

**ARTÍCULO****La matriz extracelular: un ecosistema influyente en la forma y comportamiento de las células.**

Jhan Sebastian Saavedra Torres<sup>1</sup>, Luisa Fernanda Zúñiga Cerón<sup>2</sup>, Jairo Alfonso Vásquez-López, MD, MSc.<sup>3</sup>, Carlos Alberto Navia Amézquita, MV.<sup>4</sup>, Lyda Patricia Mosquera Sánchez, Licen, Biol, Esp.<sup>5</sup>, Sofía Isabel Freyre Bernal, Bioqím, MSc.<sup>6</sup>

1 Estudiante Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, correspondencia: hipocratesjst@hotmail.com; 2 Estudiante Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, correspondencia: luisazc\_1009@hotmail.com; 3 Profesor Titular, Departamento de Morfología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, correspondencia: jalfonvasquez@unicauca.edu.co; 4 Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, correspondencia: canavia@unicauca.edu.co; 5 Administrativo, Laboratorio de Microscopia Electrónica, Universidad del Cauca. mosquera@unicauca.edu.co; 6 Docente, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. sifreyre@unicauca.edu.co

---

**LA MATRIZ EXTRACELULAR: UN ECOSISTEMA INFLUYENTE EN LA FORMA Y COMPORTAMIENTO DE LAS CÉLULAS**

**RESUMEN**

Actualmente, la matriz extracelular (MEC) se considera un componente que cumple diversas funciones, como la supervivencia celular, desarrollo, interacciones intracelulares e inmunológicas, cambiándose la concepción en la que sólo se consideraba como parte del tejido conectivo. La matriz extracelular suele proporcionar sostén mecánico a los tejidos. Diferentes combinaciones de componentes de la matriz extracelular la constituyen en el material ideal para propiedades específicas: fuerza en un tendón, diente o huesos; amortiguación en el cartílago y adhesión en la mayoría de los tejidos. Además, la composición de la matriz que puede variar según el sitio anatómico y el estado fisiológico de un tejido, le permite a la célula saber dónde está y que debe hacer.

Tanto la matriz extracelular como las moléculas de adhesión, son consideradas componentes fundamentales para mantener la estabilidad celular, del tejido, órgano y sistema; además, participan en procesos vitales como: migración, multiplicación, preservación, procesos bioquímicos y de señalización celular. Algunas proteínas intracelulares como: selectinas, súper familia de las inmunoglobulinas, cadherinas e integrinas, se sobreexpresan por la ausencia de proteínas de adhesión, lo cual genera efectos como la proliferación desmedida, la invasión y las futuras metástasis. En cuanto a las metaloproteasas de matriz, tienen una participación compleja en la progresión del cáncer; puesto que participan en la degradación de la matriz extracelular permitiendo la migración de las células endoteliales.

El objetivo de esta revisión temática fue recopilar y comprender la importancia de los procesos físico- químicos de la célula- matriz. Los resultados acerca de la revisión de tema, se representan en dibujos, mapas conceptuales, fotografías de microscopia electrónica e histología, demostrando que la matriz extracelular es un ecosistema de eje para los tejidos y procesos de salud y enfermedad en el desarrollo celular.

## **MÉTODOS**

Se desarrolló un revisión bibliográfica de un total de 52 documentos como artículos, libros y tesis, con un margen de tiempo entre el año 1993 al 2014; obtenidos a partir de la búsqueda bibliográfica de las siguientes bases de datos: Scielo, Pubmed, Redalyc, Wiley, Springer, NEJM, ScienceDirect, Medwave, BVS, Nature Reviews, EBSCO, Naxos, Worldcat.org, Gestión Humana y (Bases de datos que ofrece la Universidad del Cauca). Para la gestión y organización de la información se utilizó el programa Mendeley de libre acceso.

**Palabras clave:** Matriz extracelular (MEC), tejido conectivo, neoplasias, metaloproteinasas, fibroblastos, macromoléculas,

## **INTRODUCCIÓN**

Al observar los tejidos, las células se encuentran unidas entre sí por uniones celulares; circundado por un espacio entre ellas el cual, está lleno con una matriz extracelular y moléculas de adhesión que forman contactos intercelulares(1). Hoy en día muchos diagnósticos histopatológicos de algunas enfermedades(2) se centran en la interacción presente en el interior de los tejidos: el binomio célula-matriz extracelular.(1)

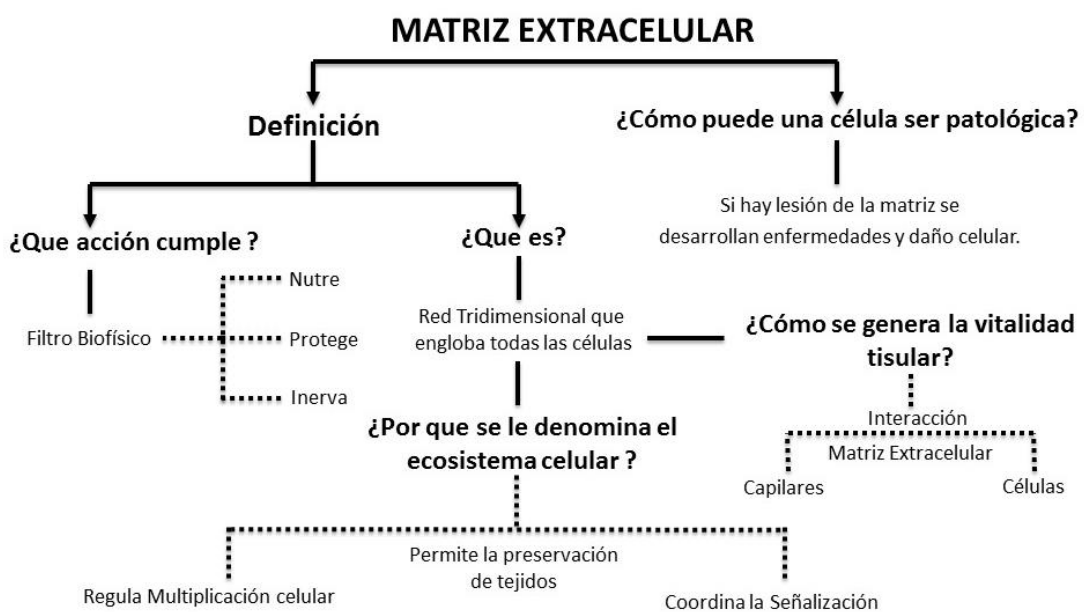
Los primeros estudios realizados sobre la matriz extracelular (MEC), giraron en torno a conocimiento de la estructura y función básica (proteínas y polisacáridos; lámina basal y tejido conectivo laxo)(2) pero hoy en día, los avances logrados en biología celular(3)(4) han permitido el advenimiento de nuevos conceptos y preguntas acerca de la matriz,

permitiendo observar con mayor detalle los procesos bioquímicos y moleculares que suceden en la célula cuando se desatan mecanismos de reparación, inflamación, renovación, comunicación, muerte celular programada, estrés a tejidos y adaptaciones(5).

La matriz extracelular (MEC) se define como una red tridimensional que engloba las células. Recordemos que el padre de la patología, Virchow, la definió en sus tiempos como “la unidad anatómofisiológica del organismo y macromoléculas situadas en el espacio intersticial”. Además la matriz es considerada un complejo ecosistema de funciones vitales para la célula y tejidos en los procesos como: multiplicación, preservación, procesos bioquímicos y de señalización; los cuales son procesos indispensables para la supervivencia de los tejidos (6). Para lograr estas funciones, es necesaria la vitalidad tisular, que está estrechamente

relacionada con la tríada de: capilares, matriz extracelular y células(7)(8). Lo primero es reconocer que los tejidos no se encuentran únicamente constituidos por agrupaciones celulares; gran parte de su volumen está constituido de un conjunto de macro y micro moléculas, que permiten crear funciones específicas e inespecíficas en los diversos procesos de metabolismos

o/y enfermedades(1). Al ser lesionada contribuye a desarrollar enfermedades que afectan el microambiente de los tejidos(9), como la implantación de células tumorales en algunos órganos(10) donde la matriz extracelular actúa como un filtro biofísico de protección, nutrición e inervación celular(8)(11). Ver Figura No. 1.



**Figura No.1.** Importancia de la matriz extracelular; red tridimensional que participa en procesos indispensables para la supervivencia de los tejidos.

