

---

ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

# Proteínas inhibidoras de la regeneración neurítica en la matriz extracelular: estructura, interacciones moleculares y sus funciones. Mecanismos del balance extracelular

Javier Vargas,\* Rebeca Uribe-Escamilla\*, Alfonso Alfaro-Rodríguez\*

\* Servicio de Neurorrehabilitación, Instituto Nacional de Rehabilitación.

*Inhibitory proteins of the neuritic regeneration in the extracellular matrix: structure, molecular interactions and their functions. Mechanisms of extracellular balance*

## ABSTRACT

After a central nervous system (CNS) injury of the higher vertebrates, the neurons do not grow or properly reconnected with their targets because their axons or dendrites cannot regenerate in the site of the injury. In the CNS, the environment signal which regulates neuritic regeneration not is generated exclusively by a molecular group. This signal is generated by the interaction of several molecular types such as proteins of the extracellular matrix, soluble factors and molecules of the membrane; all these elements interacting each with others, generate the biological conditions of the matrix: the extracellular balance. The extracellular matrix proteins on balance, give support and physiological state of the cell, including the neuritic regeneration. The function of three types of inhibitory proteins at the extracellular matrix which are determinants of neuritic regeneration failure of CNS is considered in this work: the chondroitin sulfate proteoglycans, the proteoglycans with keratan sulfate and the tenascin; is also reviewed some of the mechanisms that produce the extracellular proteins balance: the isomerization, epimerization, sulfation and glycosylation, as well as the assembly of the extracellular matrix, the interactions between the matrix with soluble factors and the proteolytic degradation. At the last part, are presented examples of the role of the matrix in the development and spread of some tumors.

**Key words.** Extracellular matrix. Balance. Inhibition. Neuritic regeneration. Central nervous system.

## RESUMEN

Después de una lesión en el sistema nervioso central (SNC) de los vertebrados superiores, las neuronas no crecen ni se recreen con sus blancos porque sus axones o dendritas no pueden regenerar en el sitio de la lesión. En el SNC la señal del medio que regula la regeneración neurítica no es generada exclusivamente por un grupo molecular. Esta señal se genera por la interacción de varios tipos moleculares como las proteínas de la matriz extracelular, los factores solubles y las moléculas de la membrana; todos estos elementos, interaccionando unos con otros, generan las condiciones biológicas de la matriz: el balance extracelular. Las proteínas de la matriz extracelular en balance dan el soporte y producen los estados fisiológicos de la célula, incluyendo la regeneración neurítica. En esta revisión se considera la función de tres tipos de proteínas de la matriz extracelular con efecto inhibidor y que son determinantes de la falla en la regeneración neurítica en el SNC: los proteoglucanos con sulfato de condroitina, los proteoglucanos con sulfato de queratán y la tenascina. También se revisan algunos de los mecanismos que producen el balance de las proteínas extracelulares, tal como la isomerización, la epimerización, la sulfatación y la glucosilación, así como el ensamblaje de la matriz extracelular, las interacciones entre la matriz y los factores solubles y la degradación proteolítica. En la última parte se presentan algunos ejemplos del papel de la matriz en el desarrollo y la propagación de los tumores.

**Palabras clave.** Matriz extracelular. Balance. Inhibición. Regeneración neurítica. Sistema nervioso central.

## INTRODUCCIÓN

Los proteoglucanos y las glucoproteínas son grupos de proteínas diferentes debido a que los primeros presentan glucosaminoglucanos que son cadenas lineales de disacáridos, como los que contienen sulfato de condroitina o sulfato de queratán; los segundos contienen oligosacáridos ramificados, como la tenascina. Estos grupos se han reportado como inhibidores de la regeneración neurítica y su efecto impide el crecimiento de los axones hacia sus blancos, más allá de la zona de la lesión. Los proteoglucanos y glucoproteínas inhibidoras de la regeneración neuronal se han estudiado intensamente y hay múltiples reportes de su efecto, pero éste puede estar dado por la interacción con otras proteínas, con factores solubles y con las regiones extracelulares de proteínas de la membrana. El balance de las diversas proteínas en el medio, y no el efecto de un solo tipo, puede ser el determinante de la morfofisiología celular. Para avanzar en la comprensión de cómo se genera este balance, la primera parte de esta revisión tratará sobre las generalidades de la biosíntesis de las proteínas inhibidoras, algunas de las interacciones en la matriz extracelular y el papel de estas proteínas en la regeneración neurítica. En la segunda parte se analizarán algunos de los mecanismos por los que se puede regular el balance de las proteínas extracelulares y ejemplos de interés clínico en los que intervienen estas proteínas.

### BIOSÍNTESIS DE LAS PROTEÍNAS INHIBITORAS EN LA MATRIZ EXTRACELULAR

El efecto inhibidor de estas proteínas ha llamado la atención, por lo que se han realizado estudios de su biosíntesis y estructura.<sup>1,2</sup> En esta parte se señalan algunos aspectos generales que facilitan la comprensión de su funcionamiento y de los mecanismos del balance entre estas proteínas.

#### Biosíntesis de los proteoglucanos con sulfato de condroitina

La síntesis del sulfato de condroitina se realiza postraduccionalmente en el aparato de Golgi. Ahí se inicia por la adición de un tetrasacárido a la cadena de aminoácidos, el cual se compone de una xilosa, dos galactosas y un ácido glucorónico (Figura 1A).<sup>3</sup> Desde este tetrasacárido se extiende el glucosaminoglucano, compuesto de una cadena lineal de disacáridos con la alternación de un azúcar ácido y un aminoazúcar. Los monómeros de la cadena pueden

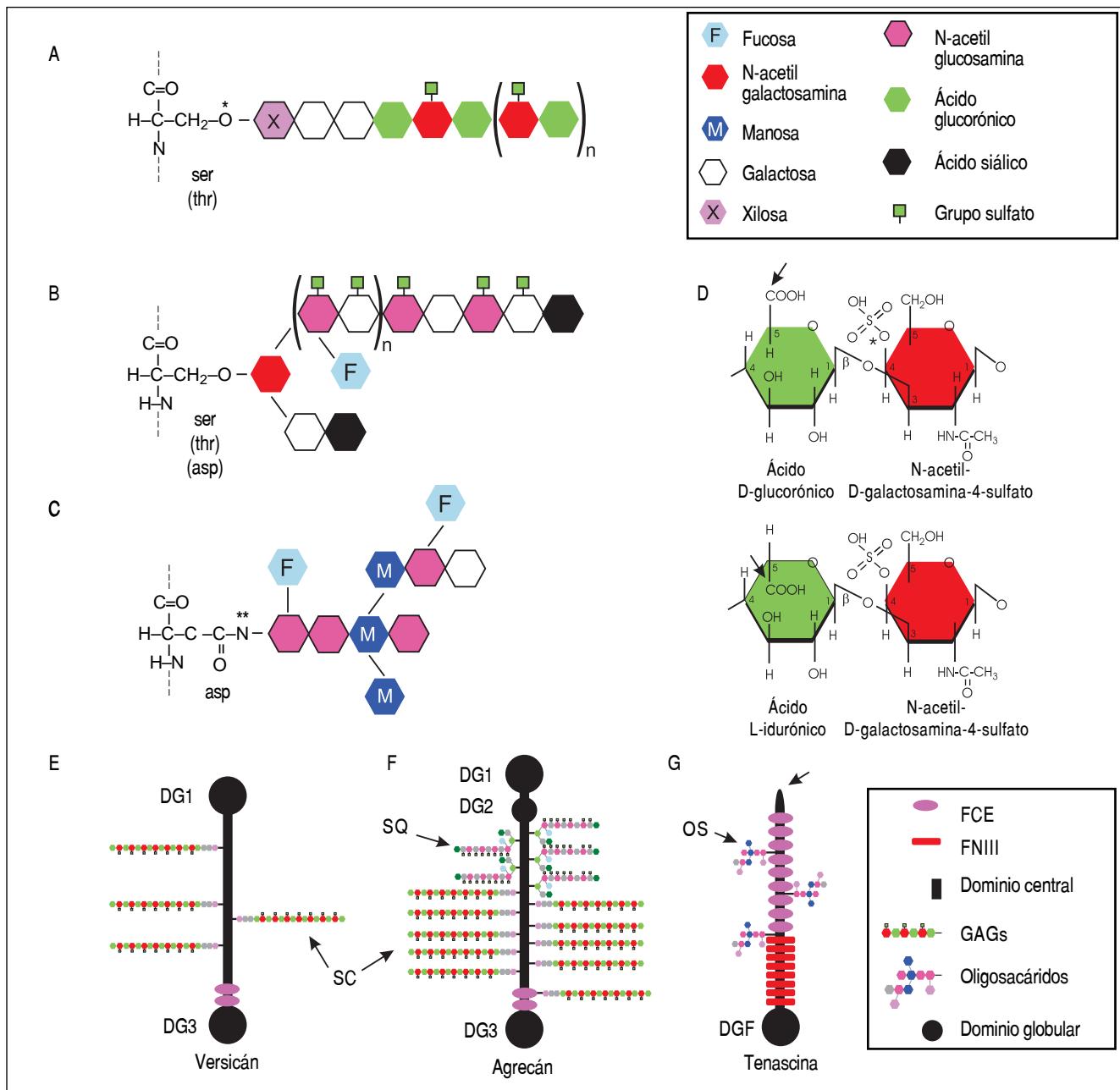
tener grupos sulfato que confieren a la molécula más carga negativa. Tanto en el sulfato de condroitina como en el sulfato de dermatán el aminoazúcar es N-acetilgalactosamina (Figura 1D). El azúcar ácido para el primero es el ácido glucorónico y para el sulfato de dermatán, promotor del crecimiento neurítico, es su epímero el ácido idurónico. El azúcar del ácido glucorónico presenta el carbono 6 en posición beta en una proyección de Haworth (Figura 1D). En el aparato de Golgi se han descrito seis glucosiltransferasas participantes en la síntesis del sulfato de condroitina, las cuales tienen un dominio transmembranal en el extremo amino terminal.<sup>4</sup> En la síntesis del sulfato de dermatán participan las epimerasas 1 y 2 de sulfato de dermatán, enzimas muy importantes en la regulación de su tasa de concentración.<sup>5</sup> Además, existen varias sulfotransferasas encargadas de adicionar grupos sulfato en diferentes posiciones y se ha reportado que el nivel de sulfatación es importante en el reconocimiento molecular.<sup>6</sup> Se han identificado aproximadamente 30 proteínas con dominios que se unen al sulfato de condroitina y que se pueden agrupar en:

