

La súper familia de las colágenas

The super family of the collagen

Aleida Josefa Herrera Batista,^I Héctor Juan Ruiz Candina,^{II} Melvis Tailyn Zumeta Dubé^{III}

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la matriz extracelular (MEC) conforma el medio que rodea a las células influyendo en sus funciones. La MEC participa en funciones tales como: proliferación, diferenciación, adhesión, migración, supervivencia celular; difusión de nutrientes, factores de crecimiento, transducción de señales, entre otras y está constituida por varios componentes, entre ellos se encuentran las colágenas. La presente revisión pretende abordar algunas características de la súper familia de las colágenas.

Desarrollo: las colágenas constituyen una súper familia de proteínas que se caracterizan por presentar tres cadenas polipeptídicas dispuestas en triple hélice y una secuencia repetitiva de tres aminoácidos: Gly XY denominado dominio colagenoso; donde un amino ácido es la glicina y los otros dos, en muchas ocasiones son la prolina y la hiroxiprolina. Algunas colágenas presentan dominios no colagenosos e interrupciones de la triple hélice. Hasta el momento se han descrito 28 tipos de colágenas con localizaciones y funciones específicas, las cuales se agrupan en subfamilias atendiendo a sus características estructurales y funcionales. Estas subfamilias son: colágenas que forman fibras bandeadas, las que se asocian a dichas fibras, las que se disponen formando láminas, las que forman fibrillas de anclaje, las que se disponen asociadas a la membrana plasmática y las multiplexinas.

Conclusiones: durante las últimas décadas se han determinado las características moleculares y funciones de las colágenas, así como se han caracterizado las enfermedades que son ocasionadas por mutaciones de los genes que las codifican; tal es el caso del síndrome de Alport, la epidermolisis bulosa, el síndrome de Ehlers-Danlos entre otras.

Palabras clave: matriz extracelular; colágenas bandeadas; colágenas que forman láminas; fibrillas de anclaje; colágenas transmembranales y multiplexinas.

ABSTRACT

Introduction: The extracellular matrix (ECM) forms the medium that surrounds the cells, influencing their functions. The MEC participates in functions such as: proliferation, differentiation, adhesion, migration, cell survival; diffusion of nutrients, growth factors, signal transduction, among others and is made up of several components, among which are the collagen. The present review aims to address some characteristics of the super family of collagen.

Development: The collagen constitute a super family of proteins that are characterized by three polypeptide chains arranged in triple helix and a repetitive sequence of three amino acids: Gly XY called collagenous domain; where one amino acid is glycine and the other two, in many cases are proline and hiroxyproline. Some collagen have non-collagenous domains and interruptions of the triple helix. So far, 28 types of collagen have been described with specific locations and functions, which are grouped into subfamilies according to their structural and functional characteristics. These subfamilies are: collagen forming banded fibers, which are associated with these fibers, which are arranged forming sheets, which form anchoring fibrils, which are arranged associated with the plasma membrane and multiplexins.

Conclusions: During the last decades the molecular characteristics and functions of the collagen have been determined, as well as the diseases that are caused by mutations of the genes that encode them; such is the case of Alport syndrome, epidermolysis bulosa, Ehlers-Danlos syndrome, among others.

Keywords: extracellular matrix; banded collagen; collagen forming sheets; anchoring fibrils; transmembrane collagen and multiplexins.

INTRODUCCIÓN

La MEC es uno de los tres componentes tisulares y se puede definir como un complejo macromolecular sintetizado por las células y que las rodea; que se ensambla constituyendo una malla tridimensional a la cual esta se adhieren; que posee un elevado contenido en agua y la propiedad de ser una estructura altamente dinámica, en remodelación constante, con características que son específicas de cada tejido, a los que le proporciona resistencia estructural y flexibilidad.^{1,2}

La MEC participa en funciones celulares tales como: proliferación, diferenciación, adhesión, migración, metabolismo, supervivencia celular; permite la difusión de nutrientes, factores paracrinós y otros, forma parte de la malla de transducción de señales; enlaza factores de crecimiento; cumple un papel importante en la etapa embrionaria, desde la implantación del blastocisto hasta la formación de patrones y morfogénesis en general; participa en la metastización de las células cancerosas, toma parte en el proceso de la inflamación, favorece la mineralización en el tejido óseo, participa en el mantenimiento de los nichos de células madres y juega un importante papel en la cicatrización de las heridas.^{1,3-5}

