

PAPEL DE LAS CADHERINAS EN LA METÁSTASIS *

Luis Sánchez Sánchez¹, J M Vicente Hernández Vázquez¹ y Rebeca López Marure²

RESUMEN

La adhesión entre las células y la matriz extracelular son fundamentales para mantener la organización estructural y funcional de los tejidos. Las cadherinas son un grupo de proteínas que participan en la adhesión celular y se clasifican en cinco grupos basados en la estructura de la cadherina E. Su estudio en células y tejidos ha desencadenado su relación directa con el proceso metastático de los tumores, generando información sobre su papel en el desarrollo de la metástasis.

PALABRAS CLAVE: Adhesión, cadherinas, metástasis.

ABSTRACT

The cellular adhesion and the extracellular matrix are fundamental to maintain the structural and functional organization of the tissues. Cadherins are a group of proteins that participate in the cellular adhesion, and they are classified in five groups according to the structure of the cadherin E. The study of cadherins in the cells and tissues has been important to suggest a direct relation with the metastatic process of the tumors, generating information about their role in the development of the metastasis.

KEY WORDS: Adhesion, cadherins, metastatic process.

INTRODUCCIÓN

La metástasis se refiere a la transferencia de células tumorales desde un órgano o parte de él hacia otro no directamente relacionado por contigüidad y constituye la más grave complicación y principal causa de muerte en pacientes con cáncer. El proceso de metástasis inicia con la disrupción de la interacción local célula-célula, alterando la membrana basal, invadiendo e infiltrando tejido circunvecino, alcanzando y penetrando al interior de los vasos sanguíneos o linfáticos (intravasación), con la consecuente transportación de estas células

neoplásicas por el torrente sanguíneo. El proceso metastático continúa con una supervivencia en la circulación, la detención en terminaciones capilares de órganos distantes y el escape de estos vasos (extravasación), para el establecimiento y ulterior desarrollo de tumores secundarios (1). En este proceso, es crucial la interacción célula-célula, la cual en individuos sanos permite una estructura organizada que tiene como fin que los órganos funcionen adecuadamente y de esta manera el individuo mantenga su estructura y función. Esta estructura celular ordenada implica que las células deben,

como condición básica, estar comunicadas y mantenerse en contacto para llevar a cabo sus propósitos. La unión celular no sólo es el que dos células se encuentren estrechamente juntas, sino que, es un mecanismo de unión más complejo, con la participación de moléculas de adhesión propias de las células, su interacción con la matriz extracelular, el citoesqueleto y su estado metabólico, que en conjunto responden a los estímulos presentes en el medio extracelular. Las células se adhieren entre sí y a la matriz extracelular a través de proteínas de superficie celular llamadas moléculas de adhesión

*Recibido: 14 de junio de 2005 Aceptado: 22 de noviembre de 2005

¹Laboratorio de Biología Celular y Molecular del Cáncer, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Batalla 5 de Mayo s/n esquina Fuerte de Loreto, Colonia Ejercito de Oriente. 09230, México D. F. Correo electrónico: luisss@servidor.unam.mx ²Departamento de Biología Celular, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" Tlalpan, México.

