

Matriz extracelular: ¿es el andamio de los tejidos?

Extracellular matrix: Is it the tissue scaffolding?

María del Carmen Díaz Galindo,¹ Abraham Loera Muro,²
Flor Yazmín Ramírez Castillo,³ Roxanne Olvera Farías,⁴
Alma Lilián Guerrero-Barrera⁵

Revisión Científica

Díaz Galindo, M. C.; Loera Muro, A.; Ramírez Castillo, F. Y.; Olvera Farías, R.; Guerrero Barrera, A. L., Matriz extracelular: ¿es el andamio de los tejidos?, *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*. 56, pp. 53-60, 2012.

RESUMEN

La matriz extracelular se considera un componente extracelular multi-funcional fundamental que participa en la morfología, supervivencia, desarrollo, migración y en las relaciones inter- e intra-celulares de un tejido. El objetivo principal de esta revisión es dar a conocer una visión amplia de la importancia de la matriz extracelular, sus componentes principales, y las funciones e interacciones que estos componentes realizan para mantener la homeostasis de los tejidos.

Palabras clave: matriz extracelular (MEC), glicosaminoglucanos (GAG), colágena, elastina, fibronectina, vitronectina.

Key words: extracellular matrix (ECM), glycosaminoglycans (GAG), collagen, elastin, fibronectin, vitronectin.

Recibido: 24 de Noviembre de 2011, aceptado: 8 de Febrero de 2012

¹ Departamento de Morfología, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, warmen_ta@hotmail.com.

² Departamento de Morfología, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, aloeramuro@yahoo.com.

³ Departamento de Morfología, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, florecilla_aaif@hotmail.com.

⁴ Departamento de Morfología, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, endoroxanne@gmail.com.

⁵ Departamento de Morfología, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, alguerre@correo.uaa.mx.

ABSTRACT

The extracellular matrix is considered a multi-functional extracellular component involved in morphology, survival, development, migration, and inter- and intra-cellular tissue relationships. The main objective of this review is to provide a broad view of the importance of the extracellular matrix, its main components, as well as the functions and interactions of these components performance in order to maintain tissue homeostasis.

INTRODUCCIÓN

Uno de los eventos más importantes en la evolución de la vida en la Tierra, es la presencia de la multicelularidad, la cual se considera como un grupo o equipo de células en donde cada una desarrolla funciones especializadas en respuesta a los problemas que confronten. Lo que hace que este equipo funcione, es la comunicación efectiva entre las células y la división de las labores. Sin embargo, los tejidos no están formados únicamente por células. Una buena parte de su volumen lo constituye el espacio extracelular, el cual está ocupado por una intrincada red macromolecular, que constituye la matriz extracelular (MEC) (Lewin *et al.*, 2007; Özbek *et al.*, 2010).

La MEC es una red tridimensional, no celular, presente en todos los tejidos y órganos que estabiliza su estructura física e inicia mecanismos bioquímicos y biomecánicos necesarios para la morfogénesis, diferenciación y homeostasis celular (Álvaro *et al.*, 2010).

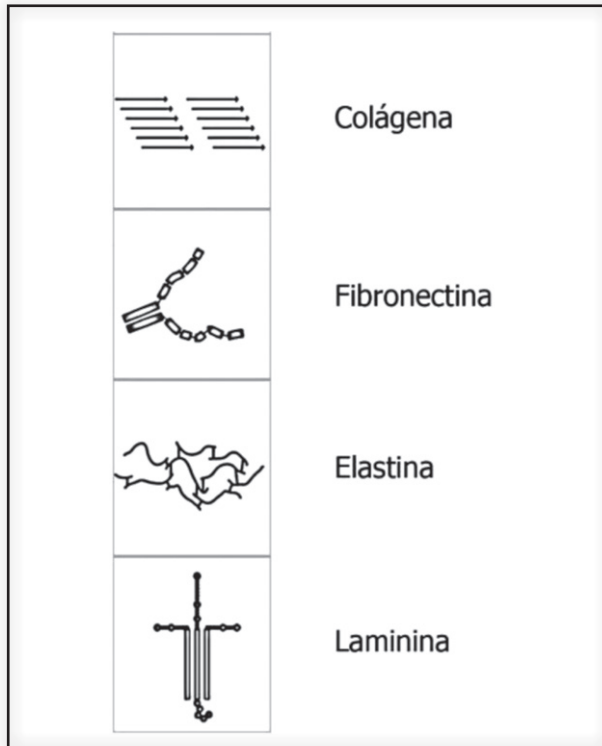


Figura 1. Macromoléculas de la matriz extracelular.
Fuente: Frantz *et al.* (2010).

