

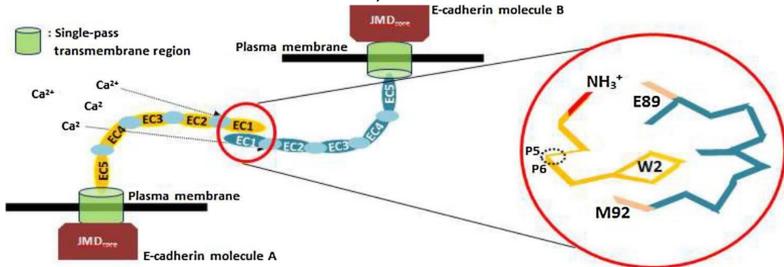
Cadherina-E y su implicación en cáncer de ovario, cáncer de cérvix y cáncer hepatocelular



Introducción

Álvaro Pablos Rubio

Las moléculas de adhesión celular son proteínas transmembrana encargadas de mediar la adhesión célula-célula así, como la adhesión célula-matriz extracelular. Se clasifican en cuatro grandes familias: **Cadherinas**, **Selectinas**, **Integrinas** y **Superfamilia de las Ig**. La **cadherina-E** (Figura 1) está codificada por el gen *CDH1* y tiene un tamaño de 120 kD. Presenta tres dominios estructurales, un dominio transmembrana, un dominio citosólico C-terminal y cinco dominios "cadherina" extracelulares, estos últimos median la adhesión celular.



Esta unión está fortalecida a través del complejo cadherina-catenina (CCC) que lo ancla al citoesqueleto (Figura 2).

Desempeña una papel clave en el mantenimiento de la polaridad celular y la arquitectura tisular.

Participa en **vías de señalización**:

- ❖ Vía **Wnt**
- ❖ Vía de las proteínas **Rho GTPasas**
- ❖ Proteínas **Tirosina quinasas**

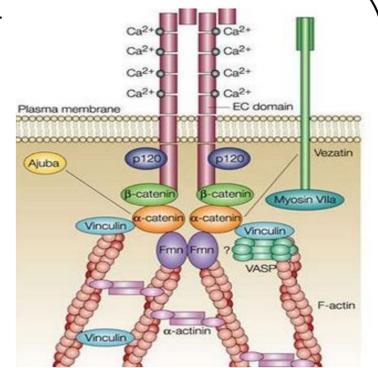


Figura 2. Estructura del complejo cadherina-catenina (CCC).

Figura 1. Adhesión celular homofílica dependiente de Calcio.

Objetivos

- ❖ Ahondar en el conocimiento actual sobre la Cadherina-E en relación al cáncer.
- ❖ Conocer su implicación en tres patologías tumorales: **cáncer de cérvix**, **cáncer de ovario** y **cáncer hepatocelular**.
- ❖ Establecer el valor **diagnóstico, pronóstico y terapéutico** de la cadherina-E.

Material y métodos



- ❖ **Revisión bibliográfica** usando bases de datos, Pubmed, Sciencedirect, Elsevier.
- ❖ Búsqueda restringida a **humanos, review**, artículos publicados en los últimos **10-15 años**.

Resultados y discusión

¿Cadherina-E y quimiosensibilidad en el cáncer ovárico?

		E-cadherin			
		Total	Positive	Negative	p
Chemotherapy sensitivity	Sensitive	62	57	5	<0,001
	Resistant	36	17	19	

Figura 3. Relación estadísticamente significativa entre expresión de cadherina-E y sensibilidad a la quimioterapia. **↑ Expresión cadherina-E** **↑ Sensibilidad a quimioterapia**. **→ Cribado de pacientes** en base a expresión de cadherina-E e implantación de tratamiento efectivo.

La **cadherina-E** se presenta como inhibidor del desarrollo tumoral, invasión tumoral y metástasis. Utilidad:

- **Diagnóstico precoz** del cáncer metastásico: aumento de la concentración de sE-cad en plasma.
- **Pronóstico**: menor expresión de cadherina-E menor tasa de supervivencia.
- **Tratamiento**: diana terapéutica para aumentar su expresión.

Cáncer de ovario

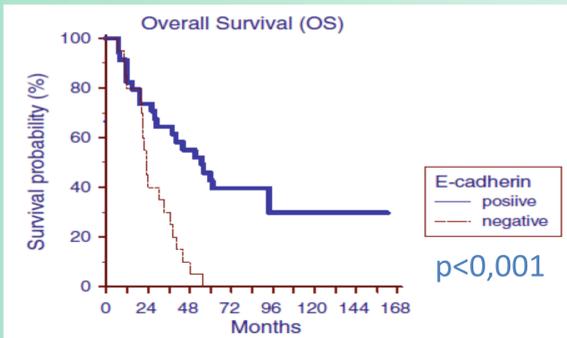


Figura 4. Se relaciona significativamente la pérdida de la expresión de a cadherina-E y ↓Supervivencia global al cáncer ovárico.

