

Documentos

Influencia de componentes de la matriz extracelular en la agresividad y potencial invasor del cáncer cérvicouterino. ¿Qué hay de nuevo?

Paula Segura H. ¹, Leonor Moyano S. ¹

¹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile.

RESUMEN

El cáncer cérvico uterino (CCU) es una patología de alta incidencia y mortalidad. La investigación hasta ahora se ha enfocado en estudiar su asociación con virus papiloma. Sin embargo, el estudio de la matriz extracelular (MEC) ha dado una nueva perspectiva para el estudio de factores inductores o perpetuadores de las neoplasias. En las neoplasias epiteliales como CCU el estroma tumoral presenta una composición dinámica de elementos celulares, destacando la presencia de miofibroblastos positivos a alfa actina de músculo liso (α SMA+) y fibrocitos CD34+. La MEC tiene un papel fundamental, ya que no sólo otorga las condiciones apropiadas para el desarrollo del tumor, sino que además condiciona el fenotipo de la población celular del estroma, donde la pérdida de fibrocitos CD34+ asociada a una ganancia de miofibroblastos α SMA+ podría ser un indicador muy sensible de invasión estromal, incluso en estadios iniciales. De la misma forma lo hace TGF- β 1, ya que su presencia es un reflejo de la síntesis de α SMA. Un nuevo elemento es versicán, un proteoglicano cuyas isoformas V0 y V1 se expresan también en tejidos neoplásicos de tumores ováricos, mama y cerebro, entre otros. Desempeña un papel muy importante en los fenómenos de adhesión celular, proliferación, migración y ensamblaje a la MEC. Por lo tanto, el análisis del estroma adyacente a las lesiones epiteliales del cuello uterino puede complementar el conocimiento sobre la conducta biológica de éstas, constituyendo una poderosa herramienta diagnóstica, de forma complementaria a los elementos utilizados hasta ahora.

PALABRAS CLAVE: *Matriz extracelular, CD34, α SMA, TGF- β 1, versican*

SUMMARY

Squamous cell carcinoma of the cervix (SCC) is a pathology that has high incidence and mortality. So far, research has been focused in the study of its association with papilloma virus. However, knowledge about extracellular matrix (ECM) has given a new perspective for the study of factors that induce or perpetuate neoplasms. In epithelial neoplasms like SCC, the tumoral stroma exhibits a dynamic composition of cellular elements, highlighting the presence of alpha actin of smooth muscle positive myofibroblasts (α SMA+) and CD34+ fibrocytes. ECM has an essential role, because it not only provides the appropriate conditions for tumor's development, but also affects stromal cell population phenotype, where a loss of CD34+ fibrocytes associated with a gain of α SMA+ myofibroblasts could be a sensitive indicator of stromal invasion, even in early stages. TGF- β 1 does it in the same way, as its presence is a reflection of the synthesis of α SMA+. A new element is versican, a proteoglycan whose V0 and V1 isoforms expression is also observed in neoplastic tissues of ovary, breast and brain tumors, among others. It plays an important role in the phenomena of

cellular adhesion, proliferation, migration and assembly of the ECM. Therefore, the analysis of the stroma adjacent to epithelial injuries of the cervix can complement the knowledge about the biological conducts of these, constituting a powerful diagnostic tool, as a complement to the elements used nowadays.

KEY WORDS: *Extracellular matrix, CD34, alpha SMA, TGF-β1, versican*

CÁNCER CÉRVICOUTERINO. UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DEL VIRUS PAPILOMA

Las estadísticas mundiales indican que anualmente se producen alrededor de 500.000 muertes por CCU. En países en desarrollo, su incidencia alcanza 40 por cada 100.000 mujeres (1). En Chile los estudios demuestran una incidencia aproximada de 30 por 100.000 mujeres, con 1.500 nuevos casos anuales y 900 muertes por dicha causa, con una tasa de mortalidad de 8,5 por 100.000 (1,2).

El virus papiloma constituye un factor medular en el desarrollo de CCU. La investigación sobre dicha patología se ha centrado principalmente en caracterizar su rol en el desarrollo de neoplasia intraepitelial y carcinoma invasor de cuello uterino. Sin embargo, existen otros elementos muy importantes en esta patología cuyo estudio puede complementar el conocimiento sobre su conducta biológica.

El objetivo de la presente comunicación es entregar un enfoque innovador sobre las influencias del estroma circundante a las lesiones neoplásicas del cuello uterino y como éstas pueden ser determinantes en su agresividad y potencial invasor.