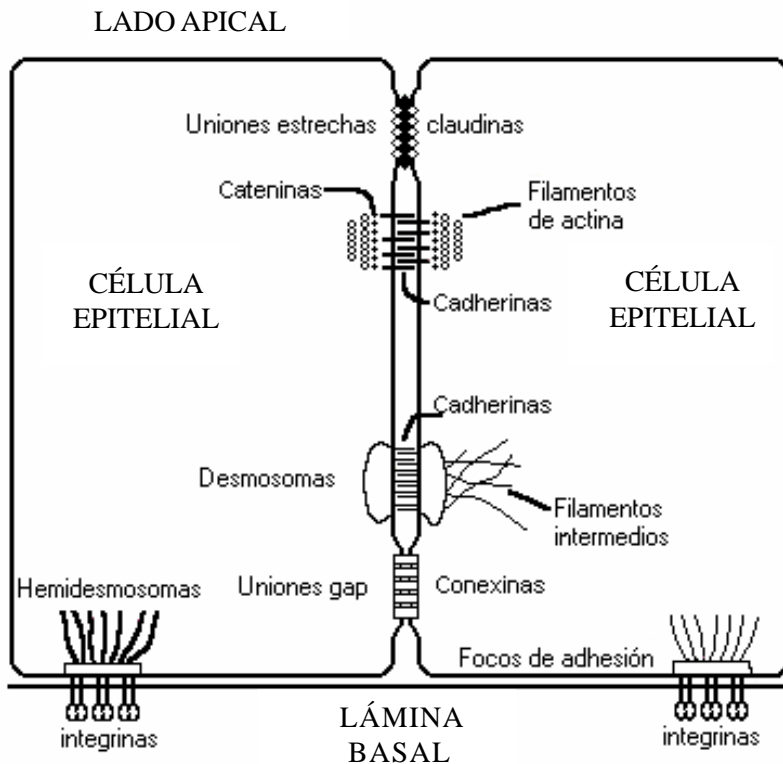


Figura 1. Representación esquemática de uniones celulares que permiten a las células mantenerse adheridas unas con otras.

celular (CAM). Las CAM pueden ser moléculas de adhesión célula-célula o moléculas de adhesión matriz extracelular-célula. Ciertos componentes de la matriz extracelular (MEC), incluyendo fibronectina, laminina y colágena, tienen capacidad para enlazarse a receptores celulares. Algunas CAM son dependientes de Ca^{2+} , mientras otras son independientes de este catión. Las CAM dependientes de Ca^{2+} son responsables de la adhesión entre células del mismo tejido. Las CAM fueron inicialmente identificadas usando anticuerpos contra moléculas de superficie celular, los cuales inhibieron la adhesión célula-célula al ser probados en un tubo de ensayo que contenía células del mismo órgano que tienden a adherirse entre ellas. Estos anticuerpos que inhiben la adhesión fueron usados para caracterizar y aislar las moléculas de adhesión. A la fecha se reconocen diferentes tipos de moléculas que permiten

la unión entre células y de células con la matriz extracelular (2). Entre las primeras se tienen a las claudinas y las ocludinas presentes en las uniones estrechas, las cadherinas en las uniones adherentes, las desmogleinas (una subfamilia de cadherinas) en desmosomas y conexinas en las uniones gap. En el segundo tipo de uniones, las integrinas en los hemidesmosomas y adhesiones focales median la interacción célula-matriz extracelular (Fig. 1). Un tipo de molécula que participa en la unión entre células son las cadherinas, las cuales son el tema central de este trabajo.

CADHERINAS: CLASIFICACIÓN

Las cadherinas son las principales moléculas que forman parte de las CAM y son responsables de la adhesión célula-célula dependiente de Ca^{2+} en tejidos de vertebrados (Fig. 2 a).

Las cadherinas son una superfamilia de moléculas de adhesión que inter-

vienen en el reconocimiento celular, la morfogénesis del tejido (3) y la supresión de tumores (4, 5). Las cadherinas se clasifican en cinco subfamilias de acuerdo a la estructura base de sus dominios y organización genómica. Las cadherinas tipo I, también denominadas clásicas, presentan un 68-78 % de similitud en el dominio extracelular cadherina 1 (EC1), con respecto a cadherina E, además comparten una secuencia de tres aminoácidos His-Ala-Val (HAV) en EC1. También tienen en su región citoplasmática un dominio proximal a membrana conservado (MPCD) y la secuencia de unión a cateninas (CBS) (Fig. 2 b). Las cadherinas tipo II o atípicas (no clásicas), no presentan la secuencia HAV en el dominio EC1 y tan solo tienen una similitud del 43-50 % en esta región con respecto a la cadherina E, sin embargo presentan alta similitud de EC1 con respecto a cadherina 11, cadherina prototipo de esta subfamilia. La región citoplasmática es codificada por un solo exón y presenta dos intrones más en la región codificante del dominio extracelular. En las cadherinas tipo III, desmogleinas, se presenta un dominio citoplasmático más extendido en el cual están contenidos una secuencia CBS, un subdominio de anclaje intracelular (IA), un conector rico en prolina (PL), un dominio de unidad repetida (RUD) y un dominio terminal (TD). Las cadherinas tipo IV, desmocolininas, en contraste a las desmogleinas presentan un dominio citoplasmático mucho más corto y solo presentan la secuencia CBS. La subfamilia tipo V, proteínas relacionadas a las cadherinas, presentan menos del 44 % de similitud con la cadherina E, presentan de 6 a 34 dominios EC; un subgrupo de esta familia presenta de 6-7 EC, además contienen un dominio extracelular próximo a membrana conservado (MPED), una región rica en cisteína

