



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
CADHERINA-E Y SU IMPLICACIÓN EN  
CÁNCER DE OVARIO, CÁNCER DE CERVIX Y  
CÁNCER HEPATOCELULAR**

Autor: Álvaro Pablos Rubio

Tutor: María del Carmen de Juan Chocano

Convocatoria: Junio de 2018

<b>ÍNDICE.</b>	
<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
CADHERINAS.....	5
CADHERINA-E.....	5
ALTERACIONES EPIGENÉTICAS DEL GEN DE LA CADHERINA-E .....	7
VÍAS DE SEÑALIZACIÓN REGULADAS POR LA CADHERINA-E .....	9
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>11</b>
CÁNCER DE OVARIO.....	12
CÁNCER DE CÉRVIX.....	14
CÁNCER HEPATOCELULAR .....	16
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>19</b>

## **RESUMEN**

La cadherina-E es una proteína de la superfamilia de las cadherinas, las cuales se engloban dentro de las moléculas de adhesión. Está implicada en el comportamiento celular, la formación tisular y el desarrollo del cáncer.

Es codificada por el gen *CDH1* y su expresión esta regulada por modificaciones epigenéticas como la hipermetilación de la zona promotora o por la expresión de represores de transcripción, estas modificaciones epigenéticas inducen el silenciamiento del gen en determinadas situaciones como puede ser el desarrollo tumoral. Un proceso que denota la baja expresión o ausencia de expresión de la cadherina-E es la transición epitelio-mesénquima (TEM). La TEM es el proceso en el que la células pierden su polaridad y las capacidades adhesivas, favoreciéndose así la diseminación a tejidos colindantes. Por estos hechos la cadherina-E se postula como una proteína que puede ser utilizada para el diagnóstico y determinar el pronóstico de diferentes patologías tumorales, así como en el tratamiento de dichas patologías tumorales. En este caso nos centramos en las implicaciones clínicas de dicha molécula en el cáncer de ovario, de cervix y el cáncer hepatocelular.

## **ABSTRACT**

E-cadherin it's a cellular adhesion molecule (CAM) whichs is part of the superfamily of the cadherins and it's involved in cell behaviour, tissue formation and cancer progression. It's encoded by *CDH1* and its expression is regulated, mostly downregulated, by epigenetics modifications such as promoter hypermethylation or by transcriptional repressor who makes the gen to be downregulated in certan situation like tumoral progression, actually, in that situation it makes us formulate it as a tumoral supressor. One biological process in which the lack of expresion of E-cadherin it's involved is the epithelial to mesenchymal transition where epithelial cells lose their polarity and their adhesive properties enhancing the dissemination into the surrounding tissues. Thus E-cadherin could be formulated as protein useful in diagnosis and prognostic of the cancer using several molecular techeniques. In this project we focused on 3 tumoral pathologies, ovary, cervix and hepatocellular cancer.

## **PALABRAS CLAVE**

Cadherina-E, cáncer, EMT, cáncer hepatocelular , cáncer de ovario, cáncer de cervix, diagnóstico, pronóstico.

## KEY WORDS

E-cadherin, cancer, EMT, ovarian cancer, cervical cancer, hepatocellular cancer, diagnosis, prognostic.

## INTRODUCCIÓN

Las moléculas de adhesión (CAMs) son una serie de proteínas especializadas de membrana que median la adhesión célula-célula así como la adhesión célula-matriz de una manera específica y distintiva. Esta adhesión entre células y entre célula y matriz no solo permite agrupar células y formar tejidos, sino que también permite la transmisión de información de manera bidireccional entre el exterior y el interior celular. Dicha transferencia de información es importante para muchos procesos biológicos como la supervivencia celular, proliferación, diferenciación y migración celular (1). Las CAMs median la adhesión celular entre células del mismo tipo, unión homotípica, así como de distinto tipo, heterotípicas. Además esta unión puede ser homofílica (si son la misma proteína) o heterofílica (si son distintas proteínas).

Dentro de las moléculas de adhesión podemos diferenciar cuatro grandes familias, cuya distribución se presenta en la siguiente tabla:

<b>Molécula de adhesión</b>	<b>Ejemplos</b>	<b>Distribución celular</b>	<b>Tipo de unión</b>
<b>Superfamilia de Ig</b>	ICAM-1,	Leucocitos, endotelio queratinocitos	Homofílica y heterofílica independiente de calcio
<b>Cadherinas</b>	E-cadherina, N-cadherina, P-cadherina	Tejido epitelial	Homofílica dependiente de calcio
<b>Integrinas</b>	VLA-1, VLA-2	Linfocitos, monocitos, músculo liso	Heterofílica dependiente de calcio
<b>Selectinas</b>	L-Selectina, P-selectina, N-selectina	Tejido endotelial	Heterofílica independiente de calcio

## **Cuadro1:** Familias de CAM.

### **CADHERINAS**

Las cadherinas son moléculas claves en la adhesión intercelular y en la señalización celular en vertebrados. Estas proteínas median la adhesión a través de interacciones homofílicas dependientes de calcio, lo que da origen a su nombre. Esta familia puede ser agrupada en al menos 6 subfamilias con un total de 100 miembros, incluyendo las *cadherinas clásicas* y las *cadherinas desmosomas*. La diversidad de cadherinas se debe a la presencia de múltiples genes que codifican para dichas proteínas y a la gran variedad de modificaciones que pueden darse tras la transcripción de dichos genes, como son el corte y empalme del RNA.

Dentro de las cadherinas clásicas destacamos la E, N y P que fueron nombradas en base al primer tipo de tejido en que fueron descubiertas (epitelial, neural y placentario respectivamente).