EL ESTROMA, MÁS QUE UN TEJIDO DE SOPORTE

El estroma es esencial en la mantención de los tejidos epiteliales. Cuando éstos cambian, el estroma inevitablemente lo hace. Lo mismo sucede si los cambios son alteraciones oncogénicas. Por esta razón, en el último tiempo ha habido un significativo aumento de las investigaciones respecto a la importancia de la reacción estromal en neoplasias y su significado pronóstico. Durante la transformación a carcinoma invasor, las células neoplásicas activan al estroma subyacente, que promueve la progresión tumoral, aportando estructura y microvasculatura a las células tumorales, permitiendo el transporte de fluidos intersticiales y nutrientes. Esto además limita el flujo de células inflamatorias, para dar protección contra el sistema inmune del huésped.

Durante la evolución de las neoplasias epiteliales, el estroma tumoral presenta una composición dinámica de elementos celulares que ejercen un

efecto modulador mayor, y efectúan una importante contribución en el proceso de progresión tumoral. Fibroblastos activados y miofibroblastos sintetizan colágeno y proteínas de la matriz extracelular (MEC), generando una marcada respuesta fibrótica con vasos de neoformación denominada desmoplasia. Además, secretan enzimas proteolíticas, participando consecuentemente en el proceso de degradación de la MEC, que es una de las principales influencias que impulsan la invasión y metástasis por las células neoplásicas.

Las células de origen de los miofibroblastos y el mecanismo que gatilla su formación no están aún completamente comprendidos. Podrían derivar de células dendríticas progenitoras CD34+, células musculares lisas o pericitos. Se propuso que la aparición de los miofibroblastos precede el inicio de la invasión y contribuye al crecimiento y progresión tumoral (3,4,5).

Por otra parte, la MEC es un compartimento dinámico que refleja las alteraciones celulares observadas en procesos patológicos como las neoplasias. La reacción desmoplásica representa un curioso cambio fenotípico que genera un estroma alterado morfológica y funcionalmente. Dos posibles candidatos en la inducción de la respuesta desmoplásica son TGF-β, producido por las células neoplásicas y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un potente mitógeno y quimiotáctico para células mesenquimáticas. Además, en los fibroblastos desmoplásicos hay niveles alterados de expresión de la alfa actina de músculo liso (αSMA), que ha sido detectada en el estroma de adenocarcinomas colorectales, pancreáticos, hepáticos y de vías biliares, carcinomas ductales de mama y carcinomas invasores de cuello uterino, cavidad oral, laringe e hipofaringe (3,4,6,7,8). El fenómeno inverso sucede con la expresión del marcador CD34, cuya pérdida en el estroma está asociada a presencia de carcinomas invasores (3).

Además de estos marcadores ya conocidos, existen nuevas moléculas implicadas en este proceso. Es el caso de Versicán, proteoglicano cuya expresión está aumentada en la MEC de melanomas y tumores malignos de cerebro, mama, próstata, colon, pulmón, páncreas, endometrio, cavidad oral y ovario (9).

Como se puede ver, hay muchos elementos en el estroma tumoral cuyo análisis abre un nuevo campo de estudio que puede aportar elementos innovadores que permitan predecir la agresividad de tumores malignos.

FIBROCITOS Y MIOFIBROBLASTOS. ¿NACEN O SE HACEN?

Con respecto a su composición, los tumores con presencia de estroma y los tumores libres de éste son claramente distintos. Estas diferencias son ampliamente independientes del sitio anatómico y el tipo histológico del carcinoma y consisten en la pérdida de fibrocitos CD34+ y un aumento subsecuente de miofibroblastos α SMA+, hecho que ha sido demostrado en múltiples tejidos (6,10), probablemente reflejando diferentes estadios funcionales. De hecho, se ha sugerido que la distribución de las células intersticiales CD34+ y miofibroblastos en los márgenes tumorales podrían estar asociadas a regulación del crecimiento tumoral (3).

Los fibrocitos CD34+, conocidos también como células dendríticas intersticiales, se encuentran en el tejido conectivo de muchos sitios anatómicos como piel, tracto gastrointestinal y urogenital, mama, páncreas, tiroides, glándulas salivales y sistema nervioso periférico. Morfológicamente presentan delgados procesos citoplasmáticos estrechamente entrelazados con otros fibrocitos vecinos, generando la denominada malla reticular CD34+.

