

Plasticidade molecular da matriz extracelular contribui para metástase e resistência a terapias

Molecular plasticity of the extracellular matrix contributes to metastasis and resistance to therapies

DOI:10.34119/bjhrv4n4-250

Recebimento dos originais: 17/07/2021

Aceitação para publicação: 17/08/2021

Aline Elide da Silva Barbosa

Graduação

Instituição: Universidade Estadual de Campinas

Endereço: Rua Monteiro Lobato, 255, Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo. CEP: 13083-862

E-mail: aline_elide@outlook.com

Jordana Maria Azevedo-Martins

Doutorado (em andamento)

Instituição: Universidade Estadual de Campinas

Endereço: Rua Monteiro Lobato, 255, Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo. CEP: 13083-862

E-mail: jordanamariaam@gmail.com

Beatriz Aires Lopes

Graduação (em andamento)

Instituição: Universidade Estadual de Campinas

Endereço: Rua Monteiro Lobato, 255, Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo. CEP: 13083-862

E-mail: aires.beatriz@gmail.com

Inês Juliana Martorano Giardini

Doutorado

Instituição: Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal (UniPinhal)

Endereço: Av. Hélio Vergueiro Leite - Jardim Universitário, Espírito Santo do Pinhal, São Paulo, CEP: 13990-000

E-mail: coord.biomedicina@unipinhal.edu.br

Carmen Veríssima Ferreira-Halder

Pós-Doutorado

Instituição de atuação atual: Universidade Estadual de Campinas

Endereço: Rua Monteiro Lobato, 255, Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo. CEP: 13083-862

E-mail: carmenv@unicamp.br

RESUMO

A matriz extracelular (MEC) trata-se de um componente não celular presente em todos os tecidos e órgãos e atua não apenas como uma estrutura física importante para os constituintes celulares, mas também como ponto de partida para eventos bioquímicos e biomecânicos essenciais para a morfogênese, diferenciação e homeostase do tecido. A MEC é composta de um conjunto complexo de proteínas fibrosas, proteoglicanos e outras moléculas, tais como citocinas, fatores de crescimento e hormônios, cuja composição varia de tecido para tecido e é alterada frente a diferentes condições fisiológicas (renovação e reparo tecidual) e associadas às doenças, incluindo câncer, razão pela qual componentes da MEC são denominados como *Hallmarks* do câncer. Neste contexto, a remodelação da MEC é uma das estratégias que os tumores utilizam para criar um microambiente que promove a tumorigênese e metástase através de diferentes mecanismos. Nesta revisão as características funcionais da MEC serão abordadas e também destacado o entendimento atual dos mecanismos físicos, celulares e moleculares pelos quais a MEC do tumor afeta a eficiência da quimioterapia, radioterapia e imunoterapia.

Palavras-Chave: Matriz Extracelular, Remodelação, Câncer, Metástase, Resistência, Microambiente.

ABSTRACT

The extracellular matrix (ECM) is a non-cellular component present in all tissues and organs and acts not only as an important physical structure for cellular constituents, but also as a starting point for biochemical and biomechanical events essential for tissue morphogenesis, differentiation and homeostasis. The ECM is composed of a complex set of fibrous proteins, proteoglycans and other molecules, such as cytokines, growth factors and hormones, whose composition varies from tissue to tissue and is altered under different physiological conditions (tissue renewal and repair) and associated with diseases, including cancer, which is why ECM components are called cancer hallmarks. In this context, ECM remodeling is one of the strategies that tumors use to create a microenvironment that promotes tumorigenesis and metastasis through different mechanisms. In this review the functional characteristics of ECM will be addressed and also highlighted the current understanding of the physical, cellular and molecular mechanisms by which tumor ECM affects the efficiency of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy.

Keywords: Extracellular Matrix, Remodeling, Cancer, Metastasis, Resistance, Microenvironment.

1 INTRODUÇÃO

A matriz extracelular (MEC) é uma estrutura tecidual dinâmica e altamente organizada, composta de um conjunto complexo de proteínas fibrosas, proteoglicanos e outras moléculas, tais como citocinas, fatores de crescimento e hormônios, cuja composição varia de tecido para tecido (MOUW et al., 2014). Uma fina regulação da matriz extracelular fornece arquitetura adequada para a detecção e sinalização mecânica

durante o desenvolvimento e a manutenção do tecido (MOUW et al., 2014; HUMPHREY et al., 2014). De fato, processos celulares como crescimento, diferenciação, sobrevivência e morfogênese são altamente dependentes da interação célula-matriz extracelular (DESGROSELLIER et al., 2010; BONNANS et al., 2014). A relação recíproca entre células e a matriz extracelular é principalmente mediada por receptores celulares para componentes desta matriz, as chamadas integrinas. As integrinas funcionam não só como moléculas de adesão, mas como moléculas bidirecionais que transduzem estímulos físicos e bioquímicos do microambiente “circundante” para a célula e vice-versa: transformando sinais intracelulares em diferentes interações com seus ligantes de matriz (SCHWARTZ, 2010; HAMIDI; IVASKA, 2018). Desta forma, perfis anormais da matriz extracelular e integrina são frequentemente relatados no câncer, corroborando a relevância funcional e a especificidade da matriz e das integrinas. Na literatura há várias evidências de que a matriz extracelular contribui para a patogênese do câncer por diferentes mecanismos (KARAMANOS et al., 2021):

- Estimulando a sinalização dependente de integrina, que promove invasão e proliferação;
- Promovendo um nicho microambiental vantajoso para células metastáticas;
- Servindo como reservatório de fator de crescimento e citocinas;
- Interferindo na comunicação entre câncer e células imunológicas;
- Formando uma barreira física aos agentes anticâncer.