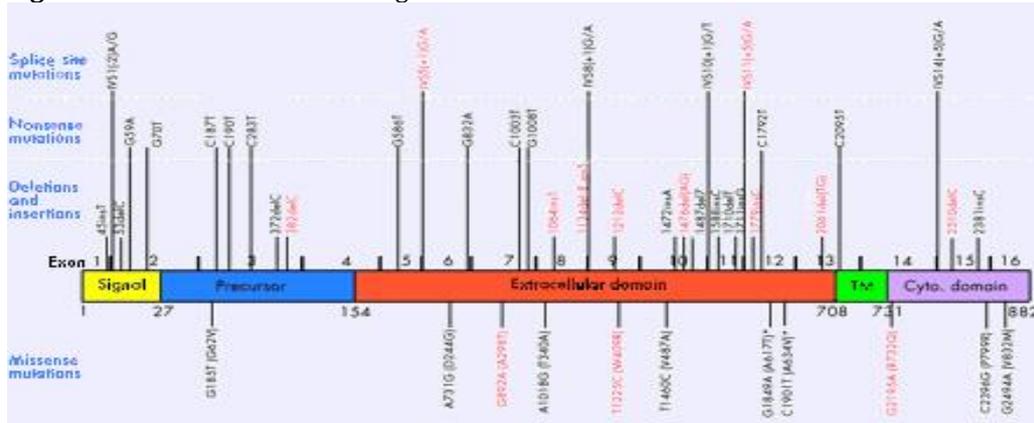
Estructuralmente presentan un dominio transmembrana, un dominio citosólico C-terminal y cinco dominios “cadherina” extracelulares que son los responsables de la adhesión celular.

### **CADHERINA-E**

La cadherina-E o cadherina epitelial se encuentra en la membrana de las células epiteliales que son las células que revisten las superficies y las cavidades de nuestro cuerpo. Esta proteína es codificada por el gen *CDH1* el cual se encuentra en el brazo largo (q) del cromosoma 16 en la posición 22.1, y presenta un tamaño de 98.252 pb con 16 exones codificantes (3).

La mutación de dicho gen se ha relacionado positivamente con una mayor probabilidad de desarrollar un carcinoma gástrico difuso hereditario (CGDH), cáncer de mama lobular o cáncer de próstata. Dentro de las mutaciones que pueden darse destacan aquellas que dan lugar a una proteína truncada y mutaciones de splicing.

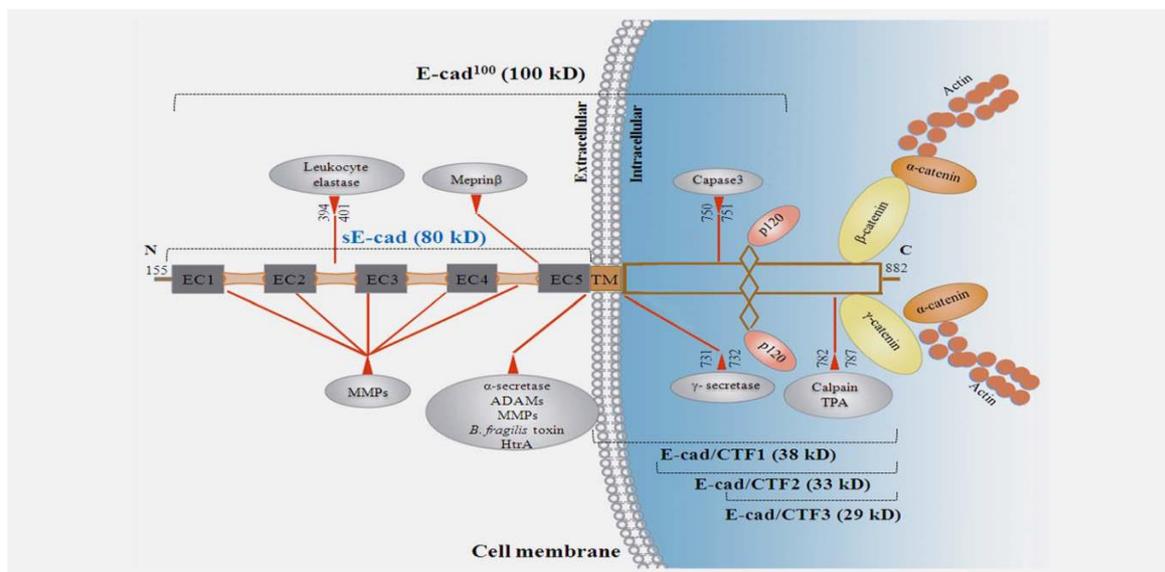
**Figura 1.** Posibles mutaciones del gen *CDH1*



*Fuente:* Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology

La cadherina-E madura tiene un tamaño molecular de 120 kDa y estructuralmente consta de 3 dominios. Un dominio extracelular que se divide a su vez en 5 subdominios repetitivos EC1-EC5 (cadherin repeats), los cuales median la adhesión homofílica dependiente de calcio, un dominio transmembrana y un dominio citosólico el cual presenta dos secuencias: CH2 y CH3 (cadherin homology 2,3), denominados así debido a que se encuentran muy conservados entre las cadherinas clásicas. A estos dominios se van a unir proteínas citosólicas como las denominadas cateninas:  $\alpha$ -catenina,  $\beta$ -catenina y p120-catenina, que están en contacto con el citoesqueleto de actina y que están implicadas en la señalización celular. (2) (3).

**Figura 2.** Estructura molecular de la E-cadherina



*Fuente:* Beyond a tumor suppressor: Soluble E-cadherin promotes the progression of cancer (26).

En el proceso de adhesión intercelular aparte del dominio extracelular, que se une de manera homofílica a las moléculas de cadherina-E de las células adyacentes, también interviene el dominio citoplasmático, este se une directamente a  $\beta$  o  $\gamma$ -catenina de manera excluyente. La  $\alpha$ -catenina une el complejo formado por E-cadherina y  $\beta$  o  $\gamma$ -catenina a la actina del citoesqueleto de manera indirecta, formando el complejo cadherina-catenina (CCC). De esta forma nos encontramos dos tipos de complejos formados por E-cadherina/ $\beta$ -catenina/ $\alpha$ -catenina y E-cadherina/ $\gamma$ -catenina/ $\alpha$ -catenina (2).

