

LA SÚPER FAMILIA DE LAS COLÁGENAS

THE SUPER FAMILY OF THE COLLAGEN

Dra. Aleida Josefa Herrera Batista*,

Dr. Héctor Juan Ruiz Candina**,

Dra. Melvis Tailyn Zumeta Dubé***

* Dra. en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado. Profesora Titular y Consultante de Histología. Dirección: Calle 194 Número 1511 entre 15 y 17 Siboney, Playa, Teléfono 72716492. Correo aleidajosefa@infomed.sld.cu

** Especialista de Segundo Grado y Profesor Auxiliar de Estomatología General Integral Dirección: Calle 194 Número 1511 entre 15 y 17 Siboney Playa. Teléfono 72716492, Correo Candina@infomed.sld.cu

*** Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Histología; Profesora Auxiliar de Histología y Máster en Atención Integral a la Mujer. Teléfono 72614069. Correo taylinzd@iron.sld.cu

Resumen

Introducción: La matriz extracelular (MEC) conforma el medio que rodea a las células influyendo en sus funciones. La MEC participa en funciones tales como: proliferación, diferenciación, adhesión, migración, supervivencia celular; difusión de nutrientes, factores de crecimiento, transducción de señales, entre otras y está constituida por varios componentes, entre ellos se encuentran las colágenas. La presente revisión pretende abordar algunas características de la súper familia de las colágenas. **Desarrollo.** Las colágenas constituyen una súper familia de proteínas que se caracterizan por presentar tres cadenas polipeptídicas dispuestas en triple hélice y una secuencia repetitiva de tres aminoácidos: Gly XY denominado dominio colagenoso; donde un amino ácido es la glicina y los otros dos, en muchas ocasiones son la prolina y la hiroxiprolina. Algunas colágenas presentan dominios no colagenosos e interrupciones de la triple hélice. Hasta el momento se han descrito 28 tipos de colágenas con localizaciones y funciones específicas, las cuales se agrupan en subfamilias atendiendo a sus características estructurales y funcionales. Estas subfamilias son: colágenas que forman fibras bandeadas, las que se asocian a dichas fibras, las que se disponen formando láminas, las que forman fibrillas de anclaje, las que se disponen asociadas a la membrana plasmática y las multiplexinas. **Conclusiones** Durante las últimas décadas se han determinado las características moleculares y funciones de las colágenas, así como se han caracterizado las enfermedades que son ocasionadas por mutaciones de los genes que las codifican; tal es el caso del síndrome de Alport, la epidermolisis bulosa, el síndrome de Ehlers-Danlos entre otras.

Palabras clave: matriz extracelular, colágenas bandeadas, colágenas que forman láminas, fibrillas de anclaje, colágenas transmembranales y multiplexinas.

INTRODUCCIÓN

La MEC es uno de los tres componentes tisulares y se puede definir como un complejo macro-molecular sintetizado por las células y que las rodea; que se ensambla constituyendo una malla tridimensional a la cual esta se adhieren; que posee un elevado contenido en agua y la propiedad de ser una estructura altamente dinámica, en remodelación constante, con características que son específicas de cada tejido, a los que le proporciona resistencia estructural y flexibilidad^{1,2}.

La MEC participa en funciones celulares tales como: proliferación, diferenciación, adhesión, migración, metabolismo, supervivencia celular; permite la difusión de nutrientes, factores paracrinos y otros, forma parte de la malla de transducción de señales; enlaza factores de crecimiento; cumple un papel importante en la etapa embrionaria, desde la implantación del blastocisto hasta la formación de patrones y morfogénesis en general; participa en la metastización de las células cancerosas, toma parte en el proceso de la inflamación, favorece la mineralización en el tejido óseo, participa en el mantenimiento de los nichos de células madres y juega un importante papel en la cicatrización de las heridas^{1,3-5}

Está constituida por proteínas como las colágenas y la elastina, glicoproteínas, glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos (PG), enzimas, como la lisil oxidasa (LOX) y las metaloproteasas y sus inhibidores. La MEC conforma el medio que rodea a las células y que influye en las funciones de estas, modulando diversos aspectos fundamentales de la biología de la célula. La diversidad y sofisticación de los componentes de la MEC y de sus receptores a nivel de la superficie celular constituyen la característica más relevante de los organismos pluricelulares¹. La presente revisión pretende abordar algunas características de la súper familia de las colágenas representada por las proteínas más abundantes del organismo en general y de la matriz extracelular en particular y que realizan importantes funciones.