- **Lecticanos.** Contienen un dominio tipo lectina, la cual es una región proteica de reconocimiento de secuencias específicas de azúcares; por ejemplo, el agrecán, el versicán, el brevicán y el neurocán.
- **Híbridos.** Como el agrecán que contienen los sulfatos de condroitina y de queratán; la decorina que contiene los sulfatos de condroitina y de dermatán, y el sindecán que está unido a la membrana y contiene los sulfatos de condroitina y de heparán.
- **Hialectanos.** Con dominio de unión al ácido hialurónico tal como el agrecán, el brevicán, el neurocán y el versicán.

Los proteoglucanos contienen varios dominios y regiones como el dominio central, que es generalmente el sitio de unión de los glucosaminoglucanos; el dominio del factor de crecimiento epidérmico; las regiones globulares G1, G2 y G3 localizadas en los extremos de la proteína y que están compuestas de varios dominios como el dominio de reconocimiento y unión al ácido hialurónico; el dominio tipo lectina y el dominio parecido al regulador del complemento, entre los más comunes (Figuras 1E, 1F).<sup>7</sup>

#### Biosíntesis de los proteoglucanos con sulfato de queratán

El sulfato de queratán se compone de dos ramas, una corta de hasta cuatro monómeros y otra larga,



**Figura 1.** Estructura sacáridica y dominios de los proteoglucanos con sulfato de condroitina, con sulfato de queratán y de la tenascina. **A.** El glucosaminoglucano de sulfato de condroitina se compone de una cadena lineal de disacáridos formados por N-acetilgalactosamina alternada con ácido glucurónico y está unida a la proteína por un tetrasacárido inicial (Xil, Gal, Gal, GluA) por medio de un enlace tipo O (asterisco). **B.** El glucosaminoglucano de sulfato de queratán está compuesto de una cadena de N-acetylgalactosamina alternada con galactosa. **C.** Ejemplo de uno de los oligosacáridos que puede presentar la tenascina. Este oligosacárido se une a la asparagina de la cadena polipeptídica por un enlace N (dos asteriscos). **D.** Disacáridos del sulfato de condroitina y de dermatán. La epimerización del carbono 6 (flecha) del ácido glucurónico produce ácido idurónico, que es uno de los monómeros del sulfato de dermatán. El disacárido del sulfato de condroitina es tipo A debido a la sulfatación que presenta en el carbono 4 de la N-acetilgalactosamina (asterisco). **E.** El versicán, proteoglucano con sulfato de condroitina, tiene dos regiones globulares en los extremos de la molécula. **F.** El agracán, proteoglucano híbrido con sulfato de condroitina y sulfato de queratán, presenta tres regiones globulares. **G.** La tenascina, glucoproteína con múltiples dominios de FCE y FNIII, tiene una región globular y puede formar trímeros o hexámeros a partir de su extremo amino terminal (flecha). GluA: ácido glucurónico. Asp: asparagina. DG1, 2 y 3: dominios globulares 1, 2 y 3. DGF: dominio globular de fibrinógeno. FCE: dominio del factor de crecimiento epidérmico. FNIII: dominio de fibronectina tipo III. GAGs: glicosaminoglicanos. Gal: galactosa. OS: oligosacárido. SC: sulfato de condroitina. SQ: sulfato de queratán. ser: serina. Thr: treonina. Xil: xilosa.

constituida por un polímero de lactosamina (3Gal $\beta$ 1-4GluNAc $\beta$ 1) sulfatada de hasta 52 monómeros y que generalmente terminan en ácido siálico. El sulfato de queratán no presenta el tetrasacárido inicial, se une directamente a la proteína por medio de una asparagina (Asp), de una serina (Ser) o de una treonina (Thr) (Figura 1B). Durante su biosíntesis, la extensión de la cadena se realiza por la adición enzimática de una galactosa y de una N-acetilglucosamina alternadas. Se han identificado más de 15 proteínas que contienen este sacárido, éstas se localizan en los epitelios y los tejidos neurales y su expresión está relacionada con las etapas del desarrollo, la curación de heridas y otras alteraciones fisiológicas.<sup>1</sup> Hay dos tipos de proteoglucanos con sulfato de queratán, el I está unido a la Asp y generalmente se encuentra en las córneas, mientras que el II se une a Ser o Thr en cartílago.<sup>1</sup>