La proteína p120, que también forma parte de la familia de las cateninas, se une al dominio yuxtamembrana de la cadherina E y juega un importante papel en la estabilización de las cadherinas previniendo su endocitosis y prolongando su funcionalidad en la superficie de la célula. (2)

Por tanto, la cadherina-E juega un papel crucial en la adhesión celular epitelial, por este motivo una estricta regulación de la expresión de la cadherina-E es crucial en la prevención del agravamiento de la malignidad de células cancerígenas.

### **ALTERACIONES EPIGENÉTICAS DEL GEN DE LA CADHERINA-E**

En general la función del gen de la cadherina-E (*CDH1*) y consecuentemente la expresión de la proteína puede ser regulada a niveles genéticos y epigenéticos, siendo mucho más común los mecanismos epigenéticos. (3)

Dentro de los procesos de silenciamiento epigenético destaca la hipermetilación del promotor del gen *CDH1* (3). Durante este proceso las enzimas DNA metiltransferasas (DNMTs) adicionan grupos metilo al quinto carbono de la citosina para generar 5-metil-citosina, este proceso ocurre frecuentemente en promotores de genes supresores de tumores que presentan densas regiones del dinucleótido CpG. De esta manera se evita que los factores de transcripción accedan a la maquinaria de transcripción silenciando la expresión del gen (2) (3). Este mecanismo epigenético es una potencial diana terapéutica ya que existen moléculas que inhiben la metilación llevada a cabo por las DNMTs potenciando la expresión del gen silenciado. (20)

Otro de los mecanismos epigenéticos que silencian la expresión de la E-cadherina son los factores de transcripción como **SNAIL**, **TWIST** y **ZEB**. Estos factores de transcripción coordinan la represión de genes epiteliales (como el gen *CDH1*) y la inducción de genes mesenquimales. La regulación a la baja de la expresión de determinadas proteínas en células

epiteliales como la cadherina-E es un marcador de la transición epitelio-mesénquima (TEM). En la TEM las células epiteliales pierden sus uniones y polaridad apical-basal, reorganizándose el citoesqueleto lo que incrementa la motilidad de las células y potencia el desarrollo de un fenotipo invasivo (5). Durante este proceso se produce un cambio en la expresión de cadherinas pasándose de un fenotipo epitelial a uno mesenquimal debido a que la E-cadherina deja de expresarse y en su lugar se expresa cadherina-N. Este fenómeno se conoce como ‘‘cadherin switching’’ (5) (2).

Como se ha mencionado antes la regulación a la baja de la expresión de Cadherina-E y la activación de genes que promueven la transición mesenquimal es un marcador de la TEM. Este proceso se da de manera fisiológica en el desarrollo embrionario, en la cicatrización de heridas, pero patológicamente contribuye a fibrosis y la progresión del cáncer.

Un ejemplo de represión transcripcional es la que lleva a cabo el factor **SNAIL** (2) (5). Este factor de transcripción se une a la secuencia E-box del promotor del gen *CDHI* a través de sus dominios carboxilo terminal y simultáneamente recluta a su vez otros factores que en conjunto modifican las histonas acetilándolas y/o metilándolas, silenciándose así la expresión de dicho gen. Además, actúa como marcador de TEM al incrementar la expresión de marcadores mesenquimales como vimentina, fibronectina o metaloproteinasas. Su efecto se traduce en un aumento de la migración y de la invasión celular.

**TWIST** es otro factor transcripcional, actúa del mismo modo que **SNAIL** al regular negativamente la expresión de E-cadherina y potenciando en su lugar la expresión de la N-cadherina. La expresión de **TWIST** está regulada por una gran variedad de vías de señalización como son la vía Ras, la vía de señalización Wnt o la vía de señalización PI3K/Akt. (23)

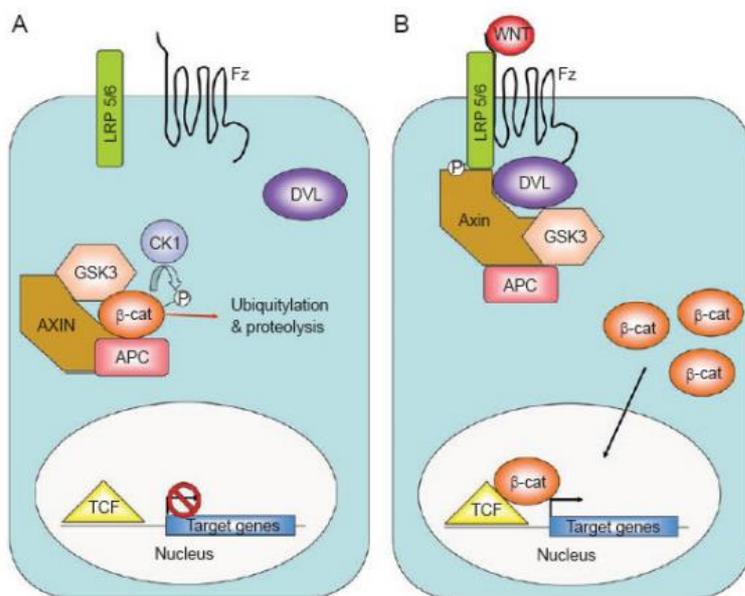
Un último factor transcripcional es **ZEB** (zinc-finger E-box-binding) que actúa de la misma manera que **SNAIL** y **TWIST**. **ZEB** se une a las E-box actuando de manera bivalente tanto como represor transcripcional como activador transcripcional, reprimiendo la expresión de genes que mantienen la función epitelial y la polaridad celular, pero activando aquellos que potencian el desarrollo del fenotipo mesenquimal. (5)

Se debe entender la actuación de estos represores en conjunto, puesto que no actúan de manera aislada. La expresión de **ZEB** va seguida de una activación de la expresión de **SNAIL**. Adicionalmente **TWIST1** coopera con **SNAIL1** en la inducción de la expresión de **ZEB**, se da por tanto una retroalimentación positiva en la expresión de estas proteínas de manera global.

