



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Moreno-Castillo, Maira A.; Ramírez-Cheyne, Julián; Medina-Cárdenas, Sebastián
Transición epitelio-mesénquima y migración celular en células de la cresta neural y
células metastásicas de carcinomas. Revisión de la literatura
Universitas Médica, vol. 57, núm. 1, enero-marzo, 2016, pp. 83-107
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231045604008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

doi:10.11144/Javeriana.umed57-1.temm

Transición epitelio-mesénquima y migración celular en células de la cresta neural y células metastásicas de carcinomas. Revisión de la literatura

MAIRA A. MORENO-CASTILLO¹, JULIÁN RAMÍREZ-CHEYNE², SEBASTIÁN MEDINA-CÁRDENAS³

Cómo citar este artículo. Moreno MA, Ramírez J, Medina S. Transición de epitelio-mesénquima y migración celular en células de la cresta neural y células metastásicas de carcinomas. Revisión de la literatura. Univ Med. 2016;57(1):83-107. doi: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-1.temm>

Resumen

Introducción: Evidencias moleculares y celulares muestran mecanismos comunes entre la migración de las células de la cresta neural (CCN) y la metástasis en las células cancerosas. La delaminación de las CCN implica una transición epitelio-mesénquima (TEM) parcial o completa, la cual es regulada por una compleja red de factores de transcripción. **Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura acerca de las similitudes existentes entre los procesos de delaminación de las CCN y la progresión tumoral. **Resultados y conclusiones:** El proceso de TEM es clave tanto en la morfogénesis embrionaria como en la progresión de tumores primarios hacia tumores metastásicos, por lo que comprender cómo se dan los cambios que conducen a la migración celular constituye una importante herramienta para encaminar futuras alternativas terapéuticas en neurocristopatías y cáncer.

Palabras clave: cresta neural, cáncer, metástasis.

1 Estudiante de Odontología. Escuela de Odontología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2 Médico. Profesor, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

3 Odontólogo. Estudiante de la Maestría en Ciencias Biomédicas, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Title: Epithelial-Mesenchymal Transition and Cellular Migration in Neural Crest Cells and Metastatic Carcinoma Cells. Literature Review

Abstract

Introduction: Molecular and cellular evidences show common mechanisms between neural crest cells (NCC) migration and metastasis in cancer cells. Delamination of NCC involves partial or complete epithelial-mesenchymal transition (EMT), which is regulated by a complex network of transcription factors. **Methods:** A literature review on the similarities between CCN's delamination and tumor progression was performed. **Results and conclusions:** The EMT process is a key factor in both, embryonic morphogenesis and progression of primary tumors to metastatic tumors, so understanding how changes that lead cell migration are given is an important tool to guide future therapeutic alternatives to neuro-cristopathy and cancer.

Key words: Neural crest, cancer, metastasis.

Introducción

Las células de la cresta neural (CCN) constituyen una población celular multipotente, capaz de originar diversos tipos celulares como neuronas, células gliales, miocitos lisos, condrocitos, odontoblastos, entre otros [1,2]. Una característica notoria de las CCN es su capacidad migratoria. Han sido llamadas *exploradores de los embriones*, pues migran distancias extremadamente largas, siguiendo vías específicas y colonizando casi todos los tejidos del embrión [3]. Varias de las vías de señalización que controlan la migración en las CCN también regulan la metástasis.

La cresta neural se desarrolla a partir de una pequeña porción del tubo neural dorsal [4]. Posteriormente, hacen una transición epitelio-mesénquima (TEM), se desprenden y migran a sitios distantes para diferenciarse y formar los respectivos derivados. Dado que la TEM es una condición necesaria para que las células tumorales adquieran la propiedad invasiva metastásica [3], las CCN constituyen un modelo excepcional para estudiar cómo los programas normales de desarrollo son usurpados durante la malignización. Por ejemplo, cuando el melanoma metastásico humano se trasplanta en el tubo neural de un embrión de pollo, las células del melanoma migran y se comportan como células de la cresta neural. Ello sugiere que las células tumorales del melanoma son capaces de responder a las señales que controlan la migración de las CCN [5]. A menudo, estos tumores exhiben sobreexpresión y desregulación de genes involucrados en el desarrollo de la cresta neural, en especial aquellos requeridos para la TEM y la migración, lo cual se correlaciona con cánceres altamente agresivos y metastásicos, y pronósticos pobres [6].

Materiales y métodos

Con el objetivo de obtener información actual acerca de las similitudes moleculares entre los procesos de migración de las CCN y la metástasis, así como de las moléculas y las vías de señalización que

son comunes tanto en las células cancerosas como en aquellas provenientes de la cresta neural, se buscaron en las bases de datos PubMed-Medline y Scholar Google, los términos MeSH *neural crest cells*, *tumor progression*, *cancer* y *metastasis*, cruzando el término *neural crest cells* con los demás por medio del operador booleano AND. Se incluyeron artículos publicados desde 1997. Todos estos se sometieron a un análisis cualitativo por cada uno de los investigadores.

***Similitudes entre la transición
epitelio-mesénquima y migración
de la cresta neural y las células
metastásicas***

La metástasis consiste en el desprendimiento de las células cancerosas desde un tumor primario, intravasación de células tumorales, supervivencia en circulación, extravasación en un órgano distante, angiogénesis y crecimiento sin

inhibición [7]. Muchos de estos eventos también se observan en los procesos de TEM durante la embriogénesis normal. Para que una TEM ocurra son necesarios múltiples cambios morfológicos y funcionales celulares (desensamble de uniones célula-célula, remodelación del citoesqueleto, pérdida de la polaridad celular) y en el ambiente extracelular (degradación de la membrana basal, invasión de la matriz fibrilar y construcción de complejos de adhesión con una nueva matriz extracelular) [6].

Se han descrito múltiples genes importantes para conseguir dichos cambios en la TEM normal de la embriogénesis y en la metástasis (tabla 1). En ambas situaciones, la célula debe seguir señales moleculares que la conducen hacia sitios distantes específicos, así como regular positivamente los mecanismos de supervivencia para soportar tales cambios.

**Tabla 1. Resumen de las moléculas implicadas en la migración y transición
epitelio-mesénquima de las células de la cresta neural y las células tumorales**

Polaridad	Scribble, Crb3, PATJ, aPKC, Par3
Adhesión	Cadherina-E, cadherina-N, cadherina-6, cadherina-11, ocludina, ZO-1
GTP-asas Rho	RhoB, Rac, RhoU
MEC, proteasas integrinas	Laminina, colágeno IV, MMP-2, MMP-9, ADAM-10, integrina-β1
Polaridad celular planar	Fzd7, Dvl1
Señalización	Wnt, BMP, TGF-β, Notch
Transcripción	Snail/Slug, Twist, Sox
Ligando-receptores	Efrinas, semaforinas, CXCL12, CXCR-4

Polaridad celular

La polaridad correcta es crucial para la fisiología celular normal y la homeostasis tisular. La pérdida de polaridad, la desorganización tisular y la proliferación excesiva son características del cáncer [8]. La organización de las uniones entre las células epiteliales establece un dominio apical y otro basolateral. Las CCN premigratorias y las células tumorales no metastásicas forman un epitelio con polaridad típica

que se pierde con el objetivo de que estas migren, conforme las uniones estrechas se reemplazan progresivamente por uniones gap [3,9] (figuras 1a y 1b). No resultaría extraño que defectos en la polaridad celular estén implicados en la formación de tumores metastásicos.

Se han descrito tres complejos principales implicados en la regulación de la polaridad ápico-basal de las células epiteliales: Scribble, Crumbs y Par [10,11].