### Biosíntesis de las glucoproteínas: la tenascina

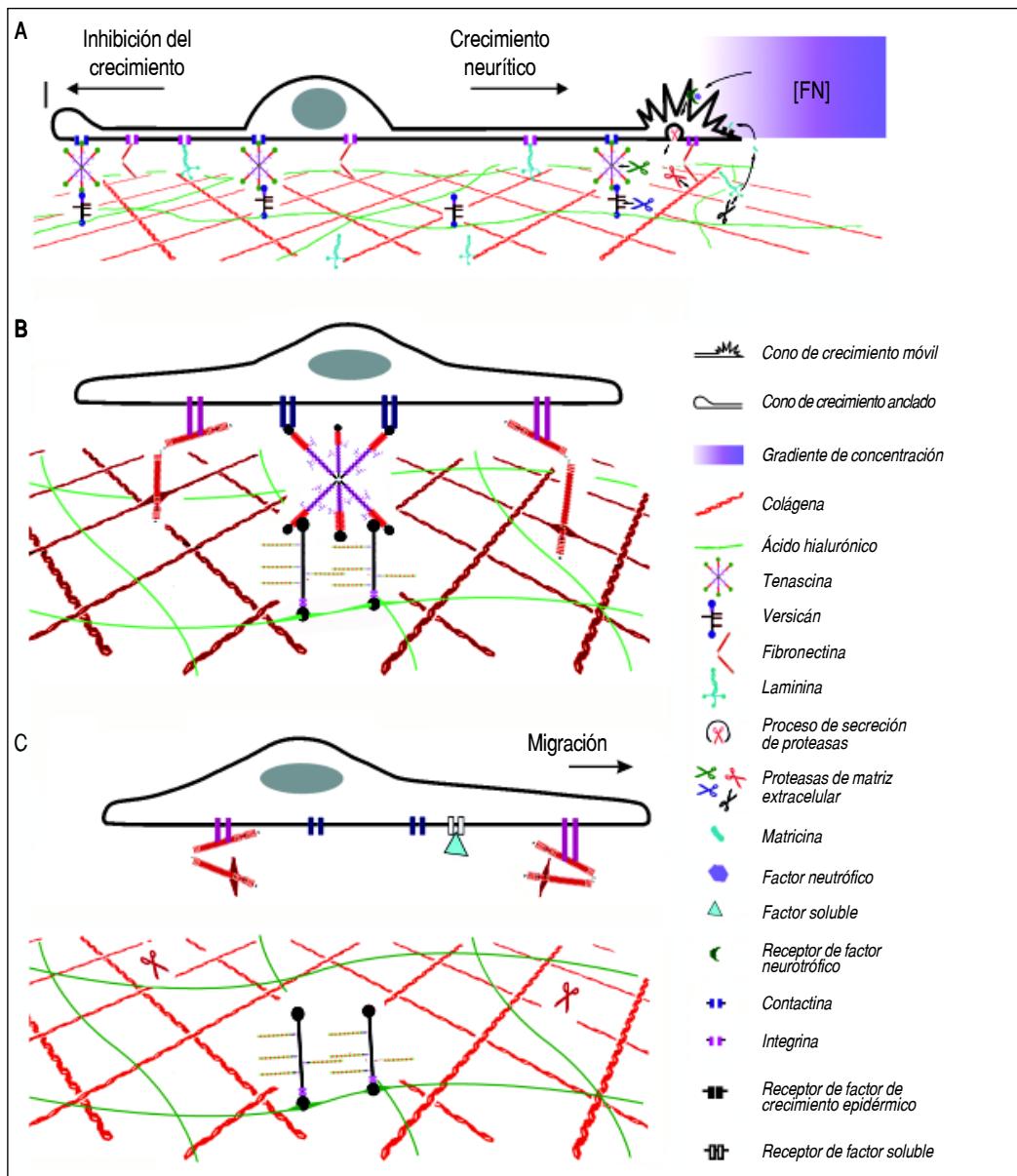
En las glucoproteínas como la tenascina y la laminina, la biosíntesis de las cadenas de azúcares se realiza cotradicionalmente en el retículo endoplásmico y continúa en el aparato de Golgi. Se inicia por la transferencia de 2 monómeros de N-acetilglucosamina y de tres de manosa al lípido acarreador, el dolicol fosfato. A esta estructura inicial se adicionan más monómeros y así se producen oligosacáridos más largos y complejos (Figura 1C).<sup>8</sup> Esta estructura sacáridica unida al lípido acarreador se transfiere en bloque a la cadena polipeptídica naciente, en el lumen del retículo endoplásmico. Cuando finaliza la síntesis del polipéptido, la proteína y sus oligosacáridos son transportados al aparato de Golgi, en donde se le sustraen o se le adicionan más monómeros sacáridicos.<sup>8</sup> Las glucoproteínas pueden contener dos tipos de oligosacáridos: en los tipo N, el sacárido está unido al grupo amino de la Asp; en los tipo O está unido al hidroxilo de la Ser o Thr. Esta variedad de azúcares incrementa la posibilidad de interacciones moleculares. Asimismo, en los mamíferos hay cuatro tipos de tenascinas codificadas por cuatro genes: C, R, X y W y todas ellas contienen dominios importantes para su función.<sup>9</sup> Estos dominios son: series repetidas de siete aminoácidos en el extremo amino; secuencias repetidas parecidas al factor de crecimiento epidérmico; secuencias repetidas del dominio fibronectina tipo III (FN III) y una región globular con un dominio de fibrinógeno en el extremo carboxilo (Figura 1G). La tenascina C tiene cisteínas adicionales que permiten su ensamblaje en hexámeros (Figuras 2A, 2B).<sup>9</sup>

### INTERACCIONES DE LAS PROTEÍNAS INHIBIDORAS EN LA MATRIZ EXTRACELULAR

Los proteoglucanos con sulfato de condroitina son moléculas muy versátiles que pueden unir diversas proteínas del ambiente extracelular por medio de sus dominios proteicos o de sus regiones sacáridicas. Con su dominio tipo lectina, los lecticanos pueden conectar a la proteína de acople, a la tenascina R, a varias proteínas de membrana como la selectinas L y P, al CD 44 y a glucolípidos sulfatados.<sup>10</sup> Por el otro extremo, con su dominio de unión al ácido hialurónico, pueden anclarse a esta proteína estructural, que es formadora de extensas redes en el tejido conectivo (Figura 2). Además, con sus regiones sacáridicas se unen a diversos factores solubles, potenciando su efecto o para protegerlos de la degradación. Por ejemplo, las cadenas híbridas de la decorina capturan y presentan a las neuronas el factor de crecimiento de fibroblastos, la pleiotropina o los factores de crecimiento de hepatocitos, entre otros.<sup>11</sup> Aquí, el ácido idurónico del sulfato de dermatán es importante en la unión a estos factores solubles y la deficiencia de la enzima epimerasa 1 de sulfato de dermatán, está asociada a la disminución de esta unión.<sup>12</sup> Asimismo, de manera indirecta la unión de varias proteínas de la matriz extracelular con los receptores tipo integrina, genera señales intracelulares que le confieren a la célula la capacidad de responder a los factores de crecimiento.<sup>13</sup>

Los proteoglucanos con sulfato de queratán, por medio de sus azúcares, pueden interactuar con una gran variedad de factores solubles, de receptores en la membrana y de proteínas de la matriz extracelular. Por ejemplo: las netrinas y semaforinas, que son importantes en el proceso de guiar a los axones durante el crecimiento y la regeneración del sistema nervioso; las efrinas, importantes en el desarrollo, la guía axonal y la migración celular; el factor de crecimiento derivado de las plaquetas; los canales de calcio y potasio dependientes de voltaje; la proteína denominada Roundabout, que es integral de la membrana celular y participa en la guía axonal y la adhesión celular; con la colágena XXIIIA1 y además, con diversos receptores como los de las integrinas, de las efrinas, del factor de crecimiento de fibroblastos y del factor de crecimiento epidérmico.<sup>14</sup>

La tenascina puede tener múltiples interacciones con los factores solubles, con las proteínas de la matriz extracelular y con los receptores de la membrana. El fundamento de esta versatilidad es su variedad de dominios protéicos y estructuras oligo-



**Figura 2.** Ensamblaje de algunas proteínas de la matriz extracelular y su papel en la extensión neurítica y la migración celular. La membrana celular se encuentra anclada a la matriz extracelular por medio de receptores como las integrinas y la contactina 1. En esta interacción la tenascina puede tener un papel organizador por los diversos contactos con sus múltiples brazos. La tenascina se une a la membrana por medio de la contactina 1 y a la vez se fija con su dominio FNIII a diversos proteoglucanos, tal como el versicán. La fibronectina puede participar anclando a la célula por medio del receptor de integrinas y sus interacciones con la colágena. A. Diagrama de una neurona con dos neuritas a cada lado sobre la matriz extracelular. La inhibición del crecimiento neurítico se puede producir por los proteoglucanos con sulfato de condritina, sulfato de queratán y la tenascina, anclados a las redes de colágena y de ácido hialurónico, lo que impide la extensión de las neuritas y la movilidad de su cono de crecimiento. La presencia de un factor quimiotrófico en un gradiente de concentración<sup>103</sup> puede favorecer la polimerización del citoesqueleto y la secreción de proteasas. Estas enzimas extracelulares degradan los anclajes a la matriz extracelular y producen matricinas que, a su vez, al unirse a sus receptores en la membrana favorecen el crecimiento neurítico y la movilidad de su cono de crecimiento. B. Diagrama de una célula anclada a la matriz extracelular. Las interacciones de glucoproteínas y proteoglucanos de la matriz con receptores membranales y con las redes de colágena y ácido hialurónico producen un balance que inmoviliza a la célula. Un cambio puede modificar el ensamblaje de la red molecular. Por ejemplo, la secreción de factores solubles como la serotonina y la unión a su receptor R-5HT en la neurona o en otras células, inhibe la producción de la tenascina, de colágena y estimula la producción de colagenasa.<sup>83,86</sup> Esta modificación del balance de las proteínas en la matriz produce la pérdida de los anclajes mediados por la tenascina y la fibronectina y sus receptores la contactina 1 y las integrinas. Finalmente, esto puede inducir la migración celular. C. FCE: factor de crecimiento epidérmico. FN III: dominio FN tipo III de la tenascina. FN: factor neurotrófico.

sacáridicas e incluso se propone que muchas de sus funciones dependen de la acción concertada de estos dominios. La posibilidad de formar trímeros o exámeros, con lo que puede conectar a varias proteínas a la vez, le confiere potencial para ser centro organizador de la matriz extracelular (Figuras 2A y 2B). La tenascina C se puede unir a la fibronectina, glucoproteína de la matriz extracelular promotora de la regeneración neurítica,<sup>15-16</sup> interfiriendo con su función.<sup>17-18</sup> Esta unión, por medio del dominio FNIII de la tenascina puede inhibir la fibrilogénesis de la fibronectina, proceso importante en el ensamblaje de la red molecular.<sup>16</sup> Por medio del dominio globular de fibrinógeno puede unir al neurocán y fosfocán,<sup>19</sup> con sus repetidos del factor de crecimiento epidérmico puede unir al receptor de este factor. Esta unión representa una forma diferente de activación del receptor, con un ligando insoluble, que no se internaliza, que no se degrada, de baja afinidad, susceptible de competencia y con facilidad de dimerización.<sup>20</sup>

#### **FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS INHIBIDORAS EN LA MATRIZ EXTRACELULAR**

Después de una lesión en el SNC se forma la cicatriz glial por la acción de los astrocitos, la microglia, las células de las meninges y los precursores de los oligodendrocitos. La cicatriz restablece la integridad estructural del SNC, pero también constituye uno de los principales obstáculos para el restablecimiento de la integridad funcional, porque constituye una barrera física y química para la extensión y reconnexión de los axones mutilados durante la lesión. La cicatriz glial se compone de matriz extracelular y de redes compactas de astrocitos, en donde las moléculas expresadas dinámicamente en tiempo y espacio generan un balance que finalmente favorece la inhibición de la regeneración neurítica.