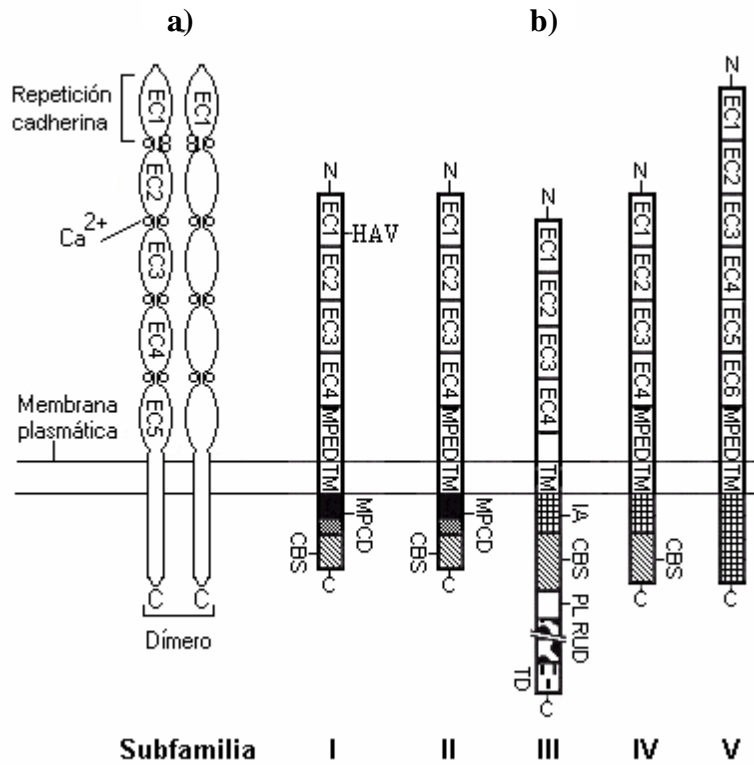


Figura 2. EC: Dominio extracelular cadherina, TM: Región transmembranal, MPCD: Dominio citoplásmico proximal de membrana conservado, CBS: Sitio de unión a catenina, MPED: Dominio extracelular proximal de membrana conservado, IA: Dominio de anclaje intracelular, PL: Unidor rico en prolina, RUD: Dominio de unidad repetida, TD: Dominio terminal.

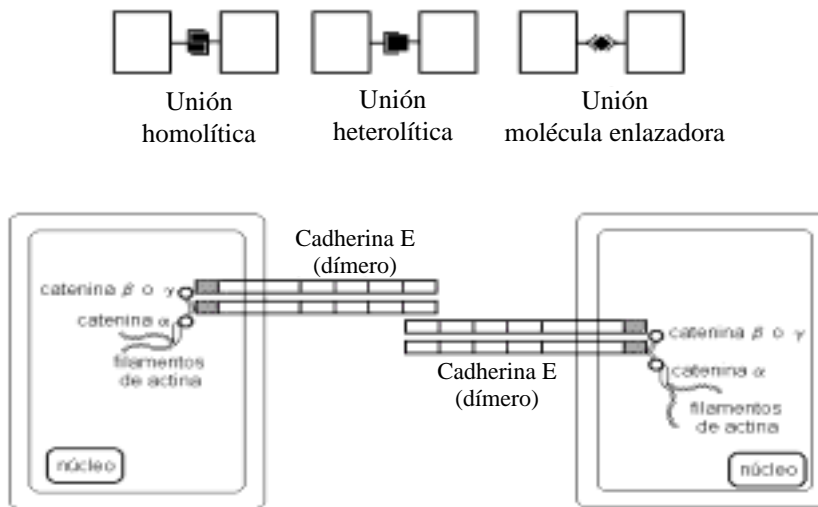


Figura 3. Representación esquemática de la unión entre dos células a través de la cadherina E.

