENT DIAGNOSTIC PATHOLOGY 2002; 8: 305-317.
- PATEL I, MADAN P, GETSIOS S, BERTRAND M, CALMAN C. CADHERIN SWITCHING IN OVARIAN CANCER PROGRESSION. INT J CANCER 2003; 106: 172-177.
- LECKBAND D, PRAKASAM A. MECHANISM AND DYNAMICS OF CADHERIN ADHESION. ANNU REV BIOMED ENG 2006; 8: 259-87.
- NOLLETL F, KOOLS P, VAN ROY F. PHYLOGENETIC ANALYSIS OF THE CADHERIN SUPERFAMILY ALLOWS IDENTIFICATION OF SIX MAJOR SUBFAMILIES BESIDE SEVERAL SOLITARY MEMBERS. J MOL BIOL 2000; 299: 551-572.
- PÖTTER E, BERGWITS C, BRABANT G. THE CADHERIN-CATENIN SYSTEM: IMPLICATIONS FOR GROWTH AND DIFFERENTIATION OF ENDOCRINE TISSUES. ENDOCRINE REVIEWS 1999; 20 (2): 207-239.
- TSUCHIYA B, SATO Y, KAMEYA T, OKAYASU I, MUKAI K. DIFFERENTIAL EXPRESSION OF N-CADHERIN AND E-CADHERIN IN NORMAL HUMAN TISSUES. ARCH HISTOL CYTOL 2006; 69 (2): 135-145.
- VOLK T, GEIGER B. A 135 kD MEMBRANE PROTEIN OF INTERCELLULAR ADHERENS JUNCTIONS. EMBO J 1984; 3: 2249-2260.
- ANDERSSON AM, EDVARDSEN K, SKAKKEBAEK NE. EXPRESSION AND LOCALIZATION OF N- AND E-CADHERIN IN THE HUMAN TESTIS AND EPIDIDYMIS. INT J ANDROL 1994; 17: 174-180.
- NOUWEN EJ, DAUWE S, VAN DER BIEST I, DE BROE ME. STAGE- AND SEGMENT-SPECIFIC EXPRESSION OF THE CELL-ADHESION MOLECULES N-CAM, A-CAM, AND L-CAM IN THE KIDNEY. KIDNEY INT 1993; 44: 147-158.
- NURUKI K, TOYOSAMA H, UENO S, HAMANOUE M, TANABE G, AIKOU T, OZAWA M.
- E-CADHERIN BUT NOT N-CADHERIN EXPRESSION IS CORRELATED WITH THE INTERCELLULAR CARCINOMAS. ONCOL REPT 1998; 5: 1109-1114.
- SUNDFELDT K. CELL-CELL ADHESION IN THE NORMAL OVARY AND OVARIAN TUMORS OF EPITHELIAL ORIGIN; AN EXCEPTION TO THE RULE. MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY 2003; 202: 89-96.
- CAVEY M, LECUIT T. MOLECULAR BASE OF CELL-CELL JUNCTIONS; STABILITY AND DYNAMICS. COLD SPRING HARB PERSPECT BIOL 2009; 1(5):A002998
- ROWLANDS TM, SYMONDS JM, FAROOKHI R, BLASCHUK OW. CADHERINS: CRUCIAL REGULATORS OF STRUCTURE AND FUNCTION IN REPRODUCTIVE TISSUES. REVIEWS OF REPRODUCTION 2000; 5: 53-61.
- CONACCI SM, ZHURINSKY J, BEN-ZÉ'EV A. THE CADHERIN-CATENIN ADHESION SYSTEM IN SIGNALING AND CANCER. J CLIN INVEST 2002; 109: 987-991.
- BECKER KF, ATKINSON MJ, REICH U, BECKER I, NEKARDA H, SIEWERT JR, HOFLER H. E-CADHERIN GENE MUTATIONS PROVIDE CLUES TO DIFFUSE TYPE GASTRIC CARCINOMAS. CANCER RES 1994; 54: 3845-3852.
- CAVALLARO U, CHRISTOFORI G. CELL ADHESION AND SIGNALING BY CADHERINS AND IgCAMs IN CANCER. NAT REV CANCER 2004; 4: 118-132.
