

REVISIÓN

El papel del microambiente tumoral y los fibroblastos asociados a cáncer en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama



Cynthia Ramírez-Farías^a, Daniel González-Blas^b y Andrés Quintanar-Stephano^{a,*}

^a Laboratorio de Neuroinmunoendocrinología, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México

^b Laboratorio de Anatomía Patológica, Hospital General ISSSTE, Aguascalientes, México

Recibido el 1 de julio de 2021; aceptado el 24 de agosto de 2021

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Microambiente tumoral;
Histona desacetilasa;
Quimiorresistencia;
FAC;
Epigenética

Resumen Es bien sabido que el cáncer mamario es considerado un problema de salud a nivel mundial, la enorme tasa de mortalidad se debe a la recaída de la enfermedad, principalmente por la generación de resistencia a los diversos tratamientos. Hasta hace unos años, esta resistencia era atribuida a las mutaciones genéticas heredadas, sin embargo, evidencias recientes sugieren que el microambiente tumoral desempeña un papel clave en el desarrollo y la progresión del cáncer. La relación simbiótica entre las células tumorales y los fibroblastos asociados a cáncer (FAC), condicionan un ambiente propicio para el soporte estructural necesario, lleno de nutrientes que favorecen su crecimiento y progresión. Aquí se describe el papel que juega el microambiente tumoral y los FAC, desde su origen celular y activación, hasta los mecanismos de quimiorresistencia tumoral, además de los cambios epigenéticos y las proteínas involucradas, como las HDAC, que prometen ser blancos terapéuticos de nuevos fármacos dirigidos a su inhibición, al mitigar diversas vías que participan en la activación de los FAC o revertir su potencial promotor de tumores, lo que a su vez, mejoraría la calidad de vida de las pacientes.

© 2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Tumor microenvironment;
CAF;
Epigenetic;
Histone deacetylase;
Chemoresistance

The role of tumor microenvironment and cancer-associated fibroblasts in breast cancer development and progression

Abstract It is well known that breast cancer is considered a worldwide health problem, the enormous mortality rate is due to the relapse of patients mostly due to the generation of resistance to various treatments. Until a few years ago, this resistance was attributed to inherited genetic mutations, however, recent evidence suggests that tumor microenvironment plays a key role in the development and progression of cancer. The symbiotic relationship between tumor cells and cancer-associated fibroblasts (CAF) provides an environment conducive

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aquinta@correo.uaa.mx (A. Quintanar-Stephano).

to the necessary structural support, full of nutrients that favor their growth and progression. Here we describe the role played by the tumor microenvironment and CAF, from their cellular origin and activation to the mechanisms of tumor chemoresistance, in addition to the epigenetic changes and proteins involved, such as HDAC, which promise to be therapeutic targets for new drugs aimed at their inhibition, by mitigating various pathways involved in the activation of CAF or reversing their tumor-promoting potential, which in turn, would improve the quality of life of patients.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Cáncer

Una neoplasia (o tumor) es una masa de tejido anormal con crecimiento prácticamente autónomo que excede al de los tejidos normales. Las neoplasias pueden ser benignas o malignas y su nomenclatura se basa en las características de su presunta histogénesis. Respecto a los tumores malignos, estos reciben la denominación de cáncer y se dividen en 2 categorías generales: I) carcinomas, que se originan de las células epiteliales; y II) sarcomas, que se originan de las células mesenquimales¹. Surgen de una serie de cambios genéticos (mutaciones) y epigenéticos, que usualmente involucran a las proteínas asociadas al ADN que influyen en la expresión génica y dan como resultado la transformación de las células sanas, usualmente de estirpe epitelial. Los cambios en los genes responsables de la carcinogénesis pueden ser heredados o *de novo* (mutaciones somáticas), los cuales generalmente son producto de la exposición a diversos tipos de estrés ambiental, como la radiación ultravioleta, estilos de vida o la exposición a agentes biológicos como algunos virus²⁻⁴.

De acuerdo a COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) más del 1% de todos los genes humanos están implicados en cáncer debido a mutaciones: las mutaciones somáticas están presentes en el 90% de estos genes, 20% presentan mutaciones de la línea germinal, lo que predispone a los portadores a padecer cáncer, y un 10% presentan tanto mutaciones somáticas como de la línea germinal (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>) (mayo 2021). Los diferentes efectos funcionales de los diversos tratamientos, así como el desarrollo del cáncer, pueden deberse a diferentes mutaciones en un mismo gen⁵.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es considerado una enfermedad de desarrollo y progresión heterogénea⁶, se mantiene como el segundo lugar en incidencia y mortalidad en las mujeres de todas las edades, con más de 2,2 millones de nuevos casos y más de 680 mil muertes a nivel mundial. En México, este cáncer es considerado un problema grave de salud con casi 30 mil nuevos casos y más de 7 mil muertes en 2020⁷.

Subtipos de cáncer de mama

Se tiene la hipótesis de que los diversos perfiles moleculares y la conducta clínica de los subtipos de cánceres de mama se deben a la plasticidad inherente de las células progenitoras y

células madre cancerosas, lo que contribuye al fenotipo tumoral y no el «origen celular» *per se*⁸.

Actualmente, en la clínica es común el uso de la clasificación conocida como «subtipos intrínsecos sustitutos»; engloban 5 subtipos y se basan principalmente, en las diferentes características biológicas del tejido tumoral, como: estatus endocrino, grado histológico (escala Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis)⁹, e índice de proliferación (expresión de Ki-67)¹⁰ (tabla 1).

El estroma mamario y sus implicaciones en cáncer

Una gran variedad de los tejidos corporales están constituidos por un epitelio que se asocia con un estroma; este comprende una variedad de componentes proteicos de la matriz extracelular (MEC) como proteoglicanos, ácido hialurónico, fibronectina, colágeno y laminina; componentes celulares como adipocitos, fibroblastos, células endoteliales, neuronales e inmunes, además de varios factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, anticuerpos y metabolitos¹¹⁻¹⁴.

La organización de una glándula mamaria adulta conserva la estratificación de las capas celulares y MEC en la arborización de los lóbulos y los ductos que componen la mama. La capa de células mioepiteliales que rodean el epitelio mamario, compuesto por las células productoras de leche y las células lumbales, es la responsable de crear y mantener la membrana basal; estructura extremadamente densa compuesta por proteoglicanos, colágena IV, lamininas, fibronectina y tenascina, rodeada por una MEC estromal compuesta principalmente por colágeno I¹⁵. La MEC además de dar soporte estructural, funciona como un puente en la comunicación entre el epitelio y su microambiente durante el desarrollo del tejido^{16,17}.

Las alteraciones histológicas estromales y en el tejido adyacente a las lesiones malignas, conocida como desmoplasia, puede presentar características diversas como un estroma predominantemente celular y poca matriz, hasta un mínimo contenido celular y un máximo de matriz^{18,19}.

La relación entre la biología estromal, el desarrollo y la progresión tumoral fue establecida por Boyd et al. (2002), quienes encontraron un aumento de 2-6 veces en la susceptibilidad de padecer cáncer de mama en las mujeres con una elevada densidad mamaria (mamografía), y altos niveles de IGF-1 y TIMP-3²⁰. Martín y Boyd (2008) relacionaron además, el aumento en la densidad mamográfica con un aumento en el número de células y la deposición de colágeno en el estroma mamario, siendo más significativa la correlación

Tabla 1 Clasificación intrínseca sustituta

Subtipo	Perfil de expresión de receptores hormonales	Grado histológico	Índice de proliferación (expresión de Ki-67)	Respuesta al tratamiento	Pronóstico	Porcentaje de casos por subtipo (%)
Triple negativo	ER- PR- HER2-	Alto grado	Alto (~ 14%)	No se tiene una terapia específica	Malo	10-15%
Enriquecido con HER2 (no luminal)	ER- PR- HER2+	Alto grado	Alto (~ 14%)	Conducta agresiva Responde a terapias dirigidas	Intermedio	13-15%
Luminal A	ER+ PR+/- HER2-	Bajo grado (comúnmente)	Bajo (< 14%)	Responde a terapia dirigida	Bueno	60-70%
Luminal B (HER2-)	ER+ PR+/- HER2-	Alto grado	Muy alto (≥ 14%)	Responde a terapia dirigida	Intermedio	10-20%
Luminal B (HER2+)	ER+ PR+/- HER2+	Alto grado	Muy alto (≥ 14%)	Responde a terapia dirigida	Intermedio	13-15%

ER: receptor estrogénico; HER2: receptor tipo 2 al factor de crecimiento epidérmico humano; PR: receptor a progesterona.

con la deposición de colágeno²¹. También se ha demostrado que los tumores surgen más frecuentemente en las zonas de mayor densidad en los tejidos mamarios heterogéneos^{22,23}.