La colágena (del griego κόλλα que significa cola o pegamento) es una proteína estructural muy abundante en el organismo, donde representa del 25 al 35% del total de proteínas. Los miembros de esta súper familia están formados por tres cadenas polipeptídicas en una conformación triple helicoidal, llamadas cadenas α (alfa); cada cadena tiene un giro levógiro y la triple hélice un giro dextrógiro⁶.

La triple hélice es el "motivo" que caracteriza a estas proteínas^{7, 8}. Todas las cadenas α presentan una secuencia de aminoácidos Gly X Y, llamado dominio colagenoso, donde la X y la Y puede ser cualquier aminoácido, pero con mucha frecuencia son la prolina y la hidroxiprolina. En algunas variedades de esta súper familia de proteínas existen interrupciones de la triple hélice, así como dominios no colagenosos⁹.

Hasta el momento se conocen 28 tipos de colágenas, compuestas por, al menos, 46 cadenas polipeptídicas diferentes y que se nombran con números romanos del I al XXVIII y son las siguientes: las que forman fibras intersticiales o bandeadas, las que forman láminas, las colágenas asociadas a las fibras con triple hélice interrumpida, las que se asocian a la membrana plasmática, las que forman fibrillas de anclaje y por último el grupo de las multiplexinas con múltiples interrupciones del dominio triple helicoidal⁹⁻¹²

COLÁGENAS QUE FORMAN FIBRAS BANDEADAS

La subfamilia de colágenas que forman fibras está integrada por siete miembros: la I, II, III, V, XI, XXIV y la XXVII^{9, 13}. Constituyen el principal componente de la MEC y presentan una secuencia Gly XY perfecta; con la excepción de la XXIV y la XXVII, todas las demás poseen entre 1011-1017 residuos de amino ácidos en su dominio triple helicoidal⁹.

En su extremo C terminal poseen una secuencia no colagenosa y en el extremo N terminal presenta un N telopeptido corto no colagenoso seguido por una región mucho más corta con características colagenosas denominada dominio helicoidal menor; finalmente al extremo N terminal de cada cadena pro α se encuentra un dominio de factor C, factor de von Willebrand o un dominio variable flanqueado por un motivo de trombospodina¹⁴.

Esta subfamilia a su vez se subdivide en dos grupos: las que forman fibras mayores como: la I, II, III y las que forman fibras menores la V y XI que participan en el control del ensamblaje y del diámetro de las colágenas mayores, La V realiza estas funciones con la Colágena I y la XI lo realiza con la colágena II ^{9,15}.

Las mutaciones en los genes de la colágena V puede causar el Síndrome de Ehlers-Danlos con aumento de la movilidad de las articulaciones mientras que las mutaciones en los genes que codifican la colágena tipo XI puede causar los síndromes de Marshall and Stickler, los cuales se caracterizan por alteraciones faciales, en los ojos, en las articulaciones y pérdida de la audición¹⁵.

Por su parte las colágenas XXIV y XXVII difieren de los demás miembros de la subfamilia en que ambas poseen menos residuos de amino ácidos (de 991–997) y presentan dos imperfecciones del dominio colagenoso Gly XY en su dominio helicoidal y además carecen de región telopeptido N terminal y del dominio N helicoidal menor que es característico de las colágenas fibrilares clásicas¹⁴.

La colágena XXVII se localiza en diferentes tejidos incluyendo: estómago, piel, pulmón, gónadas, aorta y dientes, pero el principal tejido donde se expresa es el cartílago¹⁴, en particular en la zona de proliferación del cartílago en crecimiento, en las epífisis del hueso largo.¹⁴.

La organización de las fibras colágenas se ha estudiado con el microscopio electrónico, con el microscopio de polarización y difracción por rayos X. Al M/E cada fibra está formada por haces de fibrillas paralelas de 50 a 90 nm de diámetro que muestran estrías cruzadas, por lo cual reciben el nombre de fibras bandeadas, y que a su vez están formadas por microfibrillas y estas por unidades de tropocolágena (triple hélice α helicoidal) ¹⁶.