### VÍAS DE SEÑALIZACIÓN REGULADAS POR LA CADHERINA-E

Varias vías de señalización oncogénicas son conocidas por ser reguladas por la cadherina-E. Una de las vías de señalización implicadas es la **vía Wnt** (4). En esta vía el ligando (Wnt) se une al receptor Frizzled (Fz) y al receptor de lipoproteínas de baja densidad relacionados con la proteína 5/6 (LRP5/6). La interacción ligando-receptor produce la fosforilación de LRP5/6 por actividad de las quinasas CK1 y GSK3 $\beta$  en un dominio conservado, de esta manera se proporciona un sitio óptimo de unión para la proteína axina. La activación de la vía y el reclutamiento axina y proteínas asociadas a Fz-LRP5/6 GS (K3 $\beta$ , CK1 $\alpha$ , APC) regulan de forma negativa el denominado complejo de destrucción. Este complejo que tiene como función marcar la  $\beta$ -catenina para que sea degradada en el proteasoma no funciona y se produce la acumulación de la forma estable de  $\beta$ -catenina en el citoplasma, que se transloca al núcleo para actuar como factor de transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en proliferación celular. (4)

**Figura 3.** Vía Wnt. Figura A vía inactivada. Figura B. vía activada



**Figura 3.** Vía convencional de Wnt. (tomada de Lai et al. 2009<sup>55</sup>).

Otra de las rutas implicadas en el control de la adhesión celular es **Rho GTPasa**. Se trata de una familia de proteínas localizadas entre el citosol y la membrana. Estructuralmente presentan un dominio de unión a GDP/GTP y otro con actividad GTPasa. Estas proteínas alternan entre un estado activo de unión a GTP y un estado inactivo de unión a GDP. La transición entre ambos estados está regulada por 3 factores distintos, GEFs que promueven el intercambio de GDP por GTP, Rho GDIs que inhiben dicho intercambio al interactuar con el

dominio GDP, y por último GAPs que potencian la actividad intrínseca GTPasa de dichas proteínas.

Varias líneas de investigación identifican a esta familia como necesaria para la adhesión celular mediada por cadherinas, además se ha visto que se encuentran implicadas en el ciclo celular al regular la transición de fase G1 a fase S del ciclo celular de células tumorales, modulando los niveles de expresión de ciclina D1 y de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDKs). (25)

Dentro de los miembros más estudiados de dicha familia destacan RhoA, Rac1 y Cdc42. Rac1 y Cdc42, regulan la actividad de la cadherina-E a través del complejo cadherina-catenina. El principal efector a través del cual Rac1 y Cdc42 regulan la actividad de la cadherina-E es IQGAP1, este se encuentra localizado en las zonas de adhesión celular, y regula negativamente la función de la cadherina-E al interactuar con  $\beta$ -catenina. Esta interacción causa la disociación de la  $\alpha$ -catenina del complejo cadherina-catenina, mientras que Rac1 y Cdc42 en estado activo tienen un efecto positivo sobre la función de la cadherina-E. Se plantea consecuentemente la existencia de E-cadherina en dos estados intercambiables, E-cadherina- $\alpha$ -catenina- $\beta$ -catenina y E-cadherina- $\beta$ -catenina-IQGAP1, de cuyo ratio depende la fuerza de adhesión celular. Cuando aumentan Rac1 y Cdc42, se inhibe IQGAP1 y por tanto la adhesión celular es fuerte, ya que no hay disociación del CCC. RhoA puede afectar a la actividad adhesiva de la cadherina-E al actuar a través del citoesqueleto de actina, pero esta evidencia no ha sido demostrada completamente (6)

La última vía implicada es la de las **proteínas tirosina quinasas** (7), que se encargan de la fosforilación de restos de tirosinas. La fosforilación de varias cateninas por receptores con actividad tirosina quinasa ha sido asociado negativamente con cambios en la adhesión. Los principales sustratos en las uniones adherentes son p120 y  $\beta$ -catenina, ambas dos forman parte del CCC.

La fosforilación mediada por las quinasas endógenas (7) es requerida para el correcto funcionamiento de las uniones adherentes, mientras que la fosforilación por el oncogén Src y receptores de tirosin quinasa es asociada con una disrupción en la adhesión celular. Además, p120 es fuertemente fosforilado por Src ya que presenta en la región amino terminal sitios de fosforilación para Src, aunque no se entiende perfectamente su función una vez fosforilado se cree que actúa como un modulador negativo de la adhesión celular al aumentar su afinidad por la cadherina-E favoreciendo su endocitosis y eliminación de la membrana celular. Por otra parte, la fosforilación específica en  $\beta$ -catenina a nivel de Tyr-654 y Tyr-142 mediada por Src

es responsable de la reducción de afinidad para la cadherina y  $\alpha$ -catenina respectivamente, disociándose el complejo y disminuyendo la adhesión celular (7).

