

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" Departamento de
Bioquímica

**Las cadherinas en el diagnóstico histopatológico y
pronóstico del carcinoma de células renales**

**The cadherins in the histopathology diagnosis and prognosis
of renal cell carcinoma**

Anay Marquetti Hernández¹, Reinhard Gessner²

¹Especialista Primer Grado en Bioquímica Clínica. Asistente.

anay.marquetti@infomed.sld.cu

²Laboratory of Molecular and Cellular Surgery. Department of abdominal, thoracic,
vascular and transplant Surgery. Leipzig University Hospital.

reinhard.gessner@medizin.uni-leipzig.de

RESUMEN

El carcinoma de células renales es el cáncer renal más común en el adulto. Se describen 5 tipos histológicos principales, que, en general, muestran al microscopio óptico características que permiten diagnosticarlos. Sin embargo, el solapamiento morfológico observado entre los diferentes tipos y la heterogeneidad histológica dentro del mismo tumor, continúan generando problemas en su clasificación. Algunos marcadores inmunohistoquímicos son empleados en el diagnóstico diferencial de estos carcinomas, pero tienen sus limitaciones. En el presente trabajo, se hizo una revisión de varios estudios, en los que se identificaron alteraciones en la expresión de algunas cadherinas en tejidos renales y líneas celulares con carcinoma de células renales. Estas alteraciones estuvieron asociadas con diferentes estados del desarrollo y progresión del tumor, y sirvieron para predecir el comportamiento neoplásico. Incrementar nuestro conocimiento en este campo, contribuiría al hallazgo de marcadores mucho más específicos para el diagnóstico y pronóstico de estos tumores.

Palabras clave: Carcinoma de células renales, diagnóstico, pronóstico, cadherinas, marcadores inmunohistoquímicos.

ABSTRACT

Renal cell carcinoma is the most common adult renal cancer. Five main histological types are described, that in general display characteristic light microscopic features that lead to a correct diagnosis. However, the morphologic overlap between tumors and the histologic heterogeneity within a single tumor continue to create problems in the classification. Some immunohistochemical markers are used in the differential diagnosis of these carcinomas, but they have limitations. In the present work, a review of several studies was made, in which alterations in expression of some cadherins in renal tissue and cell lines with renal cell carcinoma were identified. These alterations were associated with different stages of tumor development and progression, and used to predict the neoplastic behaviour. To increase our knowledge in this field, will contribute to find more specific markers for the diagnosis and prognosis of these tumors.

Key words: renal cell carcinoma, diagnosis, prognosis, cadherins, immunohistochemical markers.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es la forma más frecuente de cáncer de riñón en adultos; representa más de 90% de los tumores malignos que afectan a este órgano.¹⁻⁴ La incidencia mundial anual de CCR es de 209 000 nuevos casos y alrededor de 103 000 personas mueren por esta enfermedad cada año, siendo considerado el más letal de todos los cánceres urológicos.^{1,5} La mayor prevalencia se reporta entre los 50 y 70 años de edad, con predominio del sexo masculino sobre el femenino (relación 2: 1).^{2,3} Aunque su etiología es desconocida, numerosos factores de riesgos celulares, ambientales, genéticos y hormonales, están implicados en su aparición.^{2,6-9} El comportamiento, biología y evolución de este grupo de neoplasias es impredecible y atípico y varía considerablemente de un caso a otro.² La mayoría de los pacientes con CCR está asintomática; la clásica triada de hematuria, dolor lumbar y masa abdominal aparece solo en aproximadamente 10% de ellos, y, generalmente, se asocia a estadios avanzados de la enfermedad.⁸ No obstante, en la actualidad un número creciente de casos son diagnosticados incidentalmente, debido al uso incrementado de la tomografía axial computarizada (TAC) y el ultrasonido (US).^{1,3} De acuerdo con el tipo celular y patrón de crecimiento, se describen 5 tipos histológicos principales de CCR: carcinoma de células claras (≈80%), carcinoma papilar (10-15%), carcinoma de células cromóforas (≈5%), carcinoma del túbulo colector (muy raro) y carcinoma no clasificado (≈5%), cuya apariencia no corresponde a ninguna de las otras categorías. No es infrecuente que el tumor tenga más de un tipo celular, pero el predominante es el que determina la categoría en la que se clasifica la neoplasia.^{1,2,8,9} Aunque la mayoría de estos tumores muestra al microscopio óptico características que permiten hacer un diagnóstico correcto, el solapamiento