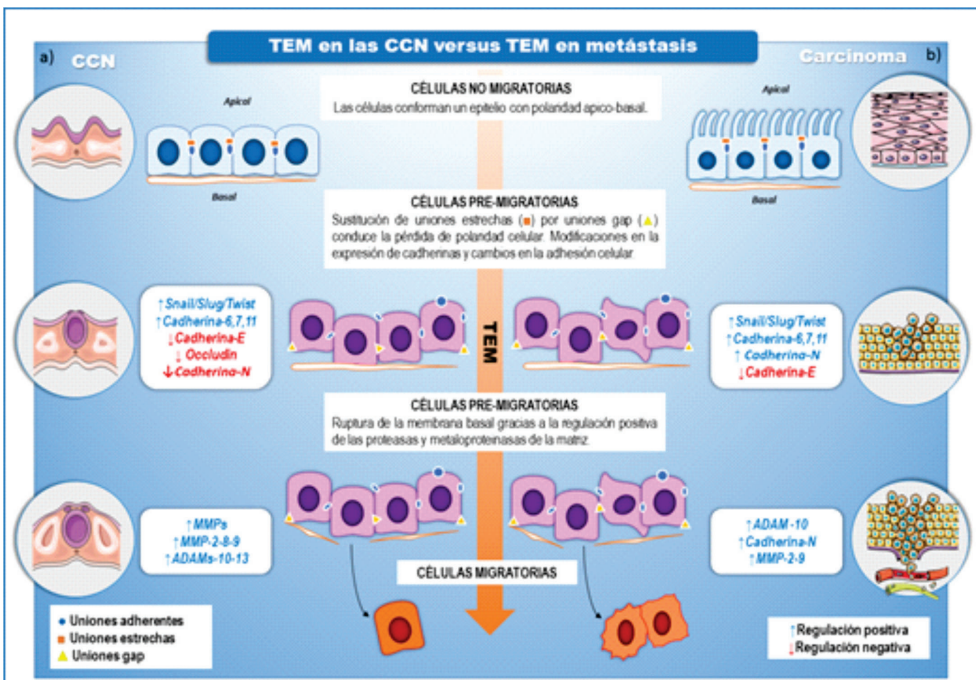


Figura 1. Transición epitelio-mesénquima (TEM) en las células de cresta neural *versus* TEM durante la invasión metastásica: a) Etapas de la TEM en las células de la cresta neural. b) Etapas de la TEM en células tumorales premetastásicas

- Cuando el factor de transcripción *Snail1* reprime la transcripción de *Crumbs3*, se anula la localización de los complejos Par y de las proteínas de polaridad celular del complejo Crumbs en las uniones estrechas [12]. Se cree que el rearreglo de estos complejos debería ocurrir para permitir la migración celular [6]
- El desensamble de Scribble causa pérdida de polaridad, disminución en la adhesión y, por lo tanto, migración [13,14]. La pérdida de Scribble es requerida por el oncogén Ras para mediar el aumento de la invasión *in vitro* en tumores oculares o de los discos imaginales de la antena en *Drosophila* [15,16]. Los tres miembros de Scribble son regulados negativamente en un gran número de cánceres, incluyendo cuello uterino, colon y melanoma [17,18]. PATJ del complejo Crumbs también se encuentra disminuida en cáncer de cuello uterino y colon [19,20].
- PAR3 (miembro del complejo Par) está suprimido en 15 % de los carcinomas primarios de células escamosas esofágicas y regulado a la baja en una serie de tejidos tumorales, incluyendo mama y queratoacantomas en la piel [21-23]. El complejo Par6-aPKC se ha identificado como un potencial supresor tumoral, pues se ha observado la desregulación de Par6 en tumores de mama ER-positivos [24].

Todos estos datos apoyan la estrecha relación causa-efecto entre la desregulación de las proteínas básicas de polaridad celular y el cáncer humano.

Uniones célula-célula y cambios en la adhesión celular

En los tejidos epiteliales, las células se adhieren entre sí por medio de moléculas de adhesión célula-célula que forman uniones intercelulares especializadas [25]. Las cadherinas son una familia de proteínas de adhesión célula-célula que incluyen cadherinas clásicas, protocadherinas y cadherinas atípicas [26]. Tanto en CCN como en células metastásicas, la falta de cadherinas se correlaciona con el inicio de la migración celular; por ejemplo, la pérdida de cadherina-E se considera marcadora de TEM en células cancerosas metastásicas (figura 1a) y en CCN (figura 1b) [27,28]. Las cadherinas E y N son las prototípicas en los tejidos epiteliales y mesenquimales, respectivamente, y están involucradas en la regulación de eventos morfológicos como gastrulación, neurulación, cardiogénesis y somitogénesis [29]. Además de sus funciones durante la embriogénesis, la cadherina-E es importante para prevenir metástasis por su contribución en la adhesión célula-célula y por su función reguladora negativa de señalizaciones de β -catenina [30], una proteína de las uniones adherentes, con función de factor de transcripción que simula la señalización canónica Wnt, importante tanto

para el desarrollo normal como para la formación del cáncer [31]. Estudios de expresión reducida y de sobreexpresión en numerosos modelos de cáncer (páncreas, mama, vejiga y pulmón) han demostrado que la cadherina-E participa en la inhibición de la invasión [32,33]. En el cáncer de colon y el de mama se ha observado una correlación entre la no expresión de cadherina-E y pobre pronóstico [34,35]. Pacientes portadores de mutaciones germinales en el gen de la cadherina-E evidenciaron predisposición para la propagación de cáncer gástrico y carcinoma lobular [36], lo cual confirma a la cadherina-E como supresor tumoral.

La sobreexpresión de cadherina-N también se ha observado en varios tumores (melanoma, mama y próstata) [37-39]. Cuando una célula cancerosa se adhiere a células endoteliales, se regula positivamente la vía Src cinasa en la célula endotelial, se fosforila la β -catenina, tanto la unida a cadherina-N como a cadherina-E [40]. Esto lleva al fracaso de la conexión intercelular entre dos células endoteliales adyacentes y la célula cancerosa se desliza entre ellas [40]. La expresión aumentada de *cadherina-6* ha sido correlacionada con etapas avanzadas de carcinoma celular renal [41].

Se ha demostrado que la inhibición de la expresión de cadherina-N se correlaciona con el desprendimiento de las CCN [42]. Este es un punto donde

los paralelos de expresión de cadherinas entre la migración de CCN y carcinogénesis se apartan, ya que la pérdida de la cadherina-N durante la progresión metastásica solo ha sido observada en unos pocos cánceres [9,39,43].

Normalmente, la cadherina-11 (cadherina-OB o CDH11) se expresa constitutivamente en células del estroma y células osteoblásticas [44], y su pérdida de expresión en cáncer de mama y próstata coincide con una mayor invasividad y mal pronóstico (tabla 2) [38,45]. Modelos experimentales metastásicos de cáncer de mama sugieren que la expresión aumentada de cadherina-11 promueve la supervivencia y migración de dicho tumor hacia hueso, y en cánceres de próstata humanos, la expresión de cadherina-11 aumenta con la progresión tumoral hasta metástasis linfática y en particular ósea [46,47]. Sin embargo, se ha demostrado que CDH11 actúa como un inhibidor del crecimiento tumoral, motilidad y difusión celular en carcinomas comunes [48,49].