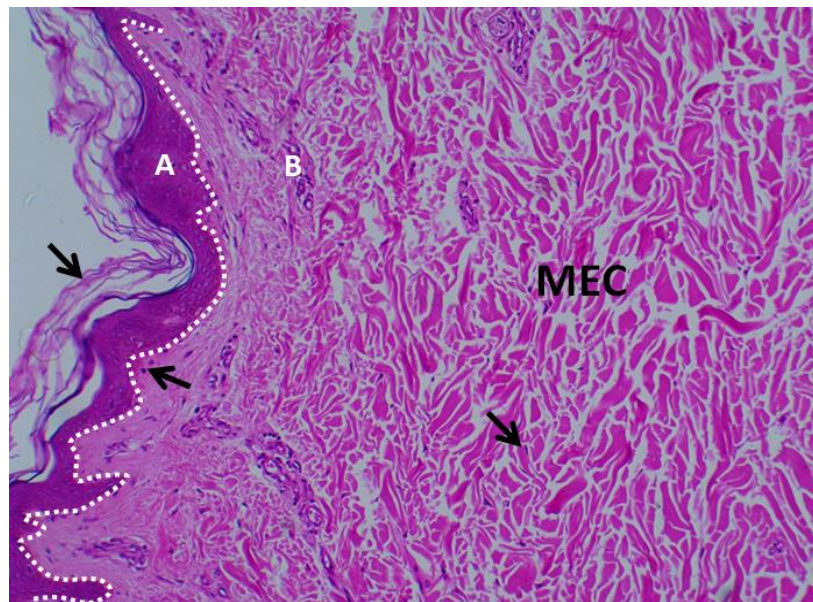
Algunos receptores de la superficie de las células, incluidas algunas integrinas, pueden ligar componentes de la matriz, adhiriendo indirectamente de esta forma a las células entre sí a través de su interacción con la matriz. Tres componentes abundantes de la matriz extracelular son los proteoglicanos, un tipo único de glucoproteína: los colágenos, una proteína que forma fibras; y las proteínas solubles

multiadhesivas de la matriz (en este caso el ejemplo es la fibrina)(12). El cuerpo humano, presenta un sistema fisiológico complejo, con subsistemas de control que al interactuar establecen la homeostasis corporal(13). En este caso el sistema de control es la MEC, que interacciona con todos los sistemas fisiológicos de forma continua y sin exclusión de procesos(14). No se puede dejar a un lado la responsabilidad de la MEC en

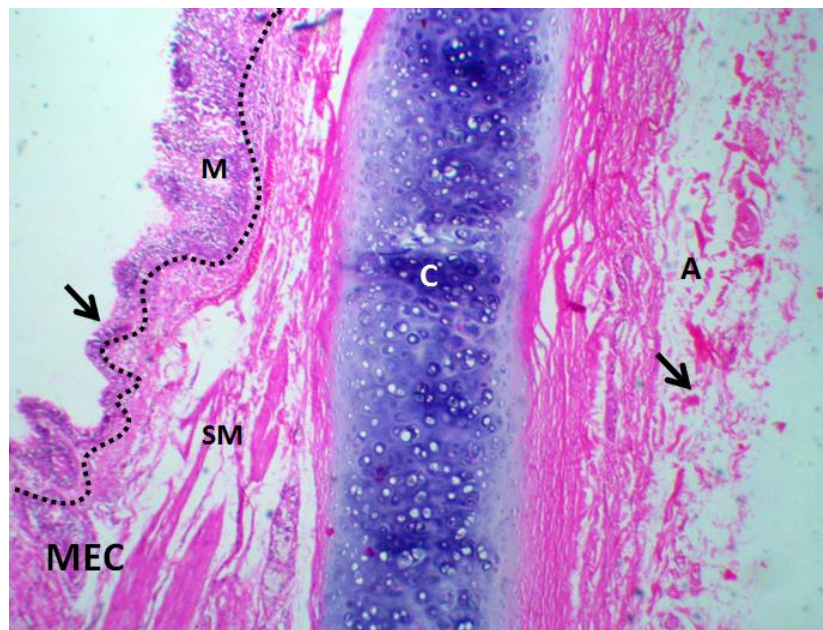
determinar la especificidad tisular y así mismo, se debe asociar de manera específica a todo tipo de enfermedades(9). Resaltando que la cantidad y composición de la matriz varía con los diferentes tejidos y su función (Ver Figuras No. 2 y 3). En el hueso, por ejemplo, la matriz es más abundante que las células que la rodean; en el cerebro la situación es diferente, las células son mucho más abundantes y la matriz es sólo un constituyente menor(1).

Los condrocitos son células especializadas que producen y mantienen la matriz extracelular: es por

ello que su importancia radica en la síntesis de MMPs; Ver Figura No.4. En el cartílago hialino los condrocitos se distribuyen solos o en cúmulos llamados grupos isógenos. Cuando los condrocitos están en grupos isógenos significa que son células que acaban de dividirse. Conforme sintetizan matriz, que los va rodeando, los condrocitos producto de la división celular se dispersan. También secretan metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz cartilaginosa para permitir que las células se expandan y se reubiquen dentro del grupo isógeno en crecimiento(15) (16).



**Figura No.2.** Fotografía digital de un corte de piel en 10x. **La epidermis (A)** es la capa más externa de la piel. Con un epitelio escamoso estratificado con queratina formado principalmente por células denominadas queratinocitos. Independientemente de su grosor se suele dividir en 4 estratos, que de dentro a fuera son: basal o germinativo, espinoso, granuloso y córneo. **La dermis (B)** se sitúa debajo de la lámina basal y está formada por tejido conectivo. (Continuación) Existen proyecciones de la dermis hacia la epidermis denominadas papilas dérmicas (flecha), conjuntamente se encuentran abundante cantidad de fibroblastos (flecha).



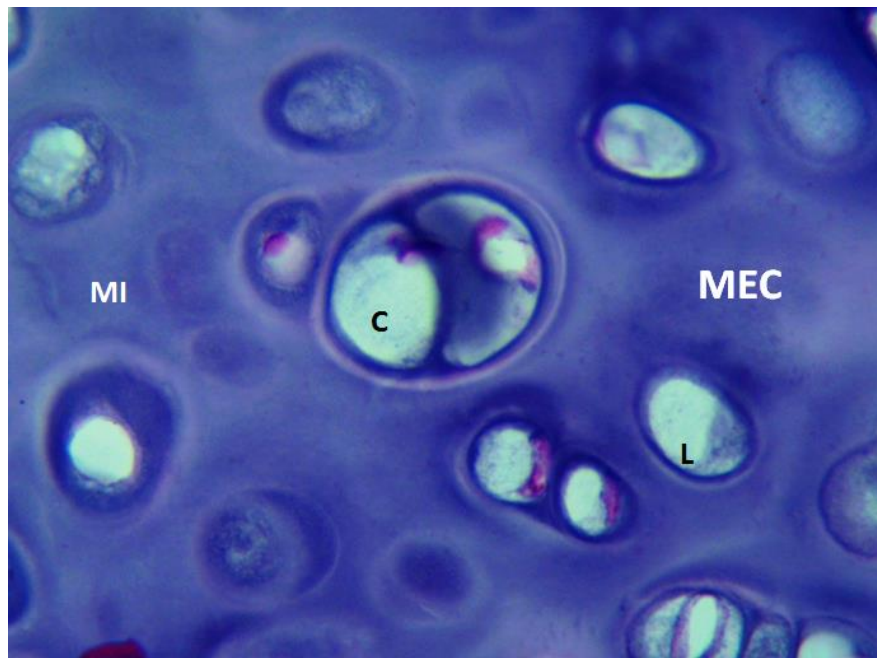
**Figura No.3.** Fotografía digital de un corte de tráquea en 4x. La mucosa está formada por un epitelio pseudoestratificado ciliado (flecha), que está formado por tres tipos principales de células: ciliadas, mucosas y basales. Bajo el epitelio se sitúa una lámina basal más gruesa que en otros tipos de epitelios. La lámina propia de la mucosa (línea punteada) está formada por tejido conectivo laxo, con una gran cantidad de células, se considera el límite entre la mucosa y la submucosa. La submucosa (SM), al contrario que en otros órganos, es conectivo laxo, con un aspecto similar al de la lámina propia de la mucosa; además se pueden encontrar los vasos sanguíneos y linfáticos principales, así como las porciones secretoras de algunas glándulas mucosas y mixtas. El cartílago (C) es de tipo hialino. La adventicia (A) es la capa más externa de la tráquea.

El citoplasma de los condrocitos varía de aspecto en relación con la actividad de la célula. Los condrocitos que están activos en la producción de matriz exhiben regiones de basofilia citoplasmática, que indican síntesis proteica, así como también regiones claras, que corresponden al aparato de Golgi grande; los condrocitos no sólo secretan el colágeno de la matriz extracelular sino también todos sus

glucosaminoglucanos y sus proteoglucanos(15).