#### **Función de los proteoglucanos con sulfato de condroitina**

Hay varias revisiones completas y demostrativas de la función de estas proteínas en la regeneración del SNC.<sup>21-22</sup> Estos proteoglucanos son los ejemplos típicos de la inhibición; después de una lesión en el SNC se sobreexpresan junto con la tenascina en la región dañada e inhiben la regeneración neurítica.<sup>23</sup> La degradación de la región sacáridica con condroitinasa ABC promueve la regeneración neurítica,<sup>24</sup> lo que demuestra la importancia de esta región en el efecto inhibidor. Se ha observado que la región proteica también es fun-

damental en el proceso de inhibición debido a que la degradación con la proteasa ADAMTS-4 inactiva su efecto y las neuronas también pueden regenerar.<sup>25</sup> La transfección del proteoglucano versicán 1 (V1) humano en células COS inhibe la extensión de las neuritas provenientes de ganglios de la raíz dorsal de pollo,<sup>26</sup> y utilizando fibroblastos de la línea NIH3T3 transfectados con V1 y V2 se demostró que estos proteoglucanos pueden regular la adhesión celular controlando la expresión de las cadherinas N y E.<sup>27</sup> La isoforma 2 del versicán (V2) se ha reportado como uno de los inhibidores más importantes en la regeneración neurítica en el SNC, en el sistema nervioso periférico y en el desarrollo.<sup>28</sup> Además, el versicán es fundamental en el ensamblaje de la matriz extracelular en los nodos de Ranvier,<sup>29</sup> que es una estructura de las fibras nerviosas que posibilita la regeneración del potencial de acción y su propagación a saltos a lo largo de los axones mielinizados. El versicán y los otros miembros de la familia de los lecticanos participan en la integridad de la matriz extracelular enlazando al ácido hialurónico y a la tenascina.

#### **Función de los proteoglucanos con sulfato de queratán**

Los proteoglucanos que contienen sulfato de queratán son de los principales inhibidores de la regeneración neurítica y son producidos por los astrocitos en la zona de la cicatriz glial.<sup>30</sup> Despues de lesionar experimentalmente la médula espinal de ratas, el tratamiento con la enzima queratanasa, para cortar el sulfato de queratán, incrementó la regeneración axonal.<sup>30</sup> El efecto inhibidor se demostró en la regeneración de neuronas del ganglio de la raíz dorsal, en donde también se requiere la participación tanto de la región sacáridica como de la región polipeptídica.<sup>30</sup> Asimismo, estas proteínas participan en la organización de los tejidos al orientar las fibras de colágena durante la ontogenia y los procesos patológicos, regulan las distancias interfibrilares y establecen la topología precisa de las fibras de colágena en los tejidos.<sup>31</sup> Otras proteínas con sulfato de queratán, interactúan con la colágena de manera diferente, tal como la decorina, el keratocán, el lúmicán y el mimecán.<sup>32</sup> En células epiteliales de la córnea humana estas proteínas pueden regular la proliferación, la migración celular y la expresión de los receptores de diversas proteínas de la matriz extracelular.<sup>33-35</sup> La eliminación del sulfato de queratán con la enzima endo-beta-galactosidasa restaura la adhesión al sustrato y la migración de los macrófagos, *in vitro*.<sup>36</sup> Ratones deficientes de la

enzima N-acetilglucosamino 6-O-sulfotransferasa, participante en la síntesis del sulfato de queratán, presentan mejor regeneración axonal y recuperación funcional después de terapias de estimulación eléctrica.<sup>37</sup>

### Función de la tenascina

La tenascina tiene varios dominios que le confieren la capacidad de tener múltiples interacciones y propiedades multifuncionales. Varios autores la han reportado como inhibidora de la regeneración neuronal;<sup>23,36,38</sup> sin embargo, hay otros que señalan la posibilidad de que tenga un efecto bimodal.<sup>39</sup> Al formar complejos moleculares según las proteínas con las que interactúa, puede producir la extensión o la retracción neurítica.<sup>40</sup> Así, se ha reportado que la tenascina promueve el crecimiento neurítico y participa en la regulación de la migración celular.<sup>41</sup> También puede influir la respuesta al factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 y mediar la desdiferenciación glial durante la neurogénesis.<sup>42</sup> Además, la tenascina R puede tener un papel de neuroprotección regulando la función de la microglia activada después de una lesión en el SNC.<sup>43</sup> En ratones carentes de tenacina-C se ha mostrado su contribución a la proliferación y migración de precursores neurales<sup>44</sup> y en la extensión de la gliosis durante daño neural.<sup>45</sup> Sin embargo, se ha reportado que estos ratones pueden sanar nervios periféricos y heridas de piel normalmente,<sup>46</sup> pero esto se atribuye a un efecto compensatorio de la tenascina-W.<sup>47</sup>

### LA MATRIZ EXTRACELULAR Y EL BALANCE DE LAS SEÑALES EXTRACELULARES

La ubicuidad y la capacidad de interacciones de la matriz extracelular, la posibilitan para ser clave en la señalización extracelular, además es muy regulable y define las condiciones del medio. No obstante que se pensaba que era únicamente soporte celular, la estructura física y la composición molecular de la red extracelular generan un balance que determina las posibilidades móviles de la célula y su estado morfológico; pero ¿cómo se genera este balance y qué mecanismos permiten ensamblar la red molecular con la concentración y conformación estructural necesaria que induzca y dirija la regeneración neurítica o su inhibición? Hay diversos mecanismos que pueden establecer o restablecer el balance. Intracelularmente, la isomerización, la epimerización, la sulfatación y la glucosilación, permiten modificar las propiedades químicas de las proteínas de la matriz;

extracelularmente, las isoformas secretadas se ensamblan por medio de sus dominios y componentes, produciendo la estructura física de la red molecular. La exposición de unos dominios y el ocultamiento de otros favorece la unión con ciertas proteínas y la interacción con los receptores en la membrana generan respuestas en la célula que pueden influir la composición de la matriz. Así se pueden secretar algunos de sus componentes o de proteasas extracelulares que los degradan, sugiriendo la existencia de un balance fino y dinámico que establece las características de la red molecular en la matriz extracelular. A continuación se tratarán algunos de los mecanismos más evidentes que regulan el balance de esta red molecular y algunas patologías de carácter carcinogénico producidas por su alteración.

### Producción de isoformas proteicas

En este mecanismo de regulación del balance las células tienen la posibilidad de producir proteínas diferentes que se originan del mismo gen, por corte y empalme de exones e intrones (*splicing*). Este mecanismo de exclusión de algunos segmentos de ARN mensajero puede producir isoformas con funciones diferentes. Uno de los ejemplos es la función de los isómeros del versicán. Este proteoglucano tiene las isoformas 0, 1, 2 o 3, que dependen de que contengan los dominios alfa o beta en su región central. Mediante la construcción de las secuencias génicas de las isoformas 1 y 2 y su transfección y expresión en las células PC12, se demostró que el versicán 2 (isoforma 2, que contiene el dominio alfa) es un potente inhibidor de la neuritogénesis y su expresión se regula negativamente durante el desarrollo.<sup>48-49</sup> En contraste, el versicán 1 (V1) que contiene el dominio beta, promueve la neuritogénesis, la diferenciación y se expresa en el desarrollo.<sup>28,50-51</sup> La expresión de las isoformas del versicán puede ser regulada por factores solubles del medio, tal como ocurre en el leiomioma uterino, por el factor de crecimiento transformante beta.<sup>52</sup>

### Epimerización de proteínas

El proceso de epimerización en el que el carbono 6 del ácido glucorónico del sulfato de condroitina pasa de la posición beta a la alfa en el ácido idurónico del sulfato de dermatán (Figura 1D), modifica drásticamente las propiedades funcionales de los proteoglucanos que los contienen. Los que se componen de sulfato de condroitina, con ácido glucorónico, tienen

efecto inhibidor de la neuritogénesis,<sup>53</sup> mientras que aquéllos que se componen de sulfato de dermatán, con ácido idurónico, tienen efecto neuritogénico.<sup>54</sup> Asimismo, el proceso de epimerización puede ser regulado durante el desarrollo y en etapa adulta, ya que altos porcentajes de ácido idurónico del sulfato de dermatán únicamente se detectan en el estado embrionario,<sup>55-56</sup> precisamente cuando la neuritogénesis es más activa en todos los animales. El efecto promotor de la neuritogénesis de algunos proteoglucanos no está determinado exclusivamente por su contenido de sulfato de dermatán, sino por su naturaleza híbrida. Si se corta el sulfato de condroitina con condroitinasa ABC se pierde el efecto neuritogénico.<sup>54</sup> Los cambios porcentuales en la tasa de estos glucosaminoglucanos son determinantes de este efecto en el cerebro de cerdo.<sup>55</sup> La transfección de la secuencia génica de las epimerasas de sulfato de dermatán humanas en células HEK 293 demostró la importancia de estas enzimas en el desarrollo del cerebro<sup>57</sup> y en la distribución de matriz extracelular en la piel.<sup>58</sup> Por lo que la regulación de la expresión de estas enzimas tiene potencial terapéutico.