Funciones de la MEC en cáncer

La migración celular a través de las matrices fibrilares, como colágeno 1, se da de forma cíclica; la rotura proteolítica de la MEC y los cambios morfológicos de las células mediante la formación de protuberancias y adhesiones focalizadas permiten la contracción y el desprendimiento de la matriz, mientras la célula avanza²⁴. Grzincic y Murphy (2015) mostraron que cambios en la morfología celular, la migración, la expresión de proteasas y la difusión molecular eran alteradas al modificar la estructura y las propiedades mecánicas de una matriz 3D de colágeno 1 con el uso de nanovarillas de oro, promoviendo la migración celular²⁵.

Se ha relacionado el depósito de colágeno con diversas características de tumores mamarios malignos avanzados como la resistencia al tamoxifeno. Jansen et al. (2005) encontraron que, de 81 genes relacionados con la resistencia farmacológica en los pacientes de carcinoma mamario avanzado, 9% estaban relacionados con la formación de la MEC, incluido el gen COL1A²⁶. Los niveles de MMP-9 se incrementan por la colágena 1 secretada por los miofibroblastos estromales, confiriendo mayor agresividad a las células²⁷ (fig. 1).

Los cambios químicos y mecánicos en el microambiente tumoral (MET), afectan en primera instancia al metabolismo celular²⁸. A pesar de que la influencia del MET en el metabolismo celular aún no ha sido esclarecida por completo, diversos estudios indican que los cambios estromales pueden aumentar el metabolismo, favoreciendo la metástasis y la proliferación celular mediante alteraciones en la densidad del colágeno en la MEC. Morris et al. (2016) realizaron un estudio en las líneas celulares de carcinoma mamario, encontrando que una mayor densidad de colágeno favorece una morfología celular aberrante y una reprogramación del metabolismo, permitiendo una adaptación celular a su entorno, sugiriendo

la posibilidad de que la matriz extracelular es internalizada y degradada para funcionar como combustible en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos²⁹.

Fibroblastos asociados a cáncer en la mama

Los fibroblastos son las células estromales más abundantes, su función en los tejidos normales del adulto, es el depósito y remodelación de la MEC, produciendo diversos componentes de la misma y proteasas, que ayudan en la remodelación de la matriz^{12,30}. Los fibroblastos activados conocidos como miofibroblastos son una población celular heterogénea y principal representante de FAC, cuya morfología es delgada, cruciforme alargada o en forma de estrella; comparado con los fibroblastos normales, poseen un mayor tamaño, el núcleo dentado, el citoplasma más basófilo y numerosas fibras de tensión³¹⁻³⁴; su función depende del tipo de tumor^{12,35}. Se ha visto una relación entre la actividad de los FAC y el crecimiento e invasibilidad de las células cancerosas, en la angiogénesis, así como una disminución de la apoptosis en las células epiteliales adyacentes^{12,36-38}. Las células tumorales son capaces de producir factores que reclutan y activan FAC. Los FAC y los fibroblastos que sobreexpresan el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) promueven la iniciación tumoral en los modelos experimentales. TGF-β participa en la activación y en la actividad de los fibroblastos^{12,39,40}.

Aunque su mecanismo no ha sido descrito por completo, se sabe que los FAC pueden derivarse de diversos tipos celulares como: fibroblastos normales, adipocitos, células madre mesenquimales, pericitos, entre otros⁴¹⁻⁴³. Aproximadamente el 80% de los fibroblastos normales se transforman en fibroblastos asociados al cáncer de mama (FACM), aunque pueden derivarse de otros precursores^{12,42,44} (fig. 2A).

El cambio fenotípico de fibroblastos normales a FAC son procesos coordinados y dirigidos por activadores y represores transcripcionales, microARN y enzimas que participan en las modificaciones postrcripcionales que reprograman la

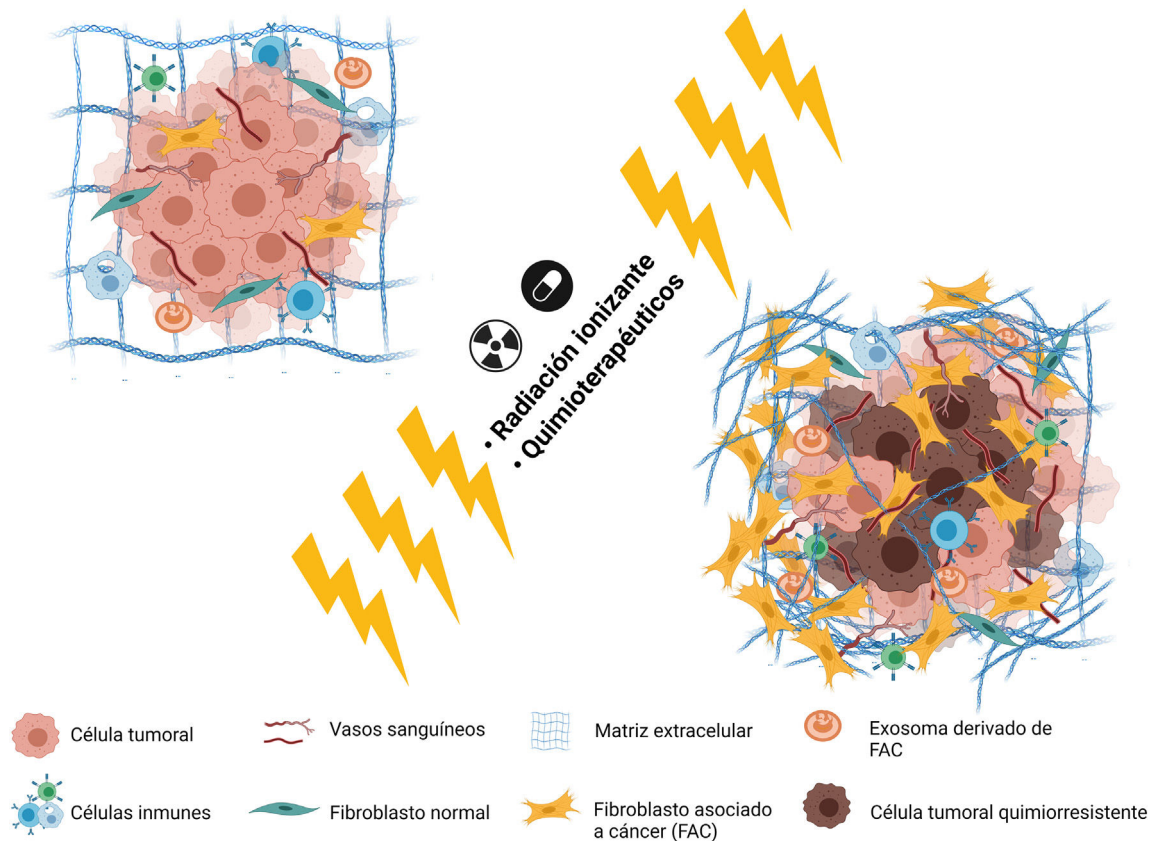


Figura 1 Cambios en el estroma implicados en la resistencia a fármacos. Los FAC y su interacción con el tumor permiten desarrollar algunos mecanismos de resistencia, mediante la creación de una MEC más densa o fungiendo como barrera física. Creada con BioRender.com.

epigenética del genoma, especialmente las histonas-desacetilasas (HDAC)⁴⁵. Las HDAC son responsables de retirar los grupos acetilo de los residuos de lisina en las proteínas histonas reprimiendo la transcripción de los genes mediante la condensación de la cromatina; mientras que su contraparte, las histona-acetiltransferasas (HAT) agregan grupos acetilo, permitiendo la transcripción genética. Los cambios epigenéticos reversibles, ya sea por la actividad de las HDAC, HAT o por la metilación del ADN pueden ser transmitidos de las células madre a las hijas⁴⁶⁻⁴⁸. Se han identificado diferentes isotipos de las HDAC, las cuales se dividen en 4 clases⁴⁹. La clase I (HDAC1, 2, 3 y 8), IIa (HDAC4, 5, 7 y 9), IIb (HDAC6 y 10) y IV (HDAC11) son enzimas dependientes de Zn^{2+} y la clase III (sirtuinas, SIRT1-7) es dependiente de NAD⁵⁰ (fig. 2B).