Cáncer cervical

Carcinoma ovárico de células escamosas:

Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSILs) → Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSILs)

Cáncer cervical de células escamosas (SCC)

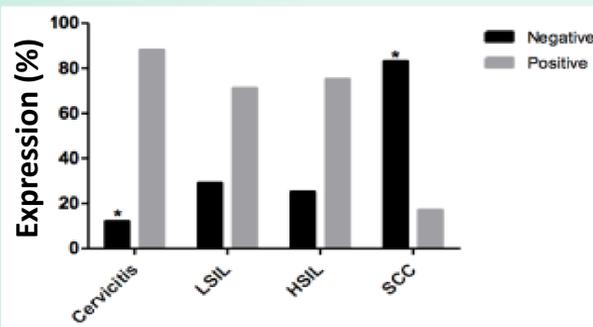


Figura 5. Cadherina-E como marcador para diferenciar lesiones con tendencia a la malignidad. Existen diferencias significativas en la expresión de cadherina-E entre un estado inflamatorio no tumoral (cervicitis) y un estado tumoral (SCC).

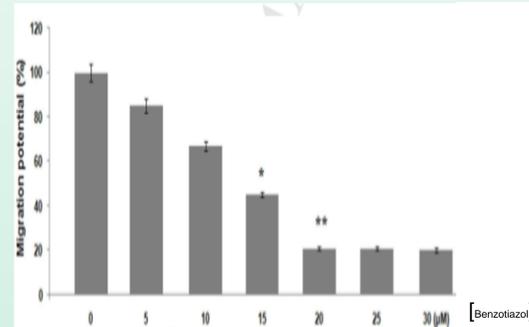


Figura 6. Cadherina-E como diana terapéutica: el aumento de la expresión de cadherina-E. Con concentraciones crecientes de benzotiazol disminuye la invasividad de las células tumorales.

Cáncer hepatocelular

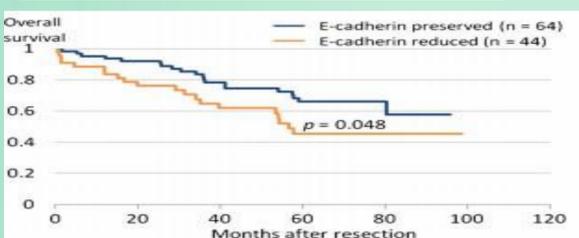


Figura 8. Relación entre expresión de cadherina-E y la supervivencia global en el cáncer hepatocelular.

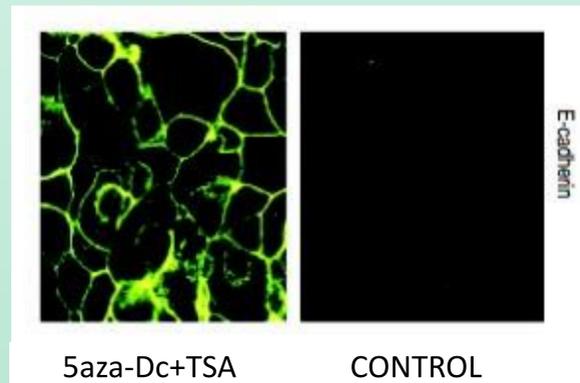


Figura 9. Cadherina-E como diana terapéutica: aumento de la expresión de la proteína al tratar las células *in vitro* con un inhibidor de la metilación (5-aza-Dc) y un inhibidor de las histonas desacetilasas (TSA).

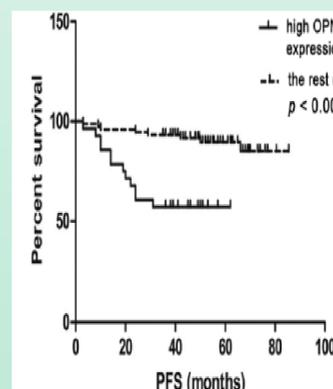


Figura 7. Los pacientes con **cáncer ovario** que tienen una **elevada expresión de osteopontina** y una **baja expresión de cadherina-E** tienen **menor tasa de supervivencia** a los 5 años. Esta combinación de expresiones (**↑osteopontina** y **↓cadherina-E**) puede ser utilizado como **marcador de radioresistencia**.

Conclusiones

- ❖ La Cadherina-E actúa como proteína supresora de tumores. Existe una menor expresión de cadherina-E en células tumorales que en células normales. Esta disminución de expresión de cadherina-E favorece la invasividad y diseminación de las células tumorales a otros órganos secundarios.
- ❖ Nueva alternativa terapéutica: potenciar la expresión de cadherina-E para disminuir la invasividad y la metástasis.
- ❖ Tema controvertido: seguir la línea de investigación actual para conocer con seguridad la implicación en el cáncer.

Bibliografía

- Uribe, D., Cardona, A., Esposti, D., Cros, M., Cuenin, C., Hecceg, 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
- 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.
- Mise BP, Telesmanic VD, Tomic S, Sundov D, Capkun V and Vrdoljak E. Correlation Between E-cadherin Immunopositivity and Efficacy of First Line Platinum-Based Chemotherapy in Advanced High Grade Serous Ovarian Cancer. *Pathol Oncol Res* 2014.
- Cavalcante JR, Sampaio JP, Maia Filho JT et al. Progressive loss of E-cadherin immunopositivity during cervical carcinogenesis. *Acta Cir. Bras.* 29(10): 667-674 (2014).
- Huang X, Qian Y, Wu H, Xie X, Zhou Q, Wang Y, Kuang W, Shen L, Li K, Su J, Shen L, Chen X (2015). Aberrant expression of osteopontin and e-cadherin indicates radiation resistance and poor prognosis for patients with cervical carcinoma. *J Histochem Cytochem* 63:88-98.
- 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.