

REVISIÓN DEL TEMA

La matriz extracelular: El ecosistema de la célula

Luz Alba Silvera Arenas¹, Carmen Barrios de Zurbarán²

Resumen

La matriz extracelular constituye un conjunto de macromoléculas, localizadas por fuera de las células, que en conjunto forman el ecosistema donde la célula realiza sus funciones vitales: multiplicación, preservación, procesos bioquímicos y fisiopatológicos indispensables para la supervivencia de los tejidos vitales de los organismos vivos de las diferentes especies. Estas moléculas son sintetizadas por las mismas células o provienen de la corriente sanguínea. Las macromoléculas comprometidas en su formación son: Sistema colágeno, sistema elástico, glicosaminoglicanos y glicoproteínas de adhesión.

Palabras clave : Matriz extracelular, colágeno, fibronectina, laminina, integrinas.

Abstract

The main extracellular constitutes a macromolecules group, located on the outside of the cells that on the whole will form the ecosystem where the cell will carry out its vital functions: multiplication, preservation, biochemical processes and indispensable physiopathologicals for the survival of the vital fabrics of the alive organisms and the survival of the different species. These molecules are synthesized in their formation: System collagen, elastic system, glycosaminoglycans and glycoproteins of adhesion.

Key words : Extracellular matrix, collagen, fibronectin, integrins, laminin.

Fecha de aceptación: Julio 2002

INTRODUCCIÓN

En estos momentos la ecología y la conservación del medio ambiente es un tema obligado para la preservación de la vida de todos los seres vivos, y entre ellos la especie humana. No se puede olvidar que la célula es la unidad primordial de la vida de los seres vivos y su entorno es la matriz extracelular.

La matriz extracelular está formada por un conjunto de macromoléculas, que se localizan entre las células de un determinado tejido o en el lado externo de la membrana plasmática de cualquier célula, considerada aisladamente. Estos componentes son en general producidos por las mismas células o los aporta la corriente sanguínea. En ambos casos forman el medio donde las células sobreviven, se multiplican y desempeñan sus funciones.

¹ MD. PhD. Docente Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Norte. lsilvera@guayacan.uninorte.edu.co

² MD. Docente Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Norte.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Las macromoléculas que constituyen la matriz extracelular son de cuatro grandes tipos: (1) sistema colágeno (2) sistema elástico (3) proteoglicanos (4) glicoproteínas multifuncionales (laminina, fibronectina, tenascina, trombospondina y otras). Cada una desempeña funciones de manera integrada con las demás; esto hace que la matriz sea calificada como un verdadero complejo funcional. Los colágenos y el sistema elástico constituyen la arquitectura de la matriz extracelular. Las glicoproteínas actúan como moléculas de adhesión del sustrato intercelular, importantes en las interacciones célula-célula y célula-matriz. Los glicosaminoglicanos y proteoglicanos tienen un papel fundamental en el equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico(1).

COLÁGENOS

Los colágenos forman una gran familia de proteínas que tienen por características agruparse formando una estructura supramolecular. De modo general, las moléculas resultan de la asociación de tres cadenas polipeptídicas en con una formación característica de triple hélice. Además de la triple hélice, los colágenos poseen dominios globulares, que le confieren flexibilidad y especificidad a las moléculas que los poseen(2).

Actualmente se conocen aproximadamente 27 tipos de colágenos con diferentes localizaciones y desempeñan diferentes funciones(4). 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.

Los no fibrilares a su vez se clasifican teniendo en cuenta la constitución y presentación de las fibrillas:

- a) Colágenos que forman membrana; son tipo IV, VI y VIII.
- b) Colágenos con interrupción de la triple hélice (grupo de FACITS = *Fibrila associated collagen whit interrupted triple hélice*); son tipo IX, XII, XIV.
- c) Colágenos que forman microfibrillas en cuenta de rosario; son tipo VI.
- d) Colágeno que forman fibras de anclaje; son tipo VII.

El colágeno tipo I es un heterotrímero formado por dos cadenas $\alpha 1$ (I) y una cadena $\alpha 2$ (I), con 300 nm de longitud. Se encuentra en la dermis, en el tendón, en la lámina propia de todas las mucosas y en la placenta se localiza a nivel del estroma veloso (5). Es la molécula más abundante, y la encontramos además en los procesos de inflamación crónica y fibrosis, sustituyendo los tejidos parenquimatosos, como fue observado en las velosidades coriales de la placenta de mujeres con Enfermedad Hipertensiva del Embarazo (EHEE). (Fig. 1).