superficie celular se unen a otras moléculas del mismo tipo) a las cadherinas sobre una célula adyacente. La cadherina E es el miembro típico de estas moléculas de adhesión dependientes de Ca^{2+} que median la adhesión célula-célula (2) (Fig. 3). Las cadherinas clásicas son diferencialmente expresadas durante el desarrollo embrionario normal, es decir, presentan funciones distintas, relacionadas y no relacionadas con su capacidad adhesiva. Las cadherinas E y P se encuentran en epitelio promoviendo uniones adherentes célula-célula. En contraste, la cadherina N se encuentra inicialmente en tejido neural y fibroblastos, donde se ha propuesto que median una adhesión célula-célula de forma más dinámica y menos estable. Al parecer la interacción adhesiva de las cadherinas entre las células, se inicia a través de la dimerización de dos cadherinas sobre la misma superficie celular, que resulta en una fuerza adhesiva célula-célula particularmente fuerte y estable (6) (Fig. 3). Las cadherinas también tienen un dominio transmembranal y un dominio citoplásmico que está altamente conservado entre la mayoría de los miembros de la familia de las cadherinas. El dominio citoplásmico CBS interacciona con moléculas intracelulares denominadas cateninas, las cuales unen el dominio citoplásmico de las cadherinas con las fibras de actina del citoesqueleto (7) (Fig. 3). La unión de las cadherinas al citoesqueleto es necesaria para la adhesión célula-célula, de tal manera que una mutación en la cadherina E o en las cateninas, trae como consecuencia una disfuncionalidad que impide la formación del complejo cadherina-cateninas, eliminando la adhesión celular (7).

(CRR), una secuencia semejante al factor de crecimiento epidermal (EL) y un dominio de homología de repetición de G de laminina A (LAG) (6) (Fig. 2 b).

CADHERINAS Y ADHESIÓN CELULAR

Las cadherinas tienen un dominio extracelular largo, que une de manera homofílica (moléculas presentes en la

CADHERINAS Y METÁSTASIS

Los cambios en la expresión de las cadherinas juegan un papel crítico durante la progresión del tumor; tales cambios pueden ser concomitantes o

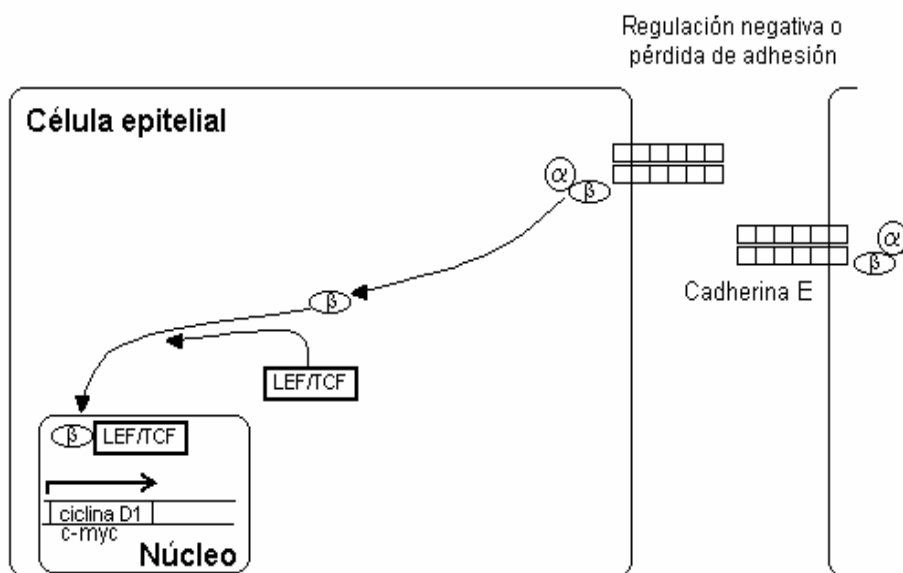


Figura 4 Ruta de señalización después de presentarse una señal negativa o al perderse la adhesión célula-célula, la catenina β es almacenada en el citoplasma en donde puede ser fosforilada para su degradación o bien dimerizarse con el factor de transcripción LEF/TCF para la activación de genes como Ciclina D1 o c-myc.

el resultado de la conversión de células tumorales nacientes de un fenotipo epitelial a un fenotipo mesenquimal. La pérdida de expresión o función de la cadherina E en carcinomas epiteliales ha sido considerada como la razón principal para la ruptura del contacto estrecho célula-célula del tejido epitelial, conduciendo a la progresión de tumores a un estado invasivo-metastático (8). De hecho, la función de la cadherina E está ausente en muchos cánceres epiteliales debido a: a) inactivación mutacional de cadherina E o de genes de cateninas, b) represión transcripcional o c) proteólisis del dominio extracelular. Lo anterior indica que estas moléculas juegan un importante papel supresivo en la tumorigénesis epitelial. La inhibición de la cadherina E por anticuerpos que bloquean su función, desintegran las monocapas de células epiteliales *in vitro* e inducen un cambio fenotípico epitelioide a un fenotipo diseminado. Similarmente, el rompimiento de la cadherina E por la expresión dirigida de estromelina 1, una metaloproteína de la matriz extracelular, en la glándula