El proceso de formación de los FACM comprende 3 pasos: 1) el reclutamiento de las células distantes por células cancerosas; 2) la reprogramación y transformación de las células precursoras sanas a FACM mediante la señalización paracrina; y 3) el mantenimiento constitutivo del fenotipo pro-tumorigénico en la transición epitelio-mesénquima (TEM) de los fibroblastos activados; y el consecuente mantenimiento de la progresión tumoral⁵¹.

Para que un FACM adquiriera la capacidad pro-tumoral, requiere cambiar su perfil de expresión génica, estas alteraciones pueden darse por cambios epigenéticos^{52,53} o alteraciones genéticas^{54,55}. Bauer et al. (2010) identificaron

la modificación de 22 genes relacionados a la migración y adhesión celular, la regulación de la transcripción y las vías de señalización paracrina e intercelular⁵⁶; además, se ha encontrado que los FACM carecen de expresión de los supresores tumorales como p21, p53, y de proteínas como PTEN^{42,44,57}.

La actividad de los FACM tiene diferentes efectos en la tumorigénesis mamaria como regular el metabolismo, reprogramar las células tumorales y remodelar la MEC. Se sabe que todos estos eventos tienen un efecto negativo en el pronóstico del paciente, al aumentar la proliferación de las células malignas, su capacidad invasiva y de metástasis^{44,58-60}. Otra evidencia de que algunos FACM participan activamente en el desarrollo y la progresión tumoral, es la diversidad de compuestos presentes en co-cultivos de células de carcinoma mamario y FACM, los cuales promueven la proliferación, la angiogénesis, la metástasis, la resistencia farmacológica y la invasión celular, por ejemplo un aumento de TGF- β , PDGF- β , interleucinas 6 y 8, metaloproteinasas de matriz (MMP2 y MMP11), inhibidor tisular de MMP1 (TIMP1), factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGFA), entre otros, los cuales no se encuentran en monocultivos de células cancerosas^{61,62} (fig. 2C).

Anteriormente, se consideraba a los FACM como células protumorigénicas, sin embargo, nuevas evidencias sugieren que su heterogeneidad, la cual puede ser resultado de sus diferentes precursores, y del efecto del MET específico de

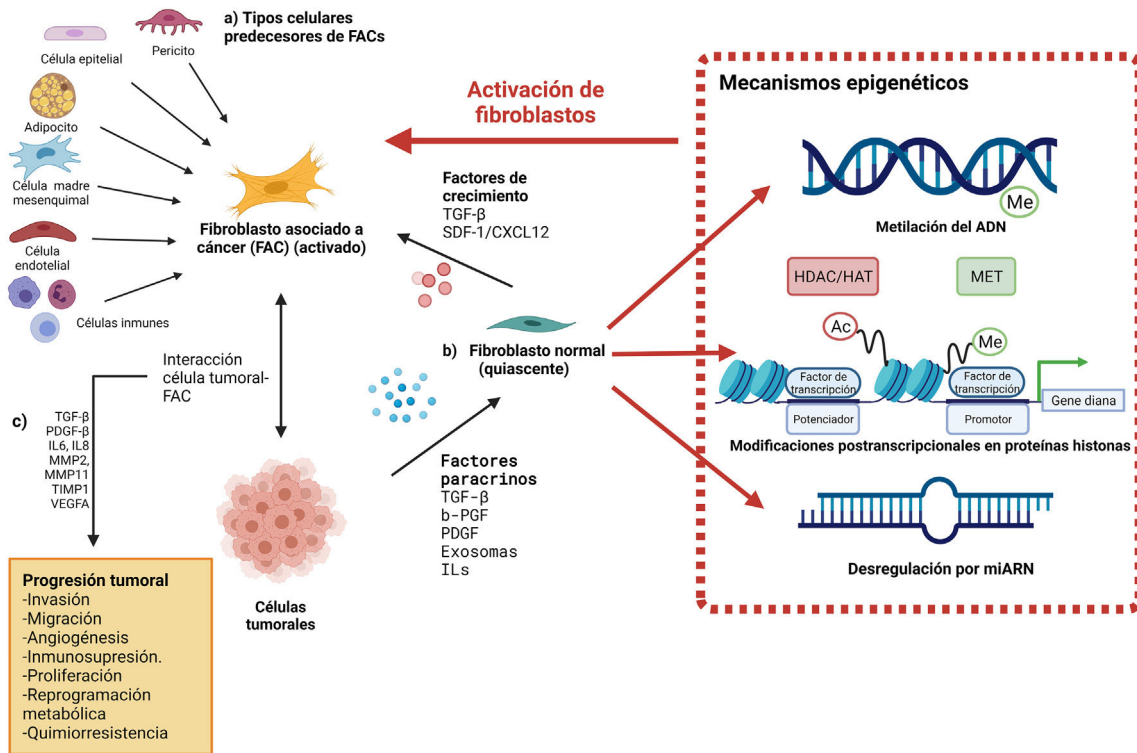


Figura 2 El origen y los mecanismos de activación de los FAC. A) Los FAC pueden derivarse de diferentes precursores como son células epiteliales, células de músculo liso vascular, células endoteliales, entre otras. B) Su activación coordinada y dirigida por activadores y represores transcripcionales, microARN y enzimas que participan en las modificaciones postranscripcionales que reprograman la epigenética del genoma (MET, HDAC y HAT). C) Una vez activados, los FAC permiten la progresión tumoral por diversos mecanismos al aumentar la concentración de ciertos factores y proteínas en la MEC. Creada con [BioRender.com](https://www.biorender.com).

cada carcinoma, provee tanto propiedades promotoras de tumores como antitumorales^{63,64}. Diversos estudios demuestran la diversidad de FAC, dichas células presentan funciones específicas e influyen la respuesta a los tratamientos de las células tumorales. La identificación de marcadores de superficie de los FAC permite manipular de manera específica subpoblaciones de estas células con el fin de lograr un objetivo concreto durante el tratamiento contra el cáncer⁶⁴⁻⁶⁷.

A continuación, se describen las diversas subpoblaciones de FACM asociadas a CM, la expresión de biomarcadores característicos, así como sus funciones biológicas y protumorales^{64 (tabla 2)}.

Si bien la resistencia quimioterapéutica se relacionaba exclusivamente a los factores genéticos⁶⁸, nuevos hallazgos la relacionan con los tejidos adyacentes, al MET y a la cantidad de células estromales activadas, especialmente los FAC⁶⁹. Una gran variedad de mecanismos, directos e indirectos, se han asociado a la generación de la resistencia farmacológica, desde modificaciones genéticas y epigenéticas, diversidad celular del tumor, metabolismo alterado, aumento en la reparación del ADN, inclusive cambios en el estroma tumoral^{70,71}. La participación de los FAC en la resistencia farmacológica en el carcinoma mamario puede darse por diferentes mecanismos: la inducción de la TEM con la expresión de factores de transcripción (como Snail1/2, Twist1, Zeb1/2) y marcadores (N-caderina, vimentina, αSMA, fibronectina, etc.)⁷²⁻⁷⁵; el aumento en la densidad y rigidez de la MEC por proteínas

derivadas de FAC, formando una barrera física que impide la entrada de quimioterapéuticos, lo que además dificulta la difusión de oxígeno, nutrientes y metabolitos^{76,77} y la reprogramación metabólica mediada por FAC^{78-80 (fig. 3)}.