Existen otros complejos de unión involucrados en la migración de CCN. Por ejemplo, se ha demostrado que las uniones estrechas o que las especializaciones laterales más apicales se pierden cuando las conexinas de las uniones gap son reguladas positivamente en CCN migratorias [50,51]. La localización aberrante de conexinas en algunas células tumorales se asocia con falta de

Tabla 2. Anomalías en las cadherinas asociadas a carcinomas

Proteína	Gen (humanos)	Tipo de tumor*	Anomalías asociadas a carcinomas	Correlaciones clínicas	Referencias
Cadherina-E	CDH1	Numerosos	LOH**	Progresión maligna	Berx y cols., 2009
		Gástrico (DGC) Mama (CLI)	Mutaciones en líneas germinales	Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH)	Dunbier y cols., 2001
		Mama (CLI) Gástrico (CDG) Pancréatico	Mutaciones somáticas	Patrones de crecimiento altamente invasivo	Berx y cols., 2009
		Colon Mama	Pérdida de expresión	Pronóstico pobre	ElMoneim y cols., 2011; Elzagheid y cols., 2012
Cadherina-N	CDH2	Mama Pancréatico Próstata Melanoma	Regulación al alza	Aumento de migración e invasión, incremento de metástasis; mal pronóstico	Sanders, 1999; Kovacs, 2003; Bussemakers, 2000; Derycke, 2004
Cadherina-11 (Cadherina-OB)	CDH11	Mama Próstata	Regulación al alza	Cáncer de alto grado; cáncer de próstata con metástasis al hueso	Bussemakers et al., 2000; Tomita et al., 2000; Chu et al., 2008
Cadherina-6	CDH6	Renal (CCR)	Sobreexpresión	Pronóstico pobre	Paul y cols., 2004

*CDG: carcinoma difuso gástrico; CIM: carcinoma inflamatorio de mama; CLI: carcinoma lobular invasivo; CCR: carcinoma celular renal.

** *Loss of heterozygosity* (pérdida de heterocigosidad).

función de las moléculas de adhesión celular; por el contrario, los niveles de conexinas no se correlacionan de forma específica con el proceso metastásico [52,53].

Cambios en la expresión de proteínas de unión también son observados durante la progresión tumoral. En líneas celulares de cáncer de mama se ha demostrado que la sobreexpresión de ocludina disminuye la motilidad-invasi-

vidad *in vitro* e inhibe el desarrollo tumoral y la metástasis *in vivo* en ratones [54]. Estudios de expresión reducida de la misma proteína en líneas celulares de cáncer de mama produjeron aumento de la invasividad [55].

Reorganización del citoesqueleto y GTP-asas rho

La migración de las CCN requiere un estricto control de la adhesión celular, la

dinámica del citoesqueleto y la motilidad celular [56]. Análogamente, la migración de las células cancerígenas es fundamental para el proceso metastásico, donde también están involucrados los reordenamientos del citoesqueleto de actina [57]. Los miembros de la familia de pequeñas GTP-asas rho (figura 2) están involucrados en la regulación de múltiples procesos celulares, por ejemplo, reorganización del citoesqueleto, contacto intercelular, regulación de la expresión génica y control de la progresión del ciclo celular [58,59]. Cuando miembros de la subfamilia rho actúan sobre rho-cinasa (ROCK), este último interactúa con el citoesqueleto de actina promoviendo la formación de fibras de estrés y adherencias focales [57,60]. En contraste, la inhibición de RhoB/RhoA (miembros de la subfamilia rho) conlleva el desensamble de fibras de estrés y adherencias focales que permiten el desprendimiento de las CCN [61,62]

Durante la oncogénesis, la subfamilia rho también se ha relacionado con actividades promigratorias. Se cree que RhoA podría desempeñar un papel en la proliferación y supervivencia celular tumoral [63]. La RhoA constitutivamente activa puede estimular la transformación o aumentar la invasividad de células tumorales *in vitro*. La participación de RhoC en la progresión del cáncer parece estar restringida en gran medida a la metástasis, por lo que se propone como un marcador de mal pronóstico en diferentes cánceres [63,64]. En un modelo de cáncer de colon se encontró que la expresión de RhoC incrementa durante la TEM y contribuye a la migración TEM-inducida [65]. Estudios en ratones por knockout para RhoC muestran que RhoC es imprescindible para la metástasis [64]. Una explicación aparente podría ser que RhoC induce la producción de factores angiogénicos (demostrado en cáncer de mama) [66].

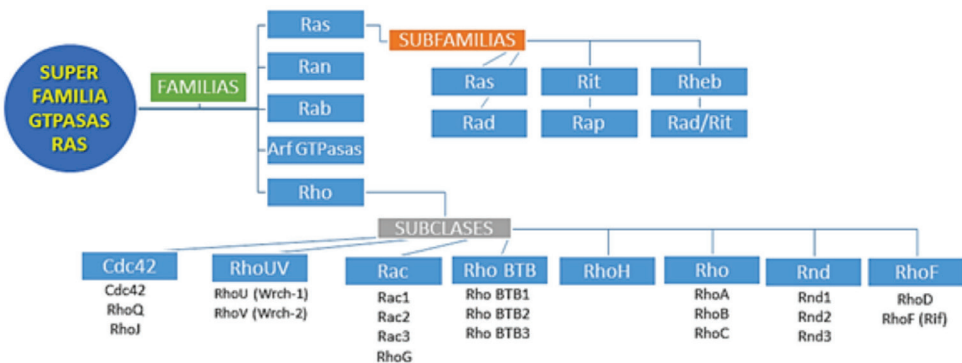


Figura 2. Clasificación de las pequeñas GTP-asas rho

Contrario a RhoA y RhoC, RhoB es regulado negativamente en tumores humanos y su expresión se correlaciona inversamente con la agresividad del tumor [67]. Se ha propuesto a RhoB como supresor tumoral, ya que se activa en respuesta a estímulos como daño al ADN o hipoxia, y se ha informado un papel inhibitorio de la progresión tumoral, así como funciones proapoptóticas [67]. El papel de RhoB en el tráfico endosomal podría ser importante en la regulación del suministro de proteínas de señalización a compartimentos intracelulares específicos, y esto podría influir en la proliferación e invasión [63,68]:

La subfamilia Rac también parece ser importante para la progresión tumoral. Se ha observado una regulación positiva de Rac1 en muchos tipos de cánceres, y se correlaciona con un aumento en la progresión de la enfermedad (mama, estómago y testículo) [69,70]. Rac1 estimula el proceso neoplásico, a menudo en concierto con Ras; de hecho, la inhibición de Rac en modelos de carcinomas (piel, colorrectal) en ratones previene la formación tumoral [71,72]. Rac1 podría contribuir a la proliferación celular estimulando la expresión de ciclina D1, inducir la transformación celular *in vitro* y regular la producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP, por su sigla en inglés) y sus inhibidores tisulares específicos llamados TIMP [60,73]. Así, Rac activa puede mediar la pérdida de las unio-

nes adherentes en algunas situaciones y promover un fenotipo más migratorio [71]. De manera similar, Rac2 y Rac3 se encuentran sobreexpresadas en algunos tumores [63].

RhoU (Wrch1) y RhoV (Wrch2) son miembros de RhoUV, subfamilia de Rho. RhoU es regulada positivamente por la vía de señalización Wnt, y podría estar implicada en la transformación oncogénica impulsada por esta vía. RhoU sobreexpresada estimula la progresión del ciclo celular e induce la transformación; de hecho, estudios *in vitro* en células epiteliales mamarias transformadas y en células HeLa demostraron que la sobreexpresión de RhoU conduce a un aumento en la formación de fibras de estrés e incremento de filopodia. En contraste, su inhibición resulta en menor movilidad celular [74]. Por su parte, RhoV es abundante en líneas celulares cancerígenas, está regulada al alza en algunos cánceres humanos y estimula la vía de señalización quinasa Jun N-terminal (JNK, por su sigla en inglés). La relevancia de estos hallazgos para la progresión del cáncer aún es desconocida [75].

Matriz extracelular, proteasas e integrinas

Subyacente al epitelio está la membrana basal, una capa continua de la matriz extracelular constituida por proteínas fibrosas (elastina, colágeno y fibronec-

tina), proteoglucanos y glucosaminoglucanos [76]. Cuando las CCN comienzan a migrar, se rompe la membrana basal, lo que se correlaciona con la regulación positiva de muchas proteasas, incluidas las MMPs2, 8 y 9, y la familia de metaloproteinasas ADAMs10 y 13 (figura 1a) [77-80]. Esto permite a las CCN escapar hacia la matriz extracelular fibrosa circundante. Los programas genéticos asociados con la habilidad para romper la membrana basal son regulados positivamente en muchas células tumorales durante la progresión neoplásica e incluyen MMP2 y 9, y ADAM10 (figura 1b) [9,81]. Estas tres proteasas son reguladas positivamente en numerosos cánceres, incluyendo el glioblastoma y el melanoma [82,83]. La regulación positiva de MMP/ADAM en pacientes con cáncer se correlaciona con un pronóstico pobre [84,85].