Está constituida por proteínas como las colágenas y la elastina, glicoproteínas, glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos (PG), enzimas, como la lisil oxidasa (LOX) y las metaloproteasas y sus inhibidores. La MEC conforma el medio que rodea a las

células y que influye en las funciones de estas, modulando diversos aspectos fundamentales de la biología de la célula. La diversidad y sofisticación de los componentes de la MEC y de sus receptores a nivel de la superficie celular constituyen la característica más relevante de los organismos pluricelulares.¹ La presente revisión pretende abordar algunas características de la súper familia de las colágenas representada por las proteínas más abundantes del organismo en general y de la matriz extracelular en particular y que realizan importantes funciones.

DESARROLLO

La colágena (del griego **κόλλα** que significa cola o pegamento) es una proteína estructural muy abundante en el organismo, donde representa del 25 al 35 % del total de proteínas. Los miembros de esta súper familia están formados por tres cadenas polipeptídicas en una conformación triple helicoidal, llamadas cadenas α (alfa); cada cadena tiene un giro levógiro y la triple hélice un giro dextrógiro.⁶

La triple hélice es el "motivo" que caracteriza a estas proteínas.^{7,8} Todas las cadenas a presentan una secuencia de aminoácidos Gly X Y, llamado dominio colagenoso, donde la X y la Y puede ser cualquier aminoácido, pero con mucha frecuencia son la prolina y la hidroxiprolina. En algunas variedades de esta súper familia de proteínas existen interrupciones de la triple hélice, así como dominios no colagenosos.⁹

Hasta el momento se conocen 28 tipos de colágenas, compuestas por, al menos, 46 cadenas polipeptídicas diferentes y que se nombran con números romanos del I al XXVIII y son las siguientes: las que forman fibras intersticiales o bandeadas, las que forman láminas, las colágenas asociadas a las fibras con triple hélice interrumpida, las que se asocian a la membrana plasmática, las que forman fibrillas de anclaje y por último el grupo de las multiplexinas con múltiples interrupciones del dominio triple helicoidal.⁹⁻¹²

Colágenas que forman fibras bandeadas

La subfamilia de colágenas que forman fibras está integrada por siete miembros: la I, II, III, V, XI, XXIV y la XXVII.^{9,13} Constituyen el principal componente de la MEC y presentan una secuencia Gly XY perfecta; con la excepción de la XXIV y la XXVII, todas las demás poseen entre 1 011-1 017 residuos de aminoácidos en su dominio triple helicoidal.⁹

En su extremo C terminal poseen una secuencia no colagenosa y en el extremo N terminal presentan un N telopéptido corto no colagenoso seguido por una región mucho más corta con características colagenosas denominada dominio helicoidal menor; finalmente al extremo N terminal de cada cadena pro α se encuentra un dominio de factor C, factor de von Willebrand o un dominio variable flanqueado por un motivo de trombospodina.¹⁴

Esta subfamilia a su vez se subdivide en dos grupos: las que forman fibras mayores como: la I, II, III y las que forman fibras menores la V y XI que participan en el control del ensamblaje y del diámetro de las colágenas mayores, La V realiza estas funciones con la colágena I y la XI lo realiza con la colágena II.^{9,15}

Las mutaciones en los genes de la colágena V pueden causar el síndrome de Ehlers-Danlos con aumento de la movilidad de las articulaciones mientras que las

mutaciones en los genes que codifican la colágena tipo XI pueden causar los síndromes de Marshall y Stickler, los cuales se caracterizan por alteraciones faciales, en los ojos, en las articulaciones y pérdida de la audición.¹⁵

Por su parte las colágenas XXIV y XXVII difieren de los demás miembros de la subfamilia en que ambas poseen menos residuos de aminoácidos (de 991-997) y presentan dos imperfecciones del dominio colagenoso Gly XY en su dominio helicoidal y además carecen de región telopéptido N terminal y del dominio N helicoidal menor que es característico de las colágenas fibrilares clásicas.¹⁴

La colágena XXVII se localiza en diferentes tejidos incluyendo: estómago, piel, pulmón, gónadas, aorta y dientes, pero el principal tejido donde se expresa es en el cartílago,¹⁴ en particular en la zona de proliferación del cartílago en crecimiento, en las epífisis del hueso largo.¹⁴