La resistencia a la quimioterapia puede ser inducida también por alteraciones en la respuesta inmune generada por los macrófagos asociados al cáncer y FAC⁸¹. Otro mecanismo inductor de resistencia es el mediado por autofagia de los FAC vía HMGB1⁸² o estimulando la glucólisis⁸³. El daño al ADN por la generación de especies reactivas de oxígeno induce una inestabilidad genómica que favorece el desarrollo del cáncer, así como la progresión mediante la resistencia^{71,84}. El potencial intrínseco de transportar material genético y no genético de los exosomas de los FAC a las células tumorales, le brinda un papel importante en la generación de la resistencia a los tratamientos^{71,85 (tabla 3)}.

Blancos terapéuticos dirigidos a la epigenética de FACM

Debido al importante papel que desempeñan los FAC en la resistencia a la quimioterapia, es posible que una terapia que combine como blancos terapéuticos a los FAC y a las células cancerosas, ofrezca soluciones más eficaces y duraderas para el tratamiento de diversos tipos de cáncer⁶⁴. Se ha estudiado la posibilidad de diversas terapias contra

Tabla 2 Subpoblaciones de FAC y sus diversos biomarcadores

Subpoblación de FAC	Tejido	Características de la subpoblación	Biomarcadores	Efecto biológico del biomarcador relacionado a cáncer	Efecto tumoral del biomarcador
FAC-S1/S4	Cáncer de ovario y mama	Inmunomodulación	FAP	Remodelación de MEC, fibrogénesis, actividad de serin-proteasa	Progresión tumoral y metástasis, formación de TEM inmunosupresora
			α SMA	Contractilidad celular, estructura e integridad, desmoplasia	Proliferación tumoral, inmunosupresión, mecanismos de protección, impide la entrada de fármacos
			PDGFR β	Actividad como receptor tirosin-cinasa	Inmunomodulación, polarización a M2, angiogénesis
			CAV1	Componente estructural, señalización celular y transporte	Una baja expresión de CAV1 se relaciona a un mal pronóstico
			CD29 FSP-1	N/A	N/A
FAC-S2/S3	Cáncer de ovario y mama	No activados	PDGFR β	Actividad como receptor tirosin-cinasa	Inmunomodulación, polarización a M2, angiogénesis
Miofibroblastos (miFAC)	CMTN, ACPD, cáncer de vejiga	Similares a los miofibroblastos, depósito de matriz	α SMA ^{alto} IL6 ^{bajo}	Contractilidad celular, estructura e integridad, desmoplasia	Proliferación tumoral, inmunosupresión, mecanismos de protección, impide la entrada de fármacos
			RGS5 α SMA ^{bajo} IL6 ^{alto}	N/A N/A	N/A N/A
FAC relacionados a inflamación (iFAC)	CMTN, ACPD, cáncer de vejiga y CCI	Infiltración inflamatoria, secreción de quimiocinas y citocinas, promoción tumoral	PDGFR Ly6c1 ^{alto} CCXL12 FBLN1	Actividad como receptor tirosin-cinasa	Inmunomodulación, polarización a M2, angiogénesis
FAC presentadores de antígenos (paFAC)	Cáncer de mama	Inmunomodulación, presentación de antígenos	CD49e	N/A	N/A
FAC similares a TEM	Cáncer de mama	Similares a células epiteliales	KRT19	N/A	N/A
FAC vasculares (vFAC)	Cáncer de mama	Desarrollo vascular, angiogénesis	NID-2	N/A	N/A
FAC de matriz (mFAC)	Cáncer de mama	MEC, organización de colágeno fibrilar, TEM	PDGFR α	Actividad como receptor tirosin-cinasa	Inmunomodulación, polarización a M2, angiogénesis
			POSTN COL5A1 FBLN1	N/A	N/A
FAC relacionados al desarrollo (dFAC)	Cáncer de mama	Diferenciación celular, desarrollo y morfogénesis tisular	SCRG1	N/A	N/A
FAC-B	CMTN	Similares a miofibroblastos	α SMA	Contractilidad celular, estructura e integridad, desmoplasia	Proliferación tumoral, inmunosupresión, mecanismos de protección, impide la entrada de fármacos
			PDGFA	N/A	N/A

Tabla 2 (continuación)

Subpoblación de FAC	Tejido	Características de la subpoblación	Biomarcadores	Efecto biológico del biomarcador relacionado a cáncer	Efecto tumoral del biomarcador
FAC-clúster2	CMTN	Ciclo celular	CDK1	N/A	N/A
FAC-clúster3	CMTN	Integridad estructural y función muscular	CD53	N/A	N/A
FAC-clúster4	CMTN	Asociado a la proteasa de la membrana basal	CRABP1	N/A	N/A
FAC CD10 ⁺ GPR77 ⁺	Cáncer de mama y pulmón	Promoción de la formación del cáncer y quimiorresistencia	CD10	Metaloproteasa	Mantenimiento del potencial como célula madre, formación del carcinoma, quimiorresistencia
			GPR77	Activación del complemento, señalización proinflamatoria	Mantenimiento del potencial como célula madre, formación del carcinoma, quimiorresistencia

ACPD: adenocarcinoma pancreático ductal; CAV1: caveolina 1; CD10: antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda; CD29: clúster de diferenciación 29; CD49e: integrina alpha 5; CD53: antígeno de superficie de leucocitos CD53; CFB: factor B del complemento; CDK1: cinasa dependiente de ciclina 1; CMTN: cáncer de mama triple negativo; CRABP1: proteína de unión al ácido retinoico 1; CXCL12: quimiocina 12 con motivo C-X-C; C1QA/B/C: subunidad A/B/C del subcomponente C1q del complemento; FAP: proteína de activación de fibroblastos; FBLN1, fibulina-1; FSP1: proteína específica de fibroblasto 1; GPR77: receptor 2 al componente del complemento 5a; IL6: interleucina-6; IL-10: interleucina 10; KRT19: queratina19; Ly6c1: antígeno linfocitario 6c1; MEC: matriz extracelular; PDGFA: factor de crecimiento derivado de plaquetas A; PDGFR α/β : receptor a factor de crecimiento derivado de plaquetas alpha/beta; POSTN: periostina; RGS5: regulador de la señalización de la proteína G 5; SCRG1: estimulador de condrogénesis 1; TEM: transición epitelio-mesénquima; α SMA: alpha actina de músculo liso.