Ultraestructuralmente, tanto fibrocitos como células mononucleares revelan una cercana asociación espacial, generando la hipótesis de que los fibrocitos CD34+ deben estar involucrados en procesos inmunes específicos. Esta última premisa se basa en que al menos una subpoblación de fibrocitos CD34+ expresa moléculas MHCII y CD80. Además, el estroma de los carcinomas invasores carece de fibrocitos CD34+, mientras que el estroma de los correspondientes tejidos normales exhibe gran cantidad de células de esta especie.

Los miofibroblastos, en tanto, además de ser soportes en la maduración y proliferación del tejido mesenquimático adyacente y las *stem cells* epiteliales, tendrían un rol en la respuesta inmune en el hígado, se ha demostrado que derivan de células estrelladas y de células Ito. Se detectan en colangiocarcinomas, carcinomas hepáticos metastásicos y hepatocarcinomas, donde estarían asociados a la formación capsular de colágeno. En tejidos extrahepáticos, sin embargo, el origen de los miofibroblastos aún es motivo de controversia (8).

El estroma del cuello uterino presenta fibrocitos CD34+. En cambio, en el CCU el estroma está vir-

tualmente libre de fibrocitos, y tiene gran cantidad de miofibroblastos α SMA+ que están prácticamente ausentes en el estroma cervical normal. De hecho, hay evidencias que señalan que estos aumentarían en número e intensidad de inmunotinción a medida que aumenta el grado de malignidad de la lesión (3).

La pérdida de fibrocitos en carcinomas invasores no es específica del cérvix. Si bien el fenómeno parece ser omnipresente, los mecanismos que median dicho fenómeno están muy lejos de ser comprendidos a cabalidad. Dos mecanismos alternativos podrían ser los responsables de las alteraciones inmunofenotípicas del estroma asociado a carcinomas invasores. Uno de ellos es la inducción de apoptosis de los fibrocitos por parte del tumor, para ser reemplazados por miofibroblastos α SMA+. Al ocurrir este fenómeno, una población que disminuye su expresión de CD34 y gana α SMA. Esto se basa en el hallazgo en cultivos celulares de inducción de apoptosis por parte de tumores pulmonares endocrinos, en células intersticiales dendríticas, que parecen estar estrechamente relacionadas con los fibrocitos CD34+. Lo discutible es la reproducibilidad in vivo de hallazgos demostrados in vitro. Otra teoría es la que plantea que los fibrocitos pierden CD34 y ganan expresión de α SMA mediante un fenómeno de *down regulation*, apoyado en que la expresión de CD34 y α SMA no son estrictamente exclusivos, dado que hay coexpresión demostrada de ambos marcadores en células subepiteliales adyacentes a NIE III. Estas células parecen constituir un estadio intermedio entre fibrocitos CD34+ y miofibroblastos α SMA+.

Mientras el mecanismo que gatilla la reducción y pérdida completa de los fibrocitos se dilucida, las ventajas prácticas de los hallazgos presentados aquí son obvias. Las biopsias por legrado de cuello uterino muchas veces pueden presentar dificultades para el diagnóstico de infiltración estromal por su tamaño y la presencia de elementos como inflamación y compromiso de pliegues endocervicales.

La pérdida de expresión de CD34 asociada a una ganancia de expresión de α SMA podría ser un indicador muy sensible de invasión estromal que constituiría una valiosa herramienta en su detección, incluso en estadios iniciales.

CD34 Y α SMA... ¿HÉROES O VILLANOS?

CD34 es una proteína glicosilada transmembrana de 110 kDa, ha sido usada como marcador de *stem cells* hematopoyéticas. En endotelio opera como un ligando para L-Selectina, pero en el caso de las *stem cells*, su función sigue siendo poco clara. En muchos órganos se piensa que el tipo celular que

expresa CD34+ es neutro, con una potencial diferenciación mesenquimática multidireccional (11, 12).

Además de su función productora de MEC y como células presentadoras de antígenos, los fibrocitos CD34+ secretan PDGF, que también está involucrado en diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, es decir, existiría un paradójico mecanismo de *up regulation* (6).

Existen seis formas de SMA, cuatro de las cuales son específicas de músculo liso y dos se encuentran prácticamente en todas las células. Tienen 90% de secuencias homólogas que se reducen a 50-60% en sus dieciocho residuos amino terminales, regiones antigénicas mayores involucradas además en la interacción con miosina. Las seis isoformas están presentes en distintas proporciones en diversos órganos, cambiando en condiciones fisiológicas y patológicas. α SMA está relacionada con miofibroblastos presentes en la MEC de neoplasias malignas (8).