La MEC se conforma por una sustancia base o amorfa, semejante a un gel compuesto de biomacromoléculas que incluyen moléculas muy diversas, secretadas localmente y ensambladas en una red compleja en íntima asociación con la superficie celular, que resisten las fuerzas de compresión y tensión. El agua contenida en ella permite el intercambio rápido de nutrientes y productos de desecho transportados por el líquido extracelular a medida que se filtra a través de la sustancia base (Frantz *et al.*, 2011).

Las variaciones en cuanto a la participación de los diferentes tipos de macromoléculas de la matriz, así como sus patrones de organización, dan lugar a una sorprendente diversidad de formas, cada una de las cuales está altamente adaptada a los requerimientos funcionales de cada tejido en particular (Lewin *et al.*, 2007).

La siguiente descripción de los componentes de la MEC se enuncia de forma independiente del órgano –su desarrollo y diferenciación celular.

Un andamio de colágena

La colágena es la proteína más abundante en la MEC (figura 1), pues provee el principal soporte

estructural para los tejidos (Yang y Kaufman, 2009). Se une a proteínas como la fibronectina y la vitronectina, que se tejen de acuerdo a los patrones establecidos por ella (Lewin *et al.*, 2007). La colágena proporciona la fuerza de tensión, regula la adhesión celular y se involucra en la quimiotaxis y la migración, y permite el desarrollo de los tejidos (figura 2A) (Rozario y DeSimone, 2010).

La colágena tipo I es la proteína estructural primaria en huesos; una mutación en esta proteína puede provocar una enfermedad conocida como osteogénesis imperfecta (Lewin *et al.*, 2007), enfermedad autosómica dominante, caracterizada por la reducción leve o severa de matriz ósea. La respuesta esperada de la matriz ósea ante una fractura, es un incremento de la resorción de la sustancia afectada, con un incremento en la formación de la misma; en el caso de la osteogénesis imperfecta, la resorción ósea está presente, pero debido a la mutación de la colágena y la falla del establecimiento de patrones requeridos para la formación de la nueva matriz extracelular, se tiene como resultado fracturas de repetición (Mehrotra *et al.*, 2010).

Elastina, proporciona flexibilidad al tejido

Junto con la colágena, la elastina es otra de las proteínas que forman el mayor componente estructural en la MEC (Kielty *et al.*, 2002; Frantz *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011), proporcionando soporte, resistencia y capacidad de recuperación en regiones sometidas a estrés biomecánico (figura 2A), como en el caso de los vasos sanguíneos y el pulmón, que se encuentran en constante cambio de tamaño inherente a su función; esta macromolécula presente en la matriz extracelular permite, gracias a sus características, la versatilidad morfológica de estos tejidos.

La forma funcional de la elastina es una cadena larga, entrelazada y organizada en forma de hojas o fibras (figura 1). Se sintetiza y secreta por los fibroblastos, así como por células de músculo liso; además, éstas secretan colágena, y la combinación de ambas proteínas proporciona resistencia y elasticidad a los tejidos (Lewin *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2011).