## **OBJETIVOS**

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es ahondar en el conocimiento que existe actualmente sobre la cadherina-E y su implicación en tres patologías tumorales humanas: cáncer de ovario, cáncer de cervix y cáncer hepatocelular. Así mismo se pretende establecer el valor diagnóstico y pronóstico que dicha proteína tiene en dichas enfermedades. Y también conocer la utilidad terapéutica de la cadherina-E como supresor tumoral.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en diferentes fuentes de información como Scielo, Google académico, Elsevier, Scindirect, pero sobre todo en PubMed restringiéndose la búsqueda a artículos de tipo review, referentes a la especie humana y publicados en los últimos 10-15 años. La búsqueda se llevó a cabo en principio buscando "E-cadherin AND cancer" obteniéndose resultados muy amplios, por lo que posteriormente se centró la búsqueda en 3 patologías, cáncer de cervix, cáncer de ovario y cáncer hepatocelular utilizándose como palabra clave: "E-cadherin AND ovarian cancer" "E-cadherin AND cervix cancer", "E-cadherin AND hepatocelular carcinoma", "E-cadherin AND prognosis", "E-cadherin AND survival".

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La cadherina-E actúa como un potente supresor de la invasión puesto que se ha correlacionado la pérdida de la cadherina-E con la existencia de tumores invasivos y poco diferenciados. Sin embargo, recientemente se ha visto que los focos metastásicos de cáncer de mama (desarrollados a partir de células tumorales de cáncer de mama que han desarrollado EMT) aparecen más diferenciados y presentan una elevada expresión de cadherina-E en comparación a las células tumorales no metastásicas. La TEM es un proceso reversible inducido en pro de la diseminación tumoral, pero la re-expresión de cadherina-E puede ocurrir al darse el proceso contrario cuando las células metastásicas colonizan un sitio secundario. Uno de los postulados que explican este fenómeno es que las células tumorales diseminadas necesitan un vínculo físico al órgano secundario para poder establecer un foco metastásico secundario antes de que se produzca la proliferación celular (3).

Pero la cuestión es ¿cómo se puede llevar todo esto a la práctica clínica? Es decir, como se pueden utilizar los conocimientos sobre la implicación de la cadherina-E en el cáncer para

poder relacionar su expresión con el estadio en el que se encuentra el tumor, el pronóstico del paciente o básicamente llevar a cabo un diagnóstico precoz de la patología. (3)

La cadherina-E puede ser proteolíticamente escindida liberándose el dominio extracelular de la proteína a la circulación sanguínea y puede ser utilizada como un marcador tumoral. La cadherina-E soluble (sE-cad), que es como se llama al fragmento liberado al torrente sanguíneo, puede ser utilizada para el diagnóstico tumoral puesto que se han observado elevados niveles de sE-cad en pacientes con tumores malignos metastásicos de páncreas, estomago, colon, ovario etc. (3)

A la hora de realizar el diagnóstico la presencia o ausencia de expresión de cadherina-E permite establecer el estadio del tumor, el grado de invasividad y malignidad de este, puesto que se ha visto que la expresión aberrante, entendida como una expresión anormal de dicha proteína, de cadherina-E está asociada con la adquisición de invasividad. Además, en base al diagnóstico y pronóstico, obtenidos a partir de la determinación de cadherina-E, puede implantarse un tratamiento acorde a las características del tumor aumentando así las posibilidades de supervivencia (3).

## **CÁNCER DE OVARIO**

El cáncer de ovario es el séptimo tipo de cáncer más común y la quinta causa de muerte en mujeres en todo el mundo, siendo el cáncer ovárico epitelial el más común con una elevada tasa de mortalidad (8). Se trata de la primera causa de muerte dentro de los tumores ginecológicos con un porcentaje de supervivencia a los cinco años de un 25-30%. (9)

La malignidad del cáncer de ovario radica en la capacidad metastásica de las células tumorales las cuales son capaces de diseminarse a través del espacio peritoneal, donde metastatizan gracias a la falta de una barrera anatómica. Este comportamiento sugiere que la adhesión célula-célula o la adhesión célula-matriz es la que regula el crecimiento y la diseminación celular.

A pesar de los cambios en la expresión de cadherina-E y de otros marcadores de la EMT que han sido notificados en el cáncer de ovario, el conocimiento sobre la relación entre la expresión de la cadherina-E, la progresión del tumor, su diseminación y agresividad es bastante controvertido.

Para el estudio de la expresión de la cadherina-E *in vitro* se tomaron muestras de pacientes con cáncer de ovario que no habían sido tratada ni con quimioterapia ni con un tratamiento hormonal, se generaron y cultivaron las diferentes líneas celulares obtenidas de estas

muestras. Se observó que existe una relación entre una baja expresión de la cadherina-E y un peor pronóstico del cáncer de ovario (8). De hecho, a medida que el carcinoma ovárico va desarrollándose y pasando por los diferentes estados FIGO (sistema de estadificación usado a nivel mundial en el cáncer de ovario implantado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) la cantidad de cadherina-E expresada va disminuyendo conforme avanza el tumor, siendo mayor en los estadios tempranos I y II y significativamente inferior en los estadios avanzados III y IV (8).

Además, la medida de la expresión de cadherina-E usando técnicas inmunohistoquímicas se puede usar para diferenciar tumores epiteliales serosos, que son los más comunes y agresivos, de otros subtipos histológicos como por ejemplo del cáncer ovárico epitelial mucinoso o del cáncer ovárico endometroide. Incluso se puede usar para diferenciar el grado de desarrollo en que se encuentran, es decir, si es un tumor que se encuentra en un estadio temprano o avanzado.

Además, se ha visto una disminución de la expresión de cadherina-E a nivel transcripcional, siendo significativamente inferior la concentración de cadherina-E en estadios avanzados del tumor que en los estadios tempranos. Este hecho puede ser asociado, en cierto modo, con un aumento significativo de la expresión de factores de transcripción como son Snail, Twist, Slug y ZEB1 ya que se observó un aumento de los niveles de mRNA de dichos factores conforme el tumor progresa (9). Dentro de los factores de transcripción mencionados destaca el incremento de la expresión de Snail de manera paulatina desde el comienzo, en forma de tumor benigno, hasta que se desarrolla como un tumor maligno. Además, se ha visto que aparte de actuar como factor de transcripción y estar implicado en la EMT, puede actuar como marcador tumoral al igual que ocurre con la cadherina-E puesto que es un marcador pronóstico en tumores malignos ya que confiere resistencia a la apoptosis inducida por el daño en el DNA. Por tanto, la sobreexpresión de Snail junto con la disminución de la expresión de la cadherina-E potencia la invasividad de los tumores ováricos (10).