El colágeno tipo II es un homotrímero formado por tres cadenas $\alpha 1$ (III) y se encuentra en tejidos que necesitan más elasticidad y menor rigidez, como los tejidos

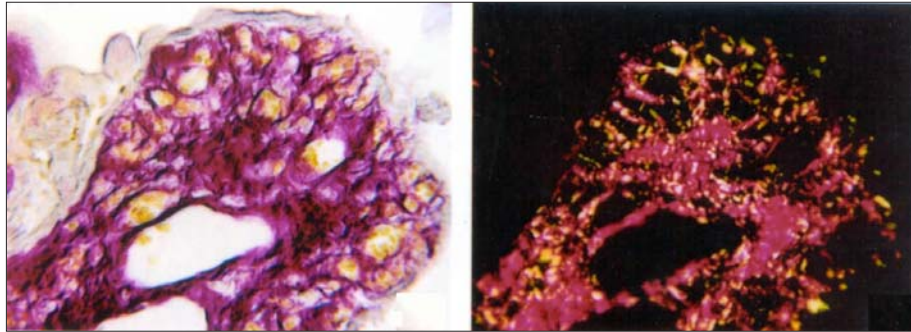


Figura 1

Vellosidad terminales en placenta normal muestra fibronectina

embrionarios y linfáticos. En la vellosidades coriales se localiza debajo del trofoblasto y en el estroma de la placenta (5).

El colágeno tipo III es un homotrímero formado por tres cadenas α -1 (III). Se encuentra en los tejidos que necesitan más elasticidad y menor resistencia como los tejidos embrionarios, linfáticos y formando parte del estroma vellositario normal.

El colágeno tipo V es un heterotrímero, presenta tres cadenas α -1 (V), α -2 (V), α -3 (V) y se localiza en la piel, el músculo liso y córnea.

El colágeno tipo XI es un heterotrímero formado por las cadenas α -1 (XI), α 2 (XI) y α -3 (XI) y se encuentra en el cartílago.

Dentro de los colágenos que forman membrana encontramos los tipos IV, VI y VIII.

El colágeno IV se caracteriza por formar una trama filamentosa en forma de una malla conocida como «tela de corral de gallina» y se localiza en las membranas basales. Está formado por dos tipos de cadenas, α -1 (IV) y α -2 (IV), que se asocian para formar una malla tridimensional. En procesos inflamatorios y en cáncer es destruida por la colagenasa producto de los leucocitos y células neoplásicas(4, 6, 7).

El colágeno VI es un heterotrímero formado por tres cadenas genéticamente distintas: α -1 (VI), α -2(VI) y α -3 (VI). Posee dos dominios globulares de igual diámetro, separados por un dominio helicoidal corto de 110 nm; tiene una secuencia de 335 a 336 residuos de aminoácidos, donde la cisteína forma puentes que estabilizan la molécula. En la posición II de las tres cadenas está presente la secuencia arginina-glicina-asparagina (RGD). Este colágeno desempeña una función importante en las interacciones entre los diferentes componentes matriciales y en los mecanismos de adhesión y tiene particular importancia en el reconocimiento de la integrina α 2 β 1 que regula la adhesión y diferenciación celular.

La agregación de las moléculas de colágeno tipo (VI) fue demostrada por microscopia electrónica, aplicando la técnica de rotación. Se observó cómo dos

moléculas se unen punta a punta y forman dímeros, luego dos dímeros forman tetrámeros, estas uniones están establecidas entre los dominios globulares. La triple hélice se debe a la presencia de puentes disulfuros y no al aminoácido lisina, como ocurre con otros tipos de colágeno. Las microfibrillas y los gránulos le dan una disposición semejante a la cuentas de un rosario(8). Encontramos colágeno VI en los tendones, piel, cartílago elástico, espacio perisinusoidal del hígado, donde es sintetizado por la células de Ito(9); por consiguiente, en la cirrosis hepática está aumentado(10). En las vellosidades coriales fue localizado en el estroma veloso y sirve de interacción con otros componentes matriciales.