- DI CROCE L, PELICCI PG. TUMOUR-ASSOCIATED HYPERMETHYLATION: SINECING E-CADHERIN EXPRESSION ENHANCES INVASION AND METASTASIS. EUR J CANCER 2003; 39: 413-415.
- GUARINO M, RUBINO B, BALLABIO G. THE ROLE OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN CANCER PATHOLOGY. PATHOLOGY 2007; 39: 305-318.
- HERFS M, HUBERT P, KHOLOD N, CABERG JH, GILLES C, BERX G, SAVAGNER P, BONIVER J, DELVENNE P. TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA1-MEDIATED SLUG AND SNAIL TRANSCRIPTION FACTOR UP-REGULATION REDUCES THE DENSITY OF LANGERHANS CELLS IN EPITHELIAL METAPLASIA BY AFFECTING E-CADHERIN EXPRESSION. AM J PATHOL 2008; 172 (5): 1391-402.
- TRAN NL, NAGLE RB, CRESS AE, HEMMARK RL. N-CADHERIN EXPRESSION IN HUMAN PROSTATE CARCINOMA CELL LINES. AN EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION MEDIATING ADHESION WITH STROMAL CELLS. AM J PATHOL 1999; 155: 787-798.
- HAN AC, PERALTA SA, KNUDSEN KA, WHEELOCK MJ, JOHNSON KR, SALAZAR H. DIFFERENTIAL EXPRESSION OF N-CADHERIN PLEURAL MESOTHELIOMAS AND E-CADHERIN IN LUNG ADENOCARCINOMAS IN FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED TISSUE; HUM PATHOLOGY 1997; 28: 641-645.
- GAVERT N, BEN-ZÉ'EV A. COORDINATING CHANGES IN CELL ADHESION AND PHENOTYPE DURING EMT-LIKE PROCESSES IN CANCER. BIOLOGY REPORTS 2010; 2: 86.
- ZEISBERG M, NIELSON EG. BIOMARKERS FOR EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITIONS. J OF CLIN INVEST 2009; 19: 1429-1437.
- LEE JM, DEDHAR S, KALLURI R, THOMPSON EW. THE EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION: NEW INSIGHTS IN SIGNALING, DEVELOPMENT, AND DISEASE, J CELL BIOL 2006; 172: 973-981.
- ROSIVATZ E, BECKER I, SPECHT K, FRICKE E, LUBER B, BUSCH R, HOFLER H, BECKER KF. DIFFERENTIAL EXPRESSION OF THE EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION REGULATORS SNAIL, SIP1, AND TWIST IN GASTRIC CANCER. AM J PATHOL 2002; 161: 1881-1891.
- ACLOQUE H, THIERY JP, NIETO MA. THE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE EMT. EMBO 2008; 9: 322-326.
- BATLLE E, SANCHO E, FRANCI C, DOMINGUEZ D, MONFAR M, BAULIDA J, GARCIA DE HERREROS A. THE TRANSCRIPTION FACTOR

- SNAIL IS A REPRESSOR OF E-CADHERIN GENE EXPRESSION IN EPITHELIAL TUMOUR CELLS. *NAT CELL BIOL* 2000; 2: 84-89.
28. CANO A, PEREZ MA, RODRIGO I, LOCASCIO A, BLANCO MJ, DEL BARRO MG, PORTILLO F, NIETO MA. THE TRANSCRIPTION FACTOR SNAIL CONTROLS EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITIONS BY REPRESSING E-CADHERIN EXPRESSION. *NAT CELL BIOL* 2000; 2: 76-83.
29. PEINADO H, DEL CARMEN IGLESIAS-DE LA CRUZ M, OLMEDA D, CSISZAR K, FONG KS, VEGA S, NIETO MA, CANO A, PORTILLO F. A MOLECULAR ROLE FOR IYSYL OXIDASE-LIKE 2 ENZYME IN SNAIL REGULATION AND TUMOR PROGRESSION. *EMBO J* 2005; 24: 3446-3458.