mamaria, promovió la transformación de un fenotipo epitelioide a un fenotipo mesenquimal y estimuló la carcinogénesis de mama *in vivo*. Contrariamente, la expresión forzada de cadherina E en cultivos de células tumorales y en un modelo de carcinogénesis en ratones transgénicos afectó la invasividad de las células tumorales. Se ha considerado que la pérdida de la cadherina E, además de reducir la adhesividad célula-célula, proporciona un estímulo oncogénico por la liberación de la β-catenina de la membrana, donde ésta puede viajar al núcleo y activar genes regulados por el factor de incremento linfóide/factor de células T (LEF/TCF), tales como c-myc, ciclina D1, fibronectina, y matrilisina (9), las cuales son esenciales en la proliferación e invasión tumoral (Fig. 4). Nuevas evidencias, sin embargo, sugieren que lo anterior no siempre ocurre, dado que la transfección de cadherina E dentro de líneas tumorales de carcinoma de mama MDA-MB-231 y de próstata Tsu.Pr-1, inhibió la invasión celular sin suprimir la actividad transcripcional

mediada por LEF/TCF. También, la inactivación negativa dominante de señales LEF/TCF no suprimió la invasividad de las células (10). Interesantemente, este estudio también mostró que la adhesión mediada por cadherina E podría no ser necesaria, ni suficiente para bloquear la invasividad y, que la función supresiva de cadherina E reside en la región de unión a la catenina-β del dominio citoplásmico. Además, la cadherina E sirve como un supresor de invasión y crecimiento de cánceres epiteliales y su eliminación funcional representa un paso clave en la adquisición del fenotipo invasivo. Hallazgos recientes indican, que en adición a la pérdida del supresor de invasión cadherina E, la cadherina N se sobre expresa en líneas tumorales invasivas y tejidos de mama, próstata y melanomas. La transfección de la cadherina N induce pérdida de adherencia, dando como consecuencia la invasión y migración de las células MCF-7 o BT 20 de tumor escamoso de mama inoculadas en ratones desnudos (11). La acción proinvasiva de la cadherina N persistió aún en presencia de cadherina E, estableciendo que la cadherina N tuvo un efecto dominante sobre la cadherina E. Esto sugiere que la pérdida de la cadherina E no es el evento más crucial para la progresión del tumor y que los cambios tempranos en la adhesividad, tales como la pérdida de cadherina H en células tumorales nacientes (12), podrían jugar también un papel importante. La cadherina H es una proteína que une GPI y se expresa en epitelio ductual, sin embargo, también se expresa en un estado extremadamente temprano durante la carcinogénesis de mama. En el carcinoma *in situ*, previo a la invasión fuera del ducto epitelial, se detectó a la cadherina H. Muchos cánceres de mama no expresan esta molécula, sin embargo, la expresión génica de ésta se encuentra silenciada por metilación aberrante en cánceres

res como: colorectal, de mama y pulmón (13). Interesantemente, la expresión de la cadherina H, pero no de la cadherina E, en la línea celular de mama MDA-MB-435 altamente invasiva, la cual expresa cadherina N, fue suficiente para inhibir la tumorigenesis e invasividad. Además, es posible que la pérdida temprana de cadherina H induzca los subsecuentes cambios moleculares que son cruciales para la adquisición de un fenotipo invasivo.

La actividad invasiva de la cadherina N resulta en parte, de una interacción funcional con el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) en la superficie celular. La cadherina N forma un complejo extracelular con el FGFR-1 involucrando su dominio Ig 1 y 2 sobre FGFR-1 (14). La estabilización de este complejo por la cadherina N causó una activación sostenida de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa regulada por señal extracelular (MAPK/ERK), lo cual indujo un incremento en la transcripción de la enzima metaloproteasa que degrada matriz extracelular (MMP-9) y por lo tanto, un incremento en la invasividad celular (Fig. 5). El FGFR-1 interactúa con el cuarto dominio extracelular (EC4) de la cadherina N y al transplantar EC4 de la cadherina N en la cadherina E, se reconstituye la función invasiva de la cadherina N. El bloqueo de la vía MAPK/ERK por el fármaco PD90859, inhibidor de la proteína cinasa de MAPK (MEK1) un dominante negativo, resultó en la inhibición total de la invasión estimulada por el FGF-2 en células MCF-7-N-cad a través de filtros cubiertos con matrigel. Sin embargo, este bloqueo no afectó la movilidad celular estimulada por FGF-2 a través de filtros no cubiertos. Estos resultados demuestran que la invasión celular, la expresión de la enzima MMP-9 y la movilidad celular estimulada por la señalización cadherina N/