Muchas condiciones patológicas alteran al sistema de fibras de elastina, incluyendo el síndrome de Marfan, enfisemas, síndrome de Williams, entre otros. El síndrome de Williams es un desorden multi-sistémico causado por la

Tabla 1. Características de las proteínas que conforman la matriz extracelular

Nombre	Peso molecular	Isoformas	Características	Referencia
Colágena	~900 KDa	29	Triple hélice, en forma de espiral enroscada, delgada, compuesta por tres subunidades de proteínas.	Kim <i>et al.</i> , 2011.
Elastina	60-70 KDa	Varias isoformas de tropoelastina.	Codificada en un gen único en mamíferos, secretada como un monómero denominado tropoelastina, donde unidades individuales se entrecruzan.	Frantz <i>et al.</i> , 2010.
Fibronectina	220-250 KDa	Encontrada desde invertebrados. Al menos 20 tipos en humanos	Dímero que une a colágena y heparán sulfato.	Aziz-Seible y Casey, 2011; Kim <i>et al.</i> , 2011; Tucker y Chiquet Ehrismann, 2009.
Fibrilina	~350 KDa	3	Las unidades funcionales son multiproteínas de alto peso molecular, denominadas microfibrillas, que sirven como andamiaje para la biogénesis de fibras elásticas.	Kodolitsch y Robinson, 2007; Ramirez y Sakai, 2010.
Laminina	~820 KDa	Más de 15 diferentes isoformas	Con apariencia de "T", se encuentra formada por un heterodímero compuesto de tres subunidades, en una configuración enrollada, producto de diferentes genes clasificados en tres grupos: α , β , γ .	Gawlik y Durbeej, 2011.
Vitronectina	75 KDa	2	Una forma es de cadena simple y la otra formada por 2 subunidades.	Ruiz y López, 2005; Stepanek <i>et al.</i> , 2011.

deleción de 26 genes continuos, incluyendo el de la elastina; su fenotipo es caracterizado por rasgos dismórficos faciales, discapacidad mental, arteriopatía, baja estatura, anomalías en el tejido conectivo, hipercalcemia infantil y un perfil único de personalidad y estado mental (Morris, 2010).

Fibronectina, una nueva adquisición evolutiva

Tal como las moléculas de laminina y colágena que aparecen tempranamente en la evolución y se han conservado desde la mosca hasta el humano, la glicoproteína fibronectina (FN) ha sido encontrada en organismos que poseen endotelio organizado formando vasos (Astrof *et al.*, 2007; Özbek *et al.*, 2010). Proteínas que comparten ciertas similitudes a la fibronectina de vertebrados se han encontrado en el invertebrado *Ciona savignyi* (Tucker y Chiquet Ehrismann, 2009); un organismo urocordado,

marino, filtrador, que se encuentra adherido a las rocas en el fondo de los océanos. La FN conecta las células a la matriz de colágena (figura 2A) y a proteoglicanos, como el heparán sulfato (Frantz *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011). Es sintetizada por casi todos los tejidos animales, por varios tipos celulares, incluyendo algunas células de soporte del sistema nervioso (Astrof *et al.*, 2007).

La FN es esencial durante el desarrollo embrionario, pues permite la migración celular. En ratones desprovistos de FN se presentan defectos cardiovasculares, incluyendo malformaciones o ausencias de corazón y vasos sanguíneos (Lewin *et al.*, 2007, Rozario y DeSimone, 2010; Tsang *et al.*, 2010; Frantz *et al.*, 2010).

Fibrilina, elasticidad inherente

La fibrilina, además de ser un componente de la MEC, contribuye a las propiedades físicas

específicas elásticas y no elásticas de cada tejido, incluyendo vasos sanguíneos, huesos y ojos. El estudio de esta proteína indica que la fibrilina es un componente integral de una amplia red biológica extracelular y de la superficie celular, que se encuentra involucrada con las moléculas de señalización (como el factor transformador del crecimiento beta [TGF β] y proteína morfognética del hueso [BMP]), que dirige a órganos y sistemas por medio de patrones morfogenéticos y homeostáticos, modificables a través de la concentración local de ligandos que promueven y restringen la diferenciación celular (Ramírez y Sakai, 2010).

Los tres tipos de fibrilinas 1, 2 y 3 son codificados en diferentes genes, y sus mutaciones dan lugar a las denominadas fibrilopatías, que incluyen síndrome de Marfan (Kodolitsch y Robinson, 2007), que es un trastorno hereditario dominante, sin predilección de sexo, donde los individuos presentan alteraciones con patrones de afectación diferentes en los sistemas: cardiovascular, ocular, esquelético, pulmonar y piel, algunas de esas complicaciones incluyen severas escoliosis, neumotórax espontáneo, desprendimiento de retina, entre otros (Kodolitsch y Robinson, 2007).