Los volúmenes relativos de las células con respecto a la matriz varían enormemente entre los diferentes tejidos y órganos. Cierta tejido conectivo, por ejemplo, es principalmente matriz, mientras que muchos órganos están compuestos de células densamente empaquetadas con relativamente poca matriz (17)(12).





**Figura No. 4.** Fotografía digital de un corte de cartílago hialino en 40x. El cartílago hialino maduro muestra una matriz extracelular de color azulado y de aspecto homogéneo. En ella predomina el colágeno tipo II, aunque también existen otros tipos de colágeno, además de proteoglicanos. La matriz extracelular es secretada por los condrocitos (C), los cuales se encuentran en unas cavidades denominadas lagunas (L). La ausencia de condrocitos en algunas de las lagunas que se observan en esta imagen se debe a artefactos producidos durante el procesamiento histológico. Los condrocitos se suelen asociar por parejas o tetradas formando los llamados grupos isogénicos, los cuales están separados entre sí por la matriz interterritorial (MI).

Los cambios en los componentes de la matriz, los cuales son remodelados, degradados, resintetizados localmente en forma constante, pueden modular las interacciones de una molécula con el entorno. La matriz también sirve como depósito para muchas moléculas de señalización extracelulares que controlan el crecimiento y la diferenciación celular (12).

Además, la matriz provee un entramado sobre el cual las células pueden

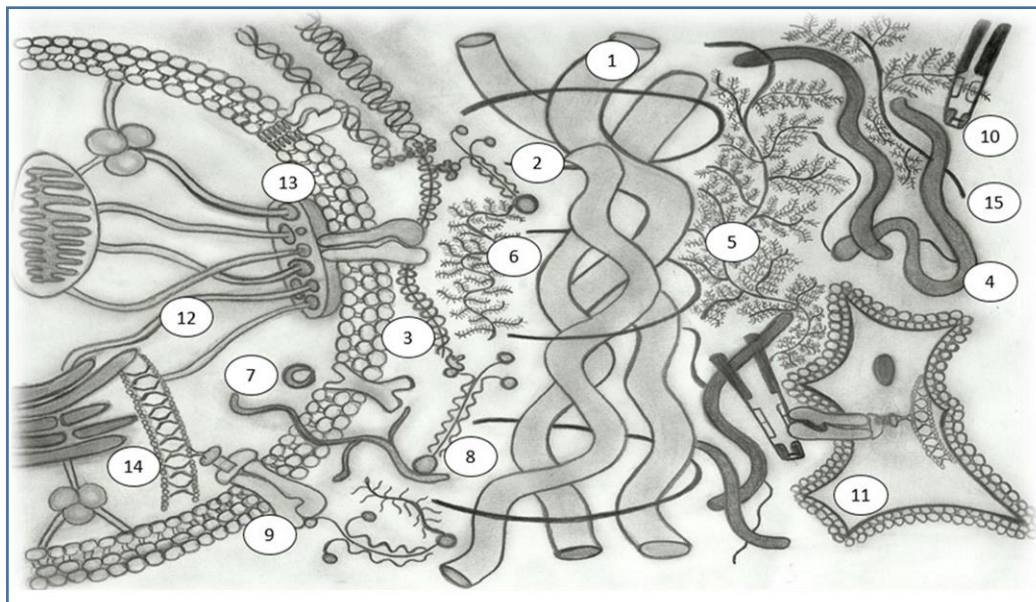
moverse, sobre todo en las etapas tempranas de la constitución de los tejidos. La morfogénesis, el estadio más tardío del desarrollo embrionario en el que los tejidos, órganos y partes del cuerpo se forman por movimientos y reordenamientos celulares depende críticamente de la adhesión célula - matriz como también la adhesión entre células (12).

**Las interacciones célula- matriz que regulan las respuestas de los tejidos en**

**la inflamación:** Durante la lesión, las células inflamatorias residentes interactúan con esta matriz y usan esta estructura para migrar a lo largo del gradiente de las quimiocinas. El colágeno, las fibras elásticas, las proteínas de la membrana basal, las glucoproteínas y los proteoglicanos se hallan entre macromoléculas estructurales de los mediadores de la matriz. Las proteínas de la matriz son macromoléculas que se enlazan a las células de la MEC o que interrumpen las interacciones entre la célula y MEC (5).

## ESQUEMA GENERAL Y PROTEÍNAS DE ADHESIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

La matriz extracelular está constituida por diversos componentes como (18): el colágeno, proteoglicanos como: decorina, versicano, perlecano, variedad de moléculas de glucoproteínas especializadas (19), fibronectina, laminina, integrinas, hemidesmosomas (20), elastina, entactina, fibrilinas, receptores de membrana, factores de crecimiento, colágeno tipos I, III, IV, VII (5), glucosaminoglucanos y metaloproteinasas(21). Ver Figura No.5.



**Figura No.5.** Esquema general de la matriz extracelular. **1.** Fibras reticulares (Colágeno tipo III), **2.** Asa de colágeno tipo VII, **3.** Colágeno tipo IV. **4.** Colágeno tipo Fibrilar, **5.** Proteoglicano, **6.** Glicosaminoglucano, **7.** Sindecán (Proteoglicano), **8.** Laminina con entactina, **9.** Integrina, **10.** Fibronectina, **11.** Fibroblasto, **12.** Filamento Intermedio, **13.** Hemidesmosoma con integrina  $\alpha 6\beta 4$ , **14.** Filamentos de Actina, **15.** Elastina

En la MEC se distinguen dos principales clases de macromoléculas extracelulares. **Ver Figura No. 6.** La primera se compone de cadenas de polisacáridos de la clase glucosaminoglucanos (GAG), los cuales suelen encontrarse ligados a proteínas como proteoglucanos (1). El segundo tipo está constituido por

proteínas fibrosas (colágeno y elastina), y las proteínas adhesivas fibrosas (fibronectina y laminina) que se encuentran en la membrana basal. Los miembros de estas dos clases de macromoléculas extracelulares acuden en una variedad de formas y tamaños (1)(2).

COMPOSICIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR		
<b>PROTEÍNAS ESTRUCTURALES</b>  Elastina Entactina Colágeno tipo I, III, IV y VII. Fibrilinas	<b>PROTEOGLUCANOS</b> Decorina Versicano Perlecano	<b>PROTEÍNAS ESPECIALIZADAS</b> Integrinas Hemidesmosoma: Micro-filamentos intermedios Receptores de Membrana Factores de crecimiento Enzima de metaloproteinasas Fibronectina
	<b>Glucosaminoglucanos</b> Ácido hialurónico Condroitín sulfato	

*Figura No.6. Componentes de la matriz extracelular.*

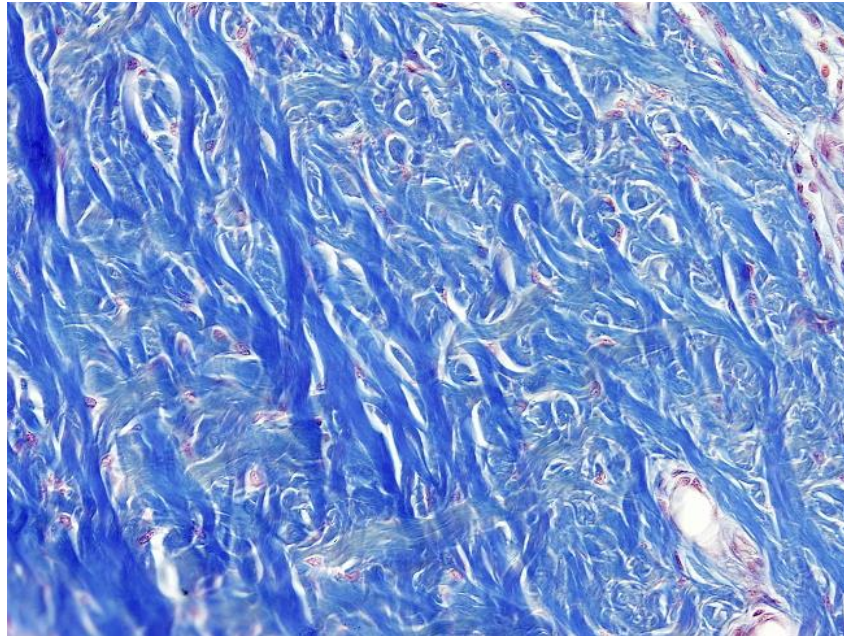
Los proteoglucanos y las moléculas GAG en el tejido conectivo forman una sustancia altamente hidratada, denominada gel tisular, en el cual están sumergidas las proteínas fibrosas; con función de resistir fuerzas de compresión, las fibras de colágeno fortalecen y ayudan a organizar a la matriz (1). Ver figura No.7.