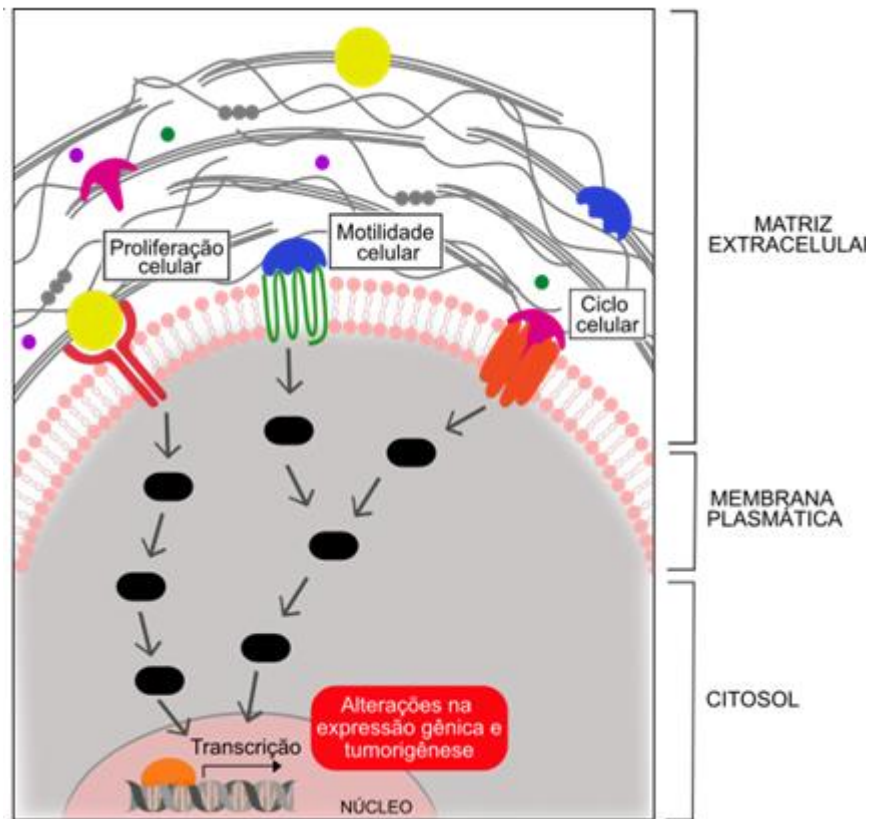
Matriz extracelular no contexto da recepção de estímulos externos às células

Fenótipos celulares e funções moleculares são fundamentalmente dependentes de vias de transdução de sinal (sinalização) que requerem estímulos fora da célula. Transdução de sinal é um processo finamente regulado que permite que as células sejam capazes de responder a estímulos específicos presentes no microambiente, gerando respostas específicas tais como: diferenciação, proliferação, migração, adesão, sobrevivência e morte (FERREIRA et al., 2013). Para tal, cascatas de reações químicas são ativadas de forma transiente, nas quais participam componentes da matriz extracelular, proteínas (canais iônicos, receptores e enzimas), íons (tais como o cálcio e magnésio) e pequenas moléculas (tais como o 1,2 diacilglicerol e AMPc). Desta forma, os mecanismos de transdução de sinais são vitais para o bom funcionamento do organismo, uma vez que garantem a comunicação célula-célula, resposta celular ao ambiente e homeostase intracelular (ROSEN, 1987; SCHLESSINGER, 1988; LALLI;

SASSONE-CORSI, 1994; LI; HRISTOVA, 2006; YANG; XIA, 2006). De maneira geral, uma cascata de transdução de sinal contém três componentes básicos: receptor (responsável pela recepção do sinal), segundo mensageiro (responsável pela captação intracelular do sinal) e molécula efetora (responsável pela resposta final). Inicialmente um sinal presente no microambiente celular é captado pela célula, através de um receptor específico ou através de integrinas (componente da matriz extracelular), localizadas na membrana plasmática (recepção do sinal). A interação da molécula sinalizadora (ligante) com seu receptor transmite para o compartimento intracelular uma informação que é amplificada através de segundos mensageiros e moléculas efetoras, culminando com uma resposta intracelular eficiente quase sempre executada pela ativação de genes específicos (FERREIRA et al., 2013).

Alterações nas vias de sinalização, normalmente decorrentes de mutações em genes supressores ou promotores de tumores, estão relacionadas com a gênese e progressão do câncer. Estas alterações gênicas fazem com que os seus produtos ganhem ou percam função. O resultado disto será a perda da capacidade da célula em controlar o processo de divisão. Portanto, a carcinogênese pode ser definida como um processo de múltiplos passos envolvendo anormalidades na expressão ou função de proteínas codificadas por uma variedade de genes pertencentes a uma mesma célula. Tais anormalidades afetam o balanço entre proliferação, diferenciação e morte celular, além de poderem fornecer competência para as células migrarem para outros tecidos (Figura 1) - (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Diante da complexidade metabólica celular é de se esperar que o espectro de proteínas que possam estar associadas com o câncer seja enorme. Desta forma, várias proteínas localizadas em membrana, citoplasma, organelas, núcleo e da matriz extracelular têm sido identificadas como alteradas e conseqüentemente, envolvidas na tumorigênese.