Lamininas, formando redes celulares

Las lamininas son una familia de proteínas extracelulares encontradas; la mayoría de los tejidos de vertebrados e invertebrados tienen apariencia de "T" (figura 1), y se encuentran en la lámina basal de la membrana basal y son esenciales para su ensamblaje. La laminina no forma fibras, sino proteínas que forman complejas redes en la MEC. Su función principal es proporcionar un sustrato de adhesión para resistir las fuerzas de tensión en los tejidos. Un gran número de proteínas se unen a la laminina conteniendo más de 20 receptores de membrana celular. Se ha identificado una mutación en la cadena $\alpha 2$ en la forma severa de la distrofia muscular congénita (Gawlik y Durbeej, 2011; Lewin *et al.*, 2007).

La distrofia muscular congénita tipo 1A (MDC1A) es la enfermedad autosómica recesiva más común, produce disfunciones nerviosas y en músculo esquelético (Girgenrath *et al.*, 2009).

Vitronectina, reparación, destrucción e invasividad

La vitronectina es una glicoproteína multifuncional identificada como parte de la MEC. Principal-

mente, se sintetiza en el hígado, y es secretada directamente al torrente sanguíneo. Se une a diversas proteínas, incluyendo colágena, integrinas, factores de coagulación, factores de lisis celular de la respuesta inmune y proteasas involucradas en la destrucción de la MEC. Estas últimas, son enzimas que pueden causar lesiones si se activan en el sitio equivocado. Para protegerse de lo anterior, la vitronectina se une consigo misma hasta que necesite ser activa. Una vez desdoblada, expone sus sitios activos y presenta uniones múltiples, conteniendo la agrupación de vitronectina dentro del torrente sanguíneo y la unión de células a esta agrupación. Su concentración se incrementa en sitios de lesión, inflamación, fibrosis y tejidos tumorales, en donde se relaciona con la reparación de heridas. La vitronectina contribuye así a la remodelación y sanación de los tejidos mediante la regulación de la proteólisis, adhesión celular, migración y supervivencia del tejido en la herida. Se ha propuesto que mejora la migración de leucocitos en tejidos lesionados, y contribuye a la diseminación de tumores (metástasis), así como con el desarrollo de lesiones crónicas (Stepanek *et al.*, 2011; Lewin *et al.*, 2007).

Proteoglicanos, hidratación tisular

Los proteoglicanos se encargan de que la MEC sea un gel hidratado, lo que permite a los tejidos soportar las fuerzas compresivas. Se componen por un centro proteico con azúcares unidos. Dentro de los proteoglicanos más destacados están el agregcano, lumican, perlecano y sindecano. Éstos se distinguen de las glicoproteínas por la disposición y el tipo de azúcares fijados al centro proteico. Los azúcares ligados a los proteoglicanos se denominan glicosaminoglicanos (GAG), como: condroitin sulfato, dermatán sulfato, keratán sulfato, ácido hialurónico, heparán sulfato y heparina. Los proteoglicanos son capaces de unir y atrapar proteínas denominadas factores de crecimiento que son secretadas por las células a la circulación sanguínea y líquido tisular. De esta forma, aumentan su concentración dentro de la MEC, o los localizan en regiones específicas protegiéndolos de la degradación. En algunos de los casos, el secuestro de los factores de crecimiento en la MEC es necesario para su unión a las células blanco. Por ello, los proteoglicanos pueden funcionar como co-receptores para los factores de crecimiento, controlando de manera indirecta el crecimiento dentro de un tejido (Lewin *et al.*, 2007).

Interacciones

La comunicación dinámica entre el medio intra- y extracelular mediante la activación de numerosas vías de transducción de señales, puede influenciar el comportamiento celular, tanto por el control de la expresión genética, como por cascadas de señalización postraduccionales, regulando así el desarrollo, migración, diferenciación, forma y función, además de provocar cambios en la adhesión celular (Álvaro *et al.*, 2010).