Las uniones adhesivas célula a célula están mediadas por: selectinas, integrinas (superfamilia de las inmunoglobulinas), conexinas y cadherinas que pueden cumplir la función de estabilizar uniones célula a célula (22). Se considera que las proteínas de adhesión de la matriz son los principales sitios de unión para el grupo de las integrinas, estas

constituyen los principales receptores de la superficie celular uniéndolas a su entorno con la matriz (2).

Las integrinas, son un grupo de proteínas integrales de tipo heterodiméricas; constituidas por dos subunidades denominadas  $\alpha$  y  $\beta$ ; las integrinas de tipo  $\alpha$  tienen 18 subunidades, y son las encargadas de fijar cationes divalentes (4); cabe señalar que cada subunidad presenta tres dominios: uno extracelular largo, uno transmembranoso y uno intracitoplasmático corto, que interactúa con los componentes del citoesqueleto, tales como la talina, vinculina,  $\alpha$  actina, fibrilina, y sirve de mensajero al dar señales de transducción (23).





**Figura No. 7.** *Fibras de colágeno de la dermis; Tinción: tricrómico de Masson. Derechos Reservados de: Atlas de Histología Vegetal y Animal del Depto. de Biología, Universidad de Vigo (España).*

Conviene distinguir a las integrinas de tipo  $\beta$ , puesto que tienen 8 subunidades (4); además las integrinas  $\beta 1$  tienen receptores para varios componentes matriciales que incluyen fibronectina, colágeno II y VI interactuando en la adhesión de la células con la matriz. Conjuntamente, pueden estimular la secreción de colagenasa y consecuentemente contribuir para reconstrucción de la matriz (23). Es posible encontrar 24 integrinas distintas cuya función es ser receptor de adhesión entre célula y matriz (24).

Muchas integrinas se unen con sus dominios a la superficie de proteínas de la matriz extracelular (2), como por

ejemplo el colágeno, la fibronectina y la laminina. En el lado citosólico las integrinas se unen mediante una proteína adaptadora, como la vinculina y talina, a componentes del citoesqueleto, como por ejemplo actina y  $\alpha$ -actinina. Sin olvidar que los "puntos nodales" a los cuales la integrina une la matriz extracelular con el citoesqueleto, se describen como puntos de adhesión focales (4) (1).

La matriz extracelular a través de los puntos de adhesión focal, regula la forma y comportamiento de las células: la polarización, el crecimiento, el desarrollo y el movimiento de las células que reflejan a menudo reacciones

de su entorno celular. De modo similar a la unión de los factores de crecimiento, la interacción de la célula con los componentes de la matriz extracelular también puede variar en gran medida su comportamiento (4).

Las cadherinas, selectinas e integrinas dependen de los iones extracelulares como son: el calcio que actúa en la súperfamilia de proteínas inmunoglobulinas y el magnesio como es en el caso de las integrinas (1).

Las comunicaciones intercelulares son eventos biológicos esenciales en los organismos multicelulares, asociados con el control del crecimiento y la diferenciación celular, la apoptosis, las respuestas adaptativas de células diferenciadas y la sincronización de funciones celulares, todo esto va integrado a la matriz extracelular; las uniones intercelulares, conocidas como uniones gap, estructuralmente constituidas por conexinas, tienen una participación activa en estos procesos (25). Estas estructuras de comunicación intercelular llamadas uniones de los NEXOS (GAP) son activadas por algunas proteínas como la conexina-43 (24). La familia de las Conexinas (Cx), que entra a formar parte de los conexones, puede cruzar el espacio extracelular entre células contiguas y hace parte del desarrollo de enfermedades cardiovasculares, al igual que las adhesinas; (24) a continuación se darán ejemplos de las enfermedades cardiovasculares que son dadas por las uniones celulares y la interacción de célula- matriz, tales como: insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, hipertensión arterial.(25)(26)

A nivel cardiovascular, la comunicación célula a célula es indispensable, en condiciones normales, para la embriogénesis cardíaca, la transmisión del impulso eléctrico, la sincronización de la actividad contráctil cardíaca, la transmisión de señales reflejas vasculares, entre otras funciones biológicas; en cuanto a las condiciones patológicas, a causa de mutaciones genéticas heredadas o adquiridas, participan en el desarrollo de cardiopatías congénitas, arritmogénesis y remodelación eléctrica cardíaca, aterosclerosis e isquemia miocárdica, hipertensión arterial y remodelación miocárdica, en donde la MEC está completamente comprometida (25).

La investigación en el campo de la genética y biología molecular seguramente encontrará recursos para la prevención y el tratamiento de las distintas cardiopatías en las que la comunicación intercelular tiene un papel fisiopatológico (1).

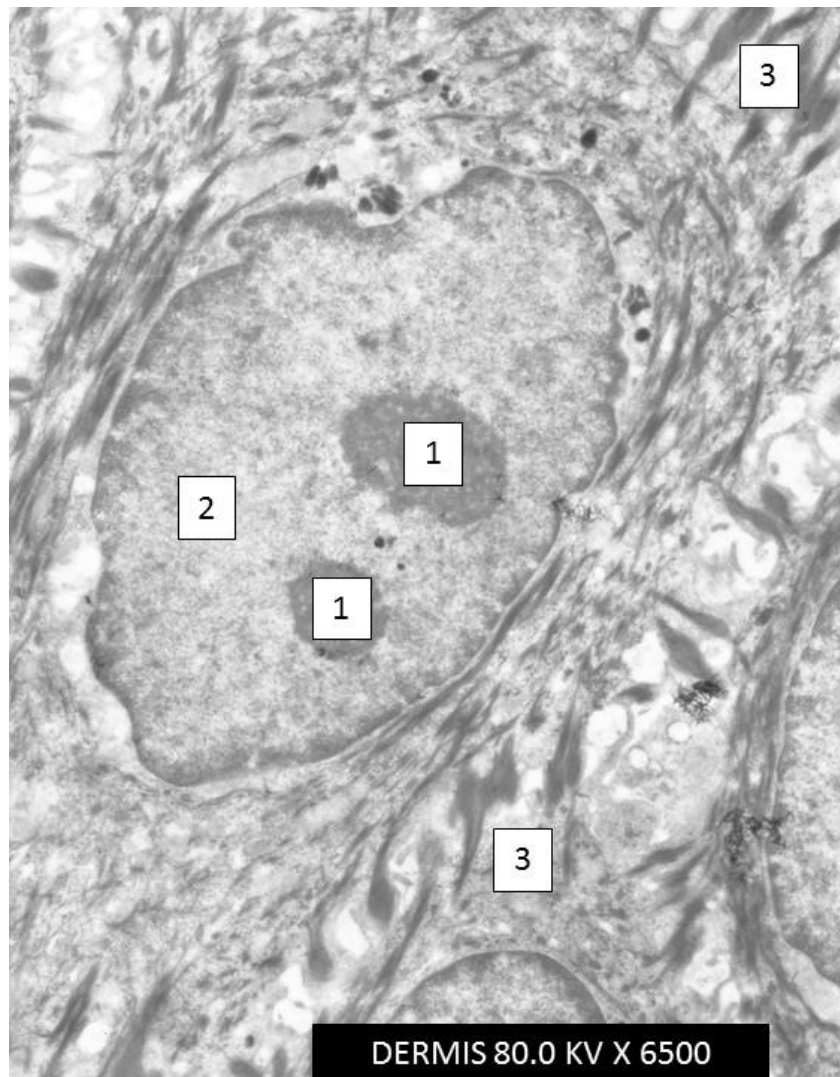
Se considera que las moléculas de adhesión celular son receptores de membrana que entran a participar en múltiples funciones del tráfico celular, interacciones célula a célula, célula a matriz extracelular (24).

### **FIBRAS ESTRUCTURALES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR**

En el espacio extracelular se encuentran tres tipos de fibras: colágeno, elastina y fibras reticulares (1). El colágeno es la proteína más frecuente en el cuerpo (6). **Ver figura No. 8.** Es una fibra resistente, inerte, de color blanco que sirve como armazón estructural de la piel, ligamentos, tendones y muchas otras estructuras (1). En este momento

se conocen 27 tipos distintos de colágenos codificados en 41 genes dispersos por al menos 14 cromosomas;

cada colágeno está constituido por tres cadenas que forman un trímero en forma de triple hélice (18).



**Figura No. 8.** Imagen de microscopía electrónica del fibroblasto en (Dermis): 1- Nucléolo; 2- Núcleo; 3- Matriz Extracelular (Colágeno tipo I). **Derechos Reservados de:** Depto. de Biología, Universidad del Cauca.