### Sulfatación

El patrón de sulfatación participa en la codificación del reconocimiento molecular, la proliferación, la diferenciación y la morfogénesis.<sup>6,56,59</sup> Los proteoglucanos con sulfato de condroitina se agrupan en los tipos de la A a la E dependiendo de la posición de los grupos sulfato en los monómeros sacarídicos. La sulfatación del carbono 4 de la N-acetilgalactosamina (sulfato de condroitina-A) (Figura 1D) tiene un efecto negativo en la guía y extensión neurítica en neuronas granulares del cerebelo de ratón,<sup>60</sup> efecto que no se observa cuando la sulfatación se da en el carbono 6. Sin embargo, utilizando ratones knockout de la línea Chst15, deficientes en sulfato de condroitina-E (SC-E), se evidenció que la doble sulfatación 4 y 6 tiene un potente efecto inhibidor de la neuritogénesis.<sup>61</sup>

### Glucosilación proteica

La glucosilación de proteínas es la adición enzimática de grupos sacarídicos a las proteínas; éste es un fenómeno cotraduccional o postraduccional y da origen a las glucoproteínas o a los proteoglucanos. La gran mayoría de las proteínas se glucosilan, lo que indica que este proceso es primordial para su función. Aunque la región del polipéptido es fundamental en la función, la región sacarídica también

tiene efectos críticos, desde el plegamiento de las proteínas<sup>62</sup> hasta el reconocimiento para su degradación. Además, participa en el reconocimiento y unión de las moléculas de la matriz extracelular,<sup>63</sup> de receptores de la membrana celular<sup>61,64-65</sup> y de factores solubles, a los que capturan, protegen y presentan a sus receptores.<sup>66-67</sup> En ratones knockout se demostró que la glucosilación es determinante en la neuritogénesis debido a que la pérdida de las regiones sacarídicas disminuye la capacidad de regeneración neuronal.<sup>68</sup>

Así, la isomerización, la epimerización, la sulfatación y la glucosilación son mecanismos intracelulares que participan en el establecimiento del balance de las moléculas de la matriz extracelular que regula la neuritogénesis y otros procesos fisiológicos.

### Ensamblaje de la matriz extracelular

Representa la conformación física de la red molecular extracelular y la forma en que se ensambla es uno de los mecanismos que establece el balance entre las proteínas promotoras e inhibidoras de la regeneración neuronal. En uno de los ejemplos de ensamblaje, la tenascina puede ser un centro organizador por su capacidad de formar trímeros y hexámeros y porque puede unirse a la red de ácido hialurónico a través de los hialectanos (Figuras 2A y 2B), unión mediada por calcio.<sup>69</sup> Según el tipo molecular con el que se enlaza puede generar efectos diversos, incluso opuestos. Zacharias y Rauch reportaron que la unión al agrecán puede inducir la inhibición en el crecimiento neurítico, pero la unión al brevicán o neurocán puede favorecer el crecimiento neurítico de las células tectales del embrión de pollo.<sup>40</sup> Los proteoglucanos inhibidores son muy regulados en el desarrollo, en la etapa adulta y durante las lesiones del SNC,<sup>48,70</sup> lo que reafirma su importancia en la adhesión celular, la migración y el crecimiento neurítico.

### Interacciones de competencia entre las moléculas de la matriz extracelular

Uno de los mecanismos que regulan el balance de las señales extracelulares es la competencia que se puede generar entre moléculas de la matriz extracelular. Es posible que dicha competencia sea por un receptor o ligando y, por lo tanto, la afinidad hacia éste sea determinante, tal como se ha reportado entre la tenascina y la fibronectina cuando compiten por las integrinas, que son sus receptores en la

membrana celular.<sup>17</sup> Con la transfección de la contactina 1 en células COS, se demostró que los proteoglicanos lecticanos compiten con este receptor por la unión a la tenascina R y esto inhibe el efecto de la tenascina sobre el crecimiento neurítico.<sup>40</sup> Hay algunos reportes que sugieren interacciones de competencia entre las proteínas de la matriz extracelular con efectos opuestos y en donde el balance se puede inclinar hacia la promoción o hacia la inhibición de la regeneración neurítica. Por ejemplo, durante una lesión del SNC el efecto de la glucoproteína laminina promotora de la regeneración neurítica es sobrepassado por el efecto de los proteoglucanos que se expresan como respuesta a la lesión<sup>63</sup> y entonces el balance resultante inhibe la regeneración. En algunos intentos por inclinar dicho balance para favorecer la regeneración se injertó en la zona lesionada un puente de fibroblastos transfectados para producir un factor de crecimiento neuronal y promover la neuritogénesis. La secreción de neuroglucano tipo 2, por los fibroblastos, cambió la composición química del medio, las señales que favorecían el crecimiento excedieron a las inhibidoras y el balance se inclinó hacia la regeneración neurítica.<sup>71</sup> Asimismo, el proteoglucano híbrido decorina puede sobreponer el efecto inhibidor durante una lesión e inducir la regeneración neurítica tanto *in vivo*<sup>72</sup> como en cultivo.<sup>73</sup>

### Interacción con factores solubles

Esta interacción puede ser otro mecanismo por el que se establece el balance de las señales extracelulares. Los factores solubles tienen en la matriz extracelular un sustrato que puede silenciar o potenciar su efecto, ya que los fija, regula, presenta u oculta a la célula. Por ejemplo, al depositarse en ella generan los gradientes de concentración que guían el crecimiento neurítico.<sup>74,75</sup> Esta interacción puede generar efectos recíprocos, ya que la matriz extracelular puede regular a los factores solubles y éstos, a su vez, controlar la secreción de matriz.<sup>76-77</sup> Esto último puede ser por la inducción de la expresión de proteasas o de inhibidores de proteasas.<sup>78</sup> Además de los factores neurotróficos, otros factores solubles como los neurotransmisores participan en el balance extracelular con efecto en la regeneración neurítica. La serotonina es un neurotransmisor relacionado con la regulación de la conducta<sup>79,80</sup> y el sueño;<sup>81</sup> asimismo, tiene gran antigüedad evolutiva pues se encuentra desde los protoctistas y está caracterizada como hormona multifuncional participante en múltiples eventos fisiológicos.<sup>82</sup> Este neurotransmisor participa en la regulación de la ma-

triz extracelular al promover la expresión del agrecán; inhibir la producción de tenascina y promover o inhibir la síntesis de S-100b, proteína reguladora de la proliferación y diferenciación celular.<sup>83</sup> Se ha reportado disminución de la producción de la matriz extracelular en ratones mutantes que no producen serotonina (TPH1-/-) o su receptor 2B (5-HT2B-/-).<sup>84</sup> También con el uso de la fluoxetina, fármaco inhibidor específico de la recaptura de serotonina, se ha demostrado la remodelación de la matriz extracelular por medio de la regulación de las metaloproteinasas de la matriz y de sus inhibidores.<sup>85</sup> La serotonina también induce la síntesis de la matriz extracelular en fibroblastos con la mediación del factor de crecimiento transformante beta,<sup>84</sup> disminuye la expresión de la colágena 1 y 3 y de la fibronectina e incrementa la expresión de colagenasa.<sup>86</sup>

### Proteólisis

Por medio de la secreción de proteasas específicas con efectos extracelulares, la célula puede modificar el balance de las proteínas de la matriz extracelular.<sup>87</sup> Esta reconstrucción del balance genera nuevas respuestas de la célula que le permite migrar, diferenciarse o regenerar. Por ejemplo, la secuencia nucleotídica del brevicán o de varios de sus segmentos se transfectaron en células de gliomas en cultivo; únicamente las fracciones tuvieron efecto, indicando que sólo después de que se ha procesado proteolíticamente se une a la fibronectina y modula su función en la migración celular.<sup>88</sup> Asimismo, las proteasas extracelulares pueden producir la liberación de matrículas o matrascriptinas, fragmentos de proteínas de la matriz, que al unirse a ciertos receptores en la membrana celular generan diversos efectos (Figura 2A).<sup>89</sup> Por ejemplo, después de que son liberados los dominios del factor de crecimiento epidérmico de la laminina y de la tenascina, se pueden unir aunque con menor afinidad a su receptor en la membrana y esto induce la migración celular.<sup>90</sup> Se propone que los fragmentos de la laminina pueden servir como pistas para la guía axonal y los fragmentos de la tenascina inducen la liberación de la célula de sus anclajes a la red molecular, favoreciendo la migración.<sup>77</sup> Si bien la célula puede regular la composición de la matriz extracelular por medio de la secreción de las proteasas, también la matriz extracelular puede modular la secreción de estas enzimas, al modificar su expresión génica.<sup>91</sup> La lisis de las proteínas inhibidoras de la regeneración neurítica puede inducir la recuperación del SNC después de daño,<sup>25,92</sup> así el uso de estas

proteasas representa otro potencial tratamiento terapéutico.