La comprensión de la estructura y componentes de la MEC en humanos sirve como clave para el desarrollo de terapias involucradas en diversas enfermedades, debido a la enorme cantidad de vías de señalización que se regulan a través de ésta y de las características de sus componentes (Wojcik-Stanaszek *et al.*, 2011).

Un ejemplo de este tipo de relaciones se observa en el envejecimiento de la piel, que se encuentra asociado a la destrucción de los componentes de la matriz extracelular, en particular, a fibras de colágena. Asimismo, se presenta una disminución en la síntesis de esta proteína por los fibroblastos senescentes y la activación de endopeptidasas (metaloproteinasas, MMP), responsables de la degradación de las proteínas de matriz extracelular, en la que se incluyen todos los tipos de colágena, elastina y proteoglicanos (Kyung-A *et al.*, 2011).

En la figura 2 se muestran las alteraciones presentes dentro de la MEC dérmica, debidas al envejecimiento natural del tejido, que se caracteriza por la distensión de las cadenas de proteoglicanos y GAG, la pérdida de entrecruzamiento enzimático debida a la pérdida de enzimas de entrecruzamiento de colágena, la pérdida de fibronectina y el aumento de metaloproteinasas (Frantz *et al.*, 2010).

Matriz extracelular, relaciones cercanas a lo cotidiano

Matriz extracelular e Ingeniería de tejidos

La ingeniería tisular tiene como objetivo la reparación y formación de tejido, por medio de la utilización de andamios (soporte) sobre los cuales puedan crecer las células (figura 3) (Gaspar *et al.*, 2001), promoviendo tanto la reparación como la formación de nuevo tejido (Woerly *et al.*, 1990; Woerly *et al.*, 1995; Ibarra *et al.*, 2009).

La colágena es uno de los materiales más empleados como andamio en la ingeniería tisular. Es un material biocompatible y biodegradable, bien tolerado por el organismo; además, favorece la infiltración de células e induce la reparación de tejidos (Gaspar *et al.*, 2001; Slater *et al.*, 2011). Los implantes de colágena se han empleado como vehículos para el transporte de células de

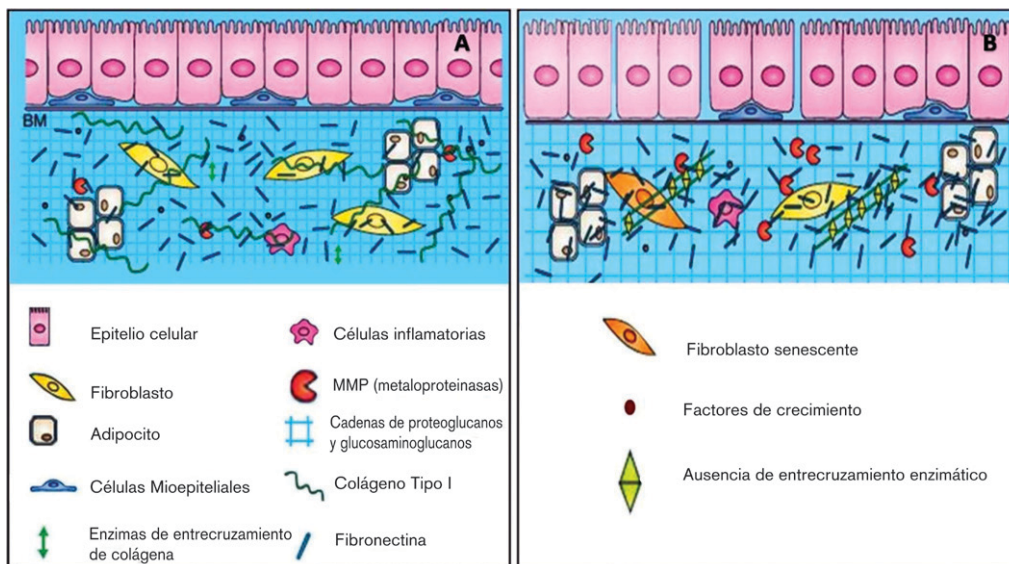


Figura 2. Estructura y función de la MEC. A) Integración de la MEC en un tejido, visualizando sus componentes sin alteraciones. B) Alteraciones de la MEC bajo un proceso de envejecimiento, es notoria la senescencia de los fibroblastos; las pérdidas de colágeno Tipo I, de entrecruzamiento enzimático, de enzimas de entrecruzamiento de colágena y de fibronectina; y el aumento de metaloproteinasas. BM, membrana basal.