El polipéptido se caracteriza por una secuencia repetida en la cual la glicina se encuentra en la tercera posición (Gly-X-Y, siendo X y Y cualquier otro aminoácido sal, cisteína o triptófano), y

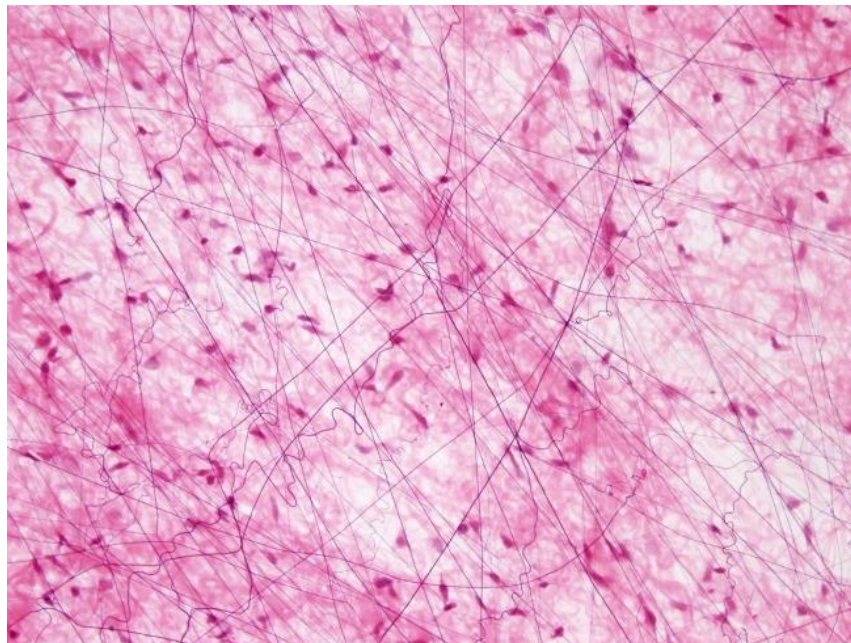
contiene los aminoácidos especializados 4- hidroxiprolina e hidroxilisina; los residuos prolil en la posición Y se hidroxilan de forma característica para generar hidroxiprolina, que sirve para

estabilizar la triple hélice (18). Los colágenos han sido clasificados teniendo en cuenta la forma en que se agregan: colágenos fibrilares I, II, III, V y XI y colágenos no fibrilares VI, VII, VIII, X (6).

Los no fibrilares a su vez se clasifican teniendo en cuenta la constitución y presentación de las fibrillas (6): los colágenos que forman membrana son de tipos IV, VI y VIII; los colágenos con interrupción de la triple hélice son de tipos IX, XII, XIV; los que forman microfibrillas en cuenta de rosario, tipo VI; y el que forma fibras de anclaje, tipo VII.

Los defectos genéticos en la producción del colágeno provocan muchos síndromes hereditarios, incluidas diversas variantes del síndrome de Ehlers- Danlos y osteogenia imperfecta (18).

La elastina actúa como una liga; se estira y después vuelve a su forma original. Las fibras de elastina abundan en estructuras que están sujetas a estiramiento frecuente, como la aorta y algunos ligamentos (23). Ver figura No. 9. Las fibras reticulares son fibras extremadamente delgadas que crean una red flexible en los órganos sujetos a cambios en la forma o el volumen, como el bazo, hígado, útero o la capa muscular intestinal (1).



**Figura No.9.** Fibras de elastina del tejido conectivo: **Tejidos internos:** conectivo laxo; **Especie:** ratón (*Mus musculus*; mamíferos); **Técnica:** Cortes de 8 micras de parafina. **Derechos Reservados de:** Atlas de Histología Vegetal y Animal del Depto. de Biología, Universidad de Vigo (España).

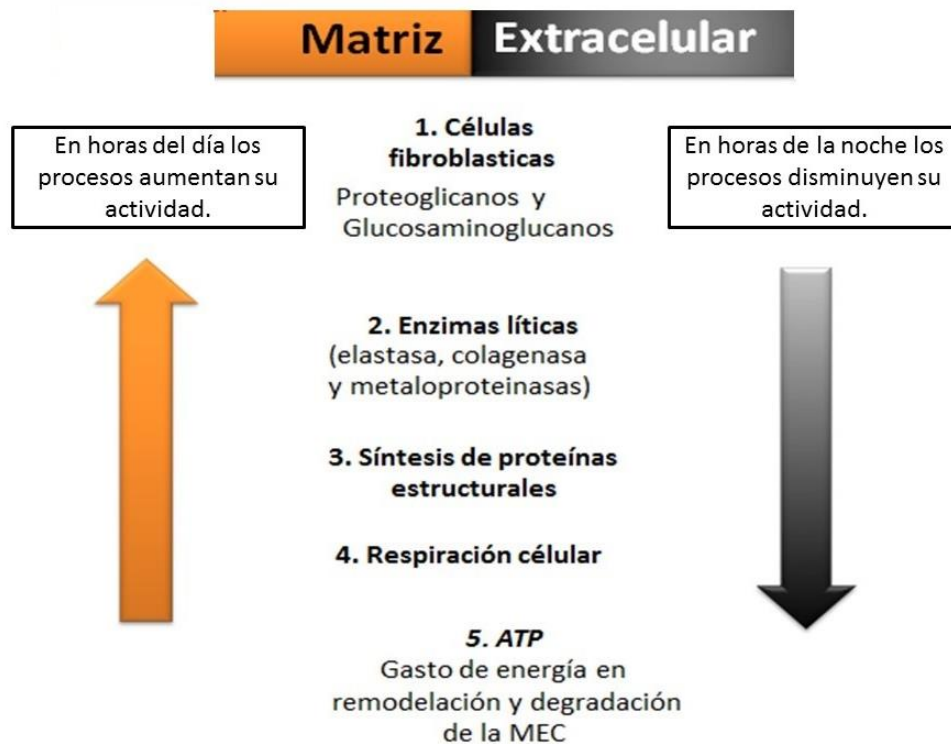


Los fibroblastos sintetizan proteoglicanos y glucosaminoglucanos que son los principales generadores de MEC (27). Su función se ve comprometida cuando se es portador de mutaciones congénitas y anormalidades cromosómicas como: poliposis juvenil, mutaciones adquiridas y carcinogénesis (9)(28).

### **VARIABLES BIOLÓGICAS VINCULADAS A LAS FUNCIONES DE LA MATRIZ:**

La funcionalidad de la matriz depende de ciertas variables como: el potencial eléctrico normal de la MEC, que en

homeostasis es de -240mV, el ritmo circadiano que compromete sustancias y sistemas en la regulación de la MEC (cortisol, hormona tiroidea, sistema inmunológico y el sistema nervioso vegetativo) e intervienen con cambios en el biorritmo, haciéndolo dinámico durante el día, ya que en la noche éste se encuentra en fase de reposo, y finalmente, el pH del ecosistema celular; sin embargo, cuando en el medio celular se presenta acidez, lo cual es muy común en los tejidos que cursan con procesos inflamatorios que incrementan el voltaje, se conduce a que la función de filtro de la MEC sea poco eficaz (8). Ver Figura No.10 y 11.



*Figura No.10. Ritmo circadiano. Variable que puede cambiar funciones de la matriz.*





Figura No.11. Interacción Fisiológica Célula – Matriz.

### LA MATRIZ EXTRACELULAR Y LAS METALOPROTEINASAS:

Está demostrado que las Metaloproteasas de matriz (MMPs) tienen una participación compleja en la progresión de cáncer (29), además la degradación de la matriz extracelular permiten la migración de las células endoteliales, con la posterior liberación de factores angiogénicos que resultan en la infiltración de nuevos vasos sanguíneos (30). Ver Figura No.12.

Actualmente se conocen seis subfamilias de MMPs: las *colagenasas*, que degradan el colágeno del tejido conectivo; las *gelatinasas*, que actúan sobre los colágenos tipo IV, V, VII y X; la elastina y los colágenos

desnaturalizados, las estromelisin, la *matrilisina*, que degradan el núcleo de proteoglicanos de las proteínas; la laminina, la fibronectina, la elastina y la gelatina; las *MMPs de membrana*, que degradan la fibronectina, la laminina y otras MMPs; y finalmente, la *metaloelastasa macrofágica*, que actúa sobre la elastina insoluble, el colágeno IV, la fibronectina, la laminina y los proteoglicanos (31). Hasta el momento se han identificado 28 miembros de la familia de las MMPs (29).

Estas enzimas se caracterizan porque poseen mayor actividad a un pH neutro, son secretadas en formas de zimógenos y pueden ser inhibidas por inhibidores tisulares (TIMPs) y proteínas plasmáticas (32).