Figura 1 - Vias de transdução de sinal que regulam e garantem a manutenção metabólica da célula tumoral. A agressividade da célula tumoral, bem como capacidade de sobrevivência e proliferação é garantida através de uma rede de interações entre diferentes vias de transdução de sinal, das quais vários mediadores podem estar com alterações funcionais decorrentes de mutações.



A matriz extracelular tem duas formas principais, que diferem em função, composição e localização: matriz intersticial e membrana basal. A matriz intersticial forma redes tridimensionais “porosas” em torno das células que as interconectam no estroma, e podem se conectar à membrana basal. A matriz intersticial garante a integridade estrutural dos tecidos e órgãos, mas também modula processos como a diferenciação e migração celular. A composição proteica da matriz intersticial inclui principalmente colágenos dos tipos I, III, V, fibronectina e elastina. A abundância e a composição da matriz intersticial variam entre os tipos de tecido, entre microambientes dentro do mesmo tecido, e podem ser remodeladas em resposta ao estresse de força ou trauma, como reparo de feridas ou regeneração de tecidos (EGEBLAD; WERB, 2002). A membrana basal é uma estrutura mais estável, semelhante a uma folha, que dependendo do tipo celular, reveste a superfície basal ou envolve completamente. Além de separar, de forma organizada, os tecidos em compartimentos diferentes (YURCHENCO, 2011). A membrana basal consiste principalmente de colágeno tipo IV e lamininas, que estão interconectados por meio de redes compostas de diferentes proteínas, como nidogênio e

proteoglicanos de heparan sulfato (POZZI et al., 2017). A ligação das células à membrana basal é essencial para estabelecer a polaridade das células epiteliais e é crucial para muitos processos de desenvolvimento e manutenção da homeostase tecidual (JAYADEV; SHERWOOD, 2017).

Matriz extracelular: compartimento dinâmico e rico de biomoléculas ativas

O caráter dinâmico da MEC é decorrente do processo de remodelação que se dá através de várias reações bioquímicas que alteram a abundância, concentração, estrutura e organização gerais dos componentes individuais da MEC, afetando assim a topologia espacial tridimensional da matriz em torno das células, suas propriedades bioquímicas e biofísicas e, conseqüentemente, seu efeito no destino celular. Portanto, a remodelação da MEC é um processo fisiológico essencial e rigidamente regulado no desenvolvimento e na restauração da homeostase do tecido durante o reparo de feridas (BONNANS et al., 2014). Portanto, não é surpreendente que as células desregulem esse processo em condições patológicas, como doenças inflamatórias, fibrose tecidual e câncer (COX; ERLER, 2011).

Componentes da MEC tais como colágenos, proteoglicanos (heparan sulfato, versican e ácido hialurônico) e glicoproteínas (laminina, elastina, fibronectina e tenascina) (NABA et al., 2016) sofrem modificações pós-tradução por uma série de enzimas de remodelação, como oxidases e proteases. Ademais, a MEC se liga a fatores solúveis, como fatores de crescimento e outras proteínas associadas à MEC. Os receptores da superfície celular interagem com os componentes da MEC e aos fatores ligados à MEC, para mediar a adesão celular e a sinalização celular, regulando assim, proliferação, diferenciação, migração e apoptose (HASTINGS et al., 2019).

Matriz extracelular no microambiente tumoral

O microambiente tumoral (*tumoral microenvironment* - TME) consiste em vários tipos de células, incluindo células imunes, células endoteliais e fibroblastos, além da matriz extracelular, e tem um grande impacto na progressão do tumor (QUAIL; JOYCE, 2013; ISHIMOTO et al., 2017). As células tumorais remodelam seu microambiente através da secreção de fatores de crescimento e proteases, enquanto as células estromais também afetam as células tumorais através da secreção de fatores solúveis, como metaloproteinases da matriz, TGF- β 1, ligantes Wnt, proteínas morfogenéticas ósseas, fator 1 derivado de células estromais e exossomos (LEEDHAM et al., 2006;

HOFFMANN, 2012; NABET et al., 2017). Ademais, células-tronco teciduais localizadas no ambiente circundante, denominadas "nicho de células-tronco", desempenham papéis críticos na homeostase tecidual, mantendo sua capacidade de se autorrenovar e diferenciar (MOORE; LEMISCHKA, 2006; BARKER et al., 2010).

Muitos tumores sólidos expressam altos níveis de várias moléculas da MEC, como colágeno, fibronectina, elastina e laminina (PROVENZANO et al., 2008; MAMMOTO et al., 2013), as quais podem corresponder até 60% da massa tumoral e são produzidas principalmente, pelas próprias células tumorais e fibroblastos associados ao câncer (CAFs) (CASEY et al., 2009; NABA et al., 2012). De fato, a infiltração de fibroblastos/miofibroblastos e o subsequente acúmulo de colágeno na MEC são observados em muitos tumores sólidos. Esse processo, denominado desmoplasia, está fortemente relacionado ao mau prognóstico e à resistência à terapia sistêmica (CONTI et al., 2008; SCHOBER et al., 2014). Ao apoiar as células tumorais por meio de sinais parácrinos do fator 1 derivado de células estromais (SDF1) e do TGF β , os CAFs contribuem para um fenótipo de tumor mais maligno, ao favorecerem a transição epitélio mesênquima (EMT) e produção de componentes da MEC (ZODE et al., 2009; PORSCH et al., 2013; GARCÍA et al., 2016).