30. JULIEN S, PUIG I, CARETTI E, BONAVENTURE J, NELLES J, VAN ROY F, DARGEMONT C, DE HERREROS AG, BELLACOSA A, LARUE L. ACTIVATION OF NF-KAPPAB BY AKT UPREGULATES SNAIL EXPRESSION AND INDUCES EPITHELIAL MESENCHYME TRANSITION. *ONCOGENE* 2007; 26: 7445-56.
31. WYATT L, WADHAM C, CROCKER LA, LARDELLI M, KHEW-GODDALL Y. THE PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE PEZ REGULATES TGF β , EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION, AND ORGAN DEVELOPMENT. *J CELL BIOL* 2007; 178:1223-1235.
32. WAERNER T, ALACAKAPTAN M, TAMIR I, OBERAUER R, GAL A, BRABLETZ T, SCHREIBER M, JECHLINGER M, BEUG H. ILEI: A CYTOKINE ESSENTIAL FOR EMT, TUMOR FORMATION, AND LATE EVENTS IN METASTASIS EN EPITHELIAL CELLS. *CANCER CELL* 2006; 10: 227-239.
33. THUAULT S, VALCOURT U, PETERSEN M, MANFIOLETTI G, HELDIN CH, MOUSTAKAS A. TRANSFORMING GROWTH FACTOR-B EMPLOYS HMGA2 TO ELICIT EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION. *J CELL BIOL* 2006; 174: 175-183.
34. KNUDSEN KA, WHEELOCK MJ. CADHERINS AND THE MAMMARY GLAND. *J CELL BIOCHEM* 2005; 95: 488-496.
35. HAJRA KM, FEARON ER. CADHERIN AND CATENIN ALTERATIONS IN HUMAN CANCER. *GENES, CHROMOSOMES & CANCER* 2002; 34: 255-268.
36. AHMED N, THOMPSON EW, QUINN MA. EPITHELIAL-MESENCHYMAL INTERCONVERSIONS IN NORMAL OVARIAN SURFACE EPI-
- THELIUM AND OVARIAN CARCINOMAS: AN EXCEPTION TO THE NORM. *J CELL PHYSIOL* 2007; 213: 581-588.
37. EGER A, STOCKINGER A, PARK J, LANGKOPF E, MIKULA M, GOTZMANN J, MIKULITS W, BENG H, FOISER R. *ONCOGENE* 2004; 23 (15): 2672-2680.
38. MANN B, GELOS L, SIEDOW A, HANSK ML, GRATCHEV A, ILYAS M, BODMER WF, MOYER MP, RIECKEN EO, BURJ HJ, HANSKI C. TARGET GENES OF BETA-CATENIN-T CELL-FACTOR/ LYMPHOID-ENHANCER-FACTOR SIGNALING IN HUMAN COLORECTAL CARCINOMAS. *PROC NATL ACAD SCI USA* 1999; 96 (4) 1603-1608.
39. ISHITANI T, TAKAESU G, NINOMIYA TJ, SHIBUYA H, GAYNOR RB, MATSUMOTO K. ROLE OF THE TAB2 RELATED PROTEIN TAB3 IN IL-1 AND TNF SIGNALING. *EMBO* 2003; 22 (23): 6277-6288.
40. NISHITO H, SAITO M, MOCHIDA Y, TAKEDO K, NAKANO H, ROTHE M, MIYAZONO K, ICHIJO H. ASK1 IS ESSENTIAL FOR JNK/SAPK ACTIVATION BY TRAF2. *MOL CELL* 1998; 2 (3): 389-395.
41. FRANKLIN CC, MCCULLOCH AV, KRAFTS AS. IN VITRO ASSOCIATION BETWEEN THE JUN PROTEIN FAMILY AND THE GENERAL TRANSCRIPTION FACTORS TBP AND TFIIB. *BIOCHEM J* 1995; 305 (Pt3): 967-974.
42. SATO N, SADAR S, LANGE PH, GLEAVE ME. ANDROGENIC INDUCTION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN GENE IS REPRESSED BY PROTEIN-PROTEIN INTERACTION BETWEEN THE ANDROGEN RECEPTOR AND AP1/c-JUN IN THE HUMAN PROSTATE CANCER CELL LINE LNCAP. *J BIOL CHEM* 1997; 272 (28): 17485-17494.