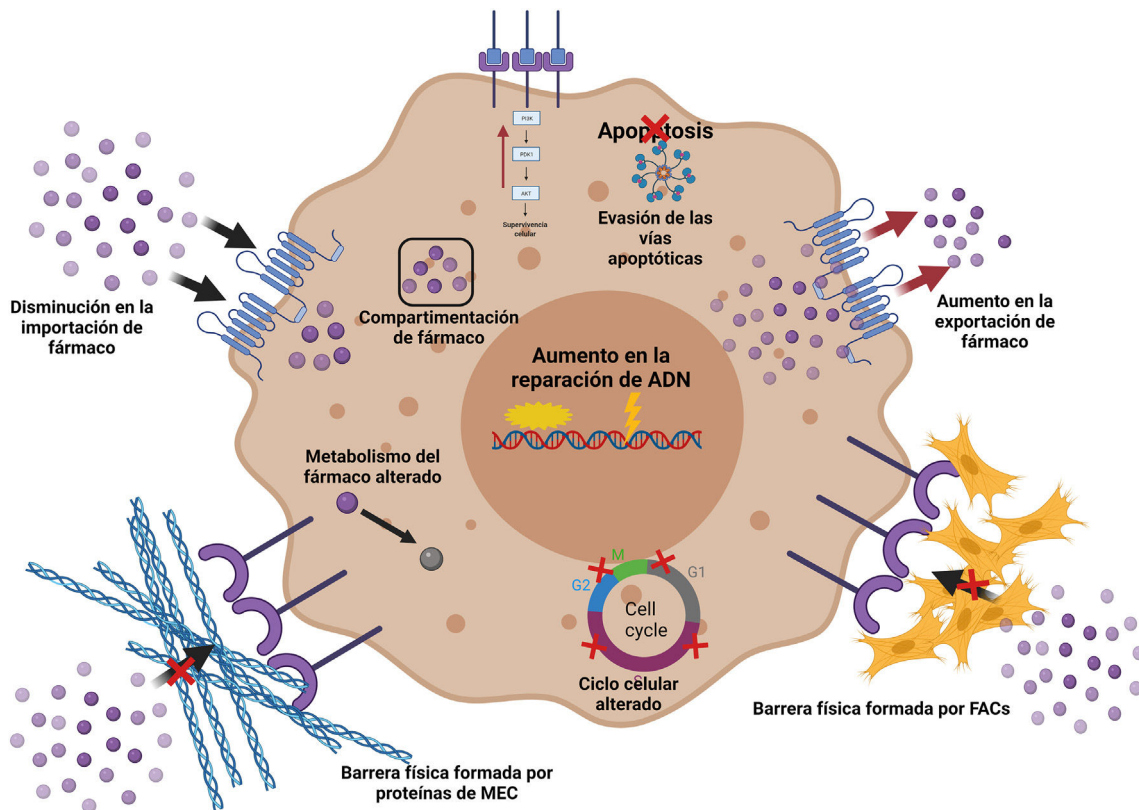


Figura 3 Mecanismos implicados en la resistencia a fármacos. Los FAC interactúan con el tumor permitiendo el desarrollo de algunos mecanismos de resistencia: creación de una MEC más densa fungiendo como barrera física; cambios en la importación y la exportación de fármacos, alteraciones en el metabolismo de los fármacos e inhibición de la apoptosis, entre otros. Creada con [BioRender.com](https://www.biorender.com).

Tabla 3 Mecanismos de inducción de resistencia a quimioterapéuticos mediada por FAC

Mecanismo	Factores involucrados	Regulación	Respuesta celular/tisular
Transición epitelio-mesénquima (TEM)	TGF β , Twist 1	Positiva	FAC activados por TGF β disparan la sobreexpresión de factores de transcripción involucrados con TEM
	SET8		En asociación con Snail1 suprime la expresión de E-caderina y favorece la síntesis de N-caderina
	MMP		Pérdida de las interacciones célula-célula y migración celular a un tejido secundario
Remodelación de la matriz extracelular (MEC)	HIF-1 α , presión de fluidos intratumorales	Positiva	El aumento en la densidad de la matriz induce hipoxia y estrés metabólico conduciendo a un aumento en la expresión de proteínas anti-apoptóticas y vías de señalización que promueven la quimiorresistencia
	pH	Negativa	El lactato secretado por FAC disminuye el pH extracelular, y se ha asociado a un aumento en la migración y resistencia a quimioterapéuticos (doxorubicina y paclitaxel)
Metabolismo celular alterado	Proteínas inductoras de apoptosis		Aumento del metabolismo mitocondrial inducido por el estroma (FAC) inhibe apoptosis
	Vía de señalización GPER/cAMP/PKA/CREB	Positiva	Aumento en la actividad glucolítica de los FAC para proveer de piruvato y lactato a las células cancerosas
Respuesta inmune alterada	MAT / IGF-1/2	Positiva	Regulación al alta de la señalización de IGF, aumentando la infiltración de macrófagos y la progresión tumoral
	HMGB1/TLR4		Autofagia de FAC libera HMGB1 que activa su receptor TLR4 aumentando la tumorigenicidad
Autofagia de FAC	Glucólisis	Positiva	Los FAC que entran en autofagia producen 3-hidroxiacetil-CoA, estimulando el metabolismo mitocondrial de las células tumorales
Daño al ADN	ROS	Positiva	Inestabilidad genómica en FAC, secretan factores SASP que conduce a un fenotipo celular más agresivo de las células tumorales
Formación de exosomas	Exosomas/RIG-1	Positiva	ARN contenido en los exosomas de FAC induce la activación de la vía de señalización antiviral dependiente de STAT1 mediante RIG-1, facilitando las respuestas transcripcionales y expandiendo las células quimiorresistentes

cAMP: adenosín monofosfato cíclico; CREB: elemento de unión de respuesta a cAMP; GPER: receptor estrogénico acoplado a proteínas G; HIF-1 α : factor inducible por hipoxia 1 α ; HMGB1: High Mobility Group Box 1 (proteína no histona asociada a cromatina); IGF1/2: factor de crecimiento similar a insulina 1/2; MAT: macrófagos asociados a cáncer; MMP: metaloproteinasas de matriz; PKA: proteínquinasa A; RIG-1: gen 1 inducido por ácido retinoico antiviral; ROS: especies reactivas de oxígeno; SASP: fenotipo secretor asociado a la senescencia; SET8: histona-metiltransferasa; STAT1: transductor de señales y activado de transcripción. TGF β : factor de crecimiento transformante beta; TLR4: receptor tipo Toll 4; Twist1: factor de transcripción de TEM.

la activación y actividad de los FAC, como el ácido transretinoico, el cual induce la quiescencia de los FAC o la activación de fibroblastos/células estromales previniendo la secreción aberrante de los factores de crecimiento y citocinas; o utilizando los FAC como transporte, aprovechando su capacidad de almacenaje y exosomas, para acarrear fármacos, virus anticancerígenos o ligandos pro-apoptóticos a las células tumorales^{76,86-89}. La ablación de células estromales como tratamiento contra el cáncer presenta diversos inconvenientes, siendo el más importante, la falta de biomarcadores específicos que identifiquen a los FAC⁶⁴.

Es bien sabido que las HDAC se sobreexpresan en diversos tipos de cáncer, ya sean sanguíneos o tumores sólidos⁹⁰ y que los inhibidores de algunas isoformas de estas enzimas (iHDAC) y otras drogas que modifican la epigenética prometen convertirse en nuevos blancos terapéuticos para evitar la progresión de los cánceres con menores efectos adversos. Algunos nuevos tratamientos están diseñados para atacar blancos epigenéticos que contribuyen a la proliferación y la supervivencia de las células cancerosas, sin embargo, pocos estudios se han enfocado en el efecto de la inhibición de las

HDAC sobre los subtipos celulares presentes en la MEC y que son de importancia farmacológica debido a sus múltiples efectos, como son los FAC⁹¹⁻⁹⁷.

Un estudio realizado por Kim et al. (2018), muestra que la actividad *in vitro* del Scriptaid, un iHDAC, antagoniza la expresión genética mediada por TGF β en FAC, reduciendo el depósito de proteínas de matriz extracelular, así como su contractilidad y rigidez, además de retrasar el crecimiento tumoral en un modelo *in vivo*. Potencialmente, el Scriptaid puede revertir el microambiente tumoral que favorece la progresión de la enfermedad al prevenir los procesos mecanosensoriales intrínsecos en los FAC y células tumorales⁹¹. Aunque estos nuevos blancos terapéuticos resultan promisorios, se requiere conocer más el papel que desempeñan los diferentes isotipos de estas enzimas en la progresión tumoral, ya que se ha sugerido que algunos iHDAC, especialmente de la isoforma HDAC2, pueden incrementar la expresión de factores que fomentan la progresión del tumor^{98,99}.

El vorinostat (pan-iHDAC) en células 4 T1, inhibe la actividad de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9) y

reprime la migración e invasibilidad celular. MMP-9 participa en la degradación de colágeno IV y su sobreexpresión se ha asociado con la capacidad invasiva y metastásica en diversos tipos de carcinoma¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. El uso de vorinostat en combinación con la radiación ionizante ha mostrado que inhibe el crecimiento tumoral en un modelo de carcinoma mamario ortotópico en ratones, indicando una posible sensibilización tumoral a la radioterapia, además de una disminución significativa de la metástasis pulmonar, probablemente por la inhibición de la actividad de la MMP-9¹⁰⁵.