Fuente: Frantz *et al.* (2010).

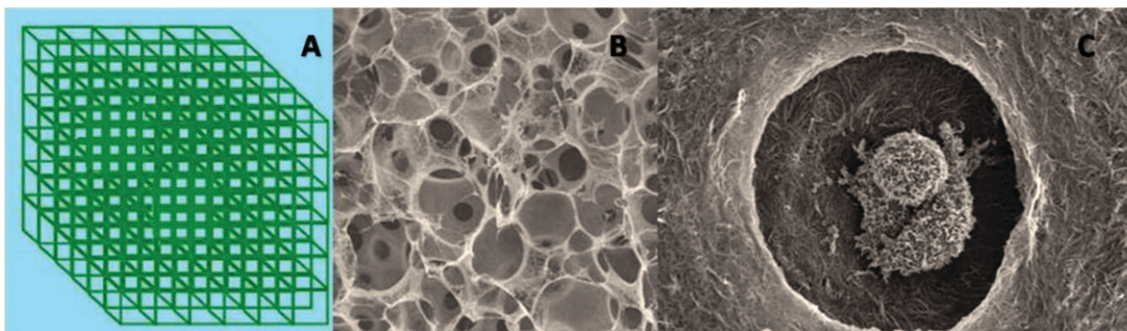


Figura 3. Bioingeniería de tejidos. A) Representación tridimensional de un andamio sintético. B) Microscopía electrónica de barrido de un andamio sintético. C) Adhesión celular al andamio sintético.

Fuente: Andersson *et al.* (2010).

piel cultivadas o algunos medicamentos para el reemplazo de piel y quemaduras. Se han desarrollado combinaciones de colágena con glicosaminoglucanos (Boyce *et al.*, 1995; Harriger *et al.*, 1997; Gaspar *et al.*, 2011), obteniendo resultados satisfactorios en la regeneración de tejidos.

Tratamiento de heridas

La colágena también se ha empleado como esponja, con la capacidad de absorber exudado tisular. Ésta se adhiere a la herida protegiendo de daño mecánico e infecciones bacterianas secundarias. Se usan en el tratamiento de quemaduras, así como para revestimiento de muchos tipos de heridas. También se les han incorporado antibióticos de liberación corta, como coadyuvantes (Lee *et al.*, 2001).

Prevención de signos de la edad

Varios tipos de tejido conectivo, y en especial la piel, sufren notables modificaciones durante la vida del individuo. Se conoce que la piel envejecida comparada con piel joven muestra un decremento en la producción de colágena (figura 2B); por lo que se han tratado de encontrar componentes que estimulen la proliferación de células de la piel y, a su vez, ellas produzcan más colágena (Humbert *et al.*, 2003).

Actualmente, la ingeniería de tejidos se enfoca también en la prevención de los signos de la edad. Existen "rellenadores faciales", los cuales se inyectan directamente sobre la piel, con el propósito de dar hidratación, lubricación y estabilización de los tejidos conectivos. Los rellenos faciales se componen de colágena de bovino, ácido hialurónico y polímeros sintéticos

(Buck II *et al.*, 2009), los cuales son componentes de la MEC o tienen alguna función sobre la estimulación para la formación de componentes de la misma (Humbert *et al.*, 2003). Más estudios son necesarios para dilucidar los mecanismos de acción que tienen estos tratamientos en la piel.

Problemas de articulaciones

Actualmente, existen suplementos alimenticios disponibles en el mercado para ayudar a reducir los síntomas de los problemas articulares; estos suplementos contienen sulfato de glucosamina y sulfato de condroitina, componentes de la MEC, que en el tejido articular, brindan la capacidad de lubricar el cartílago y amortiguar la carga durante los movimientos. La finalidad de estos suplementos es brindarle a los tejidos de la articulación los componentes necesarios para disminuir o aliviar algunos de los síntomas; por lo que su aplicación se utiliza para la prevención de la osteoartritis y en deportistas de ejercicios de alto impacto (Hawker *et al.*, 2011). Se han desarrollado combinaciones de colágena con glicosaminoglucanos obteniendo resultados satisfactorios (Boyce *et al.*, 1995; Harriger *et al.*, 1997; Ibarra *et al.*, 2009; Gaspar *et al.*, 2011).