Colágenas asociadas a fibras bandeadas

Entre las colágenas asociadas a fibras intersticiales o bandeadas se agrupan las colágenas que se asocian a la superficie de aquellas. Se caracterizan por interrupciones en el dominio triple helicoidal, y por presentar GAG sulfatados asociados. Las mismas actúan regulando

el diámetro de las fibras bandeadas a las cuales se unen. Entre ellas se encuentran las colágenas: IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII^{9, 13, 17}

La colágena IX es el prototipo de la subfamilia. Es un producto del cartílago hialino y establece enlaces cruzados en la superficie de la colágena II. Es el producto de tres genes diferentes y forma un trímero que se denota $\alpha 1(\text{IX})$, $\alpha 2(\text{IX})$ and $\alpha 3(\text{IX})$ ⁹.

Las colágenas XII y XIV se asocian a las colágenas fibras I y II. Las colágenas XVI, XXI y XXII, se localizan en las membranas basales o en la unión entre tejidos^{9, 18, 19}. La colágena XIX, aunque ha sido clasificada en esta subfamilia, no parece unirse a fibras sino que más bien se acumula en la matriz extracelular en tejidos tales como el neural²⁰

COLÁGENAS QUE FORMAN LÁMINAS

Las colágenas que forman láminas son la IV, la VI, la VIII y la X⁹. La colágena IV se expresa en la membrana o lámina basal que es una de las dos variedades de la MEC, y que se dispone formando una fina capa por debajo de epitelios y endotelios y que rodea a células musculares, adipocitos y células de Schwann²¹.

Esta colágena no forma fibras sino hojas o láminas constituidas por una malla de filamentos. Se considera que es la responsable de la estabilidad mecánica de la lámina basal y deriva de seis cadenas alfa genéticamente diferentes ($\alpha 1$ – $\alpha 6$) que pueden ensamblarse en tres diferentes heterotrímeros de 400 nm de longitud: $[\alpha 1(\text{IV})_2\alpha 2(\text{IV})]$, $[\alpha 3(\text{IV})\alpha 4(\text{IV})\alpha 5(\text{IV})]$, o $[\alpha 5(\text{IV})_2\alpha 6(\text{IV})]$ ²¹⁻²³.

Las cadenas alfa presentan un dominio globular N terminal (Dominio 7S), rico en cisteína que puede formar tetrámeros alineados de forma paralela o antiparalela, además posee un dominio central triple helicoidal, que es el más largo con 1400 amino ácidos, presentando la clásica secuencia colagenosa Gly XY con 22 interrupciones y un dominio globular no colagenoso (NC1)^{21, 24} y el extremo C terminal globular o extremo NC1. Los dominios NC1 tienen alrededor de 228 amino ácidos y el mismo es importante para el ensamblaje de la estructura trimérica²¹.

El ensamblaje de un trímero comienza cuando los dominios NC1 de las tres cadenas α inician una interacción molecular²⁴. La trimerización procede similar a una cremallera, donde los extremos C resultan en un protómero enteramente ensamblado. Este protrómero es flexible y puede doblarse; más tarde dos protrómeros trimerizados se asocian por sus extremos carboxiterminal NC1 formando dímeros²¹ y después cuatro protrómeros interactúan por sus extremos amino terminal glicosilados o región 7S formando tetrámeros y así hasta formar un complejo multimérico que se dispone como una malla de colágena IV característica de la membrana o lámina basal^{21, 24}

Las mutaciones en el gen que codifica la colágena IV ocasiona el Síndrome de Alport, enfermedad que se presenta en el sexo masculino y que se caracteriza por adelgazamiento de la membrana basal del glomérulo renal, uno de los componentes de la membrana de filtración renal. La característica más relevante de esta enfermedad es la hematuria microscópica, con proteinuria e insuficiencia renal progresiva, acompañada de alteraciones oculares y pérdida de la audición^{25,26}

La colágena VI es otra de las colágenas de esta familia y se encuentra ampliamente distribuida en la matriz extracelular de varios tejidos como el muscular y el adiposo, donde forma una malla de microfilamentos con una estructura en cuentas de collar; la misma interactúa con otros componentes de la MEC, brindándole soporte estructural a la célula²⁷; además participa activando vías de señalización que regulan funciones celulares relacionadas con la angiogénesis, la autofagia y el reclutamiento de macrófagos durante la inflamación²⁸⁻³⁰