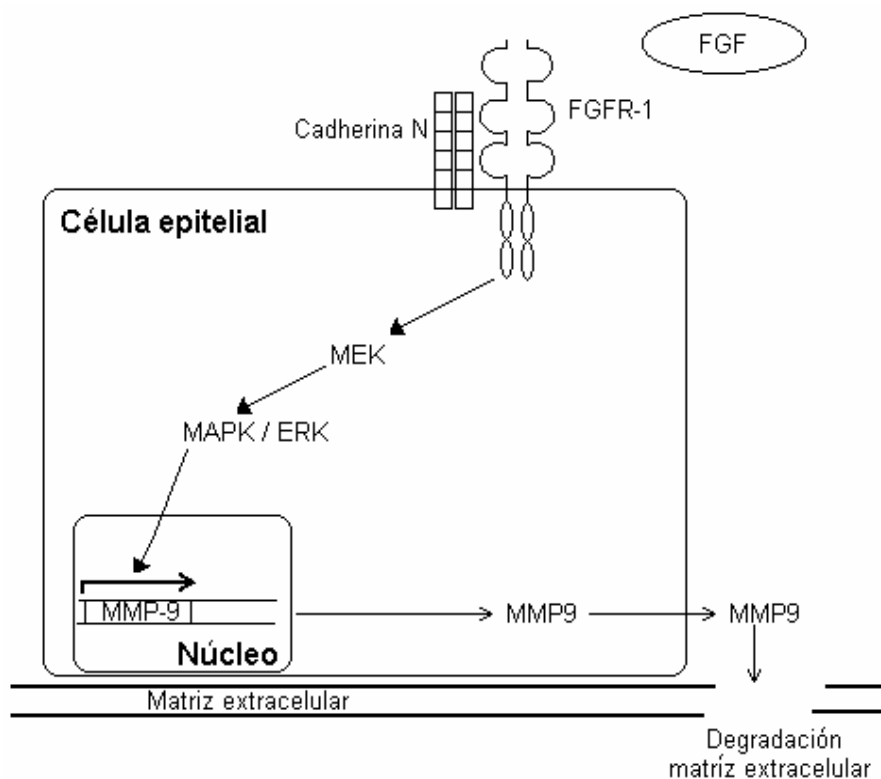


Figura 5. La estabilización del FGFR-1 provocada por la cadherina N desencadena la vía de señalización MAPK/ERK con la consecuente activación del gen MMP-9.

FGFR, son gobernados por al menos dos vías de señalización intracelulares distintas.

Varias líneas celulares de mama, melanoma y próstata coexpresan cadherina-N y FGFR-1, mostrando complejos de ambas moléculas y respondiendo con una fosforilación sostenida de ERK1/2 para el estímulo con FGF-2, abriendo la posibilidad que la vía de señalización inducida por cadherina N/FGFR es una ruta general para la metástasis. En la línea celular de carcinoma de próstata TSU.Pr-1 por ejemplo, la activación sostenida de MAPK/ERK por FGF-2 indujo una producción de MMP-9 y ambas, invasión y MMP-9 pudieron ser bloqueadas por la inhibición de ERK1/2 (14). Este es exactamente el mismo patrón de expresión de MMP-9 e invasión inducida por FGF-2 que se observaron en células MCF-7 transfectadas con N-cadherina. En resumen, la señalización cadherina N/FGFR parece

ser una vía prominente por la cual algunos tumores epiteliales presentan metástasis. Sin embargo, parece que vías adicionales de señalización, distintas de la MAPK/ERK, activadas por cadherina N/FGFR, son responsables de la actividad migratoria de las células.