<b>MEC Y METASTASIS CANCEROSA</b>	
<b>DEGRADACIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR PARA DESARROLLO DE LA METASTASIS</b>	
<b>PROTEASAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estromelisin-1 y -3</li> <li>• Colagenasas tipo 1</li> <li>• Colagenasas tipo 3</li> <li>• MT1-MMP</li> <li>• Gelatinasas tipo A</li> <li>• Gelatinasas tipo B</li> <li>• MMP-2</li> <li>• MMP-13</li> </ul>
<b>OTROS COOPERADORES PARA LAS MMP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activadoras del plasminógeno</li> <li>• Catepsinas</li> <li>• Heparanasas</li> </ul>
<b>VIAS METASTASICAS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vía directa por las cavidades o superficies corporales</li> <li>• Extensión linfática</li> <li>• Extensión hematógica</li> </ul>	

**Figura No.12.** Enzimas que participan en los procesos de degradación de la matriz extracelular.

Las investigaciones recientes evidencian que las metaloproteinasas pueden ser de 24 a 25 clases (30% a 50% homologas) que intervienen en aspectos patofisiológicos y clínicos que incluyen enfermedades autoinmunes como el Síndrome de Sjögren, neoplasias, inmunidad, fenómenos inflamatorios (33) y enfermedades vasculares (reestenosis, post angioplastia) (34), fallo cardiaco y glomerulosclerosis (32). Estas enfermedades dependen de cambios en la MEC (35).

Para llegar a que una célula sea completamente cancerígena o anormal

tiene que sufrir cambios físico - químicos que se dan en el ciclo celular (36); que la condicionen para sobrevivir y tener un a) metabolismo perturbado con respecto a lo normal (5), en donde b) acumulaciones de mutaciones, c) mayor función de los oncogenes, d) pérdida de los genes supresores tumorales, e) alteraciones de la MEC, f) mutaciones somáticas, g) crecimiento celular anormal permiten tener células anormales que cambian su ecosistema, para promover procesos patológicos (cancerígenos y de metástasis) (37) (38). Ver Figura No.13.

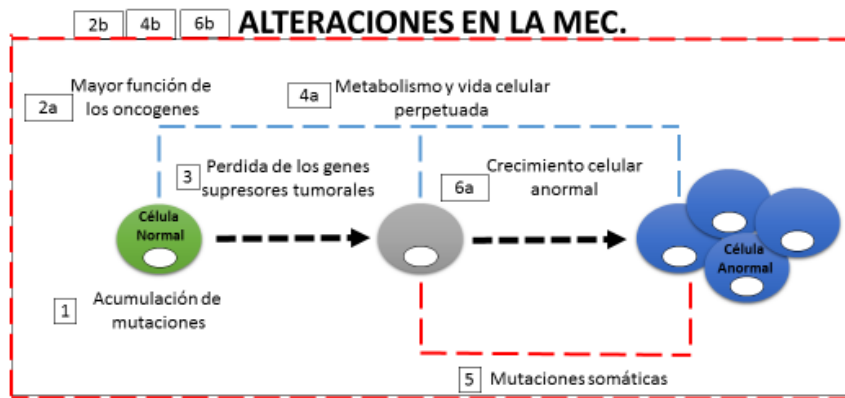


Figura No.13. Esquema; cambios celulares que promueven la creación del cáncer.

En el cáncer, la matriz es la fuente de procesos y estímulos positivos que permitirán a la célula evadir adhesiones y generar metástasis. Ver Figura No.14. La célula cancerosa no se puede definir solamente desde el punto de vista de la proliferación celular (39), hay que resaltar la existencia de otras variables que permiten la expresión del tejido canceroso como metaloproteinasas (MMP) de tipo gelatinasas A y B,

estromelisin-1 y 3 y colagenasas-1 y 3 que parecen tener mayor actividad en la progresión tumoral. No obstante las MT1-MMP, MMP-2, MMP13 y MMP- 8 son las metaloproteinasas más influyentes, al permitir la metástasis (40), degradando la matriz extracelular (41)(34); sin dejar de un lado las características del micro ambiente tumoral propio de cada individuo (9) (42). Ver Figura No.15.

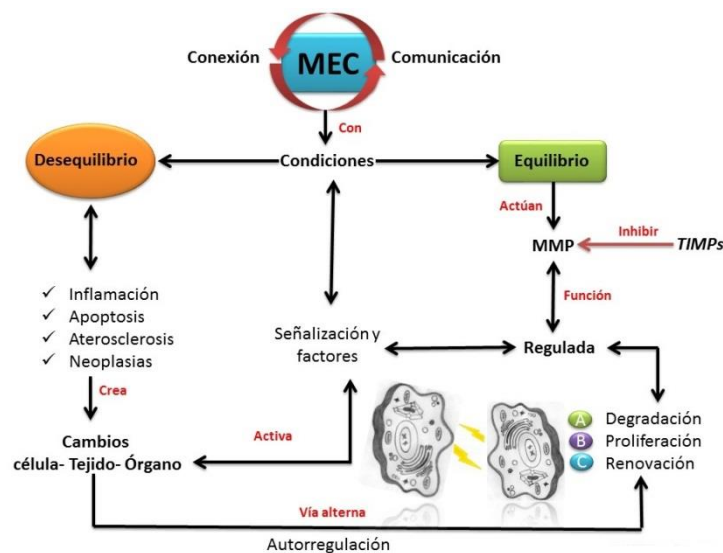
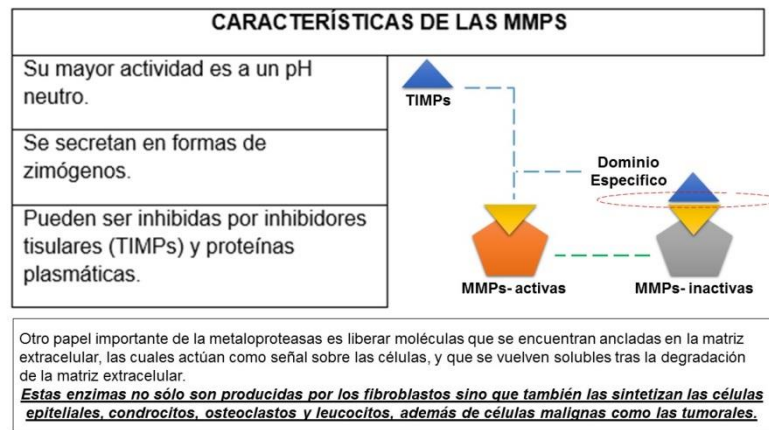


Figura No. 14. Interacciones de la matriz extracelular en condiciones de equilibrio y desequilibrio.

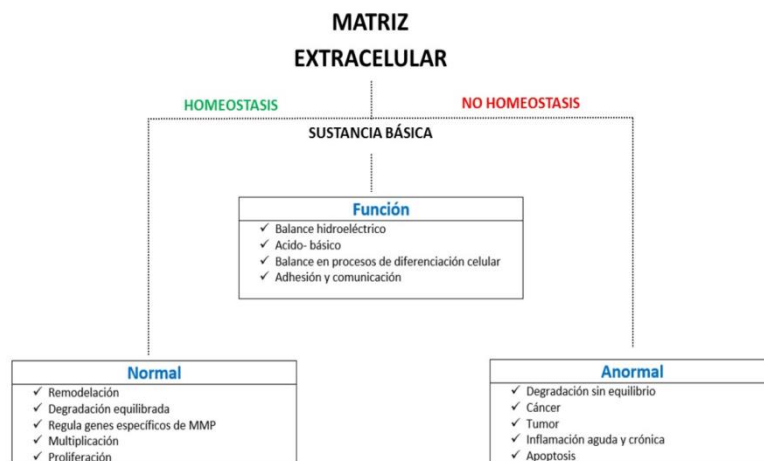


**Figura No.15.** Características de las metaloproteinasas.

La membrana basal es el primer obstáculo que las células neoplásicas deben atravesar; los componentes principales de la membrana basal son el colágeno tipo IV, laminina y en menor proporción otras moléculas como perlecan, nidogen, entactin, colágeno tipo VII y otras. Por lo general la membrana basal pierde sus propiedades funcionales en muchos carcinomas invasores.(43)

El equilibrio de la matriz extracelular depende de síntesis, formación,

desgaste y remodelación (44) (45). Además de las metaloproteinasas que junto con los inhibidores endógenos de estas metaloproteinasas llamados TIMPs generan un balance para la homeostasis. La biosíntesis de las TIMPs se produce en los fibroblastos y en la placenta (6). Este fenómeno es dependiente de moléculas como factores de crecimiento, factores reguladores de catabolismo y regeneración (9) (46). Ver Figura No.16.