A MEC do tumor diverge fortemente não apenas na quantidade de deposição, mas também na composição, organização e modificação pós-tradução dos seus componentes, em comparação ao tecido normal circundante. Em carcinomas ductais invasivos, a produção de colágeno é desviada para colágeno do tipo I e III, em comparação com lesões mamárias benignas (DEAK et al., 1991; KAUPPILA et al., 1998). No estroma desmoplásico de carcinomas de mama, até 15% da matriz colagênica consistem em colágeno V, que apresenta baixa abundância em tecido mamário normal e fibrocístico (<0,1%) (BARSKY et al., 1982). Ajeti e colaboradores (2011) reportaram que o aumento da relação colágeno V/colágeno I diminui o comprimento e a organização das fibras de colágeno (AJETI et al., 2011). Em proporções mais altas, a formação de fibras pode ser completamente inibida, resultando em uma MEC semelhante a um gel (PUCCIMINAFRA; LUPARELLO, 1991). De forma interessante, foi observado que o colágeno IV está em menor quantidade em carcinomas de ovário, em comparação com o tecido benigno, e a expressão é inversamente correlacionada com o estágio e marcadores de malignidade (BAR et al., 2004). O mesmo padrão de expressão aumentado de colágeno I/ colágeno III e expressão reduzida de colágeno IV é observado em tumores de pulmão humano (FANG et al., 2019). No melanoma, a expressão aumentada de colágeno I é

observada e correlacionada com invasividade, angiogênese e sobrevida reduzida (VAN KEMPEN et al., 2008; MISKOLCZI et al., 2018). Kauppila e colaboradores (1998) reportaram que a alta expressão do colágeno, a forma aberrante dos fusos do colágeno fibroso e o aumento da expressão das proteases da matriz são indicativos de uma rápida renovação do colágeno em tumores (KAUPPILA et al., 1998).

Impacto da matriz extracelular no processo metastático

Transição epitélio mesênquima (*epitelial-mesenchymal transition*, EMT) é um processo reversível e finamente regulado que estimula células epiteliais a adquirirem um fenótipo mesenquimal, resultando em alterações em sua morfologia, menor capacidade de adesão e maior potencial de migração. Essas características de células mesenquimais são essenciais durante o processo de desenvolvimento e em condições fisiopatológicas, incluindo cicatrização de feridas, fibrose tecidual e progressão do câncer. Especificamente no câncer, a EMT tem relevância na invasão, metástase, quimiorresistência (THIERY et al., 2009, ESPINOZA; MIELE, 2013).

A EMT pode ser induzida por diferentes estímulos, tais como fatores de crescimento e alguns componentes da matriz extracelular. A sinalização resultante da ativação dos receptores modula vias de sobrevivência, proliferação celular e ativa fatores de transcrição que regulam negativamente os marcadores epiteliais (E-caderina, ZO-1, claudinas, ocludinas e citoqueratina) e induzem os marcadores mesenquimais (por ex. N-caderina, vimentina, α -actina). Além disso, fatores de transcrição que estão associados ao aumento da capacidade migratória (Slug, ZEB1/2 e TWIST/2) se ligam ao promotor da E-caderina e causam repressão (NIETO et al., 2016; ANTONY; THIERY; HUANG, 2019; PEI et al., 2019). Sob o ponto de vista funcional, na EMT, as células epiteliais desfazem suas interações às células vizinhas, perdem a polaridade ápico-basal, tornam-se alongadas e apresentam maior motilidade, primeiro passo da cascata de invasão-metástase. Além disso, células tumorais submetidas à EMT exibem fenótipos mais agressivos, incluindo resistência a vários estresses, inibição de senescência e *anoikis* (morte celular programada que ocorre em células que perdem a adesão), e aquisição de imunossupressão e de características de células-tronco cancerígenas (YANG et al., 2004; THIERY et al., 2009; WANG et al., 2009; SINGH; SETTLEMAN, 2010; ESPINOZA; MIELE, 2013; PEI et al., 2019).

Na literatura há relatos que o aumento da rigidez da MEC circundante conduz à EMT nas células do câncer de mama, promovendo a translocação de TWIST1 para o

núcleo (WEI et al., 2015). De forma interessante, Rice e colaboradores (2017) observaram que ao plaquear células de câncer pancreático em substratos de rigidez diferentes, a rigidez aumenta a localização nuclear dos fatores de transcrição YAP e TAZ, que podem conduzir à EMT (RICE et al., 2017). Como resultados, os marcadores mesenquimais (vimentina) foram regulados positivamente, os marcadores epiteliais (E-caderina) foram reduzidos, e as células demonstraram resistência aumentada ao paclitaxel. No câncer gástrico, o eixo ácido hialurônico/receptor de motilidade mediada por ácido hialurônico (HA/HMMR) também tem relação com EMT e resistência ao 5-fluorouracil (ZHANG et al., 2019).

MEC e ativação de vias de sobrevivência celular

A MEC exerce influência e conexão com mediadores de vias de sinalização, nesse tópico serão abordadas as quinases FAK, PI3K e mTOR, cruciais para a sobrevivência e proliferação celular.