A la hora de comparar la expresión de la cadherina-E entre tumores benignos y carcinomas ováricos se ha visto que en el caso de los tumores benignos ováricos existe una sobreexpresión de cadherina-E, mientras que los carcinomas ováricos presentan una menor expresión de cadherina-E. De esta forma es patente la capacidad inhibitoria de la metástasis de la cadherina-E, puesto que en los tumores benignos ováricos no existe diseminación tumoral algo que sí ocurre en el caso de los carcinomas ováricos (10) (11).

El tratamiento estándar de pacientes que presentan cáncer de ovario avanzado es la quimioterapia con paclitaxel/carboplatino. La cadherina-E también puede utilizarse como marcador de respuesta al tratamiento ya que se ha visto que existe una relación estadísticamente significativa entre la expresión positiva de cadherina-E con una mejor respuesta y con una mayor sensibilidad al tratamiento de primera línea con platino. De esta manera las pacientes con cáncer de ovario avanzado pueden estratificarse en positivos o en negativos para la cadherina-E y consecuentemente implantarles una terapia personalizada como actualmente ocurre con el cáncer de mama o de pulmón. (24).

### **CÁNCER DE CÉRVIX**

El cáncer de cérvix o cáncer cervical es una de las principales patologías que afectan a las mujeres en todo el mundo. Se presenta con una elevada tasa de mortalidad, de hecho, es la cuarta causa de muerte por neoplasma en mujeres en el mundo. (13)

Varios factores pueden influir en el desarrollo del cáncer de cérvix siendo la infección por el virus del papiloma humano la principal, pero se debe tener en cuenta que el 90% de las infecciones por HPV se curan espontáneamente sin ninguna consecuencia clínica, es más es sólo en torno al 5-10% de las pacientes infectadas las que desarrollan una infección persistente y es esta infección persistente la que conlleva el desarrollo del cáncer cervical (14).

Las principales técnicas de screening del cáncer cervical son la colposcopia y la tinción de Papanicolau realizada a partir de la muestra obtenida de una citología. El principal problema de estos métodos de diagnóstico es el gran número de falsos positivos con las nefastas consecuencias que tiene un diagnóstico erróneo para las mujeres tratadas.

La implantación de métodos de diagnóstico moleculares basados en técnicas inmunohistoquímicas para evaluar la expresión de proteínas (como la cadherina-E) ha mejorado la especificidad tanto del diagnóstico, pronóstico como del tratamiento de mujeres que presentan este tipo de carcinoma (13).

El cáncer cervical de células escamosas, que representa en torno al 85-90% de todos los cánceres cervicales, presenta de manera muy diferenciada diferentes estadios clínicos por lo que se considera un buen modelo para la investigación del desarrollo carcinogénico. Comienza con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSILs), lesiones escamosas

intraepiteliales de alto grado (HSILs) y concluye con el carcinoma de células escamosas (SCC)

Se ha visto que existe una progresiva disminución en la expresión de cadherina-E en este tipo de cáncer, siendo baja la expresión de dicha proteína en las lesiones escamosas intraepiteliales (LSILs y HSILs) que realmente son lesiones preexistentes no invasivas, y prácticamente no hay expresión en el cáncer cervical de células escamosas. Esta disminución pone de manifiesto de manera clara que las lesiones epiteliales escamosas pierden la expresión de dicha proteína conforme progresan hacia la severidad o malignidad, por tanto, la expresión de cadherina-E puede usarse potencialmente como un marcador para identificar aquellas lesiones cervicales de tipo HSIL que presentan un elevado riesgo de progresar hacia a un cáncer cervical con capacidad invasiva (16).

A la hora de tratar un cáncer cervical, independientemente del estadio clínico y de la gravedad en que se encuentre, la primera línea de ataque es la radioterapia, pero como cualquier tratamiento presenta sus fallos y uno de los problemas que se produce al tratar el cáncer cervical es el desarrollo de radioresistencia. Se ha buscado correlacionar la expresión aberrante de cadherina-E con la radioresistencia en pacientes con cáncer cervical de células escamosas avanzados, pero localmente focalizados (16).

La EMT previamente mencionada y explicada como un proceso fisiológicamente esencial en el desarrollo embrionario y que patológicamente está asociada a la invasión y a la metástasis puede contribuir a la radioresistencia en tumores. Diferentes líneas de investigación señalan que los cambios producidos como puede ser la hipoxia intratumoral puede inducir la resistencia a la radioterapia al regular a la baja la expresión de la cadherina-E y comenzar la EMT. Este planteamiento ha sido demostrado al evidenciar que existen diferencias significativas en la expresión de cadherina-E en cuanto a su relación con la radioresistencia. De manera que aquellos tumores de cérvix que son radioresistentes presentan una menor expresión de cadherina-E que aquellos que son sensibles. (15)

Pero este planteamiento debe entenderse en el contexto que fue estudiado, y es que se estudió la expresión de la cadherina-E y la expresión de la osteopontina al mismo tiempo, demostrándose que la baja expresión cadherina-E acompañada de un incremento de la expresión de osteopontina es un indicador más significativo de la radiosensibilidad que la baja expresión de cadherina-E sola. Además, los pacientes que presentan una disminución de cadherina-E y un aumento de expresión de osteopontina tienen tasas de supervivencia menores a los 5 años. (15)

Pero no debe únicamente plantearse la cadherina-E como una molécula útil en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer cervical, sino que también puede establecerse como diana terapéutica para el tratamiento. Se ha visto que puede inhibirse la metástasis cervical al aumentar la expresión de dicha molécula. El benzotiazol, compuesto con el que se realizó el estudio, aumenta la expresión de cadherina-E *in vitro* inhibiendo la metástasis y disminuyendo la capacidad invasiva de las células tumorales. (21)

## **CÁNCER HEPATOCELULAR**

El cáncer hepatocelular es un problema de salud importante en todo el mundo, siendo el quinto tipo de cáncer más común y la tercera causa de muerte por cáncer. El cáncer hepatocelular es altamente mortífero debido a la agresividad de su metástasis y al estado avanzado en que se suele encontrar en el momento del diagnóstico. Son por tanto el trasplante hepático y la resección quirúrgica las principales alternativas terapéuticas, pero un problema muy frecuente es el hecho de que el cáncer ha metastatizado por vía sanguínea a través de la vena porta y ha generado focos secundarios tumorales (18) (24).