## PAPEL DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN LA EXPANSIÓN TUMORAL

Por las interacciones que pueden tener con la membrana, las proteínas de la matriz extracelular participan en el anclaje y la movilidad celular. Así, resultan un blanco directo para modificarlas durante los procesos tumorales.<sup>93,94</sup> Se ha reportado que las células cancerígenas modifican el balance extracelular en el SNC para facilitar su movilidad y expansión.<sup>95</sup> Por ejemplo, la tenascina C puede interferir con la unión del proteoglucano de membrana sindecán 4 y la fibronectina. Como resultado de esta interferencia se bloquea la adhesión celular y se estimula la proliferación tumoral;<sup>96</sup> asimismo, el procesamiento proteolítico del sindecán 1 promueve el crecimiento tumoral.<sup>97</sup> Así, la fibronectina puede anclar la célula al sustrato mediante el sindecán y cuando se rompe esta unión, ya sea por la interferencia de la tenascina-C o por la acción proteolítica, la célula se libera y el glioma se expande.

El proteoglucano brevicán se ha vinculado firmemente con el cáncer. En los gliomas se incrementa su expresión y con mutagénesis dirigida, se demostró que su fraccionamiento por acción enzimática, es necesario para la expansión del glioma.<sup>98</sup> Resulta de interés que el incremento de la expresión del brevicán también se detecta en el desarrollo y después de alguna lesión cerebral.<sup>99</sup> Lo que sugiere que estos procesos tienen mecanismos similares de reconocimiento y anclaje al medio. El brevicán secretado por las células de los gliomas aumenta la movilidad celular, sólo después de que ha sido cortado proteolíticamente por las proteasas secretadas al medio.<sup>88</sup> Es posible que las células de los gliomas se liberen de sus anclajes al sustrato, primero por el incremento de la secreción de la tenascina y del brevicán,<sup>23</sup> y posteriormente por la secreción de proteasas extracelulares que los fragmentan.<sup>88</sup> Estos fragmentos pueden unirse a la fibronectina o competir por la unión a las integrinas<sup>89,90</sup> desestabilizando el ensamblaje de la red molecular. Así, la célula rompe su anclaje e incrementa su movilidad y expansión sobre nuevas áreas del tejido.

El factor de crecimiento transformante beta se ha asociado con el cáncer.<sup>100</sup> En condiciones normales es un supresor de la proliferación, pero durante el crecimiento tumoral puede modular los procesos de invasión, angiogénesis, supresión inmunológica, resistencia a fármacos y modificación del medio extra-

celular.<sup>101</sup> La matriz extracelular puede capturar este factor de crecimiento y regular su concentración en el medio. Por ejemplo, cuando la decorina lo acopla inhibe su actividad y modula directa o indirectamente su síntesis,<sup>102</sup> suprimiendo el crecimiento de las neoplasias. Dado que la región sulfato de dermatán de la decorina es determinante en la captura de este factor, la epimerasa 1 de sulfato de dermatán, que es la enzima que lo sintetiza, representa un blanco de estudio con potencial terapéutico.<sup>12</sup>

## CONCLUSIÓN

Los proteoglucanos con sulfato de condroitina, sulfato de queratán, así como la glucoproteína tenascina, son tres grupos de proteínas de la matriz extracelular con evidentes propiedades inhibidoras de la regeneración neurítica; sin embargo, sus efectos no son de todo o nada, ni son aislados. Por ejemplo, la tenascina contiene dominios con propiedades inhibidoras o promotoras del crecimiento neurítico y los proteoglucanos como el versicán, que puede ser promotor o inhibidor según su isoforma. El papel de ambos grupos depende del balance con otras proteínas de la matriz extracelular. Asimismo, las propiedades adherentes de las células tumorales se basan en la interacción de diversas proteínas de la matriz extracelular; el balance de la tenascina C, la fibronectina y proteoglucanos como el sindecán y el brevicán, determina parte de las características de adhesión de estas células. Un cambio en el balance, ya sea por la presencia de un factor soluble o por la secreción de proteasas extracelulares, puede inducir la movilidad y la expansión tumoral. Las interacciones entre las proteínas de la matriz extracelular son abundantes, variadas y dinámicas. Para comprender mejor su papel y guiar la formulación de protocolos experimentales se podría considerar la totalidad de los elementos participantes, analizar cómo es su balance en el medio y cuáles son los mecanismos que los regulan.

## AGRADECIMIENTOS

A Elizabeth Flores Rodríguez, Jesús Manuel León Cázares y Edgar Zenteno Galindo, por la revisión y comentarios al manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Funderburgh J. Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function. *Glycobiology* 2000; 10: 951-8.
2. Hsia H, Schwarzbauer J. Meet the tenascins: multifunctional and mysterious. *J Biol Chem* 2005; 280: 26641-4.