A quinase de adesão focal (FAK), é uma proteína do tipo tirosina quinase, ativada por receptor do tipo integrina induzido por MEC, que exerce funções na adesão, sobrevivência e motilidade celular, além de ser relevante durante o desenvolvimento. Tais funções são mediadas através da sua fosforilação e consequente ativação de diversas vias de sinalização intracelulares. Devido a isso, a má regulação dessa proteína está diretamente associada à tumorigênese e ao desenvolvimento de metástase, o que explica sua superexpressão em diversos tipos de câncer (HALL et al., 2011). Uma via de sinalização frequentemente ativada por FAK em diversos tipos de cânceres é a via PI3K/Akt/mTOR, que está associada à sobrevivência celular, crescimento, angiogênese e outros mecanismos muito utilizados pelas células tumorais (LEE et al., 2015).

Recentemente, Zaghdoudi e colaboradores (2020), demonstraram que o aumento da expressão de FAK em fibroblastos associados a adenocarcinoma pancreático humano está relacionado à remodelação da MEC, resultando em invasão tumoral, além de favorecer o recrutamento de macrófagos pró-tumorais. Ainda em fibroblastos associados ao câncer (CAFs), FAK também se mostrou relevante no processo de metástase do câncer de mama *in vivo* (ZAGHDOUDI et al., 2020). Estudos também demonstraram que no câncer de colo de útero, a via FAK/PI3K/Akt é responsável pelo crescimento e sobrevivência celular (XU et al., 2018), assim como a via FAK/PI3K/Akt/mTOR é essencial no processo de transição epitélio mesenquimal (EMT), promovendo maior migração e invasão celular em câncer gástrico *in vitro* (WU et al., 2019).

Impacto da matriz extracelular na resposta frente a diferentes modalidades terapêuticas

De maneira geral, a distribuição dos fármacos no tumor ocorre, principalmente, por difusão. Desta forma, a MEC pode impactar negativamente a eficácia terapêutica através de dois mecanismos principais: formação de uma barreira física e ativação de vias de sobrevivência celular (WELTER; RIEGER, 2013; DEWHIRST; SECOMB, 2017).

MEC como uma barreira física

A MEC abundante e altamente condensada pode reduzir significativamente o transporte do fármaco, mas também o suprimento de oxigênio e energia, levando à hipóxia e estresse metabólico. A hipóxia está diretamente ligada à resistência de tumores a quimioterápicos e radioterapia (MOELLER; DEWHIRST, 2004; DOUBLIER et al., 2012; JAIN, 2014; HORSMAN; OVERGAARD, 2016; GRAHAM; UNGER, 2018).

Especificamente, em relação à superprodução de colágeno, a família da lisil oxidase (LOX e LOXL1–4) apresenta papel relevante, uma vez que catalisa a formação de ligações cruzadas entre as moléculas de colágeno e em redes de elastina (revisado em SMITH-MUNGO; KAGAN, 1998; LUCERO; KAGAN, 2006; SIDDIKUZZAMAN et al., 2011). As isoenzimas são essenciais para a estabilização das redes de colágeno na última etapa de maturação extracelular. Assim, os níveis aumentados de lisil oxidase podem afetar a distribuição de fármacos de duas maneiras: estabilização do colágeno frente à degradação (causando acúmulo de colágeno) e aumento da quantidade de ligações cruzadas, que torna a rede de colágeno mais densa, diminuindo ainda mais a difusão (XIE et al., 2012; ROSSOW et al., 2018). Os fibroblastos estromais tem uma contribuição relevante para os níveis elevados de lisil oxidase observados em muitos cânceres (PEYROL et al., 1997). Neste contexto, Schütze e colaboradores (2015) reportaram que em esferoides de tumor multicelular, a difusão da doxorubicina é significativamente dificultada pela superexpressão de LOX ou LOXL2 (SCHÜTZE et al., 2015) e que a inibição das lisil oxidases com 2-aminopropionitrila reverteu o efeito. As lisil oxidases também podem ter um efeito direto na expressão de VEGF por meio da oxidação do domínio extracelular do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (BAKER et al., 2013). Além disso, o aumento da rigidez do tecido em tumores com alto nível de LOXL2 facilita a invasão endotelial do tecido tumoral, uma etapa crítica na formação de novos vasos (ZAFFRYAR-EILOT et al., 2013).