Los otros dos miembros de la subfamilia las colágenas VIII y X son referidas como colágenas de cadena corta. La VIII se expresa en muchos tipos de tejidos entre ellos la membrana Decement de la córnea, mientras que la tipo X está restringida a la zona de condrocitos hipertróficos del cartílago en crecimiento endocondral⁹. Las cadenas $\alpha 1$ (VIII) y $\alpha 2$ (VIII) son ligeramente mayores que la cadena $\alpha 1$ (X), debido a un exón adicional en los genes de la cadena VIII que codifica una secuencia polipeptídica extra para el dominio amino terminal⁹. Ambos tipos de colágenas forman mallas con una estructura hexagonal³¹

COLÁGENA QUE FORMAN FIBRILLAS DE ANCLAJE

La colágena tipo VII fue inicialmente descrita como una molécula larga y extendida y se le llamó "colágena de cadena larga". La misma presenta un dominio triple helicoidal de 424 nm de longitud y de 145 kDa, con 19 imperfecciones y lo más notable de este dominio es una región a modo de bisagra, no colagenosa y con 39 aminoácidos, que es susceptible a la acción proteolítica de la pepsina. Esta colágena presenta en el extremo N terminal una secuencia no colagenosa de 145 kDa (NC1) que consiste en un sub-módulo con homología a proteínas adhesivas. Su extremo C terminal posee una cadena corta de 30 kDa (NC2).³²⁻³⁴

La colágena VII forma las llamadas fibrillas de anclaje presente en los epitelios estratificados incluida la epidermis y que proporcionan estabilidad a la unión entre la dermis y la epidérmica. Las mismas constituyen complejos especializados de anclaje en la unión del epitelio con el tejido conectivo. La estabilidad que brindan las fibrillas de anclaje se debe a la afinidad del dominio NC-1 (VII) a los componentes de la lámina basal laminina-332 (laminina-5), laminina-311 (laminina-6), and colágena tipo IV^{34, 35}

En la piel humana las fibrillas de anclaje se extienden desde la lámina basal dirigiéndose a la dermis papilar donde produce un giro regresando con su otro extremo hasta la propia lámina basal dando origen a un asa en forma de letra U a la cual se asocian fibras colágenas tipo I^{33,34}

La epidermolisis bulosa es una rara enfermedad autoinmune adquirida, que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra la colágena VII de las fibrillas de anclaje, al menos en una de sus variedades, con lo que se compromete la unión entre la dermis y la epidermis. La destrucción o perturbación del normal funcionamiento de las fibrillas de anclaje resulta en fragilidad de la piel, formación de ampollas, erosiones, escaras, pérdidas de la uñas entre otras anomalías³⁶

COLÁGENAS TRANSMEMBRANALES

En esta subfamilia de colágenas se agrupan las colágenas XIII, XVII, XXIII y la XXV. Las mismas se insertan en la membrana plasmática con una orientación tipo II, es decir con el extremo NH₂ dirigido al citoplasma, y que presentan triple hélice interrumpida. La

colágena XVII es mucho más grande, posee muchos más dominios colagenosos y la cola citoplasmática es más larga que los otros miembros del grupo. La misma forma los filamentos de anclaje que conjuntamente con la integrina $\alpha_6\beta_4$ conforma los hemidesmosomas que se anclan a la lámina basal^{37, 38}.

La colágena XVII es un homotrímero de 180 kDa, por lo que también se le ha llamado BP180 y también ha sido conocida como antígeno 2 del penfigoide buloso^{39, 40}. Interactúa con la subunidad β_4 de la integrina $\alpha_6\beta_4$, la plectina, y la BPAG1 para formar un anclaje estable de los hemodesmosomas a los filamentos intermedios de citoqueratina K5 y k14^{41, 42}. El ectodominio de 120 kDa se une a la subunidad α_6 de la integrina y a la laminina 332³⁸. Es eliminada de la superficie celular por la metaloproteasa ADAM 9 and ADAM 10⁴³. Aunque la implicación fisiológica de este hecho aún es incierta se piensa que este desprendimiento de la colágena XVII permite eliminar el anclaje de la célula a la lámina basal favoreciendo su migración y su diferenciación durante la morfogénesis y la cicatrización de las heridas^{44, 45}

La falta de colágena XVII o la pérdida de su función provocan una disminución en la adhesión de la epidermis con formación ampollas en la piel. Las mutaciones en el gen que codifica la colágena XVII causa la epidermólisis bulosa tipo no-Herlitz, que es otra variedad de esta enfermedad⁴⁶. Otras enfermedades ampulares, como el penfigoide, también son consideradas enfermedades autoinmunes contra la colágena XVII^{47, 48}

Subfamilia de las multiplexinas

La subfamilia de las multiplexinas está integrada por dos colágenas la XV y la XVIII y se les llamó multiplexinas por presentar múltiples interrupciones en su dominio triple helicoidal y han sido identificadas como proteoglicanos: condroitín sulfato la XV y heparán sulfato proteoglicano la XVIII¹⁰.