La organización de las fibras colágenas se ha estudiado con el microscopio electrónico, con el microscopio de polarización y difracción por rayos X. Al M/E cada fibra está formada por haces de fibrillas paralelas de 50 a 90 nm de diámetro que muestran estrías cruzadas, por lo cual reciben el nombre de fibras bandeadas, y que a su vez están formadas por microfibrillas y estas por unidades de tropocolágena (triple hélice α helicoidal).¹⁶

Colágenas asociadas a fibras bandeadas

Entre las colágenas asociadas a fibras intersticiales o bandeadas se agrupan las colágenas que se asocian a la superficie de aquellas. Se caracterizan por interrupciones en el dominio triple helicoidal, y por presentar GAG sulfatados asociados. Estas actúan regulando el diámetro de las fibras bandeadas a las cuales se unen. Entre ellas se encuentran las colágenas IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII.^{9,13,17}

La colágena IX es el prototipo de la subfamilia. Es un producto del cartílago hialino y establece enlaces cruzados en la superficie de la colágena II. Es el producto de tres genes diferentes y forma un trímero que se denota $\alpha 1(\text{IX})$, $\alpha 2(\text{IX})$ y $\alpha 3(\text{IX})$.⁹

Las colágenas XII y XIV se asocian a las colágenas fibras I y II. Las colágenas XVI, XXI y XXII se localizan en las membranas basales o en la unión entre tejidos.^{9,18,19} La colágena XIX, aunque ha sido clasificada en esta subfamilia, no parece unirse a fibras, sino que se acumula en la matriz extracelular en tejidos como el neural.²⁰

Colágenas que forman láminas

Las colágenas que forman láminas son: IV, VI, VIII y X.⁹ La colágena IV se expresa en la membrana o lámina basal que es una de las dos variedades de la MEC, y que se dispone formando una fina capa por debajo de epitelios y endotelios y que rodea a células musculares, adipocitos y células de Schwann.²¹ Esta colágena no forma fibras sino hojas o láminas constituidas por una malla de filamentos. Se considera que es la responsable de la estabilidad mecánica de la lámina basal y deriva de seis cadenas alfa genéticamente diferentes ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) que pueden ensamblarse en tres diferentes heterotrímeros de 400 nm de longitud: $[\alpha 1(\text{IV})_2\alpha 2(\text{IV})]$, $[\alpha 3(\text{IV})\alpha 4(\text{IV})\alpha 5(\text{IV})]$, o $[\alpha 5(\text{IV})_2\alpha 6(\text{IV})]$.²¹⁻²³

Las cadenas alfa presentan un dominio globular N terminal (Dominio 7S), rico en cisteína que puede formar tetrámeros alineados de forma paralela o antiparalela, además posee

un dominio central triple helicoidal, que es el más largo con 1 400 aminoácidos, presentando la clásica secuencia colagenosa Gly XY con 22 interrupciones y un dominio globular no colagenoso (NC1)^{21,24} y el extremo C terminal globular o extremo NC1. Los dominios NC1 tienen alrededor de 228 aminoácidos y son importantes para el ensamblaje de la estructura trimérica.²¹

El ensamblaje de un trímero comienza cuando los dominios NC1 de las tres cadenas α a inician una interacción molecular.²⁴ La trimerización procede similar a una cremallera, donde los extremos C resultan en un protómero enteramente ensamblado. Este protrómero es flexible y puede doblarse; más tarde dos protrómeros trimerizados se asocian por sus extremos carboxiterminal NC1 formando dímeros²¹ y después cuatro protrómeros interactúan por sus extremos amino terminal glicosilados o región 7S formando tetrámeros y así hasta formar un complejo multimérico que se dispone como una malla de colágena IV característica de la membrana o lámina basal.^{21,24}

Las mutaciones en el gen que codifica la colágena IV ocasiona el síndrome de Alport, enfermedad que se presenta en el sexo masculino y que se caracteriza por adelgazamiento de la membrana basal del glomérulo renal, uno de los componentes de la membrana de filtración renal. La característica más relevante de esta enfermedad es la hematuria microscópica, con proteinuria e insuficiencia renal progresiva, acompañada de alteraciones oculares y pérdida de la audición.^{25,26}