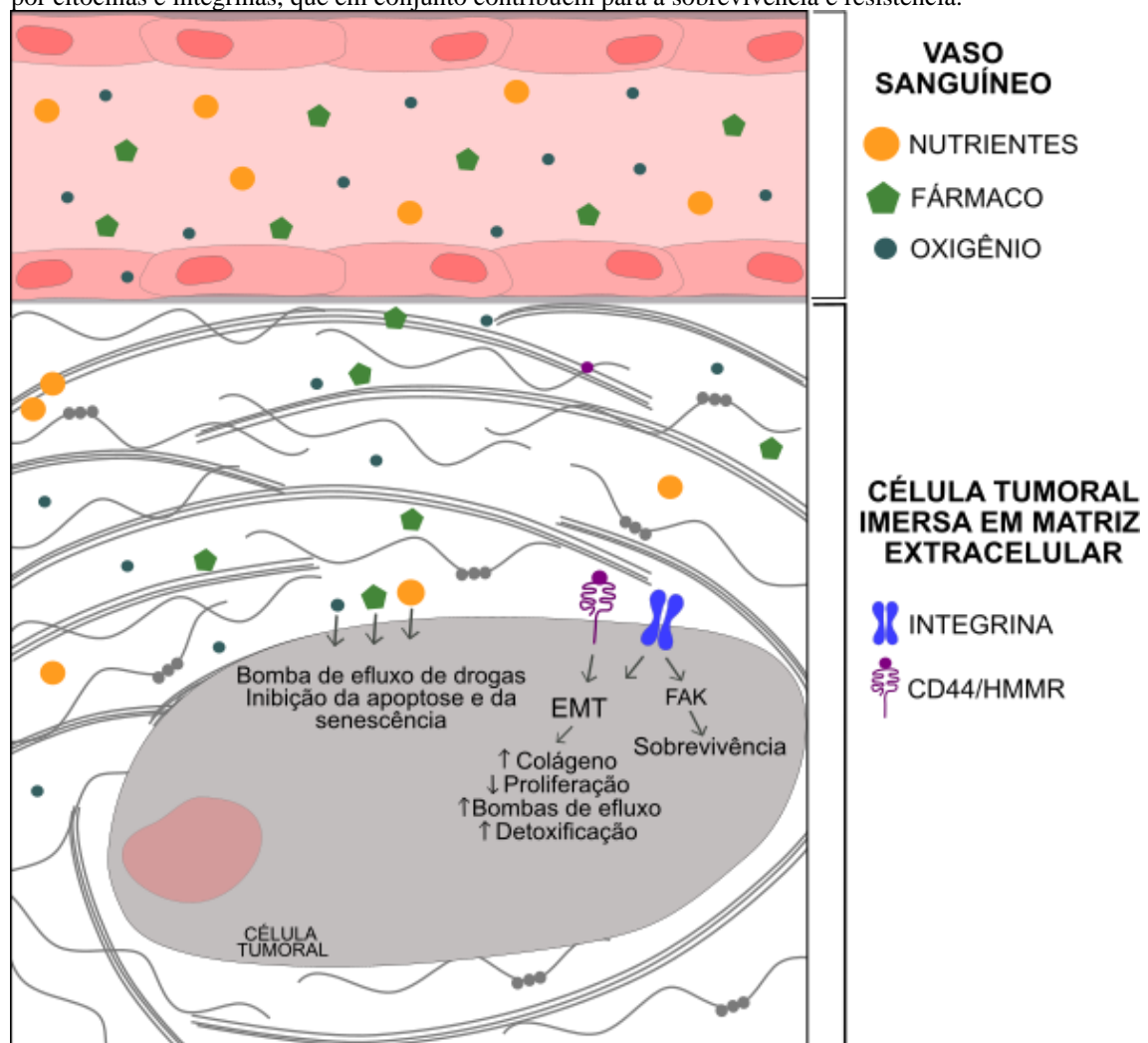
Um outro aspecto interessante é que foi observado que o tratamento com hialuronidases *in vivo* reduz o conteúdo de ácido hialurônico e melhora a captação de gencitabina e doxirubicina em modelos de adenocarcinoma ductal pancreático murino (PDAC) (PROVENZANO et al., 2012; JACOBETZ et al., 2013). Especialmente os PDACs exibem alto teor de ácido hialurônico, o qual atrai grandes quantidades de água na MEC, levando ao aumento da pressão do fluido intersticial (PIF). Isso pode indicar que o PIF alto, em tumores ricos em ácido hialurônico, restringe o transporte do fármaco principalmente por comprimir os vasos de abastecimento, e por interferir na difusão intersticial do mesmo (EIKENBERRY, 2009).

Quimioterapia

A resistência aos quimioterápicos representa um grande obstáculo para o tratamento bem-sucedido do câncer. Trata-se de um processo multifatorial e pode ser subdividido em duas grandes categorias: resistência aos fármacos adquirida e mediada pelo ambiente (EMDR). A resistência adquirida se desenvolve durante o tratamento, como resultado de alterações genéticas sequenciais que levam principalmente à superexpressão de bombas de efluxo (família das proteínas de resistência a múltiplas drogas) e alterações nos alvos moleculares dos medicamentos (GOTTESMAN et al., 2002). Por outro lado, a EMDR, uma forma de resistência *de novo*, permite que as células cancerígenas tolerem o estresse induzido pelas terapias durante a primeira exposição ao quimioterápico. Duas formas de EMDR foram descritas recentemente, as quais são rapidamente induzidas por eventos de sinalização, resultantes do contato direto das células com o microambiente tumoral: 1) resistência aos fármacos mediada por fator solúvel que é induzida por mediadores como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento secretados por células tumorais e estromais; 2) resistência aos fármacos mediada pela adesão celular (CAM-DR) que é mediada pela adesão das integrinas, pertencentes às células tumorais, a fatores do microambiente, como componentes da matriz extracelular (colágeno, fibronectina e laminina) e ligantes expressos nas células estromais, principalmente fibroblastos associados ao câncer. CAM-DR tem sido extensivamente descrita por conferir resistência a vários agentes citotóxicos em linhagens celulares de tumores sólidos e hematopoiético (MEADS et al., 2009). Nesse sentido, o TME tem se tornado foco de muita pesquisa por conta do seu papel no estabelecimento e progressão tumoral. Entender os mecanismos regulatórios que influenciam a matriz

extracelular (Figura 2) pode revelar novas opções para o tratamento do câncer (REINACAMPOS et al., 2017).