**Figura No.16.** Función y equilibrio dinámico de la matriz extracelular.

## **CÉLULA-MATRIZ EN PROCESOS DE ANGIOGENESIS**

La composición de la matriz extracelular es uno de los factores que condicionan la angiogénesis al modificar sus propiedades físicas. La formación de una red de fuerzas en la matriz requiere que las células endoteliales sintetizen colágeno tipo I, la propia secreción de proteasas por las células endoteliales también modifica la angiogénesis. Así la proteólisis facilita la angiogénesis porque permite la migración de células endoteliales, VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y bFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico) (FGF-2) favorecen la degradación de la MEC, por que estimulan la síntesis endotelial de plasminógeno, colágenas y otras proteasas (47).

Es obvio que durante la angiogénesis se debe mantener un equilibrio entre la degradación y la síntesis de la MEC. Este balance se puede obtener, en parte, por los efectos opuestos de los factores angiogénicos. Por lo tanto que VEGF y bFGF potencian la degradación de la MEC, TGF-  $\beta$  inhibe la proteólisis e inhibe la síntesis endotelial de activador del plasminógeno (47). Es de anotar que una condición necesaria para el crecimiento de los cánceres y la producción de metástasis es el fenómeno de angiogénesis cuyo objetivo final es el desarrollo de nuevos vasos que nutren el tejido tumoral (48) (49).

La formación de la matriz organizada, es controlada genéticamente ya sea por células endoteliales o por otras células

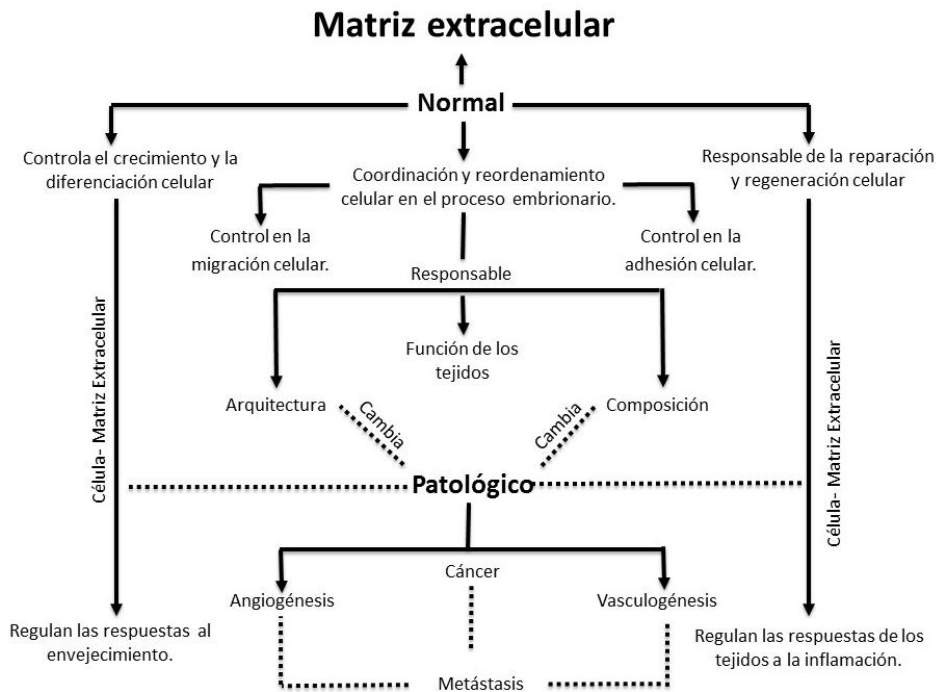
existentes en la matriz extracelular; los principales genes implicados en la angiogénesis pueden ser regulados por señales moleculares solubles, como los factores de crecimiento y/o por señales procedentes de la disposición específica de la estructura del citoesqueleto que a su vez, dependen del equilibrio existente entre la tensión celular y la resistencia de la MEC (47).

La metástasis tumoral es el proceso de diseminación de células malignas desde el lugar de origen hasta un tejido que se encuentra distante; los pasos necesarios para que ocurra la metástasis requieren la dirección de alteraciones genéticas o epigenéticas. Los pasos en la metástasis son : invasión local de la MEC (50), intravasación hacia la luz de los vasos sanguíneos, supervivencia en el tejido sanguíneo, llegada de células cancerosas a un órgano distante (35), extravasación hacia el parénquima del tejido y supervivencia en este microambiente, reinicio de proliferación de células cancerosas (51) (52). Ver Figura No.17. Al conocer la biología y la fisiología de la MEC es posible encontrar un enfoque nuevo para avanzar en el tratamiento del cáncer, que no repercuta con mayores efectos secundarios adversos en el organismo. El descubrimiento de que el fenotipo maligno es reversible a través de la corrección de las claves, que facilita el microambiente tumoral, abre una nueva vía de conocimiento y experimentación hacia un nuevo nivel comparado con los tratamientos citoreductores clásicos. Ciertamente, la inducción de cambios en la MEC, “in vivo” o “in vitro”, es suficiente para inducir el fenotipo tumoral y existen



evidencias experimentales que describen que el efecto hormonal cancerígeno sobre un epitelio ocurre a

través de la alteración de la interacción estromal-epitelial (9).



*Figura No.17. Comparación de los procesos fisiológicos y patológicos en la matriz extracelular*

Sin embargo, lo más extraordinario es que la condición opuesta también es verdad: ciertos tumores pueden regresar restaurando una MEC que permita una correcta interacción entre el epitelio y el estroma, es decir, el descubrimiento que muchos comportamientos celulares son controlados por interacciones puramente físicas permiten el inicio de una nueva era que nos lleve a integrar los conocimientos actuales sobre la MEC y su función (9).

## CONCLUSIONES

- La relación entre la matriz extracelular y la apoptosis, constituye un importante proceso para el mantenimiento del equilibrio a nivel celular e intercelular.
- Los nuevos estudios de la matriz extracelular han permitido entender la biología de la metástasis en los diversos tipos de neoplasias, lo cual ha permitido en la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos.
- La MEC constituye el sistema de “seguridad” para el

mantenimiento de la homeostasis  
y de esta manera se asegura un

estado de bienestar biológico  
corporal.

### **PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN**

Realizar futuras investigaciones sobre regeneración de tejidos que demuestren el impacto de la MEC en el mantenimiento y formación de nuevos tejidos orgánicos.

### **AGRADECIMENTOS**

Los autores expresan su agradecimiento a Elena Rodríguez, bibliotecóloga de la biblioteca de la facultad de ciencias de la salud, también a María Cristina Ocampo Martínez, por permitirnos ciertas traducciones de artículos referenciados, y a los departamentos de Morfología y Fisiología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, por permitir los espacios necesarios para la realización del presente trabajo.

Agradecemos al departamento de Patología del Hospital Universitario San José, en especial a Graciela Muñoz Ortega por su apoyo con respecto a la construcción de placas de histología humana.

Los autores expresan su agradecimiento al Departamento de Biología de la Universidad de Vigo (España), por permitirnos tener las fotos de microscopía electrónica, microscopía de barrido e histología para la realización del presente trabajo.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Carol Mattson Porth. SC-G. Porth: Fisiopatología. Novena ed. Wisconsin.: The Point.; 2014.
2. Cooper, G. Housman R. LA CELULA. Quinta. “Madrid”: MARBAN; 2010.
3. Jimenez., Luis Felipe. HM. Biología Celular y Molecular. Primera. Mexico: Pearson: Educación de Mexico.; 2003.
4. Werner Müller-Esterl. Bioquímica: Fundamentos para medicina y ciencias de la vida. Primera. Barcelona, España: Reverté; 2008.
5. Emanuel Rubin., Fred Gorstein., Raphael Rubin., Roland Schwarting. DS. Patología Estructural. Fundamentos Clínico patológicos en medicina. Cuarta Edi. Aravaca (Madrid): Elsevier Saunders; 2006.