Por otro lado, prevalece una hipótesis que establece que las células tumorales podrían perder la función de la cadherina E para invadir o presentar metástasis. Sin embargo, existen evidencias que indican que esto podría no siempre ser el caso. Por ejemplo, la expresión forzada de cadherina N dentro de las líneas celulares de cáncer de mama BT-20 y MCF-7 positivas a cadherina E, no redujo la expresión de cadherina E y sí causó que las células presentaran mayor movilidad y uniformemente más invasividad y metástasis en ratones desnudos (11). Contrariamente, la expresión exógena de cadherina E dentro de la línea ce-

lular MDA-MB-435 las cuales expresan cadherina N, no disminuyeron los niveles de cadherina N ni decreció su potencial invasivo. Además, la metástasis derivada de las células tumorales MCF-7 expresando cadherina N en ratones desnudos, aún mantuvo la expresión de cadherina E y N. Este hallazgo demuestra que la cadherina N puede promover su efecto metastático aún en la presencia de cadherina E. Sin embargo, no es claro cómo la cadherina N convierte el efecto supresivo de la cadherina E en un cáncer invasivo. Es claro que en células MCF-7, la cadherina N no perjudica la función adhesiva de la cadherina E, ya que ambas cadherinas fueron capaces de mediar la congregación de células MCF-7, con células L que expresaron cadherina E o cadherina N. No es claro si la actividad supresiva de cadherina E puede ser inhabilitada por la cadherina N en el contexto de FGFR-1. Podría especularse que el aumento en la señalización del FGFR-1 por la cadherina N, podría llevar a la inactivación de la adhesión basada en la cadherina E. Esto podría deberse a la fosforilación de la β -catenina, en residuos de tirosina, induciendo disociación del complejo cadherina E/catenina del citoesqueleto de actina y pérdida de adhesión célula-célula.

Además de la señalización para desarrollar metástasis vía receptor FGF, la cadherina N puede habilitar a las células tumorales a permear tejidos secundarios usando un mecanismo de adhesión homofílico. Normalmente es concebible que las interacciones homofílicas de la cadherina N, entre las células tumorales y los tejidos expresando cadherina N, tales como el estroma y el endotelio, facilite el tránsito y sobrevivencia de células tumorales en órganos distantes. En apoyo de esta opinión, la cadherina N facilitó la transmigración de células de melanoma a través de la vasculatura.

Este proceso involucra la disolución de las uniones basadas en la cadherina VE, causando retracción de células endoteliales, permitiendo el paso de células de melanoma a través de las uniones celulares y la reunión del endotelio. Debido a los contactos heterotípicos ricos en cadherina N encontrados en las uniones, entre el endotelio y las células de melanoma, se cree que la cadherina N sirve como un anclaje para las células de melanoma que expresan cadherina N, que les permite detenerse en el endotelio vascular. Es posible que las asociaciones de las células tumorales con fibroblastos y/o células endoteliales, mediadas por cadherina N, proporciona un mecanismo yuxtacrino en el cual las células normales pueden ser inducidas por las células tumorales a producir factores de crecimiento y/o proteasas que focalmente apoyan el crecimiento e invasión de las células tumorales (15, 16). Además, el subtipo de cadherina regulada (encendida o apagada), ya sea la cadherina E o N en los tumores, no únicamente activa un programa de señalización que promueve la capacidad de sobrevivencia e invasividad de las células tumorales, sino también, promueve la cooperación entre las células tumorales y el microambiente circundante, un evento crítico en la progresión de la metástasis.

OTRAS CADHERINAS

No obstante la participación de las cadherinas E o N, existen otras como la cadherina 11 (cadherina tipo II), relacionadas con la agresividad del cáncer de mama, próstata y de otros carcinomas, éstas coinciden con una mayor invasividad y un pobre pronóstico clínico. Se cree que la expresión de la cadherina 11 en células tumorales regula la interacción con fibroblastos u osteoblastos, además de facilitar la invasión de células tumorales a través del estroma y el hueso. Ambas,

cadherina N y 11 están co-expresadas en tumores, sugiriendo quizás, un papel no redundante de estas cadherinas en la progresión del tumor. Esto se presta para especular que la cadherina N y la cadherina 11 juegan un papel diferencial en la migración y el establecimiento de células tumorales a órganos distantes. Por ejemplo, mientras la expresión *de novo* de la cadherina 11 o N podrían permitir que las células tumorales permeen el estroma, la expresión de la cadherina 11 en las células tumorales podría conferir habilidad para establecerse en el hueso, mientras que en la cadherina N preferentemente confiere establecimiento en la vasculatura.