Además de mediar la ruptura de la membrana basal, existen varios mecanismos por los que las MMP y los miembros de la familia ADAM contribuyen a la proliferación de células tumorales; en particular, pueden modular la biodisponibilidad de factores de crecimiento y la función de receptores de superficie celular [78,86]. Por ejemplo, estas proteasas pueden liberar los precursores de membrana celular de varios factores de crecimiento, como los factores de crecimiento similares a la insulina y los ligandos del receptor del factor de crecimiento epidérmico [87].

Las integrinas son el otro tipo de molécula de adhesión celular crucial en la regulación de la metástasis [88]. Las CCN migratorias regulan positivamente la integrina $\alpha 1 \beta 1$ unida a laminina, y las integrinas $\alpha 4 \beta 1$ y $\alpha 5 \beta 1$ unidas a fibronectina [9]. La subunidad $\beta 1$, común a las tres, ha sido implicada en varias etapas de progresión del cáncer de mama y particularmente en etapas avanzadas de tumores recurrentes [89,90].

Migración, polaridad celular planar y señalización Wnt

El término *polaridad celular planar* (PCP) se acuñó para describir la orientación coordinada de células y estructuras celulares a lo largo de un eje dentro del plano de una superficie epitelial [91]. La orientación celular polarizada y la migración controlada por PCP es fundamental para múltiples procesos de desarrollo, pues los componentes de la PCP parecen regular cambios en el citoesqueleto, la actividad protrusiva de la membrana, la adhesión célula-célula y la trayectoria de la migración [91]. Para migrar adecuadamente, las CCN deben estar polarizadas con protrusiones celulares en el borde de avance [92]. Incluso, para la migración craneal de las CCN se requiere la señalización Wnt-PCP no canónica [93].

Existe evidencia de que vías de señalización implicadas en la embriogénesis (entre estas Wnt, Hedgehog y Notch) se

encuentran desreguladas en la tumorigénesis [94,95]. La caracterización de una variedad de componentes de la vía PCP y sus respectivos moduladores ha demostrado su participación en la metástasis [96]. Wnt5a, miembro de la familia WNT, ha sido relacionado con promoción de la metástasis mediante activación de Rac y JNK (melanoma, estómago y mama) [97-99]. En *Xenopus*, Fzd7, miembro de la familia frizzled, que codifica receptores transmembrana para proteínas Wnt, puede activar la señalización Wnt no canónica en la morfogénesis. La señalización Fzd7 regula movimientos celulares mediante activación de JNK y Rho [100,101]. Fzd7 también regula la morfogénesis ósea en pollo [102]. En seres humanos, Fzd7 promueve la migración del carcinoma hepatocelular y la invasión de las líneas celulares de cáncer de colon, lo que parece estar mediado por la señalización Wnt no canónica [103,104].

Tres miembros de la familia Dishevelled (Dsh) (Dvl1, Dvl2 y Dvl3) se han identificado en humanos [96]. Un estudio demostró que la expresión de Dvl1 y Dvl3 es significativamente mayor en las metástasis nodales que en los tumores primarios en el primarios en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) [105].

Por su parte, los receptores Eph, receptores de efrinas, conforman la mayor familia conocida de receptores tirosi-

na cinasas. La señalización Eph/efrina desempeña papeles críticos en el desarrollo embrionario y en la homeostasis de órganos adultos, mediante la regulación de procesos celulares como adhesión, repulsión, motilidad, migración y comunicación celular [106]. Se ha encontrado que los miembros de la familia efrina B (EphB) se sobreexpresan en células cancerígenas y están asociados con angiogénesis y metástasis [107]. Por otra parte, se ha observado una expresión disminuida de receptores EphB asociada a bajas tasas de supervivencia en cáncer de mama y colon [108,109].

Se han reconocido semaforinas pro-tumor como promotoras de invasión, metástasis y TEM en cáncer gástrico y de ovario [110,111]. Sin embargo, también existen reportes de pérdida de expresión de semaforinas en cáncer [112]. Resulta interesante observar que los receptores EphB2 y Semaforina3 son regulados negativamente durante la migración de las CCN y, análogamente, también son reguladas negativamente en tumores, por lo que se sugiere que actúan como supresores tumorales [109,113].

Existen múltiples reguladores positivos de la migración de la cresta neural, incluidos los factores de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, y la quimioquina SDF-1 (también conocida como CXCL12) [9]. El factor de crecimiento

fibroblástico y el de crecimiento derivado de plaquetas son regulados positivamente en muchos cánceres, donde contribuyen con la TEM y la invasión [114-117]. SDF-1 y su receptor CXCR4 también son importantes durante la atracción de CCN hacia la población celular del cartílago craneofacial y el ganglio trigeminal, así como hacia el ganglio de la raíz dorsal [118-120]. Se ha descubierto que SDF-1/CXCR4 guía células tumorales hacia órganos específicos metastásicos, incluidos hueso y pulmón [121,122].

Factores de transcripción y de señalización

El desprendimiento y la migración de las CCN son procesos impulsados por redes complejas de señalización, a su vez dirigidas por la activación de varios factores de transcripción, los cuales también se relacionan con la progresión tumoral. Hay muchos inductores del programa TEM de las CCN que se han implicado en la promoción de funciones similares en modelos tumorales, entre estos los miembros de las vías Wnt, BMP, TGF β y Notch [123-126]. Estas vías convergen gracias a la activación de factores de transcripción de la cresta neural, incluyendo los miembros de la familia Snail1 y Snail2 (también conocido como Slug), Twist y Sox, los cuales también se encuentran implicados en la estimulación de células tumorales [127-130].

Los blancos de transcripción de Snail1/2 incluyen componentes de las uniones adherentes y estrechas, y los complejos de polaridad [131]. Adicionalmente, las proteínas Snail pueden interferir con el ciclo celular y proveer resistencia a la apoptosis, tanto a células embrionarias migratorias como a células cancerígenas [132]. La sobreexpresión de Twist en líneas celulares cancerígenas lleva a la pérdida de cadherina-E, activación de marcadores mesenquimales y aumento de la movilidad celular [133]. Sox10, expresado durante el desarrollo de las CCN, ha sido implicado en funciones promigratorias de células tumorales (melanoma) [134,135].

Conclusiones

- El proceso de TEM es clave tanto en la morfogénesis embrionaria como en la progresión de tumores primarios hacia tumores metastásicos.
- Para que la migración celular tenga lugar en CCN y en células tumorales metastásicas, son necesarios múltiples cambios intra y extracelulares, que incluyen rearrreglos de las uniones celulares, reorganización de la polaridad celular, activación de GTP-asas, expresión de proteasas de la matriz extracelular y la formación de nuevas uniones en el ambiente extracelular.

- Las poblaciones celulares móviles de la cresta neural y las células epiteliales tumorales utilizan mecanismos semejantes para invadir nuevos microambientes durante el desarrollo y la carcinogénesis respectivamente.
- Los símiles observados entre el desarrollo de la cresta neural durante la embriogénesis normal y la progresión carcinogénica convierten a las CCN en modelo propicio para el estudio de la oncogénesis, la progresión tumoral y, en especial, la metástasis.
- Entender cómo se dan los cambios que conducen a la migración celular constituye una importante herramienta para encaminar futuras alternativas terapéuticas en neurocrisopatías y cáncer.