El extremo N- terminal de la colágena XV presenta 530 amino ácidos y contiene dos cisteínas en los residuos 179 y 235. Este dominio también contiene ocho sitios de unión para GAG consistentes en disacáridos formados por N-acetilgalactosamina o N-

acetilglucosamina y ácido glucurónico. De modo que la colágena XV es un verdadero proteoglicano^{10, 49}

En comparación con otras colágenas las colágenas XV y XVIII presentan extremos N terminales muy similares con un 45 % de homología. Este dominio de secuencia con extensa homología con la trombospodina sugiere su participación en las interacciones célula-célula y célula matriz^{10, 50}. El dominio central de la colágena XV presenta nueve dominios colagenosos de 577 amino ácidos que contienen ocho interrupciones no colagenosas. Comparándola con la colágena XVIII este dominio central es muy similar en ambas. Su extremo C terminal consiste en 256 amino ácidos y presenta tres subdominios diferentes^{10, 52}

Las colágenas de la subfamilia de las multiplexinas colágenas XV y XVIII, junto con la colágena IV y otros componentes como laminina, nidogen, heparan sulfato proteoglicano, fibulina, distroglicano y otras glicoproteína, constituyen componentes importantes de la membrana basal en múltiple órganos y tejidos^{51,52}

CONCLUSIONES

Durante las últimas décadas se han incrementado los conocimientos con respecto a las colágenas. Actualmente se han identificado y caracterizado a nivel molecular 28 subfamilias. Se han determinado las funciones que las mismas realizan y caracterizado las enfermedades que pueden provocar la no expresión o mutaciones de los genes que codifican a muchas de ellas; tal es el caso Síndrome de Alport, la epidermolisis bulosa el síndrome de Ehlers-Danlos entre otras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dirk Hubmacher and Suneel S. Apte. The biology of the extracellular matrix: novel insights *Curr Opin Rheumatol.* 2013 January; 25(1): 65–70. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
2. Byron A, Humphries J D, and Humphries M J. Defining the extracellular matrix using proteomics. *Int J Exp Pathol.* 2013 Apr; 94(2): 75–92. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
3. Bonnans C, Chou J, and Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Dec; 15(12): 786–801. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
4. Kelsey Thomas, B.S, Adam J. Engler, Ph.D and Gretchen A. Meyer, Ph.D. Extracellular matrix regulation in the muscle satellite cell niche. *Connect Tissue Res.* 2015 Feb; 56(1): 1–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
5. Laleh Ghasemi-Mobarakeh, Molamma P Prabhakaran, Lingling Tian, Elham Shamirzaei-Jeshvaghani, Leila Dehghani, and Seeram Ramakrishna. Structural properties of scaffolds: Crucial parameters towards stem cells differentiation. *World J Stem Cells.* 2015 May 26; 7(4): 728–744. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
6. Barber T, Esteban-Pretel G, Marín MP, and Timoneda J. Vitamin A Deficiency and Alterations in the Extracellular Matrix. *Nutrients.* 2014 Nov; 6(11): 4984–5017. [[PubMed](#)]
7. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annual Review of Biochemistry.* 2009. March; 78:929–958. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
8. Thomas E. Kruger, Andrew H. Miller, and Jinxi Wang. Collagen Scaffolds in Bone Sialoprotein-Mediated Bone Regeneration. *Scientific World Journal.* 2013 June; 2013: 812718. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
9. Marion K. Gordon and Rita A. Hahn. Collagens. *Cell Tissue Res.* 2010 January; 339(1): 247–257. [[PubMed](#)]