Los colágenos tipo IX y XII han sido descritos a nivel del tejido cartilaginoso interactuando con el colágeno II.

El colágeno tipo XIV es un homotrímero con características de FACIT que interactúa con el colágeno I. Se localiza en la piel y tendones. Estudios recientes demostraron la interacción del colágeno XIV con algunos glicosaminoglicanos y proteoglicanos, como el heparan-sulfato y la ondulina, mediando la interacción del trofoblasto con la matriz extracelular.

SISTEMA ELÁSTICO

El sistema elástico está formado por la elastina, que es un polímero insoluble, constituido por moléculas solubles de tropoelastina, y por una glicoproteína denominada fibrilina. La tropoelastina está formada por cadenas de polipéptidos con 800 residuos de aminoácidos no usuales, derivados de la lisina y denominados desmosina e isodesmosina.

Durante el proceso de desarrollo de una fibra elástica, el componente fibrilar es el primero en formarse, seguido de depósitos de elastina, probablemente debido a una interacción iónica entre la elastina y la superficie microfibrilar, como consecuencia de sus cargas opuestas(11). La cadena de tropoelastina es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso, donde inicialmente se produce la formación de una secuencia líder con 20 residuos, que es incidida antes de su liberación. De esta secuencia parece formarse dos tipos de tropoelastina, que varían de acuerdo con la maduración del tejido y del animal(11). Son denominadas tropoelastina A, que posee un peso molecular de aproximadamente 70.000 Kd, y tropoelastina B, la cual tiene un peso estimado de 73.000 Kd.

Las microfibrillas se encuentran constituidas por fibrilina. La fibrilina es una glicoproteína formada por un monómero con peso molecular de 350Kd; es rica en cisteína y presenta en su estructura una secuencia semejante al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otra parecida al factor de crecimiento y transformación del fibroblasto (FGβ1)(12). Presenta también una secuencia RGD, que parece tener importancia en la adhesión con otras proteínas de matriz, cuya función todavía no ha sido estudiada. La fibrilina desempeña una función importante en el alineamiento de las moléculas de tropoelastina, de tal forma que permite la formación de las uniones cruzadas. De hecho, durante la elastogénesis, las microfibrillas surgen sólo en la forma de agregados que gradativamente toman la forma y dirección de la futura fibra

elástica, y con la maduración de la fibra comienza a formarse la elastina insoluble entre cada eje de material microfibrilar(11).

En las vellosidades coriales, las fibras elásticas se localizan en el estroma veloso y en torno de las células mioepiteliales perivasculares, las cuales regulan el tono y la elasticidad de los vasos coriales, lo cual facilita el flujo sanguíneo entre la madre y el feto(13). Además interactúan con otros componentes de la matriz.

En la piel, el sistema elástico es fundamental para mantener su elasticidad. La elastina es sensible a la luz ultravioleta y a la exposición al sol, lo cual acelera el proceso de envejecimiento. Con la destrucción de la capa de ozono la piel queda más expuesta a la acción de la luz ultravioleta; motivo de preocupación de la comunidad científica.

GLICOSAMINOGLICANOS PROTEOGLICANOS

Los proteoglicanos son complejos de macromoléculas formados por la asociación covalente entre cadenas polipeptídicas y glicosaminoglicanos. Estas últimas se forman de polímeros de unidades de disacáridos repetidas (hexosamina más ácido hexaúronico y en gran parte presentan diferentes niveles de sulfatación, como el condroitin-sulfato, dermatan-sulfato, queratan-sulfato y heparan-sulfato.

El núcleo proteico de los diferentes proteoglicanos varía de peso molecular, de 19 a 500 Kd. El número de cadenas de glicosaminoglicanos varía de 1 a 100; la estructura primaria está formada por un proteoglicano pequeño: serina-glicina, que presenta un núcleo proteico y 14 cadenas de glicosaminoglicanos.

El ácido hialurónico es el único glucosaminoglicano que no se une a la cadena peptídica; tiene un papel muy importante en la migración celular. Facilita la hidratación de los tejidos, debido a la gran cantidad de radicales libres, que se ligan a las moléculas de agua. Por lo tanto, la hidratación de los tejidos depende de la concentración y el estado fisiológico del ácido hialurónico(14; 15).