En el parénquima hepático nos encontramos con dos tipos de células, los hepatocitos y las células epiteliales hepáticas, ambos tipos de células expresan cadherina-E como molécula de adhesión. Durante el desarrollo tumoral del cáncer hepatocelular se ha visto que hay un descenso de la expresión de cadherina-E, este hecho demuestra la capacidad supresora tumoral a nivel hepático de la cadherina-E al disminuir su expresión conforme se desarrolla el tumor.

La disminución de la expresión puede deberse a diferentes causas como la hipermetilación del promotor o represores transcripcionales, cuya implicación en el cáncer hepático se explica a continuación.

La EMT juega un importante papel tanto en la progresión del cáncer, la metástasis y la quimioresistencia. Un marcador de este proceso es la baja expresión o ausencia de expresión de cadherina-E y el concomitante aumento de expresión de otras proteínas como N-cadherina, vimentina, la fibronectina, así como el aumento de otras proteínas implicadas en la baja expresión de la cadherina-E como pueden ser los factores de transcripción como ZEB-1, SNAIL y sus homólogos. Esta baja expresión de la cadherina-E en el cáncer hepatocelular se ha visto en cánceres con un bajo grado de diferenciación y que presentan un aumento de la metástasis intrahepática. (17).

Esta baja expresión de cadherina-E va acompañada de un aumento de la expresión de ZEB-1 que clínicamente se ha asociado con un aumento de la migración y de la invasividad de las células tumorales, lo que fisiológicamente se traduce en la capacidad de las células tumorales de desprenderse del foco tumoral primario y en la invasión de superficies epiteliales secundarias. Por tanto, la baja expresión de la cadherina-E no solo se relaciona con un fenotipo más agresivo e invasivo sino con un peor pronóstico y una menor tasa de supervivencia. (17)

Otros mecanismos como pueden ser las alteraciones epigenéticas pueden jugar un papel importante en la progresión y el desarrollo tumoral, como por ejemplo son la metilación del DNA por enzimas denominadas DNA metiltransferasas (DNMTs) que se encargan de adicionar restos metilos a citosinas presentes en la región promotora del gen *CDHI*. Al evaluar la acción inhibidora de la metilación de 5-aza-2'-deoxicitidina y de TSA (Trichostatin A), que es un inhibidor de las histonas desacetilasas a nivel hepático, se observó un aumento de la expresión del gen *CDHI* que se traduce en un aumento de la expresión de la cadherina-E a nivel proteico y consecuentemente se reducirían las propiedades tumorales de las células al producirse un aumento de la expresión de la cadherina-E (20).

Pero estos resultados no son definitivos y se necesita seguir investigando en este campo, sobre todo en modelos *in vivo* para determinar el potencial de este tratamiento en el cáncer hepático, puesto que es patente que la regulación a la baja de la cadherina-E favorece la progresión del cáncer y la metástasis intrahepática (19)

## CONCLUSIÓN

A pesar de las diferencias anatómicas y funcionales de los diversos cánceres que pueden darse a nivel humano queda patente la función de la cadherina-E como un gen supresor de tumores. Esta molécula de adhesión celular que media la adhesión celular entre células adyacentes tiene una menor tasa de expresión en las células tumorales, de manera que se favorece la invasividad y la diseminación de las células cancerosas a otros órganos secundarios.

Por tanto, la determinación analítica de la expresión de la cadherina-E puede ser usada a nivel clínico para llevar a cabo un diagnóstico certero del carcinoma, así como especular sobre el pronóstico de dicho cáncer y la necesidad de implantar un tratamiento u otro en función del grado de agresividad de este, puesto que se ha visto que existe relación inversa entre la expresión de la cadherina-E y la agresividad del cáncer.

Por otro lado, desde el punto de vista terapéutico la cadherina-E se postula como una nueva diana terapéutica para el tratamiento del cáncer al haberse visto que diferentes moléculas son capaces de aumentar la expresión de la proteína con la consecuente inhibición de la invasividad y de la diseminación de células tumorales evitándose así la metástasis, es decir, que se podría potenciar la función supresora del gen *CDH1* de manera exógena.