morfológico entre ellos, y la heterogeneidad histológica dentro del mismo tumor, continúan generando problemas en el diagnóstico y, particularmente, en la clasificación de estas neoplasias.¹⁰⁻¹³ Con frecuencia, surgen dificultades diagnósticas a la hora de discriminar tumores como el carcinoma de células cromóforas, la variante granular del carcinoma de células claras y los oncocitomas. Debido a que los oncocitomas son tumores benignos del riñón, resulta esencial distinguirlos de los carcinomas renales.¹¹ Algunas técnicas de tinción histoquímica y marcadores inmunohistoquímicos son empleados en el diagnóstico y clasificación de los CCR (Tabla 1). Sin embargo, estos estudios tienen sus limitaciones.¹² La coloración de hierro coloidal de Hale, por ejemplo, requiere personal calificado y entrenado al ser difícil su ejecución. Este hecho, unido a la positividad de la prueba mostrada por otros tumores como los oncocitomas, también limita su uso. Proteínas como la cadherina-E y la parvalbúmina tienen una amplia distribución en los tejidos, por lo que se expresan en un amplio rango de neoplasias. En contraste, el marcador RCC (Renal Cell Carcinoma, de las siglas en inglés) es específico para riñón, pero su expresión se limita a los túbulos contorneados proximales; de ahí que sea frecuentemente expresado por los tumores que derivan de esta porción y negativo en otros tipos de neoplasias renales.¹²⁻¹⁴ Hasta el momento, tampoco existen métodos de diagnóstico precoz para la detección de los CCR. Como resultado, las metástasis están presentes en aproximadamente 25-30% de los pacientes en el momento del diagnóstico.¹⁵ Los CCR tienen con frecuencia un mal pronóstico, lo cual sigue siendo el principal problema clínico para su intervención terapéutica.^{2,8}

Tabla 1. Algunas técnicas empleadas en el diagnóstico y clasificación de los CCR.

Nombre de la técnica	Tipo de cáncer que diagnostica
Coloración de hierro coloidal de Hale	Carcinoma de células cromóforas
Cadherina-E y Parvalbúmina	Carcinoma de células cromóforas y Oncocitomas
Marcador RCC	Carcinoma de células claras y Carcinoma papilar

La adhesión entre células adyacentes o entre células y la matriz extracelular circundante, es un evento esencial durante la embriogénesis y para el mantenimiento de la integridad de los tejidos en organismos adultos. Dentro de las moléculas que regulan estas interacciones adhesivas (moléculas de adhesión celular), se encuentran las cadherinas, integrinas, selectinas, la superfamilia de inmunoglobulinas, el receptor de proteínas tirosín fosfatasa y los receptores de hialuronato.¹⁶ En particular, las cadherinas son una gran familia de glicoproteínas transmembranales de estructura diversa, que participan en las interacciones celulares homotípicas dependientes de calcio, y en la transducción de señales externas hacia el interior celular. Estas aparecen en una amplia variedad de organismos, y forman en su gran mayoría, complejos con las cateninas (α , β y γ); conjunto de polipéptidos del citoesqueleto que regulan su función durante la morfogénesis y carcinogénesis. En vertebrados, las cadherinas de acuerdo con su estructura molecular y función celular, se subdividen en cinco grupos: cadherinas clásicas tipo I y II, desmosomales, protocadherinas, y otras cadherinas relacionadas (Tabla 2).¹⁶⁻²⁰

Tabla 2. Algunos miembros de la familia de las cadherinas. 18,19 '