Referencias

1. Crane JF, Trainor PA. Neural crest stem and progenitor cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. Annual Reviews; 2006 Jan 9 [cited 2015 Apr 18]; 22:267-86. Disponible en: http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.cellbio.22.010305.103814?urlver=Z39.88-2003&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&rft_id=ori%3Arid%3Acrossreforg&journalCode=cellbio
2. Achilleos A, Trainor PA. Neural crest stem cells: discovery, properties and potential for therapy. *Cell Res* [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 Apr 18];22(2):288-304. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3271580&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Kuriyama S, Mayor R. Molecular analysis of neural crest migration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2008 Apr 12 [cited 2015 Apr 18];363(1495):1349-62. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2610123&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Huang X, Saint-Jeannet J-P. Induction of the neural crest and the opportunities of life on the edge. *Dev Biol* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2015 Apr 6];275(1):1-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464568>
5. Kulesa PM, Kasemeier-Kulesa JC, Teddy JM, Margaryan N V., Seftor EA, Seftor REB, et al. Reprogramming metastatic melanoma cells to assume a neural crest cell-like phenotype in an embryonic microenvironment. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2006 Feb 27 [cited 2015 Apr 18];103(10):3752-7. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1450149&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Powell DR, O'Brien JH, Ford HL, Artinger KB. Neural Crest Cells [Internet]. Neural Crest Cells. Elsevier; 2014 [cited 2015 Sep 6]. 335-357 p. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012401730600017X>
7. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002 Aug [cited 2014 Jul 14];2(8):563-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12154349>
8. Royer C, Lu X. Epithelial cell polarity: a major gatekeeper against cancer? *Cell Death Differ* [Internet]. 2011 Sep [cited

- 2015 Feb 14];18(9):1470-7. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3178423&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Powell DR, O'Brien JH, Ford HL AK. Neural Crest Cells and Cancer: Insights into Tumor Progression. In: Trainor PA, editor. Neural crest cells: evolution, development and disease. 1st ed. San Diego, CA: Academic Press; 2014. p. 335-57.
 10. Humbert PO, Grzeschik NA, Brumby AM, Galea R, Elsum I, Richardson HE. Control of tumorigenesis by the Scribble/Dlg/Lgl polarity module. *Oncogene* [Internet]. 2008 Nov 24 [cited 2015 Mar 2];27(55):6888-907. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029932>
 11. Lee M, Vasioukhin V. Cell polarity and cancer-cell and tissue polarity as a non-canonical tumor suppressor. *J Cell Sci* [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2015 Jan 8];121(Pt 8):1141-50. Disponible en: <http://jcs.biologists.org/content/121/8/1141.short>
 12. Whiteman EL, Liu C-J, Fearon ER, Margolis B. The transcription factor snail represses Crumbs3 expression and disrupts apico-basal polarity complexes. *Oncogene* [Internet]. 2008 Jun 19 [cited 2015 Mar 29];27(27):3875-9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2533733&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 13. Zhan L, Rosenberg A, Bergami KC, Yu M, Xuan Z, Jaffe AB, et al. Dereglulation of scribble promotes mammary tumorigenesis and reveals a role for cell polarity in carcinoma. *Cell* [Internet]. 2008 Nov 28 [cited 2015 Jan 29];135(5):865-78. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S0092867408012385/fulltext>
 14. Pearson HB, Perez-Mancera PA, Dow LE, Ryan A, Tennstedt P, Bogani D, et al. SCRIB expression is deregulated in human prostate cancer, and its deficiency in mice promotes prostate neoplasia. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2015 Jan 29];121(11):4257-67. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/58509>
 15. Dow LE, Elsum IA, King CL, Kinross KM, Richardson HE, Humbert PO. Loss of human Scribble cooperates with H-Ras to promote cell invasion through deregulation of MAPK signalling. *Oncogene* [Internet]. 2008 Oct 9 [cited 2015 Jan 29];27(46):5988-6001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2008.219>
 16. Wu M, Pastor-Pareja JC, Xu T. Interaction between Ras(V12) and scribbled clones induces tumour growth and invasion. *Nature* [Internet]. 2010 Jan 28 [cited 2014 Dec 11];463(7280):545-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08702>
 17. Nakagawa S, Yano T, Nakagawa K, Takizawa S, Suzuki Y, Yasugi T, et al. Analysis of the expression and localisation of a LAP protein, human scribble, in the normal and neoplastic epithelium of uterine cervix. *Br J Cancer* [Internet]. 2004 Jan 12 [cited 2015 Jan 29];90(1):194-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601465>
 18. Kuphal S, Wallner S, Schimanski CC, Bataille F, Hofer P, Strand S, et al. Expression of Hugel-1 is strongly reduced in malignant melanoma. *Oncogene* [Internet]. 2006 Jan 5 [cited 2015 Jan 29];25(1):103-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170365>
 19. Storrs CH, Silverstein SJ. PATJ, a tight junction-associated PDZ protein, is a

- novel degradation target of high-risk human papillomavirus E6 and the alternatively spliced isoform 18 E6. *J Virol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2015 Apr 10];81(8):4080-90. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1866151&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Michel D, Arsanto J-P, Massey-Harroche D, Béclin C, Wijnholds J, Le Bivic A. PATJ connects and stabilizes apical and lateral components of tight junctions in human intestinal cells. *J Cell Sci* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2015 Jan 29];118(Pt 17):4049-57. Disponible en: <http://jcs.biologists.org/content/118/17/4049>
 21. Zen K, Yasui K, Gen Y, Dohi O, Wakabayashi N, Mitsufuji S, et al. Defective expression of polarity protein PAR-3 gene (PAR3) in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* [Internet]. 2009 Aug 13 [cited 2015 Jan 30];28(32):2910-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2009.148>
 22. Xue B, Krishnamurthy K, Allred DC, Muthuswamy SK. Loss of Par3 promotes breast cancer metastasis by compromising cell-cell cohesion. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2015 Jan 30];15(2):189-200. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23263278>
 23. Ellenbroek SIJ, Iden S, Collard JG. Cell polarity proteins and cancer. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Apr 19];22(3):208-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465739>
 24. Nolan ME, Aranda V, Lee S, Lakshmi B, Basu S, Allred DC, et al. The polarity protein Par6 induces cell proliferation and is overexpressed in breast cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2008 Oct 15 [cited 2015 Apr 19];68(20):8201-9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2948755&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 25. Ross, M. H., Romrell, L. J., and Kaye GIH. *Histology: A Text and Atlas*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2006. p. 99-138.
 26. Halbleib JM, Nelson WJ. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes Dev* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2014 Nov 11];20(23):3199-214. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158740>
 27. Yang J, Weinberg R a. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell*. 2008;14:818-29.
 28. Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? *Oncogene* [Internet]. 2008 Nov 24 [cited 2015 Jan 29];27(55):6920-9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2745643&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 29. Peinado H, Portillo F, Cano A. Transcriptional regulation of cadherins during development and carcinogenesis. *Int J Dev Biol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 Apr 4];48(5-6):365-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15349812>
 30. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2009 Jun [cited 2015 Jan 29];28(1-2):151-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153669>

31. Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2014 Oct 28];31(12):2714-36. Disponible en: <http://emboj.embopress.org/content/31/12/2714.abstract>
32. Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* [Internet]. 1998 Mar 12 [cited 2015 Jan 29];392(6672):190-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/32433>
33. Onder TT, Gupta PB, Mani SA, Yang J, Lander ES, Weinberg RA. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. *Cancer Res* [Internet]. 2008 May 15 [cited 2014 Sep 15];68(10):3645-54. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/10/3645>
34. El Moneim HMA, Zaghloul NM. Expression of E-cadherin, N-cadherin and snail and their correlation with clinicopathological variants: an immunohistochemical study of 132 invasive ductal breast carcinomas in Egypt. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jan 29];66(10):1765-71. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3180143&tool=pmc.entrez&rendertype=abstract>
35. Elzagheid A, Buhmeida A, Laato M, El-Faitori O, Syrjänen K, Collan Y, et al. Loss of E-cadherin expression predicts disease recurrence and shorter survival in colorectal carcinoma. *APMIS* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Jan 29];120(7):539-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716209>
36. Dunbier A, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer. *Adv Cancer Res* [Internet]. 2001 Jan [cited 2015 Apr 18];83:55-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11665720>
37. Kovacs A. Expression of P-cadherin, but not E-cadherin or N-cadherin, relates to pathological and functional differentiation of breast carcinomas. *Mol Pathol* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2015 Jan 29];56(6):318-22. Disponible en: <http://mp.bmj.com/content/56/6/318>
38. Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Tomita K, Jansen CF, Schalken JA. Complex cadherin expression in human prostate cancer cells. *Int J Cancer* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2015 Jan 29];85(3):446-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652439>
39. Derycke LDM, Bracke ME. N-cadherin in the spotlight of cell-cell adhesion, differentiation, embryogenesis, invasion and signalling. *Int J Dev Biol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 Apr 19];48(5-6):463-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15349821>
40. Ramis-Conde I, Chaplain MAJ, Anderson ARA, Drasdo D. Multi-scale modelling of cancer cell intravasation: the role of cadherins in metastasis. *Phys Biol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Apr 19];6(1):016008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321920>
41. Paul R, Necknig U, Busch R, Ewing CM, Hartung R, Isaacs WB. Cadherin-6: a new prognostic marker for renal cell carcinoma. *J Urol* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2015 Jan 29];171(1):97-101. Disponible en: <http://www.jurology.com/article/S0022534705626730/fulltext>
42. Shoval I, Ludwig A, Kalcheim C. Antagonistic roles of full-length N-cadherin and its soluble BMP cleavage product in neural crest delamination. *Develop-*

- ment [Internet]. 2007 Feb [cited 2015 Jan 7];134(3):491-501. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185320>
43. Lammens T, Swerts K, Derycke L, De Craemer A, De Brouwer S, De Preter K, et al. N-cadherin in neuroblastoma disease: expression and clinical significance. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan 15 [cited 2015 Jan 29];7(2):e31206. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0031206>
 44. Berx G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2009 Sep 23 [cited 2015 Apr 4];1(6):a003129-a003129. Disponible en: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/1/6/a003129.full>
 45. Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders GJ, Ruijter ET, Jansen CF, Bussemakers MJ, et al. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2015 Apr 19];60(13):3650-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10910081>
 46. Chu K, Cheng C-J, Ye X, Lee Y-C, Zurita AJ, Chen D-T, et al. Cadherin-11 promotes the metastasis of prostate cancer cells to bone. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2015 Apr 18];6(8):1259-67. Disponible en: http://mcr.aacrjournals.org/content/6/8/1259.abstract?ijkey=e7ed9c5bd94d3bc732d2ea787863c779203ea4d&keytype=tf_ipsecsha
 47. Tamura D, Hiraga T, Myoui A, Yoshikawa H, Yoneda T. Cadherin-11-mediated interactions with bone marrow stromal/osteoblastic cells support selective colonization of breast cancer cells in bone. *Int J Oncol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Apr 19];33(1):17-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575746>
 48. Carmona FJ, Villanueva A, Vidal A, Muñoz C, Puertas S, Penin RM, et al. Epigenetic disruption of cadherin-11 in human cancer metastasis. *J Pathol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Jan 29];228(2):230-40. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3467766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 49. Li L, Ying J, Li H, Zhang Y, Shu X, Fan Y, et al. The human cadherin 11 is a pro-apoptotic tumor suppressor modulating cell stemness through Wnt/ β -catenin signaling and silenced in common carcinomas. *Oncogene* [Internet]. 2012 Aug 23 [cited 2015 Jan 29];31(34):3901-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2011.541>
 50. Fishwick KJ, Neiderer TE, Jhingory S, Bronner ME, Taneyhill LA. The tight junction protein claudin-1 influences cranial neural crest cell emigration. *Mech Dev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jan 26];129(9-12):275-83. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925477312000597>
 51. Wu C-Y, Jhingory S, Taneyhill LA. The tight junction scaffolding protein cingulin regulates neural crest cell migration. *Dev Dyn* [Internet]. 2011 Oct [cited 2015 Jan 29];240(10):2309-23. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3177993&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 52. Czyż J, Szpak K, Madeja Z. The role of connexins in prostate cancer promotion and progression. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2012 May [cited 2015 Jan 29];9(5):274-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2012.14>

53. El-Saghir JA, El-Habre ET, El-Sabban ME, Talhouk RS. Connexins: a junctional crossroad to breast cancer. *Int J Dev Biol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jan 29];55(7-9):773-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161833>
54. Osanai M, Murata M, Nishikiori N, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Epigenetic silencing of occludin promotes tumorigenic and metastatic properties of cancer cells via modulations of unique sets of apoptosis-associated genes. *Cancer Res* [Internet]. 2006 Sep 15 [cited 2015 Apr 11];66(18):9125-33. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/18/9125.long>
55. Martin TA, Mansel RE, Jiang WG. Loss of occludin leads to the progression of human breast cancer. *Int J Mol Med* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2015 Jan 29];26(5):723-34. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/ijmm/26/5/723/abstract>
56. Clay MR, Halloran MC. Regulation of cell adhesions and motility during initiation of neural crest migration. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Feb 16];21(1):17-22. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438810001832>
57. Kamai T, Tsujii T, Arai K, Takagi K, Asami H, Ito Y, et al. Significant Association of Rho/ROCK Pathway with Invasion and Metastasis of Bladder Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2015 Feb 22];9(7):2632-41. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/7/2632.full>
58. Schmidt A, Hall MN. Signaling to the actin cytoskeleton. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Mar 26];14:305-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891786>
59. Khosravi-Far R, Campbell S, Rossman KL, Der CJ. Increasing complexity of Ras signal transduction: involvement of Rho family proteins. *Adv Cancer Res* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Apr 26];72:57-107. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338074>
60. Benitah SA, Valerón PF, van Aelst L, Marshall CJ, Lacal JC. Rho GTPases in human cancer: an unresolved link to upstream and downstream transcriptional regulation. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2004 Dec 17 [cited 2015 Apr 4];1705(2):121-32. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X04000654>
61. Shoval I, Kalcheim C. Antagonistic activities of Rho and Rac GTPases underlie the transition from neural crest delamination to migration. *Dev Dyn* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Jan 30];241(7):1155-68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553120>
62. Groysman M, Shoval I, Kalcheim C. A negative modulatory role for rho and rho-associated kinase signaling in delamination of neural crest cells. *Neural Dev* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Jan 30];3(1):27. Disponible en: <http://www.neuraldevelopment.com/content/3/1/27>
63. Vega FM, Ridley AJ. Rho GTPases in cancer cell biology. *FEBS Lett* [Internet]. 2008 Jun 18 [cited 2015 Apr 26];582(14):2093-101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460342>
64. Hakem A, Sanchez-Sweetman O, You-Ten A, Duncan G, Wakeham A, Khokha R, et al. RhoC is dispensable for embryogenesis and tumor initiation but essential for metastasis. *Genes Dev* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2015 Apr 4];19(17):1974-9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articleren->