TGF- β , UN INTELIGENTE INDUCTOR DEL FENOTIPO FIBROBLÁSTICO

La superfamilia de TGF- β es un grupo de citoquinas multifuncionales que regulan crecimiento y diferenciación celular, remodelación, respuesta inmune y angiogénesis. La familia TGF- β directa consiste en tres formas mayores, 1, 2 y 3. En la mayoría de los tejidos las tres formas comparten actividades biológicas similares. Actúan a través de dos tipos de receptores Serina/Treonina quinasa, tipo I y II. Al unirse el ligando, ambos receptores forman tetraheterómeros que fosforilan mediadores Smad2 y/o Smad3, formando complejos con Smad4, translocándose finalmente al núcleo para actuar como factores de transcripción. Smad6 y 7 inhiben la cascada de señales de TGF- β bloqueando la fosforilación y subsecuente translocación nuclear de Smads receptor-específicos o aumentando la degradación del receptor TGF- β por vías específicas ubiquitina-proteosoma. Esta vía de transducción de señales es uno de los mecanismos más importantes de supresión tumoral, y su relevancia en el desarrollo de tumores epiteliales primarios ha sido validada adicionalmente por el descubrimiento de mutaciones en el receptor y Smads (13).

TGF- β 1 es fundamental en la inducción del fenotipo miofibroblástico, porque es capaz de producir *up regulation* de α SMA fibroblástica y colágeno, tanto in vitro como in vivo. Por esta razón es de interés establecer su significado diagnóstico en lesiones escamosas intraepiteliales y carcinoma escamoso del cuello uterino (3,4,11).

VERSICÁN, VERSATILIDAD EN LA MEC EN PROCESOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS

El Versicán pertenece a una familia de proteoglicanos llamada colectivamente "*Hialectinas*". Son componentes de la MEC que se encuentran en gran cantidad de tejidos. Dentro de sus características estructurales, destaca la presencia de dos dominios globulares terminales: Un grupo amino (G1) que se une al glicosamínoglicano (GAG) hialuronán y un carboxilo (G3), similar a selectina compuesto por lectinas adyacentes a dos dominios EGF y una región reguladora del complemento. La combinación de G1 y G3 con los GAGs unidos a su región central, genera una molécula altamente versátil y ese es el origen de su nombre.

G1 y G3 promueven la proliferación de fibroblastos NIH-3T3 y células neoplásicas. Ambos ejercen su efecto por mecanismos diferentes: G1 desestabiliza la adhesión celular y G3 estimula receptores EGF. La evidencia demuestra que si bien en algunos tumores como astrocitomas la sobreexpresión de G3 estimularía crecimiento tumoral y angiogénesis, estudios hechos en sarcomas describen que mayor presencia de G1 aumentaría la resistencia a la apoptosis, y por esta razón su sobreexpresión generaría tumores más invasivos.

En resumen, G1 y G3 ejercen controles diferenciados y tienen roles interactivos en el crecimiento tumoral, pero los mecanismos específicos aún están poco claros (14).

La región central de Versicán es codificada por dos largos exones que especifican las regiones de unión a condroitín sulfato, y define cuatro isoformas (V0, V1, V2 y V3), implicadas en diversos procesos, donde V0 y V1 predominan en tejidos neoplásicos. Versicán V0 posee dos segmentos de transporte condroitín sulfato, GAG- α y GAG- β , mientras las isoformas más pequeñas, V1 y V2 carecen de GAG- α o GAG- β respectivamente. V3 no tiene módulos GAG y por lo tanto, no es un proteoglicano verdadero (15). Hay estudios que han demostrado la presencia de una quinta isoforma (V4), aumentada en el cáncer mamario (16).

Las cadenas laterales de las isoformas de mayor tamaño, además, difieren en longitud y composición dependiendo del tejido de origen (15,17). Se estima que el número de sitios de unión potenciales es de 17 a 23 en la isoforma V0, 12 a 15 en V1, y 5 a 8 en V2. Debido a la ausencia de ambos dominios, V3 carece de sitios de unión.

En resumen, Versicán no sólo ejerce un rol biomecánico y ultraestructural en gran cantidad de tejidos, sino además una influencia biológica de muchos eventos que constituyen la base de procesos

fisiológicos y patológicos.