6. Silvera, L., Barrios de Zurbarán C. La matriz extracelular : El ecosistema de la célula. Salud Uninorte Barranquilla. 2002;16:9-18.
7. Heine H. La matriz extracelular y su regulación. Med Biológica. 1993;1.
8. Naranjo, T., Noguera- Salva, A., Guerrero F. La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I). REV ESP PATOL 2009. 2009;42(parte I):249-61.
9. Tomas, A., Noguera- Salva, R., Fariñas-Guerrero F. La matriz extracelular : de la mecánica molecular al microambiente tumoral ( parte II ). Rev Esp Patol. 2010;43(1):24-32.
10. Arvelo F, Poupon M. Aspectos Moleculares y Celulares. Acta Científica Venez 52 304-312, 2001 Asp. 2001;304-12.
11. Nieto, Olga A., Jimenez, J., García, D., Giraldo, A., Landazuri P. Metaloproteinasas de la matriz extracelular y lipoproteínas de alta densidad en individuos jóvenes. Rev Investig - Univ del Quindío. 2012;23(2):8-16.
12. Harvey Lodish., Arnold Berk., Paul Matsudaira., Chris A. Kaiser., Monty Krieger., Matthew P. Scott., S. Lawrence Zipursky. JD. BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR. Quinta. Buenos Aires: MEDICA PANAMERICANA; 2006.
13. Mario A- Dvorkin., Daniel P- Cardinali. RH-I. Bases Fisiológicas de la práctica medica. Catorceava. Colombia, Bogota.: Panamericana; 2010.
14. Marta Lloret Saez Bravo., Domingo Navarro Bosch. PCLJ. Invasión y Metástasis. Biocáncer. 2004;1(1):1-8.
15. Ross, Michel, H., Pawlina W. Histología - Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. Sexta Edic. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.
16. Anthony S. Fauci., Eugene Braunwald., Dennis L. Kasper., Sthepen Hauser., Dan Longo., Jameson J. Larry. JL. Medicina Interna de Harrison. 17th ed. Impreso en China; 2008.
17. Diego Sbardella., Giovanni Francesco Fasciglione., Magda Gioia., Chiara Ciaccio., Grazia Raffaella Tundo., Stefano Marini. MC. Molecular Aspects of Medicine Human matrix metalloproteinases : An ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes. Mol Aspects Med. Elsevier Ltd; 2012;33(2):119-208.

18. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster JC. Patología Estructural y Funcional Robbins y Cotran. Octava. Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2010.
19. Scott F. Gilbert. Biología del Desarrollo. Séptima. Mexico: Panamericana; 2005.
20. José Schalper P., Kurt Schalper C., Camila Pierart Z. JPP. Análisis de la distribución de los componentes de membrana basal laminina , fibronectina y colágeno IV en vasos sanguíneos de patología mamaria benigna y maligna. Rev Chil Cirugía. 2003;55(3):249-54.
21. Eynard, Aldo R., Mirta A. Valentich. RAR. Histología y embriología del ser humano: bases celulares y moleculares. Cuarta. Buenos Aires: Panamericana; 2008.
22. Pereira, A., Veras, S., Silveira, E., RG Seabra, F., Perira-Pinto, L., Souza, L., Freitas R. El papel de las proteínas de la matriz extracelular y metaloproteinasas en los carcinomas de cabeza y cuello. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;71(1).
23. Luz Alba Silvera Arenas. CB de Z. La matriz extracelular : El ecosistema de la célula. Salud Uninorte Barranquilla. 2002;16:9-18.
24. Luisa Fernanda Zuñiga Cerón., Sofia Isabel Freyre Bernal., Carlos Alberto Navia. JSST. Adhesión celular : el ensamblaje de la vía al cáncer. Morfología. 2014;6(2):3-19.
25. Jaitovich, A., Jaim G. Moléculas de adhesión: su papel en la fisiopatología cardiovascular. Med (B Aires). 2004;64(5).
26. Cardiovascular YR. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA : MARCADORES DE INFLAMACIÓN. Rev Cuba Med. 2000;39(2):120-40.
27. Gomez, Marin, Jorge, Enrique., Gonzáles, Marín, Angel., Castaño, Osorio, Jhon, Carlos., Patarroyo, Gutiérrez, Manuel A. Biología Molecular: principios y aplicaciones. Primera. 2011.
28. Gregory A García., Sergio Hernandez., Omar R, Mejía., Segundo A. Baez. AGC. Biología y Patobiología humana del ácido hialurónico en la estabilización de la matriz extracelular y la inflamación. Rev Med. 2006;14(1):80-7.
29. Cr E, Respiratorias E, Cos I. Participación de las metaloproteasas de matriz en la progresión del cáncer. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2009;22(4):328-36.
30. Sáenz. MP. Bases moleculares de la enfermedad de von Hippel-Lindau. Univ Méd Bogotá. 2008;43(3):408-12.

31. Villalonga JM. El papel de la Metaloproteinasas de Matriz en la fase aguda del Ictus Isquémico. Universitat Autònoma de Barcelona; 2001.
32. Anaya- Cabrera, J., Ramos- Casals, M., García-Carrasco M. Síndrome de Sjögren. Corporación para Investig Biológicas. 2001;1:285.
33. Grenfel, G, A., Maldonado, N, L., Mendoza, Atencio, R., H, G J. La función plaquetaria más allá de la hemostasis: participación en las enfermedades respiratorias. REV INST NAL ENF RESP MEX. 2005;18(3):240-6.
34. Eruman, M., Litovsky S. Aspectos fisiopatológicos y moleculares en la remodelación de la matriz extracelular vascular. REV ARGENT CARDIOL. 2007;75:137-44.
35. Paloma-Ortega E. EExpresión génica diferencial de la vía WNT y de moléculas de adhesión y matriz extracelular en cáncer colorrectal esporádico con y sin inestabilidad en microsatélites. Revista General de Información y Documentación. Universitas Complutensis; 2010. p. 1-2.
36. Doucas H, Berry DP. Basic principles of the molecular biology of cancer I. Surg. 2006 Feb;24(2):43-7.
37. Paschos K a, Canovas D, Bird NC. The role of cell adhesion molecules in the progression of colorectal cancer and the development of liver metastasis. Cell Signal [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 May [cited 2013 Oct 19];21(5):665-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167485>
38. L. Schandl., M. P. A. Ebert. PM. Cadherins and catenins and oncogenesis. Dig liver Dis. 2000;32(3):184-7.
39. Mayoral-Chávez M. Perspectiva monográfica del cáncer pulmonar: un enfoque molecular y la metástasis al cerebro. Rev Inst Nal Enf Resp. 2004;17(4):283-92.
40. Julio César Sánchez Naranjo. DFLZ. Fisiopatología celular de la osteoartritis : el condrocito articular como protagonista. IATRE. 2011;24(2):167-78.
41. Gutiérrez GE, Trejo RR, Claros RM, Montoya JB, Ortega FV. La interacción de las células inmunológicas coriodeciduals con estreptococo del grupo B condiciona la degradación del tejido conectivo del corioamnios. Ginecol Obs Mex. 2005;73:198-204.



42. Sánchez-Socarrás V. Mecanismos reguladores de la muerte celular no necrótica. *Rev Cuba Invest Biomed.* 2001;20(4):266-74.
43. Antonio Santos García., M. Mar Abad Hernández ., Emilio Fonseca Sánchez., Roberto Julián Gonzalez., Purificación Galindo Villardón., Juan Jesús Cruz Hernández. ABS. Expresión de E-cadherina , laminina y colágeno IV en la evolución de displasia a carcinoma epidermoide oral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;11(1):100-5.
44. Souza, A., Trevilatto, P., Zaia, A., Line-Perez S. Análise bioquímica das metaloproteases da matriz extracelular durante atrofia experimental das glândulas salivares submandibulares em ratos. *Rev Odontol Univ São Paulo.* 1999;13(2).
45. Berlanga-acosta J, López-mola E, Garcia-siverio M, Guillen-nieto G, Lopez-saura P, Valdez-pérez C, et al. Detrimental impact of acute and chronic glucose burden in wound-healing cells: fibroblasts, myofibroblasts and vascular precursor cells. *Biotechnol Apl* 2012; 2012;29(4).
46. Coronato, S., Laguens, G., Di, Girolamo V. Rol de las metaloproteinasas y sus inhibidores en patología tumoral. *Med (Buenos Aires).* 2012;72:495-502.
47. Jaime Arias. Maria Angeles Aller. JIA. Fisiopatología Quirúrgica: Traumatismos, Infecciones y Tumores. Primera. Madrid, España: Tebár; 1999.
48. P. Khosravi Shahi, A. del Castillo Rueda. GPM. Angiogénesis neoplásica Neoplastic angiogenesis. *An Med Interna.* 2008;25(7).
49. Lorier G, Touriño C, Kalil RAK. Angiogénesis Coronaria como Respuesta Endógena de la Isquemia Miocárdica en el Adulto. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):140-8.
50. Romero, C I. Polifenoles del vino tinto inhiben la proliferación, e inducen apoptosis en células de cáncer de próstata LNCaP. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. 2002.
51. Cano-Ballesteros S. Metástasis : una perspectiva molecular. *Univ Málaga.* 2012;(1).
52. Chiang AC, Massagué J. Molecular Basis of Metastasis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2814-23.