La colágena VI es otra de las colágenas de esta familia y se encuentra ampliamente distribuida en la matriz extracelular de varios tejidos como el muscular y el adiposo, donde forma una malla de microfilamentos con una estructura en cuentas de collar; interactúa con otros componentes de la MEC, brindándole soporte estructural a la célula;²⁷ además participa activando vías de señalización que regulan funciones celulares relacionadas con la angiogénesis, la autofagia y el reclutamiento de macrófagos durante la inflamación.²⁸⁻³⁰

Los otros dos miembros de la subfamilia, las colágenas VIII y X, son referidas como colágenas de cadena corta. La VIII se expresa en muchos tipos de tejidos, entre ellos, la membrana Decement de la córnea, mientras que la tipo X está restringida a la zona de condrocitos hipertróficos del cartílago en crecimiento endocondral.⁹ Las cadenas $\alpha 1$ (VIII) y $\alpha 2$ (VIII) son ligeramente mayores que la cadena $\alpha 1(X)$, debido a un exón adicional en los genes de la cadena VIII que codifica una secuencia polipeptídica extra para el dominio amino terminal.⁹ Ambos tipos de colágenas forman mallas con una estructura hexagonal.³¹

Colágena que forma fibrillas de anclaje

La colágena tipo VII fue inicialmente descrita como una molécula larga y extendida y se le llamó "colágena de cadena larga". Presenta un dominio triple helicoidal de 424 nm de longitud y de 145 kDa, con 19 imperfecciones y lo más notable de este dominio es una región a modo de bisagra, no colagenosa y con 39 aminoácidos, que es susceptible a la acción proteolítica de la pepsina. Esta colágena presenta en el extremo N terminal una secuencia no colagenosa de 145 kDa (NC1) que consiste en un sub-módulo con homología a proteínas adhesivas. Su extremo C terminal posee una cadena corta de 30 kDa (NC2).³²⁻³⁴

La colágena VII forma las llamadas fibrillas de anclaje presentes en los epitelios estratificados, incluida la epidermis, que proporcionan estabilidad a la unión entre la dermis y la epidérmica. Estas constituyen complejos especializados de anclaje en la

unión del epitelio con el tejido conectivo. La estabilidad que brindan las fibrillas de anclaje se debe a la afinidad del dominio NC-1 (VII) a los componentes de la lámina basal laminina-332 (laminina-5), laminina-311 (laminina-6), y colágena tipo IV.^{34,35}

En la piel humana las fibrillas de anclaje se extienden desde la lámina basal dirigiéndose a la dermis papilar donde producen un giro y regresan con su otro extremo hasta la propia lámina basal, dando origen a un asa en forma de letra U a la cual se asocian fibras colágenas tipo I.^{33,34}

La epidermólisis bulosa es una rara enfermedad autoinmune adquirida, que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra la colágena VII de las fibrillas de anclaje, al menos en una de sus variedades, con lo que se compromete la unión entre la dermis y la epidermis. La destrucción o perturbación del normal funcionamiento de las fibrillas de anclaje resulta en fragilidad de la piel, formación de ampollas, erosiones, escaras, pérdida de las uñas, entre otras anomalías.³⁶

Colágenas transmembranales

En esta subfamilia de colágenas se agrupan las colágenas XIII, XVII, XXIII y la XXV. Se insertan en la membrana plasmática con una orientación tipo II, es decir, con el extremo NH₂ dirigido al citoplasma, y presentan triple hélice interrumpida. La colágena XVII es mucho más grande, posee muchos más dominios colagenosos y la cola citoplasmática es más larga que en los otros miembros del grupo. Forma los filamentos de anclaje que conjuntamente con la integrina $\alpha 6$ - $\beta 4$ conforma los hemidesmosomas que se anclan a la lámina basal.^{37,38}

La colágena XVII es un homotrímero de 180 kDa, por lo que también se le ha llamado BP180 y también ha sido conocida como antígeno 2 del penfigoide buloso.^{39,40}

Interactúa con la subunidad $\beta 4$ de la integrina $\alpha 6$ - $\beta 4$, la plectina, y la BPAG1 para formar un anclaje estable de los hemodesmosomas a los filamentos intermedios de citoqueratina K5 y k14.^{41,42} El ectodominio de 120 kDa se une a la subunidad $\alpha 6$ de la integrina y a la laminina 332.³⁸ Es eliminada de la superficie celular por la metaloproteasa ADAM 9 y ADAM 10.⁴³ Aunque la implicación fisiológica de este hecho aún es incierta se piensa que este desprendimiento de la colágena XVII permite eliminar el anclaje de la célula a la lámina basal favoreciendo su migración y su diferenciación durante la morfogénesis y la cicatrización de las heridas.^{44,45}