CONCLUSIÓN

Aparentemente la participación activa de las moléculas de adhesión en la capacidad metastática de las células tumorales es crucial y en particular la participación de las cadherinas, ya que su alteración en su expresión genera pérdida de la función del complejo de adhesión, comúnmente atribuido a la inactivación de la cadherina E o a la expresión o función de α -catenina; a la aberrante formación o función del complejo cadherina-catenina debida al control de la expresión de cadherinas; la señalización celular alterada o la alteración en la expresión de genes blanco resultantes de la desregulación de β -cateninas y posiblemente γ -cateninas. El papel de las proteínas de señalización que se asocian con el complejo cadherinas-cateninas es un área importante para futuros estudios, particularmente con respecto a las alteraciones de señalización específicas vistas después de la disrupción del complejo de adhesión. El mecanismo y la importancia del control en la expresión de las cadherinas, también requieren de una mayor investigación.

El hallazgo que establece que en el brazo del cromosoma 16q contiene genes que codifican para diversos miembros de la familia de las

cadherinas, incluyendo las cadherinas E, P, H, 11 entre otras (17, 18), genera la interesante interrogante de si hay una regulación concertada de estos genes en el control de la expresión de las cadherinas. Finalmente, es conce-

bible esperar que el entendimiento del papel de las moléculas de adhesión en su interacción global, ofrezca un panorama mas completo de los detalles moleculares y consecuencias de las alteraciones, permitiendo quizás que

algunos de los componentes que intervienen en la adhesión celular, sean candidatos potenciales para ser considerados en el desarrollo de terapias que den solución a patologías relacionadas con estas moléculas.

REFERENCIAS

1. Mayoral M A, Zenteno E, Espinosa B, Martínez S y Guevara J (2004) Enfoques moleculares de la metástasis tumoral. *REB* 23 (3): 117-122.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K y Walter P (2002) *Molecular Biology of the Cell*. Fourth Edition. Garland Science. New York, NY, USA, p 1463.
3. Takeichi M (1990) Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 59:237-252.
4. Takeichi M. (1993) Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 5: 806-811.
5. Birchmeier W y Behrens J (1994) Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta* 1198: 11-26.
6. Koch A W, Manzur K L y Shan W (2004) Structure-based models of cadherin-mediated cell adhesion: the evolution continues. *Cell Mol Life Sci* 61: 1884-1895.
7. Utsuki S, Oka H, Sato Y, Tsutiya B, Kondo K, Tanizaki Y, Tanaka S y Fujii K (2004) E, N-Cadherins and Beta-Catenin Expression in Medulloblastoma and Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44:402-407.
8. Hajra K M y Fearon E R (2002) Cadherin and Catenin Alteration in Human Cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 34:255-268.
9. Peifer M y Polakis P (2000) Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis: a look outside the nucleus. *Science* 287: 1606-1609.
10. Wong A S y Gumbiner B M (2003) Adhesion-independent mechanism for suppression of tumor cell invasion by E-cadherin. *J Cell Biol* 161: 1191-1203.
11. Nieman M T (1999) N-cadherin promotes motility in human breast cancer cells regardless of their E-cadherin expression. *J Cell Biol* 147: 631-644.
12. Lee SW (1998) H-cadherin expression inhibits in vitro invasiveness and tumor formation in vivo. *Carcinogenesis* 19: 1157-1159.
13. Toyooka S (2002) Aberrant methylation of the CDH13 (H-cadherin) promoter region in colorectal cancers and adenomas. *Cancer Res* 62: 3382-3386.
14. Suyama K (2002) A signaling pathway leading to metastasis is controlled by N-cadherin and the FGF receptor. *Cancer Cell* 2: 301-314.
15. Li G, Satyamoorthy K y Herlyn M (2002) Dynamics of cell interactions and communications during melanoma development. *Crit Rev Oral Biol Med* 13: 62-70.
16. Hsu M.Y, Meier F y Herlyn M (2002) Melanoma development and progression: a conspiracy between tumor and host. *Differentiation* 70: 522-536.
17. Lee S.W. (1996) H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished expression in human breast cancer. *Nat Med* 2:776-782.
18. Kremmidiotis G, Baker E, Crawford J, Eyre H.J, Nahmias J y Callen D.F (1998) Localization of human cadherins genes to chromosome regions exhibiting cancer-related loss of heterozygosity. *Genomics* 49: 467-471.