10. Anthony George Clementz and Ann Harris. Collagen XV: Exploring Its Structure and Its Role within the Tumor Microenvironment. *Mol Cancer Res.* 2013 Dec; 11(12): 1481–1486. [[PubMed](#)]
11. Hynes RO. The evolution of metazoan extracellular matrix. *J Cell Biol.* 2012 March; 196(6):671–679. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
12. Mari Aikio, Harri Elamaa, David Vicente, Valerio Izzi, et al. Specific collagen XVIII isoforms promote adipose tissue accrual via mechanisms determining adipocyte number and affect fat deposition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jul 29; 111(30): E3043–E3052. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
13. Matthew D. Shoulders and Ronald T. Raines. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem.* 2009 March; 78: 929–958. [[PubMed](#)]
14. Darren A. Plumb, Laila Ferrara, Tanja Torbica, Lynnette Knowles, et al. Collagen XXVII Organises the Pericellular Matrix in the Growth Plate. *PLoS One.* 2011 December; 6(12): e29422. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
15. Castori M and Voermans N. C. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review. *Iran J Neurol.* 2014 Oct 6; 13(4): 190–208. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
16. Ming Fang, Reed Jacob, Owen McDougal, and Julia Thom Oxford. Minor fibrillar collagens; variable regions alternative splicing, intrinsic disorder, and tyrosine sulfation. *Protein Cell.* 2012 June; 3(6): 419–433. [[PubMed](#)]
17. Ansorge HL, Meng X, Zhang G, Veit G, Sun M, Klement JF, Beason DP, Soslowsky LJ, Koch M, Birk DE. Type XIV collagen regulates fibrillogenesis: premature collagen fibril growth and tissue dysfunction in null mice. *J Biol Chem.* 2009 July; 284:8427–8438. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
18. Li HC, Huang CC, Chen SF, Chou MY. Assembly of homotrimeric type XXI minicollagen by coexpression of prolyl 4-hydroxylase in stably transfected *Drosophila melanogaster* S2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;

- 336:375–385. [[PubMed](#)]
19. Koch M, Schulze J, Hansen U, Ashwodt T, Keene DR, Brunken WJ, Burgeson RE, Bruckner P, Bruckner-Tuderman L. A novel marker of tissue junctions, collagen XXII. *J Biol Chem.* 2004; 279:22514–22521. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 20. Jianmin Su, Karen Gorse, Francesco Ramirez, and Michael A. Fox. Collagen XIX Is Expressed by Interneurons and Contributes to the Formation of Hippocampal Synapses. *J Comp Neurol.* 2010 January 10; 518(2): 229–253. [[PubMed](#)]
 21. Yurchenco P D. Basement Membranes: Cell Scaffoldings and Signaling Platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 February; 3(2): a004911. [[PubMed](#)]
 22. Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. *Microsc Res Tech.* 2008; 71:357–370. [[PubMed](#)]
 23. Jenny Kruegel and Nicolai Miosge. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices. *Cell Mol Life Sci.* 2010 September; 67(17): 2879–2895. [[PubMed](#)]
 24. Abreu-Velez A, and Howard M S. Collagen IV in Normal Skin and in Pathological Processes. *N Am J Med Sci.* 2012 Jan; 4(1): 1–8. [[PubMed](#)]
 25. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med.* 2003; 348:2543–56. [[PubMed](#)]
 26. Yurchenco PD and Patton B L .Developmental and Pathogenic Mechanisms of Basement Membrane Assembly. *Curr Pharm Des.* 2009 November; 15(12): 1277–1294.
 27. Ball S, Bella J, Kielty C, Shuttleworth A. Structural basis of type VI collagen dimer formation. *The Journal of Biological Chemistry.* 2003; 278(17):15326–15332. [[PubMed](#)]
 28. Park J, Scherer PE. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression. *Journal of Clinical Investigation.* 2012 July; 122(11): 4243–4256. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