Símbolo	Nombre a	Tipo b	Principal expresión en	Locus c
CDH1	Cadherina-1, cadherina-E, uvomorulina (ratón), L-CAM (pollo), ARC-1 (perros), cell-CAM 120/180 (humanos y ratones)	I	Epitelio	16q22.1
CDH2	Cadherina-2, cadherina-N	I	Células neuronales	18q12.1
CDH3	Cadherina-3, cadherina-P	I	Placenta, piel, próstata	16q22.1
CDH4	Cadherina-4, cadherina-R	I	Retina, cerebro	20q13.3
CDH5	Cadherina-5, cadherina-VE	II	Endotelio vascular, cerebro	16q22.1
CDH6	Cadherina-6, cadherina-K	II	Riñón fetal, cerebro	5p14-p15.1
CDH10	Cadherina-10, cadherina-T2	II	Cerebro	5p13-p14
CDH11	Cadherina-11, cadherina-OB (ratón, rata y pollo)	II	Osteoblasto, cerebro, testículo, pulmón, placenta	16q22.1
CDH13	Cadherina-13, cadherina-H, cadherina-T (pollo, humana)	O	Corazón, cerebro, aorta	16q24.2
CDH15	Cadherina-15, cadherina-M	I	Músculo, cerebro	16q24.3
CDH16	Cadherina-16, cadherina-Ksp	O	Riñón	16q22.1
CDH17	Cadherina-17, HPT1, cadherina-LI (rata)	O	Hígado e intestino	8q22.1-q22.3

^aNombre o alias de la cadherina humana o su especie homóloga.

^bSubgrupo de cadherinas: I, II (cadherinas clásicas tipo I y II respectivamente), O (otras cadherinas relacionadas)..

^cLocalización cromosómica en el genoma humano.

Varios son los estudios en los que han sido identificadas alteraciones en la expresión de las cadherinas. Especialmente, en estudios llevados a cabo en tejidos renales y líneas celulares con CCR humanos; estas alteraciones han estado

asociadas con diferentes estados del desarrollo y progresión del tumor, y han servido para predecir el comportamiento neoplásico. Incrementar nuestro conocimiento en este campo, contribuiría al hallazgo de marcadores mucho más específicos para el diagnóstico y pronóstico de estos tumores. El principal objetivo de nuestro trabajo fue precisamente mostrar los resultados de algunos de estos estudios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo durante los meses de agosto a noviembre de 2010, con un diseño cualitativo. En él, se utilizó el método documental o bibliográfico para el análisis y tratamiento de la información ofrecida por las fuentes teóricas. La información básica se obtuvo a través de documentos primarios y secundarios. Google fue empleado como fundamental motor de búsqueda. HINARI, LILACS y PubMed fueron las bases de datos más revisadas y los descriptores que más información nos brindaron los siguientes: moléculas de adhesión celular y carcinoma de células renales (cell adhesion molecular and renal cell carcinoma), cadherinas y diagnóstico del carcinoma de células renales (cadherins and renal cell carcinoma diagnosis), cadherinas y pronóstico del carcinoma de células renales (cadherins and renal cell carcinoma prognosis), pronóstico del carcinoma de células renales (prognosis of renal cell carcinoma), diagnóstico precoz y diferencial del carcinoma de células renales (early and diferencial diagnosis of renal cell carcinoma) y marcadores inmunohistoquímicos y diagnóstico y pronóstico del carcinoma de células renales (immunohistochemical markers AND diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma). Luego se procedió a la selección, evaluación y recogida de la información correspondiente al tema, la cual fue analizada, interpretada y procesada en una computadora Pentium⁴, para posteriormente elaborar el informe final.

RESULTADOS

Desde mediados de la década de los 90 se ha observado un mayor interés por parte de la comunidad científica, en relación con las cadherinas y sus posibles roles en el proceso salud-enfermedad. Alteraciones en la expresión de estas moléculas, se han identificado como un mecanismo clave para el desarrollo de diversos procesos patológicos, entre ellos el cáncer. Se ha postulado, que cambios en las interacciones célula-célula y célula-matriz, son capaces de explicar la capacidad que tienen las células tumorales de transgredir los límites del tejido normal, y dispersarse hacia sitios distantes.^{21,22} Algunos investigadores consideran este hecho un requerimiento para la invasión tumoral y la metástasis.²³ Recientemente, los estudios se han enfocado en las cadherinas como marcadores potenciales para el diagnóstico diferencial y pronóstico de neoplasias como los CCR.