CONCLUSIONES

La matriz extracelular es el componente macromolecular principal de los tejidos que da soporte a las células, guía las interacciones entre ellas, proporciona los patrones adecuados para su establecimiento, diferenciación y migración; por lo que de ella depende el buen funcionamiento de los tejidos. Su conocimiento abre un campo de investigación en la síntesis de productos que promuevan su modificación y la producción de materiales

sintéticos capaces de suscitar la regeneración de la MEC con la posibilidad de aumentar la calidad de vida de las personas, particularmente, en pa-

cientes con diversas afecciones y enfermedades donde se encuentra involucrada.

LITERATURA CITADA

- ÁLVARO T.; SALVÁ, R.; FARIÑAS-GUERRERO, F., La matriz extracelular: de la mecánica molecular al microambiente (parte I). *Revista Española de Patología*, 43: 24-32, 2010.
- ANDERSSON, J.; STENHAMRE, H.; BÄCKDAHL, H.; GATENHOLM, P., Behavior of human chondrocytes in engineered porous bacterial cellulose scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research A.*, 94A: 1124-1132, 2010.
- ASTROF, S.; CROWLEY, D.; HYNES R., Multiple cardiovascular defects caused by the absence of alternatively spliced segments of fibronectina. *Developmental Biology*, 1 311p: 11-24. 2007.
- AZIZ-SEIBLE, R.; CASEY, C., Fibronectin: Functional character and role in alcoholic liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, 17 20p: 2482-2499. 2011.
- BOYCE, S.T., Skin substitutes from cultured cells and collagen-GAG polymers. *Medical and Biological Engineering & Computing*, 3p: 791-800. 1998.
- BUCK II, D.W.; ALAM, M.; KIM, J.Y.S., Injectable fillers for facial rejuvenation: a review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 6p: 11-18. 2009.
- FRANTZ, C.; STEWART, K.; WEAVER, V., The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science*, 12p: 4195-4200. 2010.
- GASPAR, A.; MOLDOVAN, L.; CONSTANTIN, D.; STANCIUC, A.M.; BOETI, P.M.; EFRIMESCU, I.C., Collagen-based scaffolds for skin tissue engineering. *Journal of Medicine and Life*, 4 2p: 172-177. 2011.
- GAWLIK K.I.; DURBEE, M., Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skeletal Muscle*, 1 9). 2011.
- GIRGENRATH, M.; BEERMANN, M.L.; VISHNUDAS, V.K.; HOMMA, S.; MILLER, J.B., Pathology is alleviated by doxycycline in a laminin- α 2-null model of congenital muscular dystrophy. *Annals of Neurology* 65.1p: 47-56. 2009.
- HARRIGER, M.D.; SUPP, A.P.; WARDEN, G.D.; BOYCE, S.T., Glutaraldehyde crosslinking of collagen substrates inhibits degradation in skin substitutes grafted to athymic mice. *Journal of Biomedical Materials Research*, 3p: 137-145. 1997.
- HAWKER, G.A.; MIAN, S.; BEDNIS, K.; STANAITIS, I., Osteoarthritis year 2010 in review: non-pharmacologic therapy. *Osteoarthritis Cartilage*, p: 366-74. 2011.
- HUMBERT, P.G.; HAFTEK, M.; CREIDI, P.; LAPIÈRE, C.; NUSGENS, B.; RICHARD, A.; SCHMITT, D.; ROUGIER, A.; ZAHOUANI, H., Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Experimental Dermatol.* p: 237-44. 2003.
- IBARRA, C.; VELASQUILLO, C.; IZAGUIRRE, A.; VILLALOBOS, E.; MASRI, M.; IBARRA, L.G., Reparación del cartilago articular: Técnicas basadas en cultivos celulares. *Acta Ortopédica Mexican.*, 23 1p: 38-44. 2009.
- KIELTY, C.; SHERRATT, M.; SHUTTLEWORTH, C., Elastic fibers. *Journal of Cell Science*, 11p: 2817-2828. 2002.
- KIM, S.H.; TURNBULL, J.; GUIMOND, S., Extracellular matrix and cell signalling: the dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. *Journal of Endocrinology*. 20p: 139-151. 2011.
- KODOLITSCH VON, Y.; ROBINSON, P.N., Marfan syndrome: an update of Genetics, medical and Surgical management. *Heart*, 9p: 755-760. 2007.
- KYUNG-A, H.; BO-RIM, Y.; KYUNG-CHUL, C., Molecular Mechanisms and In Vivo Mouse Models of Skin Aging Associated with Dermal Matrix Alterations. *Laboratory Animal Research*. 27 (1): 1-8. 2011.
- LEE, C.H.; SINGLA, A.; LEE, Y., Biomedical applications of collagen. *International Journal of Pharmaceutics*, 22p: 1-22. 2001.
- LEWIN, B.; CASSIMERIS, L.; LINGAPPA, V.R.; PLOPPER, G., Cells. *James and Bartlett Publishers* (pp. 645-696). United States of America. 2007.
- MEHROTRA, M.; ROSOLC, M.; OGAWAA, M.; LARUE, A.C., Amelioration of a Mouse Model of Osteogenesis Imperfecta with Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Micro-Computed Tomography Studies. *Experimental Hematology*, 38(7): 593-602, 2010.