La falta de colágena XVII o la pérdida de su función provocan una disminución en la adhesión de la epidermis con formación ampollas en la piel. Las mutaciones en el gen que codifica la colágena XVII causan la epidermólisis bulosa tipo no-Herlitz, que es otra variedad de esta enfermedad.⁴⁶ Otras enfermedades ampulares, como el penfigoide, también son consideradas enfermedades autoinmunes contra la colágena XVII.^{47,48}

Subfamilia de las multiplexinas

La subfamilia de las multiplexinas está integrada por dos colágenas la XV y la XVIII; se les llamó multiplexinas por presentar múltiples interrupciones en su dominio triple helicoidal y han sido identificadas como proteoglicanos: condroitín sulfato la XV y heparán sulfato proteoglicano la XVIII.¹⁰

El extremo N- terminal de la colágena XV presenta 530 aminoácidos y contiene dos cisteínas en los residuos 179 y 235. Este dominio también contiene ocho sitios de

unión para GAG consistentes en disacáridos formados por N-acetilgalactosamina o N-acetilglucosamina y ácido glucurónico. De modo que la colágena XV es un verdadero proteoglicano.^{10,49}

En comparación con otras colágenas, la XV y la XVIII presentan extremos N-terminales muy similares con un 45 % de homología. Este dominio de secuencia con extensa homología con la trombospodina sugiere su participación en las interacciones célula-célula y célula matriz.^{10,50} El dominio central de la colágena XV presenta nueve dominios colagenosos de 577 aminoácidos que contienen ocho interrupciones no colagenosas. Comparándola con la colágena XVIII este dominio central es muy similar en ambas. Su extremo C terminal consiste en 256 aminoácidos y presenta tres subdominios diferentes.^{10,52}

Las colágenas de la subfamilia de las multiplexinas, colágenas XV y XVIII, junto con la colágena IV y otros componentes como laminina, nidogen, heparán sulfato proteoglicano, fibulina, distroglicano y otras glicoproteínas, constituyen componentes importantes de la membrana basal en múltiples órganos y tejidos.^{51,52}

CONCLUSIONES

Durante las últimas décadas se han incrementado los conocimientos con respecto a las colágenas. Actualmente se han identificado y caracterizado a nivel molecular 28 subfamilias. Se han determinado las funciones que realizan y caracterizado las enfermedades que pueden provocar la no expresión o mutaciones de los genes que codifican a muchas de ellas; tal es el caso del síndrome de Alport, la epidermólisis bulosa, el síndrome de Ehlers-Danlos, entre otras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hubmacher D, Apte SS. The biology of the extracellular matrix: novel insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 January;25(1):65-70. [PMC free article] [PubMed].
2. Byron A, Humphries JD, Humphries MJ. Defining the extracellular matrix using proteomics. *Int J Exp Pathol.* 2013 Apr;94(2):75-92. [PMC free article] [PubMed].
3. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Dec;15(12):786-801. [PMC free article] [PubMed].
4. Thomas K, Engler AJ, Meyer GA. Extracellular matrix regulation in the muscle satellite cell niche. *Connect Tissue Res.* 2015 Feb;56(1):1-8. [PMC free article] [PubMed].
5. Ghasemi-Mobarakeh L, Prabhakaran MP, Tian L, Shamirzaei-Jeshvaghani E, Dehghani L, Ramakrishna S. Structural properties of scaffolds: Crucial parameters towards stem cells differentiation. *World J Stem Cells.* 2015 May 26;7(4):728-44. [PMC free article] [PubMed]