- der.fcgi?artid=1199568&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
65. Bellovin DI, Simpson KJ, Danilov T, Maynard E, Rimm DL, Oettgen P, et al. Reciprocal regulation of RhoA and RhoC characterizes the EMT and identifies RhoC as a prognostic marker of colon carcinoma. *Oncogene* [Internet]. 2006 Nov 2 [cited 2015 Apr 4];25(52):6959-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715134>
 66. Merajver SD, Usmani SZ. Multifaceted role of Rho proteins in angiogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* [Internet]. 2005 Oct [cited 2015 Apr 4];10(4):291-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900393>
 67. Huang M, Prendergast GC. RhoB in cancer suppression. *Histol Histoopathol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2015 Apr 4];21(2):213-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329046>
 68. Sandilands E, Akbarzadeh S, Vecchiione A, McEwan DG, Frame MC, Heath JK. Src kinase modulates the activation, transport and signalling dynamics of fibroblast growth factor receptors. *EMBO Rep* [Internet]. EMBO Press; 2007 Dec 1 [cited 2015 Apr 4];8(12):1162-9. Disponible en: <http://embor.embopress.org/content/8/12/1162.abstract>
 69. Pan Y, Bi F, Liu N, Xue Y, Yao X, Zheng Y, et al. Expression of seven main Rho family members in gastric carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2004 Mar 12 [cited 2015 Jan 31];315(3):686-91. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X04001615>
 70. Kamai T, Yamanishi T, Shirataki H, Takagi K, Asami H, Ito Y, et al. Overexpression of RhoA, Rac1, and Cdc42 GTPases is associated with progression in testicular cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2015 Jan 31];10(14):4799-805. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/10/14/4799>
 71. Espina C, Céspedes MV, García-Cabezas MA, Gómez del Pulgar MT, Boluda A, Oroz LG, et al. A critical role for Rac1 in tumor progression of human colorectal adenocarcinoma cells. *Am J Pathol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Mar 11];172(1):156-66. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000294401061471X>
 72. Wang Z, Pedersen E, Basse A, Lefever T, Peyrollier K, Kapoor S, et al. Rac1 is crucial for Ras-dependent skin tumor formation by controlling Pak1-Mek-Erk hyperactivation and hyperproliferation in vivo. *Oncogene* [Internet]. 2010 Jun 10 [cited 2015 Jan 28];29(23):3362-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2010.95>
 73. Jaffe AB, Hall A. Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Aug 29];21:247-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16212495>
 74. Chuang Y, Valster A, Coniglio SJ, Backer JM, Symons M. The atypical Rho family GTPase Wrch-1 regulates focal adhesion formation and cell migration. *J Cell Sci* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2015 Jan 31];120(Pt 11):1927-34. Disponible en: <http://jcs.biologists.org/content/120/11/1927>
 75. Aronheim A, Broder YC, Cohen A, Fritsch A, Belisle B, Abo A. Chp, a homologue of the GTPase Cdc42Hs, activates the JNK pathway and is implicated in reorganizing the actin cytoskeleton. *Curr Biol* [Internet]. 1998 Oct

- 8 [cited 2015 Apr 4];8(20):1125-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9778532>
76. Rozario T, DeSimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Dev Biol* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2015 Mar 17];341(1):126-40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160609012858>
 77. Cai DH, Vollberg TM, Hahn-Dantona E, Quigley JP, Brauer PR. MMP-2 expression during early avian cardiac and neural crest morphogenesis. *Anat Rec* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2015 Jan 31];259(2):168-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820319>
 78. Monsonogo-Ornan E, Kosonovsky J, Bar A, Roth L, Fraggi-Rankis V, Simsa S, et al. Matrix metalloproteinase 9/gelatinase B is required for neural crest cell migration. *Dev Biol* [Internet]. 2012 May 15 [cited 2015 Jan 31];364(2):162-77. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160612000589>
 79. Giambernardi TA, Sakaguchi AY, Gluhak J, Pavlin D, Troyer DA, Das G, et al. Neutrophil collagenase (MMP-8) is expressed during early development in neural crest cells as well as in adult melanoma cells. *Matrix Biol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2015 Jan 31];20(8):577-87. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0945053X01001664>
 80. Alfandari D, Wolfsberg TG, White JM, DeSimone DW. ADAM 13: a novel ADAM expressed in somitic mesoderm and neural crest cells during *Xenopus laevis* development. *Dev Biol* [Internet]. 1997 Mar 15 [cited 2015 Jan 31];182(2):314-30. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160696984584>
 81. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* [Internet]. 2000 Jan 7 [cited 2014 Jul 9];100(1):57-70. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S0092867400816839/fulltext>
 82. Kast RE, Halatsch M-E. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in glioblastoma: a trio of old drugs-captopril, disulfiram and nelfinavir-are inhibitors with potential as adjunctive treatments in glioblastoma. *Arch Med Res* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 May 2];43(3):243-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564423>
 83. Hofmann UB, Houben R, Bröcker E-B, Becker JC. Role of matrix metalloproteinases in melanoma cell invasion. *Biochimie* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Feb 1];87(3-4):307-14. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908405000180>
 84. Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases (MMP-2 and -9) and their natural inhibitors as prognostic indicators in solid cancers. *Biochimie* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Feb 1];87(3-4):287-97. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908405000295>
 85. Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jan 15];1825(1):29-36. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X11000497>
 86. Murphy G. The ADAMs: signalling scissors in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2008 Dec [cited 2015 Feb 19];8(12):929-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005493>

87. Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 May 2];278(1):16-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087457>
88. Ganguly KK, Pal S, Moulik S, Chatterjee A. Integrins and metastasis. *Cell Adh Migr* [Internet]. Jan [cited 2015 Apr 12];7(3):251-61. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3711990&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
89. Imanishi Y, Hu B, Jarzynka MJ, Guo P, Elishaev E, Bar-Joseph I, et al. Angiopoietin-2 stimulates breast cancer metastasis through the $\alpha(5)\beta(1)$ integrin-mediated pathway. *Cancer Res* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2015 Feb 1];67(9):4254-63. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/67/9/4254>
90. Barkan D, Chambers AF. $\beta 1$ -integrin: a potential therapeutic target in the battle against cancer recurrence. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2015 Feb 1];17(23):7219-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900388>
91. Vlodavsky EK, Antic D, Axelrod JD. Planar cell polarity signaling: the developing cell's compass. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2015 Mar 27];1(3):a002964. Disponible en: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/1/3/a002964.full>
92. Clay MR, Halloran MC. Regulation of cell adhesions and motility during initiation of neural crest migration. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Feb 16];21(1):17-22. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3049825&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
93. De Calisto J, Araya C, Marchant L, Riaz CF, Mayor R. Essential role of non-canonical Wnt signalling in neural crest migration. *Development* [Internet]. 2005 Jun [cited 2015 May 2];132(11):2587-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857909>
94. Jessen JR. Noncanonical Wnt signaling in tumor progression and metastasis. *Zebrafish* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 May 2];6(1):21-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19292672>
95. Kho AT, Zhao Q, Cai Z, Butte AJ, Kim JYH, Pomeroy SL, et al. Conserved mechanisms across development and tumorigenesis revealed by a mouse development perspective of human cancers. *Genes Dev* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2015 May 2];18(6):629-40. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=387239&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
96. Wang Y. Wnt/Planar cell polarity signaling: a new paradigm for cancer therapy. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2015 Feb 19];8(8):2103-9. Disponible en: <http://mct.aacrjournals.org/content/8/8/2103.full>
97. Weeraratna AT, Jiang Y, Hostetter G, Rosenblatt K, Duray P, Bittner M, et al. Wnt5a signaling directly affects cell motility and invasion of metastatic melanoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2002 Apr [cited 2015 May 2];1(3):279-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086864>
98. Kurayoshi M, Oue N, Yamamoto H, Kishida M, Inoue A, Asahara T, et al. Expression of Wnt-5a is correlated with aggressiveness of gastric cancer by stimulating cell migration and invasion. *Cancer Res* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2015 May 2];66(21):10439-48.