Estudios recientes han demostrado que el ácido hialurónico al unirse a la proteína B forma el complejo ácido hialurónico proteína B. Este complejo ha sido asociado al estímulo de la actividad de proteína quinasa, que sirve como señal de traducción a nivel celular, y tiene un papel importante en la interacción de la superficie celular con el citoesqueleto(16; 17).

La función de los proteoglicanos es contribuir a la adhesividad celular mediante su interacción con la superficie celular y con otros componentes matriciales. El sindecan, por ejemplo, proteoglicano de la membrana celular, transmite señales a proteínas transmembranales, como las integrinas, que a su vez interactúan con el citoesqueleto, el cual facilita la interacción de los filamentos de actina(18).

La unión sindecan a la fibronectina es mediada por el heparan-sulfato. Los proteoglicanos pueden regular la diferenciación y proliferación celular en algunos tejidos, incluidos el cartílago, donde se observó aumento en la adhesión celular a

medida que el condroblasto se diferencia en condrocito(19; 20). Además de la interacción con fibronectina, el heparan-sulfato de los fibroblastos y de las células epiteliales sirve como mediador de interacción con colágenos, siendo esta unión más fuerte con el colágeno V(21; 15).

El heparan-sulfato perlecan es el primero de los proteoglicanos en aparecer en la lámina basal junto con la laminina y el colágeno IV estableciendo las bases estructurales de las membranas basales como se observa en las membranas basales trofoblástica, los vasos coriales y en la lámina basal de los epitelios en general(22).

GLICOPROTEÍNAS MULTIFUNCIONALES

Las glicoproteínas principales multifuncionales encontradas en la matriz extracelular son: fibronectina (FN), laminina (LN), tenascina (TN) y trombospondina (TB). Para cumplir con sus funciones estas moléculas necesitan de otras moléculas que sirven de unión entre la matriz extracelular y el citoesqueleto celular, como son: las integrinas, las caderinas, las inmunoglobulinas y las selectinas.

FIBRONECTINA

Glicoproteína de adhesión celular, se encuentra formada por un dímero de unidades idénticas, enlazadas entre sí por puentes disulfuros. Cada unidad tiene 2.500 residuos de aminoácidos y posee una serie de dominios globulares, separadas por cadenas de polipéptidos lineales. La fibronectina presenta en su estructura la secuencia RGD, una de las moléculas de reconocimiento más estudiadas en la adhesión celular.

Existen tres formas de fibronectina:

- 1) un dímero soluble, denominado fibronectina plasmática, que circula en la sangre y en otros líquidos corporales, importante en la coagulación sanguínea en caso de una herida y en la fagocitosis en general;
- 2) un oligodímero de fibronectina unido a la superficie celular;
- 3) fibrillas de fibronectina, a nivel de la matriz extracelular(23; 24).

La fibronectina es una molécula multifuncional que presenta varios dominios globulares, los cuales le dan ciertas características que le permiten ejercer diferentes funciones.

En la placenta, la fibronectina se encuentra en el estroma veloso, en el fibrinoide intra e intervelloso, y parece tener un papel fundamental en la adhesión de las células trofoblásticas a la decidua, se reconocen así los receptores de las integrinas (Fig. 2)(19; 7).

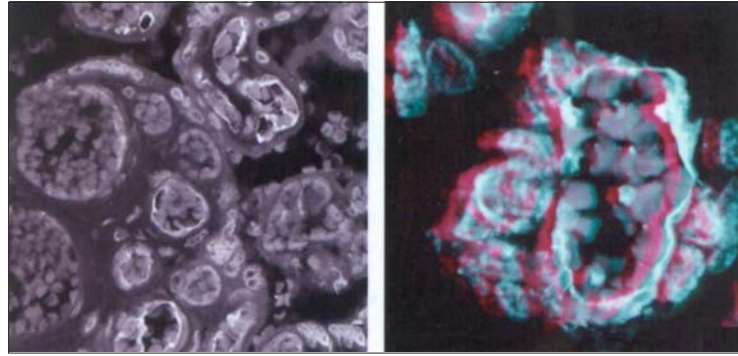


Figura 2

Vellosidad mostrando la diferencia en la distribución de la fibronectina (LASERCONFOCL) (3-Dimensión)

En el cáncer de cervix, la fibronectina se localiza a nivel de las células neoplásicas y en el estroma, lo que permite a la célula cancerosa no ser reconocida por el sistema inmune. Este hecho podría ser una de las causas etiopatogénica de las metástasis(25).