Figura 2 - Principais mecanismos moleculares envolvidos na resistência a quimioterápicos. Diferentes estratégias são utilizadas pelas células tumorais para escaparem de fármacos. O processo de resistência pode ser dividido em duas categorias principais: resistência adquirida e mediada pelo ambiente (EMDR). A resistência adquirida se dá durante o tratamento, em decorrência de alterações genéticas que levam principalmente à superexpressão de bombas de efluxo (família das proteínas de resistência a múltiplas drogas) e mutações nos alvos moleculares dos fármacos que acabam fornecendo vantagens às células, tais como inibição da morte celular e da senescência. A EMDR acarreta em maior tolerância das células tumorais ao estresse induzido pelas terapias, através da reprogramação de vias de sinalização disparadas por citocinas e integrinas, que em conjunto contribuem para a sobrevivência e resistência.



Radioterapia (RT)

A resistência à radioterapia associada ao microambiente tumoral pode estar relacionada com o sistema imune e aos componentes da matriz intersticial (MEC, moléculas de sinalização, citocinas, etc.). Em relação ao sistema imune, a radiação estimula a liberação de antígenos associados ao tumor e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) para induzir a morte celular imunogênica e também ativar as células

dendríticas e células T CD8+ específicas. Porém, a eficácia dessa imunidade antitumoral pode ser limitada devido à tolerância e supressão imunológica (WENNERBERG et al., 2017). Um exemplo disso foi reportado no estudo realizado por Rahal e colaboradores (2018), que demonstrou que macrófagos M1 promovem radiosensibilidade de células inflamatórias de câncer de mama, mas macrófagos M2 induzem radiorresistência, por meio da fosforilação do transdutor de sinal e ativador de transcrição 6 (STAT6) mediada pelas interleucinas 4 e 13 (IL4 / IL13) (RAHAL et al., 2018).

Sobre a resistência relacionada à matriz intersticial, enfocaremos na alteração da proteólise da matriz, no aumento de TGF-beta que leva a processos fibróticos, nas integrinas e na enzima LOX.

A remodelação da MEC depende do balanço entre a atividade de proteases e seus inibidores endógenos, especialmente as metaloproteinases de matriz (MMPs) e os inibidores de metaloproteinases de matriz (TIMPs). Desta forma, as MMPs em equilíbrio com os TIMPs, promovem a migração celular, regulam fatores de crescimento e citocinas, influenciam a apoptose e participam da angiogênese. Os níveis de expressão dessas proteínas em células tumorais, estromais e inflamatórias podem ser considerados potenciais marcadores de invasão tumoral e metástase (KESSENBROCK et al., 2010; EGEBLAD; WERB, 2002; DERYUGINA; QUIGLEY, 2006), inclusive após radioterapia (PAQUETTE et al., 2007; ARTACHO-CORDON et al., 2012). Nesse aspecto, foi demonstrado em estudo *in vitro* e em *in vivo* que a radiação pode alterar a atividade proteolítica dessas enzimas, com consequente aumento da invasão do tumor (QIAN, 2002; SPEAKE et al., 2005). MMP-2 e MMP-9 degradam colágeno tipo IV, abundante na MEC, e são transitoriamente superexpressas em diferentes tipos de linhagens celulares irradiadas (SPEAKE et al., 2005; PEI et al., 2015; CHETTY et al., 2009; CHENG, 2006). Além de que, em estudos pré-clínicos, o pré-tratamento com inibidores de MMP2 aumentou a sensibilidade à radioterapia (QIAN et al., 2002; KALISKI et al., 2005; BADIGA et al., 2011). Essa superexpressão de MMPs, associada à remodelação da MEC, foi registrada em um período de 24h até 72h após a irradiação (NIRMALA et al., 2000; SPEAKE et al., 2005). De forma interessante, tem sido reportado que logo após a radioterapia, há aumento na penetração de macromoléculas como anticorpos monoclonais (HALLAHAN et al., 2001; MSIRIKALE et al., 1987; KALOFONOS et al., 1990), além de lipossomas (DAVIES et al., 2004) e nanopartículas (GIUSTINI et al., 2012), aumentando os processos passivos de permeabilidade no tumor (MAEDA et al., 2013).

Portanto, o tempo pós-radioterapia deve ser considerado ao planejar a administração de fármacos ou anticorpos para alcançar respostas otimizadas. Neste contexto, o tempo limitado para o uso de RT para melhorar a distribuição de medicamentos foi destacado por Znati e colaboradores (2003), que mediram os efeitos da radiação ionizante na condutividade hidráulica do tumor, no ácido hialurônico e no colágeno tipo I em xenoenxertos de adenocarcinoma de cólon. Estes autores observaram níveis de colágeno inalterados 24 horas após a radioterapia, mas 4 dias depois a condutividade hidráulica diminuiu 12 vezes enquanto os níveis de colágeno I estavam elevados (indicativo de fibrose). Em um outro estudo, a quantificação de colágeno em tumores de xenoenxerto dissecados 17 dias após radioterapia, mostrou coloração de colágeno I aumentada após altas doses de radiação (1 dose de 15 Gy), mas não em doses baixas ou moderadas (2 e 5 Gy) (APPELBE et al., 2016).

O processo fibrótico induzido pela radiação é iniciado pelo TGF- β e sustentado pela ação de outras citocinas pró-inflamatórias, que são liberadas após a exposição à radiação (RUBIN et al., 1995). O TGF- β estimula a produção de colágeno e a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos (MARTIN et al., 2000; KOJIMA et al., 2010). Desta forma, além das conhecidas funções imunossupressoras exercidas sobre as células inflamatórias e imunes, o TGF- β modula a deposição da ECM e a rigidez do tecido, exercendo efeitos imunorreguladores diretos e indiretos. Portanto, o TGF- β pode ter um papel prejudicial à imunidade antitumoral induzida por radioterapia, que poderia ser revertido com anticorpos neutralizantes de TGF- β (VANPOUILLE-BOX et al., 2015).