3. Nuwayhid N, Glaser JH, Johnson JC, Conrad HE, Hauser SC, Hirschberg CB. Xylosylation and glucuronosylation reactions in rat liver Golgi apparatus and endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1986; 261(28): 12936-41.
4. Taniguchi N. Experimental glycoscience. *Glycobiology* [Internet]. Tokyo; New York: Springer; 2008. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10284555> [cited 2012 Aug 30].
5. Akatsu C, Mizumoto S, Kaneiwa T, et al. Dermatan sulfate epimerase 2 is the predominant isozyme in the formation of the chondroitin sulfate/dermatan sulfate hybrid structure in postnatal developing mouse brain. *Glycobiology* 2011; 21: 565-74.
6. Gama C, Tully S, Sotogaku N, et al. Sulfation patterns of glycosaminoglycans encode molecular recognition and activity. *Nat Chem Biol* 2006; 2: 467-73.
7. Zimmermann D, Ruoslahti E. Multiple domains of the large fibroblast proteoglycan, versican. *EMBO J* 1989; 8: 2975-81.
8. Montreuil J. Glycoprotein structure and conformation: An Overview. On Vebert A (ed.). *Methods on glycoconjugates*. Lille, Francia: Harwood Academic Publishers; 1995.
9. Chiquet-Ehrismann R. Tenascins. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(6): 986-90.
10. Prydz K, Dalen K. Synthesis and sorting of proteoglycans. *IUBMB Life* 2000; 113: 193-205.
11. Sugahara K, Mikami T. Chondroitin/dermatan sulfate in the central nervous system. *Curr Opin Struct Biol* 2007; 17: 536-45.
12. Thelin M, Svensson K, Shi X, et al. Dermatan sulfate is involved in the tumorigenic properties of esophagus squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 1943-52.
13. Robinson SD, Reynolds LE, Kostourov V, et al.  $\alpha$ v $\beta$ 3 Integrin Limits the Contribution of Neuropilin-1 to Vascular Endothelial Growth Factor-induced Angiogenesis. *J Biol Chem* 2009; 284: 33966-81.
14. Conrad AH, Zhang Y, Tasheva ES, Conrad GW. Proteomic Analysis of Potential Keratan Sulfate, Chondroitin Sulfate A, and Hyaluronic Acid Molecular Interactions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4500-15.
15. Baron-Van EA, Kleinman H, Ohno S, Marangos P, Schwartz J, Dubois-Dalcq M. Nerve growth factor, laminin, and fibronectin promote neurite growth in human fetal sensory ganglia cultures. *J Neurosci Res* 1982; 8: 179-93.
16. To W, Midwood K. Identification of novel and distinct binding sites within tenascin-C for soluble and fibrillar fibronectin. *J Biol Chem* 2011; 286: 14881-91.
17. Chiquet-Ehrismann R, Kalla P, Pearson C, Beck K, Chiquet M. Tenascin interferes with fibronectin action. *Cell* 1988; 53: 383-90.
18. Brellier F. The Adhesion Modulating Properties of Tenascin-W. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 187-94.
19. Milev P, Fischer D, Häring M, et al. The fibrinogen-like globe of tenascin-C mediates its interactions with neurocan and phosphacan/protein-tyrosine phosphatase-zeta/beta. *J Biol Chem* 1997; 272: 15501-09.
20. Swindle CS, Tran KT, Johnson TD, et al. Epidermal growth factor (EGF)-like repeats of human tenascin-C as ligands for EGF receptor. *J Cell Biol* 2001; 154: 459-68.
21. Busch S, Silver J. The role of extracellular matrix in CNS regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 120-7.
22. Bartus K, James N, Bosch K, Bradbury E. Chondroitin sulphate proteoglycans: key modulators of spinal cord and brain plasticity. *Exp Neurol* 2012; 235: 5-17.
23. McKeon R, Schreiber R, Rudge J, Silver J. Reduction of neurite outgrowth in a model of glial scarring following CNS injury is correlated with the expression of inhibitory molecules on reactive astrocytes. *J Neurosci* 1991; 11: 3398-411.
24. Kwok JCF, Afshari F, García-Alfás G, Fawcett JW. Proteoglycans in the central nervous system: plasticity, regeneration and their stimulation with chondroitinase ABC. *Restor Neurol Neurosci* 2008; 26(2-3): 131-45.
25. Tauchi R, Imagama S, Natori T, et al. The endogenous proteoglycan-degrading enzyme ADAMTS-4 promotes functional recovery after spinal cord injury. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 53.
26. Dutt S, Cassoly E, Dours-Zimmermann MT, Matasci M, Stoekli ET, Zimmermann DR. Versican V0 and V1 direct the growth of peripheral axons in the developing chick hindlimb. *J Neurosci* 2011; 31(14): 5262-70.
27. Sheng W, Wang G, La Pierre DP, et al. Versican Mediates Mesenchymal-Epithelial Transition. *Mol Biol Cell* 2006; 17: 2009-20.
28. Landolt R, Vaughan L, Winterhalter K, Zimmermann D. Versican is selectively expressed in embryonic tissues that act as barriers to neural crest cell migration and axon outgrowth. *Development* 1995; 121: 2303-12.
29. Dours-Zimmermann M, Maurer K, Rauch U, Stoffel W, Fässler R, Zimmermann D. Versican V2 assembles the extracellular matrix surrounding the nodes of Ranvier in the CNS. *J Neurosci* 2009; 29: 7731-42.
30. Imagama S, Sakamoto K, Tauchi R, et al. Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury. *J Neurosci* 2011; 31: 17091-102.
31. Iozzo R. The family of the small leucine-rich proteoglycans: key regulators of matrix assembly and cellular growth. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1997; 32: 141-74.
32. Zhang Y, Conrad A, Conrad G. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. *J Biol Chem* 2011; 286: 13011-22.
33. Seomun Y, Joo C. Lumican induces human corneal epithelial cell migration and integrin expression via ERK 1/2 signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372: 221-5.
34. Lee S, Bowrin K, Hamad A, Chakravarti S. Extracellular Matrix Lumican Deposited on the Surface of Neutrophils Promotes Migration by Binding to  $\beta$ 2 Integrin. *J Biol Chem* 2009; 284: 23662-9.
35. Hayashi Y, Call M, Chikama T, et al. Lumican is required for neutrophil extravasation following corneal injury and wound healing. *J Cell Sci* 2010; 123: 2987-95.
36. Faissner A, Kruse J. J1/tenascin is a repulsive substrate for central nervous system neurons. *Neuron* 1990; 5: 627-37.
37. Ito Z, Sakamoto K, Imagama S, et al. N-Acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-1-deficient mice show better functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 2010; 30(17): 5937-47.
38. Vargas J, De-Miguel FF. Growth-inhibiting extracellular matrix proteins also inhibit electrical activity by reducing calcium and increasing potassium conductances. *Neuroscience* 2009; 158(2): 592-601.
39. Lochter A, Vaughan L, Kaplony A, Prochiantz A, Schachner M, Faissner A. J1/tenascin in substrate-bound and soluble form displays contrary effects on neurite outgrowth. *J Cell Biol* 1991; 113(5): 1159-71.
40. Zacharias U, Rauch U. Competition and cooperation between tenascin-R, lecticans and contactin 1 regulate neurite growth and morphology. *J Cell Sci* 2006; 119: 3456-66.
41. Chen J, Joon LH, Jakovcevski I, et al. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-C is beneficial for spinal cord regeneration. *Mol Ther* 2010; 18: 1769-77.
42. Liao H, Bu W, Wang T, Ahmed S, Xiao Z. Tenascin-R plays a role in neuroprotection via its distinct domains that coordinate to modulate the microglia function. *J Biol Chem* 2005; 280: 8316-23.
43. Besser M, Jagatheaswaran M, Reinhard J, Schaffelke P, Faissner A. Tenascin C regulates proliferation and differentiation processes during embryonic retinogenesis and modulates the