LAMININA

Glicoproteína que posee un peso molecular de 900.000 kd tiene forma de cruz y está compuesta por tres cadenas polipeptídicas diferentes, denominadas ($\alpha 1$), $\beta 1$ ($\beta 1$) y $\beta 2$ ($\gamma 1$). Componen una familia de siete miembros o variantes, constituidos por ocho subunidades (α , $\beta 1$, $\beta 2$, S, M, $\beta 2t$ y $\beta 1K$). Las cadenas $\beta 1$ y $\beta 2$ tienen un peso molecular de 230 y 220 Kd, respectivamente, y la cadena α , 440 Kd. En los últimos años se encontraron algunas variantes de laminina en membrana basal del glomérulo renal y de la placenta, en que la cadena α cambia su secuencia polipeptídica y es denominada cadena M(26; 27). Además de éstas también fue descrita la S- laminina a nivel de las sinapsis neuromusculares, donde la cadena $\beta 1$ presenta diferencia en la secuencia de los aminoácidos, en el dominio I, III, V, formando así una nueva cadena denominada S(28).

La laminina contiene regiones compatibles con receptores tipo integrinas ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$ y $\alpha 6\beta 4$) y la interacción se da a través de varias secuencias de aminoácidos, localizados en varios dominios de las moléculas(29; 30).

En el trofoblasto, la laminina se localiza en la membrana basal y tiene un papel fundamental durante el proceso de implantación y en la diferencia de las vellosidades placentarias(31). En la Enfermedad Hipertensiva Específica del Embarazo (EHEE) se localiza en la lámina basal de las vellosidades coriales y en el endotelio de los vasos coriales(32).

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las moléculas de adhesión son un grupo de glicoproteínas que tiene como función regular las relaciones entre las células y la matriz extracelular. Son elementos fundamentales en las interacciones célula-célula y célula-matriz. Las mejor estudiada son las integrinas, caderinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Las integrinas son un conjunto de glicoproteínas formadas por la asociación de dos subunidades, α y β , unidas entre sí por uniones no covalentes. Presentan peso molecular que varía de 90 a 220 Kd. Son mediadoras de las interacciones célula - célula y célula-matriz; muchas de estas acciones son mediadas por la secuencia RGD(33; 34).

La subunidades β presentan ocho variantes diferentes, clasificadas de $\beta 1$ a $\beta 8$. La cadena α tiene 15 subunidades diferentes. 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, α actina, fibrilina, y sirve de mensajero al dar señales de transducción (35).

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. Pueden estimular la secreción de colagenasa y consecuentemente contribuir para reconstrucción de la matriz; esto ha sido demostrado con la $\alpha 5\beta 1$ que interactúa con la fibronectina(36). La integrina $\alpha 5\beta 1$ se expresa en el epitelio endometrial, en la fase secretora(37), y en las células trofoblásticas. La $\alpha 1\beta 1$ se une a la laminina, fibronectina y colágeno IV y tiene un papel fundamental en el desarrollo de la gestación normal.

La integrina $\alpha 6\beta 4$ puede actuar como receptor para laminina y es observada en las células columnares de las vellosidades. Su función está relacionada con el desarrollo de estas células(38).

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS Y CONSERVACIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

El equilibrio de la matriz extracelular se mantiene por una regulación entre la síntesis, formación, desgaste y remodelación. Este es un proceso regulado por las moléculas que estimulan su elaboración tales como de los factores de crecimiento, y otros factores que regulan su catabolismo y la regeneración. La síntesis es realizada por células de origen epitelial y mesenquimal, como el fibroblasto y miofibroblasto. Su catabolismo ocurre por acción de enzimas líticas tipo colagenasa, elastasa y otras metaloproteinasas, encontradas en los leucocitos, linfocitos y macrófagos. Estas enzimas son reguladas principalmente por un conjunto de moléculas conocidas como (TIMP) o enzimas inhibitoras de las metaloproteinasas, sintetizadas por los fibroblastos y otras células de origen epitelial o mesenquimal. De este equilibrio dinámico se dependen los procesos fisiológicos normales y los fisiopatológicos durante la respuesta inmune. En la placenta, las células del trofoblasto sintetizan colagenasa tipo colagenasa IV de 72 y 92 Kd, además de TIMPS (39; 40; 41).