Aunque a la conclusión más clara que se llega tras la revisión bibliográfica del tema es que aún queda mucho por estudiar y conocer acerca de la función de la cadherina-E en el cáncer ya que no hay ensayos o estudios definitivos, únicamente se han asentado las bases sobre las que se debería investigar para así llegar a conocer de manera irrefutable la capacidad antitumoral de la cadherina-E.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore y Darnell. *Biología celular y molecular*. 4ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. Capítulo 21; 968-976.
2. Kourtidis, A., Lu, R., Pence, L. and Anastasiadis, P. (2017). A central role for cadherin signaling in cancer. *Experimental Cell Research*, 358(1), pp.78-85.
3. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications Wong, Sonia How Ming et al. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, Volume 121, 11 – 22
4. Mantilla C, Suárez-Mellado, Duque-Jaramillo A, Navas MC. Mecanismos de señalización por  $\beta$ -catenina y su papel en la carcinogénesis. *Rev CES Med* 2015;29(1):109-128
5. Lamouille, Samy, Jian Xu, and Rik Derynck. "Molecular Mechanisms of Epithelial–mesenchymal Transition." *Nature reviews. Molecular cell biology* 15.3 (2014): 178–196. PMC. Web. 29 Apr. 2018.
6. Masaki Fukata, K. K. (2001). Rho-family GTPases in cadherin-mediated cell — cell adhesion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 887-897.
7. Brunton, Valerie & Macpherson, Iain & C Frame, M. (2004). Brunton VG, MacPherson IR, Frame MC. Cell adhesion receptors, tyrosine kinases and actin modulators: a complex three-way circuitry. *Biochim Biophys Acta* 1692: 121-144. *Biochimica et biophysica acta*. 1692. 121-4
8. Rosso M, Majem B, Devis L, Lapyckyj L, Besso MJ, Llauro M, et al. E-cadherin: A determinant molecule associated with ovarian cancer progression, dissemination and aggressiveness. *PloS One*. 2017;12(9): e018443
9. Bačić B, Haller H, Mrklič I, Kosĭta V, Čarić A, Tomić S. Prognostic role of E-cadherin in patients with advanced serous ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287: 1219±24. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2684-9> PMID: 23269354
10. Yi, B., Kim, T., Kim, Y., Choi, K. "Alteration of epithelial-mesenchymal transition markers in human normal ovaries and neoplastic ovarian cancers". *International Journal of Oncology* 46.1 (2015): 272-280.
11. Mao, M., Zheng, X., Jin, B., Zhang, F., Zhu, L., Cui, L. "Effects of CD44 and E-cadherin overexpression on the proliferation, adhesion and invasion of ovarian cancer cells". *Experimental and Therapeutic Medicine* 14.6 (2017): 5557-5563.

12. K. Sawada, A.K. Mitra, A.R. Radjabi, V. Bhaskar, E.O. Kistner, M. Tretiakova, S. Jagadeeswaran, A. Montag, A. Becker, H.A. Kenny, M.E. Peter, V. Ramakrishnan, S.D. Yamada, E. Lengyel, Loss of E-cadherin promotes ovarian cancer metastasis via  $\alpha 5$ -integrin, which is a therapeutic target, *Cancer Res.* 68 (2008) 2329–2339.
13. Zacapala-Gómez et al. Ezrin and E-cadherin expression profile in cervical cytology: a prognostic marker for tumor progression in cervical cancer *BMC. Cancer* (2018) 18:349 <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4243-7>
14. Peng J, Qi S, Wang P, Li W, Song L, Liu C, et al. Meta-analysis of downregulated E-cadherin as a poor prognostic biomarker for cervical cancer. *Future Oncol* 2016; 12:715–26.
15. Huang X, Qian Y, Wu H, Xie X, Zhou Q, Wang Y, Kuang W, Shen L, Li K, Su J, Shen L and Chen X. Aberrant expression of osteopontin and E-cadherin indicates radiation resistance and poor prognosis for patients with cervical carcinoma. *The journal of histochemistry and cytochemistry.* 2015; 63:88-98.
16. Cavalcante JR, Sampaio JP, Maia Filho JT et al. Progressive loss of E-cadherin immunoexpression during cervical carcinogenesis. *Acta Cir. Bras.* 29(10), 667–674 (2014).
17. Hashiguchi M, Ueno S, Sakoda M, Iino S, Hiwatashi K, Minami K, Ando K, Mataka Y, Maemura K, Shinchu H, Ishigami S, Natsugoe S: Clinical implication of ZEB-1 and E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma (HCC). *BMC Cancer* 2013, 13:572
18. Liu YA, Liang BY, Guan Y, You J, Zhu L, Chen XP, et al. Loss of N-cadherin is associated with loss of E-cadherin expression and poor outcomes of liver resection in hepatocellular carcinoma. *J Surg Res.* 2015; 194:167–76.
19. Ester Gonzalez-Sanchez, Javier Vaquero, Laura Fouassier, Nicolas Chignard. E-cadherin, guardian of liver physiology. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Elsevier, 2014, 39 (1), pp.3-6.
20. Uribe, D., Cardona, A., Esposti, D., Cros, M., Cuenin, C., Herceg, Z., Camargo, M. and Cortés-Mancera, F. (2018). Antiproliferative Effects of Epigenetic Modifier Drugs Through E-cadherin Up-regulation in Liver Cancer Cell Lines. *Annals of Hepatology*, 17(3), pp.444-460.

21. Liu, W., Zhang, X., Zhao, J., Li, J., Cui, Z. and Mao, X. (2017). Inhibition of cervical cancer cell metastasis by benzothiazole through up-regulation of E-cadherin expression. *Microbial Pathogenesis*, 111, pp.182-186.
22. Mise BP, Telesmanic VD, Tomic S, Sundov D, Capkun V and Vrdoljak E. Correlation Between E-cadherin Immunoexpression and Efficacy of First Line Platinum-Based Chemotherapy in Advanced High Grade Serous Ovarian Cancer. *Pathol Oncol Res* 2014.
23. Benedetti, I. & Reyes, N. Transición epitelial-mesenquimal en la progresión del adenocarcinoma prostático. *Iatreia*, 28(4):420-33, 2015.
24. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin*. 2016; 146(11):1-22.
25. Lorenzano P, Cardama G, Comin M, Alonso D, Gómez D. Rho GTPasas como blancos terapéuticos relevantes en cáncer y otras enfermedades humanas. 2010; 70:555-64.
26. Hu, Q.P., J.Y. Kuang, Q.K. Yang, X.W. Bian, and S.C. Yu. 2016. Beyond a tumor suppressor: Soluble E-cadherin promotes the progression of cancer. *Int. J. Cancer* 138:2804–2812.