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079465>

99. Pukrop T, Klemm F, Hagemann T, Gradl D, Schulz M, Siemes S, et al. Wnt 5a signaling is critical for macrophage-induced invasion of breast cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Apr 4 [cited 2015 May 2];103(14):5454-9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1459376&tool=pmc&rendertype=abstract>
100. Medina A, Reintsch W, Steinbeisser H. Xenopus frizzled 7 can act in canonical and non-canonical Wnt signaling pathways: implications on early patterning and morphogenesis. *Mech Dev* [Internet]. 2000 Apr [cited 2015 May 2];92(2):227-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10727861>
101. Kinoshita N, Iioka H, Miyakoshi A, Ueno N. PKC delta is essential for Dishevelled function in a noncanonical Wnt pathway that regulates Xenopus convergent extension movements. *Genes Dev* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2015 May 2];17(13):1663-76. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=196137&tool=pmc&rendertype=abstract>
102. Li Y, Dudley AT. Noncanonical frizzled signaling regulates cell polarity of growth plate chondrocytes. *Development* [Internet]. 2009 Apr [cited 2015 May 2];136(7):1083-92. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2685929&tool=pmc&rendertype=abstract>
103. Merle P, de la Monte S, Kim M, Herrmann M, Tanaka S, Von Dem Bussche A, et al. Functional consequences of frizzled-7 receptor overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Oct [cited 2015 May 2];127(4):1110-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15480989>
104. Vincan E, Swain RK, Brabletz T, Steinbeisser H. Frizzled7 dictates embryonic morphogenesis: implications for colorectal cancer progression. *Front Biosci* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 May 2];12:4558-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485397>
105. Wei Q, Zhao Y, Yang Z-Q, Dong Q-Z, Dong X-J, Han Y, et al. Dishevelled family proteins are expressed in non-small cell lung cancer and function differentially on tumor progression. *Lung Cancer* [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 May 2];62(2):181-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692936>
106. Pasquale EB. Eph-ephrin bidirectional signaling in physiology and disease. *Cell* [Internet]. 2008 Apr 4 [cited 2015 May 2];133(1):38-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394988>
107. Campbell TN, Robbins SM. The Eph receptor/ephrin system: an emerging player in the invasion game. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 May 2];10(1-2):61-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18525107>
108. Batlle E, Bacani J, Begthel H, Jonkheer S, Jonkeer S, Gregorieff A, et al. EphB receptor activity suppresses colorectal cancer progression. *Nature* [Internet]. 2005 Jun 23 [cited 2015 May 2];435(7045):1126-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973414>
109. Noren NK, Foos G, Hauser CA, Pasquale EB. The EphB4 receptor suppresses breast cancer cell tumorigenicity through an Abl-Crk pathway. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2015

- May 2];8(8):815-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16862147>
110. Miyato H, Tsuno NH, Kitayama J. Semaphorin 3C is involved in the progression of gastric cancer. *Cancer Sci* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 May 2];103(11):1961-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22924992>
 111. Tseng C-H, Murray KD, Jou M-F, Hsu S-M, Cheng H-J, Huang P-H. Semaphorin 3E/plexin-D1 mediated epithelial-to-mesenchymal transition in ovarian endometrioid cancer. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 May 2];6(4):e19396. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3084850&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 112. Rehman M, Tamagnone L. Semaphorins in cancer: biological mechanisms and therapeutic approaches. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Dec 26];24(3):179-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099250>
 113. Neufeld G, Kessler O. The semaphorins: versatile regulators of tumour progression and tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 Mar 24];8(8):632-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2404>
 114. Ahmad I, Iwata T, Leung HY. Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 May 2];1823(4):850-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273505>
 115. Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. *Biochem J* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2015 Feb 20];437(2):199-213. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21711248>
 116. Liu K-W, Hu B, Cheng S-Y. Platelet-derived growth factor receptor alpha in glioma: a bad seed. *Chin J Cancer* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 May 2];30(9):590-602. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3543696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 117. Kono SA, Heasley LE, Doebele RC, Camidge DR. Adding to the mix: fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor receptor pathways as targets in non-small cell lung cancer. *Curr Cancer Drug Targets* [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 May 2];12(2):107-23. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3418220&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 118. Belmadani A, Tran PB, Ren D, Assimakopoulos S, Grove EA, Miller RJ. The chemokine stromal cell-derived factor-1 regulates the migration of sensory neuron progenitors. *J Neurosci* [Internet]. 2005 Apr 20 [cited 2015 May 2];25(16):3995-4003. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843601>
 119. Kasemeier-Kulesa JC, McLennan R, Romine MH, Kulesa PM, Lefcort F. CXCR4 controls ventral migration of sympathetic precursor cells. *J Neurosci* [Internet]. 2010 Sep 29 [cited 2015 May 2];30(39):13078-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881125>
 120. Olesnicki Killian EC, Birkholz DA, Artinger KB. A role for chemokine signaling in neural crest cell migration and craniofacial development. *Dev Biol* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2015 May 2];333(1):161-72. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2728170&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

121. Dewan MZ, Ahmed S, Iwasaki Y, Ohba K, Toi M, Yamamoto N. Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast cancer. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2006 Jul [cited 2015 May 2];60(6):273-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16828253>
122. Kucia M, Reca R, Miekus K, Wanzeck J, Wojakowski W, Janowska-Wieczorek A, et al. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem Cells* [Internet]. 2005 Aug [cited 2015 May 3];23(7):879-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888687>
123. Niehrs C, Acebron SP. Mitotic and mitogenic Wnt signalling. *EMBO J* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2015 May 9];31(12):2705-13. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3380213&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
124. Ye L, Mason MD, Jiang WG. Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential. *Front Biosci* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 May 9];16:865-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196208>
125. Miyazono K, Ehata S, Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer. *Ups J Med Sci* [Internet]. 2012 May [cited 2015 May 9];117(2):143-52. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3339546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
126. Heldin C-H, Vanlandewijck M, Moustakas A. Regulation of EMT by TGF β in cancer. *FEBS Lett* [Internet]. 2012 Jul 4 [cited 2015 May 9];586(14):1959-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710176>
127. Sánchez-Tilló E, Liu Y, de Barrios O, Siles L, Fanlo L, Cuatrecasas M, et al. EMT-activating transcription factors in cancer: beyond EMT and tumor invasiveness. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Apr 3];69(20):3429-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22945800>
128. Barrallo-Gimeno A, Nieto MA. The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development* [Internet]. 2005 Jul [cited 2014 Dec 7];132(14):3151-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983400>
129. Qin Q, Xu Y, He T, Qin C, Xu J. Normal and disease-related biological functions of Twist1 and underlying molecular mechanisms. *Cell Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Feb 9];22(1):90-106. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3351934&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
130. Castillo SD, Sanchez-Cespedes M. The SOX family of genes in cancer development: biological relevance and opportunities for therapy. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 May 9];16(9):903-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834733>
131. Wu Y, Zhou BP. Snail: More than EMT. *Cell Adh Migr* [Internet]. Jan [cited 2015 May 9];4(2):199-203. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2900613&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
132. Vega S, Morales A V, Ocaña OH, Valdés F, Fabregat I, Nieto MA. Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death. *Genes Dev* [Internet]. 2004 May 15

- [cited 2015 Apr 25];18(10):1131-43. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=415638&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
133. Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell* [Internet]. 2004 Jun 25 [cited 2015 Mar 10];117(7):927-39. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15210113>
 134. Mascarenhas JB, Littlejohn EL, Wolsky RJ, Young KP, Nelson M, Salgia R, et al. PAX3 and SOX10 activate MET receptor expression in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 May 9];23(2):225-37. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2979310&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 135. Seong I, Min HJ, Lee J-H, Yeo C-Y, Kang DM, Oh E-S, et al. Sox10 controls migration of B16F10 melanoma cells through multiple regulatory target genes. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 May 9];7(2):e31477. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3283624&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Correspondencia

Julián Ramírez Cheyne
 Departamento de Morfología
 Laboratorio de Citogenética
 Universidad del Valle,
 campus San Fernando
 Calle 4B #36-60, Edificio 116
 Cali, Colombia
juracheyne@gmail.com