1. Alberts, B. , Bray, D., Roberts, K. y Watson, J. Cell adhesion, cell junctions and the extracellular matrix. In *Molecular Biology of Cell*, 2^a ed., 1989: 791-836.
2. Shiki, H. , Nisshino, T. , Uyama, H. *et al.* Alteration in extracellular matrix components and integrins in patients with preeclamptic nephropathy. *Virch. Arch.* 1996; 427: 567-573.
3. Burgerson, MK. (1988). New collagens, new concepts. *Ann Rev. Cell Biol.* 4:551-577.
4. Burgerson, M. K. y Olsen, B. R. The contribution of collagenunns proteins to tissue specific matrix assemblies. *Curr. Opinion Cell Biol.* 1990; 2: 830-838.
5. Damsky, Ch. , Fitzgeral, MI. y Fisher, Sh. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are components intricately moduluted during first trimester cytotrophoblast differentiation along of the invasive pathway in vivo. *J. Clin. Invest.* 1991; 89:210-222.
6. Damsky, C. y Werbiz. Signal transduction by integrin receptor for extracellular matrix: Cooperative processing of extracellular information. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1992; 4:772-781.
7. Silvera-arenas, La, Menezes, D.; Motta, E, Barrios, C y Lenzi,H. Enfermedad Hipertensiva Especifica del Embarazo (Pre-eclapmasia) Estudio de la Matriz Extracelular (colágeno I, III, fibronectina). *Salud Uninorte* 2000; 15: 4-10.
8. Van Der Rest, M. Collagen family of protein. *FASEB* 1991; 5: 2814-2823.
9. Atkinson, Jc., Ruhl, M., Becker, J. *et al.* Collagen VI regulates normal and transformed mesenchymal cell proliferation in vivo. *Exp. Cell Res.* 1996; 228:283-291.
10. Ross, R. y Bornstein. Studies of components of the elastic fiber. The separation and parietal characterization of its macromolecular components *J. Cell Biol.* 1970; 40: 366-380.
11. Cotta-Pereira, G. Contribuição ao estudo das fibras do ssistema elástico, 1984; p. 84-85. Tese Professor Titular em Histoembriología.
12. Montes, G. Distribution of oxytalan, elaunin and elastic fibers in tissues. *Ciencia e Cultura* 1992; 44 (4): 429-440.
13. Graf, R., Matejevic, D., Shuppn, D. *et al.* Molecular anatomy of the perivascular sheath immunoplacental stem viló: The contractile apparatus and its association to the extracellular matrix. *Cell Tissue. Res.* 1997; 229: 601-607.
14. Comper, Wd. y Laurentt, Tc. Physiological funtion of connective tissue polysacharides. *Physiol.Rev.* 1978; 58:255-315.
15. Toole, B. Proteoglycans and hyalurozan in morphogenesis and differentiation. En Elizabeth D. Hay (Ed.), *Cell Biology Of Extracellular Matrix*, 2^a ed. New York: Acd Press, 1991: 305-341.
16. Turley, Ea. , Brassel, P. y Moore, D. A hyaluronan-biding protein shows o partial and temporally regulated contribution with action on locomotion chick heart fibroblast. *Exp. Cell Res.* 1990; 187: 243-249.
17. Ruoslahti, E. Structure and biology of proteoglycans *Ann. Rev. Cell* 1998; 4: 229-255.
18. Rollins, Bj. y Culp, PA . Glicosaminoglycans in the substrate adhesion dities of normal and virus-transformed murine cells. *Biochem.* 1979; 18: 141-148.
19. Guller, S., Markiewica, L., Wozniak, R. *et al.* P. Developmental regulation glucocorticoid-mediated effects on extracellular matrix protein expression in the human placenta. *Endocrinology* 1994; 134(5): 2064- 2071.
20. Schuppan, D., Somasundaram, R. y Just, M. The extracellular matrix a major signal traduction next work. In B. Clemennt & A. Guillooz (Eds.), *Cellular and Molecular Aspects of cirrhosis*, 1992; 116-134.
21. Le Baron, R., Hook, A. y Esko, Jd. Biding of hepara-sulfate to type V collagen a mechanic off cell-sustrate adhesion. *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 7950-7956.
22. Ehnis, T., Dieterich, W., Baver, M. *et al.* a condroitin/ dermatan sulfate form off CD44 is a receptor for collagen XIV (ondulin). *Exp. Cell Res.* 1996; 229:388-397.
23. Babiarz, B., Romagnano, S., Afonso, S. y Kurilla, G. Localization and expression of fibronectin during mouse decidualitacion in vitro: Mechanisms of cell; Matrix interactions. *Dev. Dyn.* 1996; 206: 330-342.