- MORRIS, C., Introduction: Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 154C(2): 203-208, 2010.
- ÖZBEK, S.; BALASUBRAMANIAN, P.; CHIQUET-EHRISMANN, R.; TURCKER, R.; ADAMS, J., The Evolution of Extracellular Matrix. *Molecular Biology of the Cell*, 21: 4300-4305, 2011.
- RAMÍREZ, F.; SAKAI, L., Biogenesis and function of fibrillin assemblies. *Cell Tissue Research*, 339(1): 71-82, 2010.
- ROZARIO, T.; DESIMONE, D., The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Developmental Biology*, 341: 126-140, 2010.
- RUIZ, M.; LÓPEZ, Y., Purificación de vitronectina humana para la obtención de antisuero antivitronectina. *Archivos de Medicina*, 1(3): 2-12, 2005.
- SLATER, J.; HANSSON, B.; BUYNE, O.; HENDRIKS, T.; BLEICHRODT, R., Repair of Parastomal Hernias with Biologic Grafts: A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15: 1252-1258, 2011.
- STEPANEK O.; BRDICKA T.; ANGELISOVA P.; HORVATH O.; SPICKA J.; TSANG, K.; CHEUNG, M.; CHAN, D.; CHEAH, K., The developmental roles of the extracellular matrix: beyond structure to regulation. *Cell and Tissue Research*, 339: 93-110, 2010.
- TUCKER, R.P.; CHIQUET-EHRISMANN, R., Evidence for the evolution of tenascin and fibronectin early in the chordate lineage. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41: 424-434, 2009.
- WOERLY, S.; LAROCHE, G.; MARCHAND, R.; PATO, J.; SUBR, V.; ULBRICH, K., Intracerebral implantation of hydrogel-coupled adhesion peptides: tissue reaction. *Journal of Neural Transplantation & Plasticity*, 4: 245-55, 1995.
- WOERLY, S.; MARCHAND, R.; LAVALLE, C., Intracerebral implantation of synthetic polymer/biopolymer matrix: a new perspective for brain repair. *Biomaterials*, 11: 97-107, 1990.
- WOJCIK-STANASZEK, L.; GREGOR, A.; T. ZALEWSKA., Regulation of neurogenesis by extracellular matrix and integrins. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 71: 103-112, 2011.
- YANG, Y.; KAUFMAN, L., Rheology and Confocal Reflectance Microscopy as Probes of Mechanical Properties and Structure during Collagen and Collagen/Hyaluronan Self-Assembly. *Biophysical Journal*, 96: 1566-1570, 2009.