- de-differentiation capacity of Müller glia by influencing growth factor responsiveness and the extracellular matrix compartment. *Dev Biol* 2012; 369(2): 163-76.
44. Garcion E, Faissner A, French-Constant C. Knockout mice reveal a contribution of the extracellular matrix molecule tenascin-C to neural precursor proliferation and migration. *Development* 2001; 128(13): 2485-96.
  45. Steindler DA, Settles D, Erickson HP, et al. Tenascin knockout mice: barrels, boundary molecules, and glial scars. *J Neurosci* 1995; 15(3 Pt. 1): 1971-83.
  46. Forsberg E, Hirsch E, Fröhlich L, et al. Skin wounds and severed nerves heal normally in mice lacking tenascin-C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(13): 6594-9.
  47. Brellier F, Martina E, Chiquet M, et al. The adhesion modulating properties of tenascin-W. *Int J Biol Sci* 2012; 8(2): 187-94.
  48. Asher R, Morgenstern D, Shearer M, Adcock K, Pesheva P, Fawcett J. Versican is upregulated in CNS injury and is a product of oligodendrocyte lineage cells. *J Neurosci* 2002; 22: 2225-36.
  49. Sheng W, Wang G, Wang Y, et al. The Roles of Versican V1 and V2 Isoforms in Cell Proliferation and Apoptosis. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 1330-40.
  50. Wu Y, Sheng W, Chen L, et al. Versican V1 Isoform Induces Neuronal Differentiation and Promotes Neurite Outgrowth. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 2093-104.
  51. Wu Y, Sheng W, Dong H, et al. Versican isoforms modulate expression and function of nicotinic acetylcholine receptors. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2009; 1(1): 64-75.
  52. Norian J, Malik M, Parker C, et al. Transforming growth factor beta3 regulates the versican variants in the extracellular matrix-rich uterine leiomyomas. *Reprod Sci* 2009; 16: 1153-64.
  53. Bradbury E, Moon L, Popat R, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 2002; 416: 636-40.
  54. Nandini C, Itoh N, Sugahara K. Novel 70-kDa chondroitin sulfate/dermatan sulfate hybrid chains with a unique heterogeneous sulfation pattern from shark skin, which exhibit neuritogenic activity and binding activities for growth factors and neurotrophic factors. *J Biol Chem* 2005; 280: 4058-69.
  55. Bao X, Nishimura S, Mikami T, Yamada S, Itoh N, Sugahara K. Chondroitin sulfate/dermatan sulfate hybrid chains from embryonic pig brain, which contain a higher proportion of L-iduronic acid than those from adult pig brain, exhibit neuritogenic and growth factor binding activities. *J Biol Chem* 2004; 279: 9765-76.
  56. Hashiguchi T, Mizumoto S, Yamada S, Sugahara K. Analysis of the structure and neuritogenic activity of chondroitin sulfate/dermatan sulfate hybrid chains from porcine fetal membranes. *Glycoconj J* 2010; 27(1): 49-60.
  57. Pacheco B, Malmstrom A, Maccarana M. Two Dermatan Sulfate Epimerases Form Iduronic Acid Domains in Dermatan Sulfate. *J Biol Chem* 2009; 284(15): 9788-95.
  58. Maccarana M, Kalamajski S, Kongsgaard M, Magnusson SP, Oldberg A, Malmström A. Dermatan sulfate epimerase 1-deficient mice have reduced content and changed distribution of iduronic acids in dermatan sulfate and an altered collagen structure in skin. *Mol Cell Biol* 2009; 29(20): 5517-28.
  59. Karus M, Samtleben S, Busse C, et al. Normal Sulphation levels regulate spinal cord neural precursor cell proliferation and differentiation. *Neural Development* 2012; 7(1): 20.
  60. Wang H, Yasuhiro K, McCann TE, et al. Chondroitin-4-sulfation negatively regulates axonal guidance and growth. *J Cell Sci* 2008; 121: 3083-91.
  61. Brown J, Xia J, Zhuang B, et al. A sulfated carbohydrate epitope inhibits axon regeneration after injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 4768-73.
  62. Shental-Bechor D, Levy Y. Effect of glycosylation on protein folding: A close look at thermodynamic stabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(24): 8256-61.
  63. McKeon R, Höke A, Silver J. Injury-induced proteoglycans inhibit the potential for laminin-mediated axon growth on astrocytic scars. *Exp Neurol* 1995; 136: 32-43.
  64. Mikami T, Yasunaga D, Kitagawa H. Contactin-1 is a functional receptor for neuroregulatory chondroitin sulfate-E. *J Biol Chem* 2009; 284: 4494-9.
  65. Coles C, Shen Y, Tenney A, et al. Proteoglycan-specific molecular switch for RPTP $\delta$  clustering and neuronal extension. *Science* 2011; 332: 484-8.
  66. Yamaguchi Y, Mann D, Ruoslahti E. Negative regulation of transforming growth factor-beta by the proteoglycan decorin. *Nature* 1990; 346: 281-4.
  67. Bespalov MM, Sidorova YA, Tumova S, et al. Heparan sulfate proteoglycan syndecan-3 is a novel receptor for GDNF, neurturin, and artemin. *J Cell Biol* 2011; 192: 153-69.
  68. Kittaka D, Itoh M, Ohmi Y, et al. Impaired hypoglossal nerve regeneration in mutant mice lacking complex gangliosides: down-regulation of neurotrophic factors and receptors as possible mechanisms. *Glycobiology* 2008; 18(7): 509-16.
  69. Diao J, Tajkhorshid E. Indirect Role of Ca $^{2+}$  in the Assembly of Extracellular Matrix Proteins. *Biophys J* 2008; 95(1): 120-7.
  70. Asher R, Morgenstern D, Fidler P, et al. Neurocan is upregulated in injured brain and in cytokine-treated astrocytes. *J Neurosci* 2000; 20: 2427-38.
  71. Jones LL, Sajed D, Tuszyński MH. Axonal Regeneration through Regions of Chondroitin Sulfate Proteoglycan Deposition after Spinal Cord Injury: A Balance of Permissiveness and Inhibition. *J Neurosci* 2003; 23: 9276-88.
  72. Davies J, Tang X, Denning J, Archibald S, Davies S. Decorin suppresses neurocan, brevican, phosphacan and NG2 expression and promotes axon growth across adult rat spinal cord injuries. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1226-42.
  73. Minor K, Tang X, Kahrilas G, Archibald S, Davies J, Davies S. Decorin promotes robust axon growth on inhibitory CSPGs and myelin via a direct effect on neurons. *Neurobiol Dis* 2008; 32: 88-95.
  74. Cao X, Shoichet M. Investigating the synergistic effect of combined neurotrophic factor concentration gradients to guide axonal growth. *Neuroscience* 2003; 122: 381-9.
  75. Achyuta A, Cieri R, Unger K, Murthy S. Synergistic effect of immobilized laminin and nerve growth factor on PC12 neurite outgrowth. *Biotechnol Prog* 2009; 25: 227-34.
  76. Penc SF, Pomahac B, Dorschner RA, et al. Dermatan Sulfate Released after Injury Is a Potent Promoter of Fibroblast Growth Factor-2 Function. *J Biol Chem* 1998; 273: 28116-21.
  77. Schultz G, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 153-62.
  78. Overall C, Wrana J, Sodek J. Independent regulation of collagenase, 72-kDa progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem* 1989; 264: 1860-9.
  79. Crockett MJ, Clark L, Tabibnia G, Lieberman MD, Robbins TW. Serotonin modulates behavioral reactions to unfairness. *Science* 2008; 320(5884): 1739.
  80. Crockett MJ, Clark L, Robbins TW. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *J Neurosci* 2009; 29(38): 11993-9.
  81. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2011; 15(4): 269-81.
  82. Azmitia EC. Serotonin and brain: evolution, neuroplasticity, and homeostasis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 77: 31-56.

83. Moiseiwitsch J, Lauder J. Regulation of gene expression in cultured embryonic mouse mandibular mesenchyme by serotonin antagonists. *Anat Embryol (Berl)* 1997; 195: 71-8.
84. Dees C, Akhmetshina A, Zerr P, et al. Platelet-derived serotonin links vascular disease and tissue fibrosis. *J Exp Med* 2011; 208: 961-72.
85. Li X, Wang H, Yang C, Zhang X, Han D, Wang H. Fluoxetine inhibited extracellular matrix of pulmonary artery and inflammation of lungs in monocrotaline-treated rats. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 217-22.
86. Passaretti T, Wilcox B, Jeffrey J. Serotonin regulation of gene expression in uterine extracellular matrix: reciprocal effects on collagens and collagenase. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 120: 125-32.
87. Shi F, Sottile J. MT1-MMP regulates the turnover and endocytosis of extracellular matrix fibronectin. *J Cell Sci* 2011; 124(Pt. 23): 4039-50.
88. Hu B, Kong LL, Matthews RT, Viapiano MS. The Proteoglycan Brevican Binds to Fibronectin after Proteolytic Cleavage and Promotes Glioma Cell Motility. *J Biol Chem* 2008; 283: 24848-59.
89. Tran K, Lamb P, Deng J. Matrikines and matricryptins: Implications for cutaneous cancers and skin repair. *J Dermatol Sci* 2005; 40: 11-20.
90. Giannelli G, Falk-Marzillier J, Schiraldi O, Stetler-Stevenson W, Quaranta V. Induction of cell migration by matrix metalloprotease-2 cleavage of laminin-5. *Science* 1997; 277: 225-8.
91. Tremble P, Chiquet-Ehrismann R, Werb Z. The extracellular matrix ligands fibronectin and tenascin collaborate in regulating collagenase gene expression in fibroblasts. *Mol Biol Cell* 1994; 5(4): 439-53.
92. Hamel MG, Ajmo JM, Leonardo CC, Zuo F, Sandy JD, Gottschall PE. Multimodal signaling by the ADAMTSs (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) promotes neurite extension. *Exp Neurol* 2008; 210(2): 428-40.
93. Zent R, Pozzi A. Cell-extracellular matrix interactions in cancer. New York: Springer; 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-0814-8> [Cited 2012 September 27].
94. Varga I, Hútóczki G, Szemcsák CD, et al. Brevican, neurocan, tenascin-C and versican are mainly responsible for the invasiveness of low-grade astrocytoma. *Pathol Oncol Res* 2012; 18(2): 413-20.
95. Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH-F, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nat Med* 2011; 17(7): 867-74.
96. Huang W, Chiquet-Ehrismann R, Moyano JV, Garcia-Pardo A, Orend G. Interference of tenascin-C with syndecan-4 binding to fibronectin blocks cell adhesion and stimulates tumor cell proliferation. *Cancer Res* 2001; 61(23): 8586-94.
97. Yang Y, Yaccoby S, Liu W, et al. Soluble syndecan-1 promotes growth of myeloma tumors in vivo. *Blood* 2002; 100(2): 610-07.
98. Viapiano MS, Hockfield S, Matthews RT. BEHAB/brevican requires ADAMTS-mediated proteolytic cleavage to promote glioma invasion. *J Neurooncol* 2008; 88(3): 261-72.
99. Nutt CL, Matthews RT, Hockfield S. Glial tumor invasion: a role for the upregulation and cleavage of BEHAB/brevican. *Neuroscientist* 2001; 7(2): 113-22.
100. Connolly EC, Freimuth J, Akhurst RJ. Complexities of TGF- $\beta$  targeted cancer therapy. *Int J Biol Sci* 2012; 8(7): 964-78.
101. Massagué J. TGF $\beta$  in Cancer. *Cell* 2008; 134(2): 215-30.
102. Merline R, Moreth K, Beckmann J, et al. Signaling by the Matrix Proteoglycan Decorin Controls Inflammation and Cancer Through PDCD4 and MicroRNA-21. *Sci Signal* 2011; 4(199): ra75-ra75.
103. Sanford SD, Gatlin JC, Hökfelt T, Pfenninger KH. Growth cone responses to growth and chemotropic factors. *Eur J Neurosci* 2008; 28(2): 268-78.

*Reimpresos:*

**Dr. Javier Vargas**

Investigador en Ciencias Médicas  
Servicio de Neurorrehabilitación  
Instituto Nacional de Rehabilitación  
Clzd. México-Xochimilco Núm.289  
Col. Arenal de Guadalupe  
14389, México, D.F.  
Tel.: 5999-1000, ext. 19212.  
Correo electrónico: javmarmx@yahoo.com.mx

Recibido el 23 de octubre de 2012.  
Aceptado el 25 de junio de 2013.