24. Carnemolla, B., Balza y Siri, A. *et al.* A tumor associated fibronectin isoform generated by alternative Splicing of messenger RNA precursors. *J. Cell Biol.* 1989; 108: 1139-1148.
25. Silvera-arenas, La., Londoño-orozco, A y Nieto, M. Immunohistochemical study of extracellular matrix in cervical cancer. SIMEC 2000 P4-54. Agras dos Reis Brasil.
26. Kleinman, H., Cannon, Fb., Gordon, W.L. *et al.* Biological activities of laminin. *J. Cell Biochem.* 1985; 27: 317-325.
27. Tokida, Y., Aratani, Y., Morita, A. y Kitawa. Production of two variant laminin forms by endothelial cells and their relative levels by angiostatic steroid. *J. Biol. Chem.* 1990; 263 (3): 18123-18129.
28. Hunter, D., Shah, V., Marlie, Jp. y Saens, Js. Lamin-like adhesive protein concrete in the synaptic clefs of the neuromuscular junction. *Nature* 1989; 338: 229-233.
29. Beck, K., Hunter, I. & Enge, J. Structure and function of laminin anatomy of multidomain glycoprotein. *Faseb.* 1990; 4: 148-160.
30. Brown, Jc. , Weijemann, H. y Timpl, R. Protein binding and cell adhesion properties of two laminin isoforms (AmB1s B2, AmB1s B2e) from human placenta. *J Cell Sci.* 1994; 107(pte 1): 329-338.
31. Vi'Covac, L., Jones, Cj y Aplin, Jd. Trophoblast differentiation during formation of anchoring villi. in a model of the early human placenta in vitro. *PLACENTA* 1995; 15(1): 45-46.
32. Silvera-arenas,La, Menezes,D, Motta, E, Caputo,L y Lenzi,H. Studies concering the placenta and extracellular matrix in the contex of specific hipertensive disease of pregnancy. SIMEC 2002 PE-17. Angras dos Reis Brasil.
33. Klein,J. y Hörejsi. Cell adhesion molecules. Immunology, 2ª ed. Londres, Blackwell Scieince, 1997: 280-284.
34. Yamamoto, M., Fisher, J. , Gentile, M. *et al.* The integrins ligand echistatin prevents bone lossin ovariectomized mice and rats. *Endocrinology* 1998; 139(3): 1411-1419.
35. Albelda, S. y Buck, Cc. Intregrins and other cell adhesion molecules. *Faseb.* 1990; 4: 2268-2880.
36. Schuppan, D., Somasundaram, R. y Just, M. The extracellular matrix a major signal traduction next work. In B. Clemennt y A. Guillooz (Eds.), *Cellular and Molecular Aspects of cirrhosis*, 1992: 116: 115-134.
37. Shiokawa, S. , Yoshimura, Y. , Nagamatsu, S. *et al.* Expression of a5b1 integrins in human endometrial stromal and decidual cells. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 1996; 81(4): 1533-1540.
38. Zhou, Y., Damsky, C. Chiu, K., Roberts, Jm. y Fisher, S. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive Cytotrophoblasts. *J Clin. Invest.* 1993; 91: 950-960.
39. Damsky,C., Sutherland, A. E. y Fisher, Sh. Extracellular matrix 5: adhesive interactions in early mammalian embriogenesis, implantation cellular and placentation. *FASEBJ.* 1993; 7: 1320-1329.
40. Damsky, C., Dibrach, C., Lim, K.h. *et al.* Integrin Switching regulates normal trophoblast invasion. *Development.* 1994; 120(12): 3657 - 3666.
41. Vi'Covac, L. y Aplin, Jd. Epithelial-Mesenchymal During trophoblast differentiation. *Acta Ant.* 1996; 156: 202-216.