Esto es muy evidente en el cuello uterino, donde desempeña un papel en la extensa remodelación tisular de la MEC que sucede durante la gestación. Versicán aumenta en este tejido durante el embarazo, alcanzando su máxima concentración en el cuello maduro inmediatamente después del parto, decayendo dramáticamente durante la involución. Estos cambios en Versicán son opuestos a los que se encuentran en colágeno I y II y los pequeños proteoglicanos ricos en leucina de EcoRIn, biglicano y fibromodulina. Así, Versicán caracteriza una MEC con una organización provisoria más laxa que se acomoda a las necesidades del tejido (15).

Por otra parte, en este mismo tejido, pero en presencia de un proceso neoplásico, Versicán se expresa predominantemente en el estroma, específicamente en la periferia tumoral y su expresión se asocia a miofibroblastos y células inflamatorias. Este hecho sugiere además que la modulación de la composición de la MEC en el área estromal periférica de CCU influenciaría la migración de linfocitos T citotóxicos, estimulando la invasión local por células neoplásicas (9,18). Entonces, cumple un rol clave en fenómenos de adhesión celular con significados que incluso pueden parecer contradictorios. Su rol anti adhesivo aparentemente reside en el dominio G1, pero simultáneamente, a través de secuencias específicas sobre sulfatadas en las cadenas de condroitín sulfato que quimioquinas involucradas en el reclutamiento de leucocitos mononucleares. Es decir, la MEC resultante presenta múltiples sitios de unión para células inflamatorias. Tales interacciones deben sostener la respuesta inflamatoria y la transforman en un blanco en el control de la inflamación.

La expresión de Versicán promueve el crecimiento tumoral desestabilizando el contacto celular, obstaculizando la adhesión celular y favoreciendo la angiogénesis. Se ha reportado altos niveles en diferentes tipos de neoplasias como adenocarcinomas, carcinomas escamosos, sarcomas, melanomas y mesoteliomas. Además, se ha asociado con progresión tumoral y menor sobrevida en varios tipos de neoplasia (18-23)

Mitógenos como el PDGF regulan positivamente la expresión de Versicán en células musculares lisas y contribuyen a la expansión pericelular de la MEC necesaria para la proliferación y migración de éstas. Estudios efectuados en cultivos celulares sugieren que niveles elevados de Versicán resultan de la inducción de células neoplásicas en el huésped por mecanismos paracrinos involucrando TGF- β 1. Adicionalmente, una correlación positiva similar fue encontrada entre el Versicán peritumoral en pa-

cientes en periodos libres de neoplasia, donde niveles bajos predijeron sobrevida libre de recidivas.

La estructura del Versicán se presta a diversos tipos de interacciones proteína-proteína o proteína-carbohidrato. Quizá la más conocida de estas interacciones involucra una interacción específica de G1 y Hialuronán, que es estabilizada por otra unión proteína-proteína, que posee especificidad selectiva para ambas macromoléculas. En adición a Hialuronán, interactúa con otras moléculas de la MEC como tenascina R. Esta interacción se lleva a cabo a través del dominio de unión a lectina, que participa en otras interacciones, que forman estructuras multimoleculares altamente ordenadas, importantes para el ensamblaje de las fibras elásticas.

Se ha descrito que una sobre expresión de la variante V3 altera el fenotipo de las células musculares lisas arteriales realzando la adhesión celular, estimulando la expresión de tropoelastina y disminuyendo crecimiento y migración. La ubicación de las células musculares lisas arteriales en los vasos dañados con V3 transducido genera láminas elásticas múltiples durante la reparación del daño. Así, al sobre expresarse V3, ésta compete por los sitios de unión en la superficie de la célula contra el resto de las isoformas. Esto podría permitir que las proteínas que se unen a elastina se unan a la superficie celular y promuevan el ensamblaje de fibras elásticas.

Las características estructurales y las interacciones de Versicán hacen que su rol sea confuso y contradictorio. Dependiendo del enfoque, aparece como una molécula que aumenta o disminuye la proliferación, migración y adhesión celular. Esto plantea un desafío a entender sus isoformas, estructura modular y moléculas de unión. Además, las vías de transducción de señales en que participa hacen que sea una molécula muy flexible en su rango de roles biológicos (24).