Conclusiones y perspectivas

Cada vez se conoce más sobre el importante papel que juegan la matriz extracelular y los FAC en el desarrollo y la progresión del cáncer, especialmente en la generación de la quimiorresistencia mediante diversos mecanismos como la inducción de la TEM⁷²⁻⁷⁵; los cambios en la densidad y la rigidez de MEC por actividad de los FAC^{76,77}, así como la alteración del metabolismo de las células tumorales⁷⁸⁻⁸⁰, entre otras; siendo la adaptación de las células tumorales la causa de las recaídas y la muerte de la mayoría de los pacientes de cáncer. Este nuevo conocimiento, aunado a las herramientas para la generación de nuevos compuestos, como el diseño «*in silico*» de moléculas basado en la estructura específica de los blancos terapéuticos, como los iHDAC, favorecerá el desarrollo de nuevos tratamientos enfocados a la inhibición de la activación y/o actividad de los FAC y cambios epigenéticos tumorales, los cuales pueden ser usados como monoterapia o en combinación con otros tratamientos. Esta perspectiva es de suma importancia por la posibilidad de tratar enfermedades como el cáncer mamario triple negativo, que carece de blancos farmacológicos de primera elección¹⁰⁶ o, utilizarse en tumores malignos resistentes a múltiples terapias.

Agradecimientos

Al Dr. José Correa Basurto (ESM-IPN) y al Dr. Javier Ventura Juárez (Ciencias Básicas, UAA) por el apoyo, tiempo y conocimientos aportados para este proyecto.

Consideraciones éticas

Dicho trabajo no implicó el uso de sujetos humanos o animales.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, México, [beca número 761605 (CGRF)], sin participación en la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mitchell RN, Kumar C, Abbas A. Neoplasias.. Editor. En: Saunders E, editor. En Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U.; 2017. p. 266-340.
- Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S, et al. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol.* 2012;33(4):911-7. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0389-0>.
- Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: state of the Art and future directions in the Era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(5):327-59. <https://doi.org/10.3322/caac.20128>.
- Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996;122(3):135-40. <https://doi.org/10.1007/BF01366952>.
- Ng PK, Li J, Jeong KJ, Shao S, Chen H, Tsang YH, et al. Systematic functional annotation of somatic mutations in cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(3):450-62 e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.021>.
- Ng ZX, Ong MS, Jegadeesan T, Deng S, Yap CT. Breast Cancer: exploring the facts and holistic needs during and beyond treatment. *Healthcare (Basel).* 2017;5(2):1-11. <https://doi.org/10.3390/healthcare5020026>.
- GLOBOCAN. *Cancer Today*, in 2020. 2021, International agency for research on cancer. World Health Organization: Lyon, France.
- Molyneux G, Geyer FC, Magnay F-A, McCarthy A, Kendrick H, Natrajan R, et al. BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells. *Cell Stem Cell.* 2010;7(3):403-17. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.07.010>.
- Bansal C, Singh US, Misra S, Sharma KL, Tiwari V, Srivastava AN, et al. Comparative evaluation of the modified Scarff-Bloom-Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *Cytojournal.* 2012;9:1-6. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.92550>.
- Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res.* 2006;8(6):216. <https://doi.org/10.1186/bcr1618>.
- Cunha GR. Mesenchymal-epithelial interactions: past, present, and future. *Differentiation.* 2008;76(6):578-86. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2008.00290.x>.
- Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(5):392-401. <https://doi.org/10.1038/nrc1877>.
- Puri S, Hebrok M. Cellular plasticity within the pancreas—lessons learned from development. *Dev Cell.* 2010;18(3):342-56. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.02.005>.
- Wiseman BS, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science.* 2002;296(5570):1046-9. <https://doi.org/10.1126/science.1067431>.
- Polyak K, Kalluri R. The role of the microenvironment in mammary gland development and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(11):a003244. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003244>.
- Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? *J Theor Biol.* 1982;99(1):31-68. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(82\)90388-5](https://doi.org/10.1016/0022-5193(82)90388-5).
- Li L, Chen J, Xiong G, Clair DK St, Xu W, Xu R, et al. Increased ROS production in non-polarized mammary epithelial cells induces monocyte infiltration in 3D culture. *J Cell Sci.* 2017;130(1):190-202. <https://doi.org/10.1242/jcs.186031>.
- Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:119-50. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100224>.

19. Walker RA. The complexities of breast cancer desmoplasia. *Breast Cancer Res.* 2001;3(3):143–5. <https://doi.org/10.1186/bcr287>.
20. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(12):886–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013390>.
21. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):201. <https://doi.org/10.1186/bcr1831>.
22. Li T, Sun L, Miller N, Nicklee T, Woo J, Smith LH, et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):343–9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0490>.
23. Ursin G, Hovanessian-Larsen L, Parisky YR, Pike MC, Wu AH. Greatly increased occurrence of breast cancers in areas of mammographically dense tissue. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):R605–8. <https://doi.org/10.1186/bcr1260>.
24. Friedl P, Wolf K. Proteolytic interstitial cell migration: a five-step process. *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28(1-2):129–35. <https://doi.org/10.1007/s10555-008-9174-3>.
25. Grzincic EM, Murphy CJ. Gold nanorods indirectly promote migration of metastatic human breast cancer cells in three-dimensional cultures. *ACS Nano.* 2015;9(7):6801–16. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03362>.
26. Jansen MP, Foekens JA, van Staveren IL, Dirkwager-Kiel MM, Ritstier K, Look MP, et al. Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):732–40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.145>.
27. Kim SH, Lee HY, Jung SP, Kim S, Lee JE, Nam SJ, et al. Role of secreted type I collagen derived from stromal cells in two breast cancer cell lines. *Oncol Lett.* 2014;8(2):507–12. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2199>.
28. Kamel PI, Qu X, Geiszler AM, Nagrath D, Harmancey R, Taegtmeier H, et al. Metabolic regulation of collagen gel contraction by porcine aortic valvular interstitial cells. *J R Soc Interface.* 2014;11(101):20140852. <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0852>.
29. Morris BA, Burkel B, Ponik SM, Fan J, Condeelis JS, Aguirre-Ghiso JA, et al. Collagen matrix density drives the metabolic shift in breast cancer cells. *EBioMedicine.* 2016;13:146–56. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.012>.
30. Arendt LM, Rudnick JA, Keller PJ, Kuperwasser C. Stroma in breast development and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2010;21(1):11–8. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.10.003>.
31. Anderberg C, Pietras K. On the origin of cancer-associated fibroblasts. *Cell Cycle.* 2009;8(10):1461–2. <https://doi.org/10.4161/cc.8.10.8557>.
32. Gascard P, Tlsty TD. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes Dev.* 2016;30(9):1002–19. <https://doi.org/10.1101/gad.279737.116>.
33. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(9):582–98. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>.
34. Liu T, Han C, Wang S, Fang P, Ma Z, Xu L, et al. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0770-1>.
35. Ohlund D, Elyada E, Tuveson D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *J Exp Med.* 2014;211(8):1503–23. <https://doi.org/10.1084/jem.20140692>.
36. Gaggioli C, Hooper S, Hidalgo-Carcedo C, Grosse R, Marshall JF, Harrington K, et al. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(12):1392–400. <https://doi.org/10.1038/ncb1658>.
37. Pietras K, Pahler J, Bergers G, Hanahan D. Functions of paracrine PDGF signaling in the proangiogenic tumor stroma revealed by pharmacological targeting. *PLoS Med.* 2008;5(1), e19. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050019>.
38. DeFilippis RA, Chang H, Dumont N, Rabban JT, Chen Y-Y, Fontenay GV, et al. CD36 repression activates a multicellular stromal program shared by high mammographic density and tumor tissues. *Cancer Discov.* 2012;2(9):826–39. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0107>.
39. Kuperwasser C, Chavarria T, Wu M, Magrane G, Gray JW, Carey L, et al. Reconstruction of functionally normal and malignant human breast tissues in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(14):4966–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401064101>.
40. Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW, Carroll PR, Cunha GR, Hein P, et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res.* 1999;59(19):5002–11. <https://doi.org/10.1186/bcr138>.
41. LeBleu VS, Kalluri R. A peek into cancer-associated fibroblasts: origins, functions and translational impact. *Dis Model Mech.* 2018;11(4):1–9. <https://doi.org/10.1242/dmm.029447>.
42. Lee YT, Tan YJ, Falasca M, Oon CE. Cancer-associated fibroblasts: epigenetic regulation and therapeutic intervention in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):1–23. <https://doi.org/10.3390/cancers12102949>.
43. Sahai E, Astsaturov I, Cukierman I, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(3):174–86. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1>.
44. Qiao A, Gu F, Guo X, Zhang X, Fu L. Breast cancer-associated fibroblasts: their roles in tumor initiation, progression and clinical applications. *Front Med.* 2016;10(1):33–40. <https://doi.org/10.1007/s11684-016-0431-5>.
45. Massague J. TGFbeta signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(10):616–30. <https://doi.org/10.1038/nrm3434>.
46. Dumont N, Wilson MB, Crawford YG, Reynolds PA, Sigaroudinia M, Tlsty TD. Sustained induction of epithelial to mesenchymal transition activates DNA methylation of genes silenced in basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(39):14867–72. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807146105>.
47. Bechtel W, McGoohan S, Zeisberg EM, Müller GA, Kalbacher H, Salant DJ, et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med.* 2010;16(5):544–50. <https://doi.org/10.1038/nm.2135>.
48. Weigel C, Schmezer P, Plass C, Popanda O. Epigenetics in radiation-induced fibrosis. *Oncogene.* 2015;34(17):2145–55. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.145>.
49. Trapp J, Jung M. The role of NAD+ dependent histone deacetylases (sirtuins) in ageing. *Curr Drug Targets.* 2006;7(11):1553–60. <https://doi.org/10.2174/1389450110607011553>.
50. Olzscha H, Sheikh S, La Thangue NB. Deacetylation of chromatin and gene expression regulation: a new target for epigenetic therapy. *Crit Rev Oncog.* 2015;20(1):1–17. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2014012463>.
51. Heneberg P. Paracrine tumor signaling induces transdifferentiation of surrounding fibroblasts. *Crit Rev Oncol Hemato.* 2016;97:303–11. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.09.008>.
52. Peng Q, Zhao L, Hou Y, Sun Y, Wang L, Luo H, et al. Biological characteristics and genetic heterogeneity between carcinoma-associated fibroblasts and their paired normal fibroblasts in human breast cancer. *PLoS One.* 2013;8(4), e60321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060321>.
53. Hu M, Yao J, Cai L, Bachman KE, van den Brûle F, Velculescu V, et al. Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers. *Nat Genet.* 2005;37(8):899–905. <https://doi.org/10.1038/ng1596>.