43. KUPHAL S, BOSSEHOF AK. INFLUENCE OF THE CYTOPLASMIC DOMAIN OF E-CADHERIN ON ENDOGENOUS N-CADHERIN EXPRESSION IN MALIGNANT MELANOMA. *ONCOGENE* 2006; 25 (2): 248-259.
44. ENDHO H, WATANABE T, SUGIOKA Y, NIİKOKA M, INAGAKI Y, OKAZAKI I. ACTIVATION OF TWO MAPK PATHWAYS GOVERNS CONSTITUTIVE EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 IN HUMAN PANCREATIC CANCER CELL LINES. *INT J ONCOL* 2009; 35 (6): 1237-1245.
45. HUSSAIN S, BHARTI AC, SALAM I, BHAT MA, MIR MM, HEDAU S, SIDDIQI MA, BASIR SF, DAS BC. TRANSCRIPTION FACTOR AP-1 IN ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: ALTERATION AND EXPRESSION DURING HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION. *BMC CANCER* 2009; 16 (9): 329.
46. ANDERSEN H, MEJLVANG J, MAHMOOD S, GROMOVA I, GROMOV P, LUKANIDIN E, KRIAJEVSK M, MELLON JK, TULCHINSKY E. IMMEDIATE AND DELAYED EFFECTS OF E-CADHERIN INHIBITION ON GENE REGULATION AND CELL MOTILITY IN HUMAN EPIDERMOID CARCINOMA CELLS. *MOL CELL BIOL* 2005; 25 (20): 9138-9150.
47. CAVALLARO U, CHRISTOFORI G. CELL ADHESION IN TUMOR INVASION AND METASTASIS: LSS OF FUNCTION OF THE GLUE IS NOT ENOUGH. *BIOCHEM BIOPHYS ACTA*. 2001; 1552: 39-45.
48. NIETO MA. THE SNAIL SUPERFAMILY OF ZINC-FINGER TRANSCRIPTION FACTORS. *NAT REV MOLECULAR CELL BIOL* 2002; 3: 155-166.
49. GRAZIANO F, ARDUINI F, RUZZO A, BEARZI I, HUMAR B, MORE H, SILVA R, MURETTO P, GUIFORD P, TESTA E, MARI D, MAGNANI M, CASCINU S. PROGNOSTIC ANALYSIS OF E-CADHERIN GENE PROMOTER HYPERMETHYLATION IN PATIENTS WITH SURGICALLY RESECTED, NODE-POSITIVE, DIFFUSE GASTRIC CANCER. *CLIN CANCER RES* 2004; 10: 2784-2789.
50. MACHELL NH, BLASCHUK OW, FAROOKHI R. DEVELOPMENTAL EXPRESSION AND DISTRIBUTION OF N- AND E-CADHERIN IN THE RAT OVARY. *BIOLOGY OF REPRODUCTION* 2000; 63: 797-804.
51. NIEMAN MT, PRUDOFF RS, JOHNSON KR, WHEELOCK MJ. N-CADHERIN PROMOTES MOTILITY IN HUMAN BREAST CANCER CELLS REGARDLESS OF THEIR E-CADHERIN EXPRESSION. *J CELL BIOL* 1999; 147: 631-643.
52. HYUK-JOON L, HYE SL, KEUN H, WOO HK, YANAGIHARA K, BECKER KF, KUHN UL, HAN-YANG Y. TUMOR SPECIFICITY AND IN VIVO TARGETING OF AN ANTIBODY AGAINST EXON 9 DELETED E-CADHERIN IN GASTRIC CANCER. *J CANCER RES CLIN ONCOL* 2007; 133: 987-994.
53. YANAGIMOTO B, SATO Y, SHIMOMYAMA Y, TSUCHIYA B, KUWAO S, KAMEYA T. CO-EXPRESSION OF N-CADHERIN AND A-FETOPROTEIN IN STOMACH CANCER. *PATHOL INT* 2001; 51: 612-618.