PERSPECTIVA

La evidencia disponible señala categóricamente la importancia del estroma en el pronóstico de diversas neoplasias, entre otras el CCU. Se ha estudiado posibles contribuciones al pronóstico de diversas moléculas como CD34, α SMA, TGF- β 1 y Versicán. En CCU no existe hasta el momento un estudio que asocie las cuatro moléculas involucradas y las relacione estableciendo patrones de comparación según agresividad de la lesión. Por otra parte, la importancia de la interfase con el tejido adyacente en la progresión de lesiones malignas no solo es real en carcinomas escamosos, ya que en adenocarcinomas endocervicales se ha demostra-

do una relación entre la presencia de Ciclina D1 en glándulas neoplásicas, cuya tinción es más intensa a medida que se acerca al margen de la lesión, es decir, a este nivel se producirían fenómenos de regulación del ciclo celular (25). Este hecho reafirma de paso que, si bien la importancia del virus papiloma en el desarrollo de CCU es evidente, hay una gran cantidad de factores que pueden llegar a ser determinantes en la agresividad y progresión de las lesiones, y estudiados en conjunto, pueden constituir una poderosa herramienta diagnóstica, tanto en CCU como en neoplasias escamosas originadas en otros tejidos.

REFERENCIAS

- Serman F. Cáncer cérvico uterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;67:318-23.
- Donoso E. Reducción de la mortalidad por cáncer cérvico uterino en Chile 1990-2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:307-12.
- Li Q. Expression of CD34, α -Smooth Muscle Actin and transforming Growth Factor- β 1 in squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma of the cervix. *J Int Med Res* 2010;37:446-54.
- Kojc N. Expression of CD34, α -smooth muscle actin, and transforming growth factor B1 in squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Hum Pathol* 2005;36:16-21.
- De Wever O. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol* 2003;200:429-47.
- Barth P. CD34+ fibrocytes, α -smooth muscle antigen-positive myofibroblasts, and CD117 expression in the stroma of invasive squamous cell carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Virhows Arch* 2004;444:231-34.
- Pupa S. New insights into the role of extracellular matrix during tumor onset and progression. *J Cell Physiol* 2002;192:259-67.
- Nakayama H. Differential expression of CD34 in normal colorectal tissue, peritumoral inflammatory tissue, and tumour stroma. *J Clinical Pathol* 2000;53:626-9.
- Gorter A, Zijlmans HJ, van Gent H, Trimbos JB, Fleuren GJ, Jordanova ES. Versican expression is associated with tumor-infiltrating CD8-positive T cells and infiltration depth in cervical cancer. *Mod Pathol* 2010;23:1605-15.
- Barth P. CD34+ fibrocytes in normal cervical stroma, cervical intraepithelial neoplasia III, and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri. *Virhows Arch* 2002;441:564-568.
- Espana E. CD-34 expression by cultured human keratocytes is downregulated during myofibroblast differentiation induced by TGF- β 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2985-91.
- Chahuan, H. There is more than one kind of myofibroblast: analysis of CD34 expression in benign, in situ, and invasive breast lesions. *J Clin Pathol* 2011;56:271-6.
- Weeks B. Inducible expression of transforming Growth Factor β 1 in papillomas causes rapid metastasis. *Cancer Res* 2001;61:7435-43.
- Ricciardelli C. The biological role and regulation of versican levels in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28:233-45.
- Wight T. Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. *Curr Opin Cell Biol*;14:617-23.
- Kischel P. Versican over expression in human breast cancer lesions: Known and new isoforms for stromal tumor targeting. *Int J Cancer* 2010;126:640-50.
- Rahmani M. Versican: signaling to transcriptional control pathways. *Can J Physiol Pharmacol* 2006;84:77-92.
- Kodama J. Versican expression in human cervical cancer. *Eur J Cancer* 43 2007;1460-6.
- Ricciardelli C. Regulation of stromal versican expression by breast cancer cells and importance to relapse-free survival in patients with node-negative primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:1054-60.
- Pirinen R. Versican in nonsmall cell lung cancer: relation to hyaluronan, clinico pathologic factors, and prognosis. *Hum Pathol* 2005;36:44-50.
- Voutilainen K. Versican in epithelial ovarian cancer: Relation to hyaluronan, clinico pathologic factors and prognosis. *Int J Cancer* 2003;107:359-64.
- Suwiwat S. Expression of extracellular matrix components versican, chondroitin sulfate, tenascin, and hyaluronan, and their association with disease outcome in node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:2491-8.
- Theocharis A. Human colon adenocarcinoma is associated with specific post-translational modifications of versican and decorin. *Biochim Biophys Acta* 2002;1588:165-72.
- Wu Y. The interaction of versican with its binding partners. *Cell Res* 2005;15:483-94.
- Little L. Cyclin D1 immunoreactivity in normal endocervix and diagnostic value in reactive and neoplastic endocervical lesions. *Mod Pathol* 2010;23:611-8.