54. Kurose K, Gilley K, Matsumoto S, Watson PH, Zhou X-P, Eng C. Frequent somatic mutations in PTEN and TP53 are mutually exclusive in the stroma of breast carcinomas. *Nat Genet.* 2002;32(3):355–7. <https://doi.org/10.1038/ng1013>.
55. Patocs A, Zhang L, Xu Y, Weber F, Caldes T, Mutter GL, et al. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations and nodal metastases. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2543–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071825>.
56. Bauer M, Su G, Casper C, He R, Rehrauer W, Friedl A. Heterogeneity of gene expression in stromal fibroblasts of human breast carcinomas and normal breast. *Oncogene.* 2010;29(12):1732–40. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.463>.
57. Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Daumer KM, Milliman JN, Chiavarina B, et al. Tumor cells induce the cancer associated fibroblast phenotype via caveolin-1 degradation: implications for breast cancer and DCIS therapy with autophagy inhibitors. *Cell Cycle.* 2010;9(12):2423–33. <https://doi.org/10.4161/cc.9.12.12048>.
58. Ruocco MR, Avagliano A, Granato G, Imparato V, Masone S, Masullo M, et al. Involvement of breast cancer-associated fibroblasts in tumor development, therapy resistance and evaluation of potential therapeutic strategies. *Curr Med Chem.* 2018;25(29):3414–34. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180309120746>.
59. Kadel D, Zhang Y, Sun H-R, Zhao Y, Dong Q-Z, Qin L-X. Current perspectives of cancer-associated fibroblast in therapeutic resistance: potential mechanism and future strategy. *Cell Biol Toxicol.* 2019;35(5):407–21. <https://doi.org/10.1007/s10565-019-09461-z>.
60. Buchsbaum RJ, Oh SY. Breast cancer-associated fibroblasts: where we are and where we need to go. *Cancers (Basel).* 2016;8(2):1–30. <https://doi.org/10.3390/cancers8020019>.
61. Ostman A. Cancer-associated fibroblasts: recent developments and emerging challenges. *Semin Cancer Biol.* 2014;25:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.02.004>.
62. Eiro N, González L, Martínez-Ordoñez A, Fernández-García B, González LO, Cid S, et al. Cancer-associated fibroblasts affect breast cancer cell gene expression, invasion and angiogenesis. *Cell Oncol (Dordr).* 2018;41(4):369–78. <https://doi.org/10.1007/s13402-018-0371-y>.
63. Han C, Liu T, Yin R. Biomarkers for cancer-associated fibroblasts. *Biomark Res.* 2020;8(1):64. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00245-w>.
64. Dzobo K, Dandara C. Architecture of cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment: mapping their origins, heterogeneity, and role in cancer therapy resistance. *OMICS.* 2020;24(6):314–39. <https://doi.org/10.1089/omi.2020.0023>.
65. Su S, Chen J, Yao H, Liu J, Yu S, Lao L, et al. CD10(+)/GPR77(+) cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness. *Cell.* 2018;172(4):841–56 e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.009>.
66. Ohlund D, Handly-Santana A, Biffi G, Elyada E, Almeida AS, Ponz-Sarvisse M, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. *J Exp Med.* 2017;214(3):579–96. <https://doi.org/10.1084/jem.20162024>.
67. Hwang RF, Moore T, Arumugam T, Ramachandran V, Amos KD, Rivera A, et al. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression. *Cancer Res.* 2008;68(3):918–26. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5714>.
68. Majidinia M, Yousefi B. Breast tumor stroma: a driving force in the development of resistance to therapies. *Chem Biol Drug Des.* 2017;89(3):309–18. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12893>.
69. Dasgupta A, Lim AR, Ghajar CM. Circulating and disseminated tumor cells: harbingers or initiators of metastasis? *Mol Oncol.* 2017;11(1):40–61. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12022>.
70. Das CK, Mandal M, Kogel D. Pro-survival autophagy and cancer cell resistance to therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2018;37(4):749–66. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9727-z>.
71. Jena BC, Das CK, Bharadwaj D, Mandal M. Cancer associated fibroblast mediated chemoresistance: a paradigm shift in understanding the mechanism of tumor progression. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 1874;2020(2):188416. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188416>.
72. Baulida J. Epithelial-to-mesenchymal transition transcription factors in cancer-associated fibroblasts. *Mol Oncol.* 2017;11(7):847–59. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12080>.
73. Roman-Perez E, Casbas-Hernández P, Pirone JR, Rein J, Carey LA, Lubet RA, et al. Gene expression in extratumoral microenvironment predicts clinical outcome in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R51. <https://doi.org/10.1186/bcr3152>.
74. Yang F, Sun L, Li Q, Han X, Lei L, Zhang H, et al. SET8 promotes epithelial-mesenchymal transition and confers TWIST dual transcriptional activities. *EMBO J.* 2012;31(1):110–23. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.364>.
75. Noe V, Fingleton B, Jacobs K, Crawford HC, Vermeulen S, Steelant W, et al. Release of an invasion promoter E-cadherin fragment by matrilysin and stromelysin-1. *J Cell Sci.* 2001;114(1):111–8. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.1.111>.
76. Sentehebane DA, Rowe A, Thomford NE, Shipanga H, Munro D, Al Mazedidi MAM, et al. The role of tumor microenvironment in chemoresistance: to survive, keep your enemies closer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1–30. <https://doi.org/10.3390/ijms18071586>.
77. Henke E, Nandigama R, Ergun S. Extracellular matrix in the tumor microenvironment and its impact on cancer therapy. *Front Mol Biosci.* 2019;6:160. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00160>.
78. Yu T, Yang G, Hou Y, Tang X, Wu C, Wu X-A, et al. Cytoplasmic GPER translocation in cancer-associated fibroblasts mediates cAMP/PKA/CREB/glycolytic axis to confer tumor cells with multidrug resistance. *Oncogene.* 2017;36(15):2131–45. <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.370>.
79. Tavares-Valente D, Baltazar F, Moreira R, Queirós O. Cancer cell bioenergetics and pH regulation influence breast cancer cell resistance to paclitaxel and doxorubicin. *J Bioenerg Biomembr.* 2013;45(5):467–75. <https://doi.org/10.1007/s10863-013-9519-7>.
80. Martinez-Outschoorn UE, Goldberg AF, Lin Z, Ko Y-H, Flomenberg N, Wang C, et al. Anti-estrogen resistance in breast cancer is induced by the tumor microenvironment and can be overcome by inhibiting mitochondrial function in epithelial cancer cells. *Cancer Biol Ther.* 2011;12(10):924–38. <https://doi.org/10.4161/cbt.12.10.17780>.
81. Ireland L, Santos A, Campbell F, Figueiredo C, Hammond D, Ellies LG, et al. Blockade of insulin-like growth factors increases efficacy of paclitaxel in metastatic breast cancer. *Oncogene.* 2018;37(15):2022–36. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0115-x>.
82. Zhao XL, Lin Y, Jiang J, Tang Z, Yang S, Lu L, et al. High-mobility group box 1 released by autophagic cancer-associated fibroblasts maintains the stemness of luminal breast cancer cells. *J Pathol.* 2017;243(3):376–89. <https://doi.org/10.1002/path.4958>.
83. Capparelli C, Guido C, Whitaker-Menezes D, Bonuccelli G, Balliet R, Pestell TG, et al. Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically supports tumor growth and metastasis via glycolysis and ketone production. *Cell Cycle.* 2012;11(12):2285–302. <https://doi.org/10.4161/cc.20718>.
84. Chen F, Long Q, Fu D, Zhu D, Ji Y, Han L, et al. Targeting SPINK1 in the damaged tumour microenvironment alleviates therapeutic resistance. *Nat Commun.* 2018;9(1):4315. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06860-4>.

85. Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, Xu B, Qiu Y, Yoon T, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways. *Cell*. 2014;159(3):499–513. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.051>.
86. Borriello L, Nakata R, Sheard MA, Fernandez GE, Sposto R, Malvar J, et al. Cancer-associated fibroblasts share characteristics and protumorigenic activity with mesenchymal stromal cells. *Cancer Res*. 2017;77(18):5142–57. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2586>.
87. Chan TS, Shaked Y, Tsai KK. Targeting the interplay between cancer fibroblasts, mesenchymal stem cells, and cancer stem cells in desmoplastic cancers. *Front Oncol*. 2019;9:688. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00688>.
88. Ridge SM, Bhattacharyya D, Dervan E, Naicker SD, Burke AJ, Murphy JM, et al. Secreted factors from metastatic prostate cancer cells stimulate mesenchymal stem cell transition to a pro-tumourigenic 'activated' state that enhances prostate cancer cell migration. *Int J Cancer*. 2018;142(10):2056–67. <https://doi.org/10.1002/ijc.31226>.
89. Tan HX, Cao ZB, He TT, Huang T, Xiang CL, Liu Y. TGFbeta1 is essential for MSCs-CAFs differentiation and promotes HCT116 cells migration and invasion via JAK/STAT3 signaling. *Oncotargets Ther*. 2019;12:5323–34. <https://doi.org/10.2147/OTT.S178618>.
90. Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(9):769–84. <https://doi.org/10.1038/nrd2133>.
91. Kim DJ, Dunleavy JM, Xiao L, Ollila DW, Troester MA, Otey CA, et al. Suppression of TGFbeta-mediated conversion of endothelial cells and fibroblasts into cancer associated (myo) fibroblasts via HDAC inhibition. *Br J Cancer*. 2018;118(10):1359–68. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0072-3>.
92. Woo YM. Epigenetic regulation in cystogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2016;933:59–68. https://doi.org/10.1007/978-981-10-2041-4_6.
93. Lee JH, Choy ML, Ngo L, Foster SS, Marks PA. Histone deacetylase inhibitor induces DNA damage, which normal but not transformed cells can repair. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14639–44. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008522107>.
94. Barbarotta L, Hurley K. Romidepsin for the treatment of peripheral T-Cell lymphoma. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(1):22–36 [PMC4577031](https://doi.org/10.1007/s00404-012-2456-6).
95. Libby EN, Becker PS, Burwick N, Green DJ, Holmberg L, Bensinger WL. Panobinostat: a review of trial results and future prospects in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(1):9–18. <https://doi.org/10.1586/17474086.2015.983065>.
96. Mann BS, Johnson JR, He K, Sridhara R, Abraham S, Booth BP, et al. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2318–22. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2672>.
97. Damaskos C, Garmpis N, Valsami S, Spartalis E, Antoniou EA, Tomos P, et al. Histone deacetylase inhibitors: a novel therapeutic weapon against medullary thyroid cancer? *Anti-cancer Res*. 2016;36(10):5019–24. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11070>.
98. Nguyen AH, Elliott IA, Wu N, Matsumura C, Vogelauer M, Attar N, et al. Histone deacetylase inhibitors provoke a tumor supportive phenotype in pancreatic cancer associated fibroblasts. *Oncotarget*. 2017;8(12):19074–88. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13572>.
99. Pazolli E, Alspach E, Milczarek A, Prior J, Piwnica-Worms D, Stewart SA. Chromatin remodeling underlies the senescence-associated secretory phenotype of tumor stromal fibroblasts that supports cancer progression. *Cancer Res*. 2012;72(9):2251–61. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3386>.
100. Wang J, Xu H, Wang Q, Zhang H, Lin Y, Zhang H, et al. CIAPIN1 targets Na(+)/H(+) exchanger 1 to mediate MDA-MB-231 cells' metastasis through regulation of MMPs via ERK1/2 signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2015;333(1):60–72. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.02.012>.
101. Cupić DF, Tesar EC, Ilijas KM, Nemrava J, Kovacević M. Expression of matrix metalloproteinase 9 in primary and recurrent breast carcinomas. *Coll Antropol*. 2011;35:7–10. [22202395](https://doi.org/10.22202/395).
102. Li Y, Wu T, Zhang B, Yao Y, Yin G. Matrix metalloproteinase-9 is a prognostic marker for patients with cervical cancer. *Med Oncol*. 2012;29(5):3394–9. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0283-z>.
103. Hu X, Li D, Zhang W, Zhou J, Tang B, Li L. Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(6):1537–43. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2456-6>.
104. Tang FY, Chiang EP, Sun YC. Resveratrol inhibits heregulin-beta1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and cell invasion in human breast cancer cells. *J Nutr Biochem*. 2008;19(5):287–94. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.03.003>.
105. Chiu HW, Yeh Y-L, Wang Y-C, Huang W-J, Chen Y-A, Chiou Y-S, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, enhances radiosensitivity and suppresses lung metastasis in breast cancer in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013;8(10): e76340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076340>.
106. Garmpis N, Damaskos C, Garmpi A, Kalampokas E, Kalampokas T, Spartalis E, et al. Histone deacetylases as new therapeutic targets in triple-negative breast cancer: progress and promises. *Cancer Genomics Proteomics*. 2017;14(5):299–313. <https://doi.org/10.21873/cgp.20041>.