6. Barber T, Esteban-Pretel G, Marín MP, Timoneda J. Vitamin A Deficiency and Alterations in the Extracellular Matrix. *Nutrients*. 2014 Nov;6(11):4984-5017. [PubMed].
7. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annual Review of Biochemistry*. 2009 March;78:929-58. [PMC free article] [PubMed].
8. Kruger TE, Miller AH, Wang J. Collagen Scaffolds in Bone Sialoprotein-Mediated Bone Regeneration. *Scientific World Journal*. 2013 June;2013:812718. [PMC free article] [PubMed].
9. Gordon MK, Hahn RA. Collagens. *Cell Tissue Res*. 2010 January;339(1):247-57. [PubMed].
10. Clementz AG, Harris A. Collagen XV: Exploring Its Structure and Its Role within the Tumor Microenvironment. *Mol Cancer Res*. 2013 Dec;11(12):1481-6. [PubMed].
11. Hynes RO. The evolution of metazoan extracellular matrix. *J Cell Biol*. 2012 March;196(6):671-9. [PMC free article] [PubMed].
12. Aikio M, Elamaa H, Vicente D, Izzi V, Kaur I, Seppinenet L, et al. Specific collagen XVIII isoforms promote adipose tissue accrual via mechanisms determining adipocyte number and affect fat deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jul 29;111(30):E3043-52. [PMC free article] [PubMed]
13. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009 March;78:929-58. [PubMed].
14. Plumb DA, Ferrara L, Torbica T, Knowles L, Mironov A Jr, Kadler KE, et al. Collagen XXVII Organises the Pericellular Matrix in the Growth Plate. *PLoS One*. 2011 December 6(12):e29422. [PMC free article] [PubMed].
15. Castori M, Voermans NC. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review. *Iran J Neurol*. 2014 Oct 6;13(4):190-208. [PMC free article] [PubMed].
16. Fang M, Jacob R, McDougal O, Oxford JT. Minor fibrillar collagens; variable regions alternative splicing, intrinsic disorder, and tyrosine sulfation. *Protein Cell*. 2012 June;3(6):419-33. [PubMed].
17. Ansorge HL, Meng X, Zhang G, Veit G, Sun M, Klement JF, et al. Type XIV collagen regulates fibrillogenesis: premature collagen fibril growth and tissue dysfunction in null mice. *J Biol Chem*. 2009 July;284:8427-38. [PMC free article] [PubMed]
18. Li HC, Huang CC, Chen SF, Chou MY. Assembly of homotrimeric type XXI minicollagen by coexpression of prolyl 4-hydroxylase in stably transfected *Drosophila melanogaster* S2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336:375-85. [PubMed]
19. Koch M, Schulze J, Hansen U, Ashwodt T, Keene DR, Brunken WJ, et al. A novel marker of tissue junctions, collagen XXII. *J Biol Chem*. 2004;279:22514-21. [PMC free article] [PubMed].

20. Su J, Gorse K, Ramirez F, Fox MA. Collagen XIX Is Expressed by Interneurons and Contributes to the Formation of Hippocampal Synapses. *J Comp Neurol.* 2010 January 10;518(2):229-53. [PubMed].
21. Yurchenco PD. Basement Membranes: Cell Scaffoldings and Signaling Platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 February;3(2):a004911. [PubMed].
22. Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. *Microsc Res Tech.* 2008;71:357-70. [PubMed].
23. Kruegel J, Miosge N. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices. *Cell Mol Life Sci.* 2010 September;67(17):2879-95. [PubMed]
24. Abreu-Velez A, Howard MS. Collagen IV in Normal Skin and in Pathological Processes. *N Am J Med Sci.* 2012 Jan;4(1):1-8. [PubMed]
25. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med.* 2003;348:2543-56. [PubMed]
26. Yurchenco PD, Patton BL. Developmental and Pathogenic Mechanisms of Basement Membrane Assembly. *Curr Pharm Des.* 2009 November;15(12):1277-94.
27. Ball S, Bella J, Kielty C, Shuttleworth A. Structural basis of type VI collagen dimer formation. *The Journal of Biological Chemistry.* 2003;278(17):15326-32. [PubMed].
28. Park J, Scherer PE. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression. *Journal of Clinical Investigation.* 2012 July;122(11):4243-56. [PMC free article] [PubMed].
29. Grumati P, Coletto L, Sabatelli P, et al. Autophagy is defective in collagen VI muscular dystrophies, and its reactivation rescues myofiber degeneration. *Nature Medicine.* 2010;16(11):1313-20. [PubMed].
30. Karousou E, D'Angelo ML, Kouvidi K, Vigetti D, Viola M, Nikitovic D, et al. Collagen VI and Hyaluronan: The Common Role in Breast Cancer. *Biomed Res Int.* 2014 July;2014:606458. [PMC free article] [PubMed].
31. Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 January;3(1):a004978. [PMC free article] [PubMed].
32. Sesarman A, Mihai S, Chiriac MT, Olaru F, Sitaru AD, Thurman JM, et al. Binding of avian IgY to type VII collagen does not activate complement and leucocytes and fails to induce subepidermal blistering in mice. *Br J Dermatol.* 2008;158:463-71. [PubMed].
33. De Peña Ortiz J, Chávez Bernal JMI. Epidermolisis bulosa adquirida: Lo nuevo en biología molecular. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2011 May-Ago;20(2):40-5.
34. Chung HJ, Uitto J. Type VII Collagen: The Anchoring Fibril Protein at Fault in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Dermatol Clin.* 2010 January;28(1):93-105. [PMC free article] [PubMed].