29. Grumati P, Coletto L, Sabatelli P, et al. Autophagy is defective in collagen VI muscular dystrophies, and its reactivation rescues myofiber degeneration. *Nature Medicine*. 2010; 16 (11):1313–1320. [[PubMed](#)]
30. Karousou E, D'Angelo ML, Kouvidi K, Vigetti D, Viola M, Nikitovic D, De Luca G, and Passi A. Collagen VI and Hyaluronan: The Common Role in Breast Cancer. *Biomed Res Int*. 2014 July; 2014: 606458. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
31. Sylvie Ricard-Blum. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011 January; 3(1): a004978. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
32. Sesarman A, Mihai S, Chiriac MT, et al. Binding of avian IgY to type VII collagen does not activate complement and leucocytes and fails to induce subepidermal blistering in mice. *Br J Dermatol*. 2008; 158:463–71. [[PubMed](#)]
33. De Peña Ortiz J, Chávez Bernal J M I. Epidermolisis bulosa adquirida: Lo nuevo en biología molecular. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2011 May-Ago; 20 (2): 40-45.
34. Hye Jin Chung, MD, MS and Jouni Uitto, MD, PhD. Type VII Collagen: The Anchoring Fibril Protein at Fault in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 January; 28(1): 93–105. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
35. Brittingham R, Uitto J, Fertala A. High-affinity binding of the NC-1 domain of collagen VII to laminin 5 and collagen IV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 343:692–9. [[PubMed](#)]
36. Mei Chen, Ph.D., Gene H. Kim, M.D., Lori Prakash, B.S., and David T. Woodley, M.D. Epidermolysis Bullosa Acquisita: Autoimmunity to Anchoring Fibril Collagen. *Autoimmunity*. 2012 February; 45(1): 91–101. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
37. Gordon M K and Hahn R A. Collagens *Cell Tissue Res*. 2010 January; 339(1): 247–257. [[PubMed](#)]

38. Allan Seppänen. Collagen XVII: A Shared Antigen in Neurodermatological Interactions? *Clin Dev Immunol.* June 2013; 2013: 240570 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
39. Franzke C-W, Tasanen K, Schumann H, Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: collagen XVII as a prototype. *Matrix Biology.* 2003; 22(4):299–309. [[PubMed](#)]
40. Franzke C-W, Bruckner P, Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology. *Journal of Biological Chemistry.* 2005; 280(6):4005–4008. [[PubMed](#)]
41. Hopkinson SB, Findlay K, DeHart GW, Jones JCR. Interaction of BP180 (type XVII collagen) and CC6 integrin is necessary for stabilization of hemidesmosome structure. *Journal of Investigative Dermatology.* 1998; 111(6):1015–1022. [[PubMed](#)]
42. Hopkinson SB, Jones JCR. The N terminus of the transmembrane protein BP180 interacts with the N-terminal domain of BP230, thereby mediating keratin cytoskeleton anchorage to the cell surface at the site of the hemidesmosome. *Molecular Biology of the Cell.* 2000; 11(1):277–286. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
43. Franzke C-W, Bruckner-Tuderman L, Blobel CP. Shedding of collagen XVII/BP180 in skin depends on both ADAM10 and ADAM9. *Journal of Biological Chemistry.* 2009; 284(35):23386–23396. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
44. Tasanen K, Tunggal L, Chometon G, Bruckner-Tuderman L, Aumailley M. Keratinocytes from patients lacking collagen XVII display a migratory phenotype. *American Journal of Pathology.* 2004; 164(6):2027–2038. [[PMC free article](#)]
45. Hopkinson S B, Hamill KJ, Wu Y, Eisenberg J L, Hiroyasu S, and Jones J C.R. Focal Contact and Hemidesmosomal Proteins in Keratinocyte Migration and Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014 Mar 1; 3(3): 247–263. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

46. Powell A M, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Black M M. Collagen XVII/BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2005; 30(6):682–687. [[PubMed](#)]
47. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity*. 2012; 45(1):55–70. [[PubMed](#)]
48. Huilaja L, Makikallo K, Sormunen R, Lohi J, Hurskainen T, Tasanen K. Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Dermato-Venereologica*. 2013; 93(1):33–38. [[PubMed](#)]
49. Li J, Richards JC. Functional glycomics and glycobiology: an overview. *Methods in molecular biology*. 2010; 600:1–8. [[PubMed](#)]
50. Streit M, Riccardi L, Velasco P, Brown LF, Hawighorst T, Bornstein P, et al. Thrombospondin-2: a potent endogenous inhibitor of tumor growth and angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999; 96:14888–14893. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
51. Ortega N and Werb Z. New functional roles for non-collagenous domains of basement membrane collagens. *J Cell Sci*. 2002 November 15; 115 (Pt 22): 4201–4214. [[PubMed](#)]
52. André A. M. Torricelli, Vivek Singh, Marcony R. Santhiago, and Steven E. Wilson. The Corneal Epithelial Basement Membrane: Structure, Function, and Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep; 54(9): 6390–6400. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Recibido: 25/12/2015 Aprobado: 22/1/2016