La cadherina-E constituye hasta el momento el miembro de la familia mejor caracterizado. La expresión de dicha proteína ha sido correlacionada inversamente con el fenotipo agresivo de numerosos cánceres de origen epitelial. Sin embargo, en los CCR no todos los autores reportan la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre la no expresión de la cadherina-E y estados avanzados de estos tumores.^{19,24-26}

Otra de las cadherinas estudiada es la -6 (ó cadherina-K), considerada en la actualidad un nuevo factor pronóstico para los carcinomas renales.^{19,27} Paul R y colaboradores analizaron su expresión en 216 pacientes con CCR, a quienes se les realizó nefrectomía del tumor. En su trabajo, concluyeron que esta proteína se encontraba a nivel de los túbulos contorneados proximales, y que existía una correlación estadísticamente significativa entre su expresión y factores pronósticos tales como: pT*, pN, pM, patrón de crecimiento histológico y compromiso de la vena renal. 28 Años más tarde, otro equipo dirigido por este autor, volvió a examinar la expresión de la cadherina-6 en 32 CCR primarios y observó que la disminución o ausencia de su expresión estaba asociada a un pronóstico desfavorable.²⁷

En 1998, Toru Shimazui evalúa la expresión combinada de las cadherinas-E y -6 en 43 muestras de tejido renal con CCR, y en sus resultados describe cuatro fenotipos de expresión diferentes: cadherina-6(+)/cadherina-E(-), cadherina-6(+)/cadherina-E(+), cadherina-6(-)/cadherina-E(+) y cadherina-6(-)/cadherina-E(-). El patrón de expresión de la cadherina-6 se correlacionó mejor con el grado y tamaño del tumor que el de la cadherina-E. Los pacientes cuyos tumores mostraron alteraciones en la expresión de la cadherina-6 tuvieron una supervivencia limitada, comparado con los que la expresaron normalmente. Además, la disminución de la expresión de dicha cadherina, constituyó un marcador de mal pronóstico, en pacientes con CCR que no expresaban la cadherina-E. Aunque la normal expresión de la cadherina-E pareció ser un buen marcador pronóstico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia, entre los que expresaron normal o anormalmente esta proteína.²⁹

La expresión de la cadherina-N ha sido también examinada en CCR. La ausencia de expresión de esta proteína se ha correlacionado de manera estadísticamente significativa con un alto grado del tumor, y con la presencia de nódulos metastáticos.¹⁹ Héctor Peinado y colaboradores consideran que la cadherina-N está implicada en el desarrollo y poder de invasividad de los CCR, al igual que la cadherina-8.³⁰

La cadherina-16 o cadherina-Ksp (kidney specific protein de las siglas en inglés), es el único miembro de la familia de las cadherinas, que es expresado exclusivamente en las células epiteliales tubulares del riñón y tracto genitourinario desarrollado.^{31,32} Peter R. Mazal y su grupo evaluaron mediante tinción inmunohistoquímica la expresión de esta cadherina en 212 tumores renales. Tras su análisis hallaron que los carcinomas de células cromóforas (96.7%) mostraban un patrón de expresión para la Ksp bien definido a nivel de membrana. Mientras los oncocitomas renales (3.2%), los carcinomas de células claras (0%), los carcinomas papilares (2.2%) y los del túbulo colector (0%), por lo general, no la expresaron. Concluyeron que la cadherina-Ksp podría ser un marcador valioso para diferenciar carcinoma de células cromóforas de oncocitomas. Sin embargo, en otros estudios los científicos han detectado una difusa y fuerte inmunoreactividad (expresión de cadherina-Ksp positiva) para dicha molécula, tanto en carcinomas de células cromóforas como en oncocitomas.^{12,13}