35. Brittingham R, Uitto J, Fertala A. High-affinity binding of the NC-1 domain of collagen VII to laminin 5 and collagen IV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343:692-9. [PubMed].
36. Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT. Epidermolysis Bullosa Acquisita: Autoimmunity to Anchoring Fibril Collagen. *Autoimmunity.* 2012 February;45(1):91-101. [PMC free article] [PubMed].
37. Gordon MK, Hahn RA. *Collagens Cell Tissue Res.* 2010 January;339(1):247-57. [PubMed]
38. Seppänen A. Collagen XVII: A Shared Antigen in Neurodermatological Interactions? *Clin Dev Immunol.* June 2013;2013:240570 [PMC free article] [PubMed].
39. Franzke CW, Tasanen K, Schumann H, Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: collagen XVII as a prototype. *Matrix Biology.* 2003;22(4):299-309. [PubMed].
40. Franzke CW, Bruckner P, Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology. *Journal of Biological Chemistry.* 2005;280(6):4005-8. [PubMed].
41. Hopkinson SB, Findlay K, DeHart GW, Jones JCR. Interaction of BP180 (type XVII collagen) and CC6 integrin is necessary for stabilization of hemidesmosome structure. *Journal of Investigative. Dermatology.* 1998;111(6):1015-22. [PubMed].
42. Hopkinson SB, Jones JCR. The N terminus of the transmembrane protein BP180 interacts with the N- terminal domain of BP230, thereby mediating keratin cytoskeleton anchorage to the cell surface at the site of the hemidesmosome. *Molecular Biology of the Cell.* 2000;11(1):277-86. [PMC free article] [PubMed].
43. Franzke CW, Bruckner-Tuderman L, Blobel CP. Shedding of collagen XVII/BP180 in skin depends on both ADAM10 and ADAM9. *Journal of Biological Chemistry.* 2009;284(35):23386-96. [PMC free article] [PubMed].
44. Tasanen K, Tunggal L, Chometon G, Bruckner-Tuderman L, Aumailley M. Keratinocytes from patients lacking collagen XVII display a migratory phenotype. *American Journal of Pathology.* 2004;164(6):2027-38. [PMC free article].
45. Hopkinson SB, Hamill KJ, Wu Y, Eisenberg JL, Hiroyasu S, Jones JCR. Focal Contact and Hemidesmosomal Proteins in Keratinocyte Migration and Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014 Mar 1;3(3):247-63. [PMC free article] [PubMed].
46. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Black MM. Collagen XVII/BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2005;30(6):682-7. [PubMed]
47. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity.* 2012;45(1):55-70. [PubMed].
48. Huilaja L, Makikallo K, Sormunen R, Lohi J, Hurskainen T, Tasanen K. Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Dermato-Venereologica.* 2013;93(1):33-8. [PubMed].

49. Li J, Richards JC. Functional glycomics and glycobiology: an overview. *Methods in molecular biology*. 2010;600:1-8. [PubMed].

50. Streit M, Riccardi L, Velasco P, Brown LF, Hawighorst T, Bornstein P, et al. Thrombospondin-2: a potent endogenous inhibitor of tumor growth and angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96:14888-93. [PMC free article] [PubMed].

51. Ortega N, Werb Z. New functional roles for non-collagenous domains of basement membrane collagens. *J Cell Sci*. 2002 November 15;115(Pt 22):4201-14. [PubMed].

52. Torricelli AAM, Singh V, Santhiago MR, Wilson SE. The Corneal Epithelial Basement Membrane: Structure, Function, and Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep;54(9):6390-6400. [PMC free article] [PubMed].

Recibido: 25 de diciembre de 2015.

Aprobado: 22 de enero de 2016.

Aleida Josefa Herrera Batista. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.
Correo electrónico: aleidajosefa@infomed.sld.cu (Teléf. 72716492).