Por su parte, en el 2005, Thedieck reportó la ausencia de expresión de cadherina-Ksp en varias líneas celulares y tejidos con CCR. Aunque, detectaron la expresión del ARN mensajero (ARNm) de esta proteína. La explicación más probable a este hallazgo, es que los niveles de ARNm de dicha cadherina en el tejido tumoral eran bajos y, por tanto, incapaces de generar cantidades suficientes de cadherina-Ksp como para poder ser detectada inmunohistoquímicamente.³³

Andreadis D y su equipo de trabajo caracterizaron el patrón de expresión de un grupo de moléculas de adhesión que incluyó a la cadherina-E, integrina-b4, desmogleina-2, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y CD44, en la mucosa oral de 2 pacientes con CCR metastásico en las glándulas parótidas. Ellos consideraron de gran utilidad dicha caracterización, pues la misma permitirá junto a las observaciones clínicas y radiográficas, precisar si el tumor es primario de las glándulas parótidas o metastásico de CCR, lo cual en ocasiones también resulta difícil definir.³⁴

CONCLUSIONES

La mayoría de los estudios mostrados evaluaron la expresión de las cadherinas -E, -6, -N y -Ksp a nivel de tejidos renales y líneas celulares afectados por CCR. Las cadherinas-6 y -N fueron las principales candidatas como factores pronóstico, mientras la cadherina-Ksp lo fue para el diagnóstico diferencial de estos tumores. La cadherina-E no arrojó resultados relevantes por sí sola, sino cuando se analizó su patrón de expresión asociado a la cadherina-6.

Aunque los resultados obtenidos en estos estudios no siempre concuerdan, debemos tenerlos en cuenta pues constituyen un punto de partida para nuevas investigaciones. Los siguientes factores podrían en parte ayudar a explicar estas diferencias: (1) los patrones de expresión y los mecanismos de control de las cadherinas están aún siendo analizados; (2) existen inconsistencias en la expresión de las cadherinas posiblemente relacionadas a factores extrínsecos o individuales; (3) hay diferentes criterios para la selección de los casos y muestras a estudiar; (4) uso de varios tipos de anticuerpos y a distintas diluciones; (5) empleo de diferentes técnicas para evaluar la expresión de las cadherinas; (6) las condiciones en las que se realiza la detección también difieren.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: Imaging spectrum with pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2006; 26: 1795-1810.
2. American Cancer Society. Acceso día 30 de noviembre de 2010. Disponible en: <http://www.cancer.org>
3. Valdés YA, Valdés RF. Carcinoma de células renales incidental. *Arch Esp Urol*. 2005; 58(5): 417-420.
4. Shioi K, Komiya A, Hattori K, Huang Y, Sano F, Murakami T, et al. Vascular cell adhesion molecule 1 predicts cancer-free survival in clear cell renal carcinoma patients. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 24.
5. May M, Brookman-May S, Hoschke B, Gilfrich Ch, Kendel F, Baxmann D, et al. Ten-year survival analysis for renal carcinoma patients treated with an autologous tumour lysate vaccine in an adjuvant setting. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 262: 784.

6. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006; 118:728-738.
7. Kwan BP, Kyo ChK. Percutaneous radio frequency ablation of renal tumors in patients with von Hippel-Lindau disease: Preliminary results. *J Urol*. 2010; 183:1703-1707.
8. Green R. *Kidney Cancer: Renal Cell Carcinoma (RCC)*. Updated 1998. Acceso día 30 de noviembre de 2010. Disponible en: <http://www.urologyinstitute.com>.
9. Sachdeva K. *Renal Cell Carcinoma*. Last Updated: June 20, 2006. Acceso día 30 de noviembre de 2010. Disponible en: <http://www.emedicine.com>.
10. Mazal PR, Exner M, Haitel A, Krieger S, Thomson RB, Aronson PS, Susani M. Expression of kidney-specific cadherin distinguishes chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Hum Pathol*. 2005; 36:22-28.
11. Zhou M, Roma A, Magi-Galluzzi C. The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clin Lab Med*. 2005; 25(2): 247-257.
12. Adley BP, Gupta A, Lin F, Luan Ch, The BT, Yang XJ. Expression of kidney-specific cadherin in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Am J Clin Pathol*. 2006; 126:79-85.
13. Shen SS, Krishna B, Chirala R, Amato RJ, Truong LD. Kidney-specific cadherin, a specific marker for the distal portion of the nephron and related renal neoplasms. *Mod Pathol*. 2005; 18: 933-940.
14. Pan CC, Chen PC, Ho DM. The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. Last revised 2.2.2008. Acceso día 30 de noviembre de 2010. Disponible en: <http://www.e-immunohistochemistry.info/web/renal-clear-cell-carcinoma.htm>.
15. Schmidinger M, Zielinski ChC. Defining risk status in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136:961-968.
16. Pötter E, Bergwitz C, Brant G. The cadherin-catenin system: implications for growth and differentiation of endocrine tissues. *Endocr Rev*. 1999; 20(2): 207-239.
17. Pettitt J. The cadherin superfamily. Acceso día 30 de noviembre de 2010. Disponible en: <http://www.wormbook.org/chapters/www-cadherinsuperfam/cadherins>.
18. Rieger-Christ KM, Cain JW, Braasch JW, Dugan JM, Silverman ML, Bouyounes B, et al. Expression of classic cadherins type I in urothelial neoplastic progression. *Hum Pathol*. 2001; 32:18-23.
19. Ramburan A, Govender D. Cadherins and catenins in pathology. *Curr Diagn Pathol*. 2002; 8: 305-317.
20. Wendeler MW, Jung R, Himmelbauer H, Gener R. Unique gene structure and paralogy define the 7D-cadherin family. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63:1564-1573.

21. Pignatelli M, Vessey CJ. Adhesion Molecules: Novel Molecular Tools in Tumor Pathology. *Hum Pathol.* 1994; 25:849-856.
22. Pecina-Slaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell Int.* 2003; 3:17
23. Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, ZEB and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nature Rev Cancer.* 2007; 7:415-428.
24. Kuroiwa K, Konomoto T, Kumazawa J, Naito S, Tsuneyoshi M. Cell proliferation activity and expression of cell-cell adhesion factors (E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenin, and p120) in sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2001; 77:123-131.
25. Gervais ML, Henry PC, Saravanan A, Burry TN, Gallie BL, Jewett MA et al. Nuclear E-cadherin and VHL immunoreactivity are prognostic indicators of clear-cell renal cell carcinoma. *Lab Invest.* 2007; 87(12):1252-64.
26. Shimazui T, Girolodi LA, Bringuier PP, Oosterwijk E, Schalken JA. Complex cadherin expression in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1996; 56:3234-3237
27. Paul R, Necknig U, Busch R, Ewing ChM, Hartung R, Isaacs WB. Cadherin-6: a new prognostic marker for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004; 171 (1): 97-101.
28. Paul R, Ewing CM, Robinson J. Cadherin-6, a cell adhesion molecule specifically expressed in the proximal renal tubule and renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1997; 57: 2741-2748.
29. Shimazui T, Oosterwijk E, Akaza H. Expression of cadherin-6 as a novel diagnostic tool to predict prognosis of patients with E-cadherin absent renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 2419-2424.
30. Peinado H, Portillo F, Cano A. Transcriptional regulation of cadherins during development and carcinogenesis. *Int J Dev Biol.* 2004; 48: 365-375.
31. Wendeler MW, Praus M, Jung R, Hecking M, Metzsig C, Gener R. Ksp-cadherin is a functional cell-cell adhesion molecule related to LI-cadherin. *Exp Cell Res.* 2004; 294: 345-355.
32. Wendeler MW, Jung R, Himmelbauer H, Gener R. Unique gene structure and paralogy define the 7D-cadherin family. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63:1564-1573.
33. Thedieck C, Kuczyk M, Klingel K, Steiert I, Muller CA, Klein G. Expression of Ksp-cadherin during kidney development and in renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2005; 92:2010-2017.
34. Andreadis D, Nomikos A, Barbatis C. Metastatic renal clear cell carcinoma in the parotid gland: a study of immunohistochemical profile and cell adhesion molecules (CAMs) expression in two cases. *Pathol Oncol Res.* 2007; 13(2):161-5.