Paralelamente, outro grupo de moléculas envolvido na resistência à radioterapia trata-se das integrinas (MENON et al., 2019), que tem o nível aumentado em virtude da remodelação da MEC em resposta à radioterapia, na tentativa de se defender da *anoikis* (FRISCH; SCREATON, 2001). Essa reestruturação promove a resistência à quimiorradiação e induzem o crescimento de vários tipos de tumores (CORDES et al., 2006). Células de câncer de pâncreas co-cultivadas com fibroblastos irradiados demonstraram maior radiorresistência e maior concentração de integrina do que suas contrapartes não irradiadas (MANTONI et al., 2011). Um estudo *in vivo* demonstrou que as integrinas β 1 produziram sinais inibitórios de uma maneira dependente do receptor do fator de crescimento 1 semelhante à insulina em tumores de próstata irradiados (GOEL et al., 2013). Outro estudo demonstrou que a radiorresistência se desenvolve em câncer de pulmão de pequenas células por meio da ativação da fosfatidilinositol 3-quinase mediada pela integrina β 1 (HODKINSON et al., 2006).

A radioterapia também promove a secreção da enzima lisil oxidase (LOX) por muitas linhagens de células tumorais, em uma forma dependente do tempo e da dose. Shen e colaboradores (2014), examinaram meio condicionado de células tumorais de pulmão coletadas 16–20 horas após doses únicas de radiação (2, 5 ou 10 Gy), e a dose de 10 Gy aumentou em 15 vezes a secreção de LOX. Além disso, os níveis séricos de LOX, 48 h pós-RT, foram duplicados em camundongos que receberam 2 doses de 10 Gy em comparação com o grupo que recebeu 1 dose de 10 Gy. Já outro grupo coletou tecido pulmonar murino depois de 2, 4, 8 e 20 semanas pós RT torácico (5 e 6 Gy) e encontraram expressão e atividade de LOX elevadas em todos os momentos (CHUNG et al., 2014).

Coletivamente, esses estudos ressaltam a importância da rigidez do tecido na absorção de fármacos e na infiltração de células imunes. Os estudos indicam que a RT pode ser usada para reduzir transitoriamente a pressão intersticial intratumoral e aumentar a permeabilidade vascular. No entanto, os efeitos da RT são temporários e fornecem apenas um período de oportunidade à terapia durante o(s) primeiro(s) dia(s) após a radiação. Por outro lado, a exposição prolongada a múltiplas doses de RT pode induzir deposição de matriz, maior rigidez e fibrose. Portanto, uma melhor compreensão da remodelação da MEC, seguindo regimes específicos de RT abre novas oportunidades para otimização de protocolos terapêuticos (MARTINEZ-ZUBIAURRE et al., 2018).

Imunoterapia

O termo imunoterapia abrange uma variedade de abordagens terapêuticas que visam capacitar o próprio sistema imunológico do paciente contra o câncer (ALATRASH et al., 2013) e tem sido utilizada em conjunto com quimioterápicos e/ou radioterápicos (JÚNIOR et al., 2020).

Entre as técnicas de imunoterapia mais utilizadas destacam-se as de caráter específico, que se baseiam na extração de linfócitos do próprio paciente, que são expandidos, geneticamente modificados ou ativados, *ex vivo*, antes de serem reintroduzidos no paciente (DUDLEY; ROSENBERG, 2003). Existem também as vacinas antitumorais que utilizam células tumorais atenuadas e geneticamente modificadas para estimular a resposta imunológica (revisado em RAMMENSEE; SINGH-JASUJA, 2013; PENG et al., 2019). Porém o método mais amplamente estabelecido na clínica é o tratamento com inibidores de *checkpoint*. Alguns cânceres conseguem controlar as vias de *checkpoint* imunológico a partir de moléculas como a

proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e a proteína de morte celular programada 1 (PD-1) (DARVIN et al., 2018).

De forma geral, em todas as abordagens imunoterapêuticas, a taxa de infiltração de linfócitos T e de fármacos imunomoduladores é altamente preditiva da resposta terapêutica (ISSA-NUMMER et al., 2013). Assim como na radioterapia e na quimioterapia, um dos grandes obstáculos para o sucesso da imunoterapia é a rigidez da MEC atuando como um escudo protetor tumoral, tanto de células imunes efetoras, quanto de fármacos e anticorpos (HALLMANN et al., 2015; RAAVÉ et al., 2018) - (Figura 3A e 3B). Neste sentido, foi demonstrado por Salmon e colaboradores (2012), em tumor de pulmão, que a migração e distribuição de células T são ditadas pelas fibras de colágeno alinhadas em torno dos grupamentos tumorais, e regiões perivasculares no estroma tumoral (SALMON; DONNADIEU, 2012; SALMON et al., 2012). Neste contexto, foi observado um acúmulo de células T presas no estroma, sem serem capazes de alcançar as células tumorais-alvo, sendo que o tratamento com colagenase diminuiu o efeito de aprisionamento e aumentou a infiltração nas áreas tumorais. Outro estudo em adenocarcinoma pancreático sugeriu que o ácido hialurônico, por formar uma arquitetura densa, impede a infiltração de células imunes efetoras e fármacos imunomoduladores (JACOBETZ et al., 2013). A relevância clínica desta função de proteção da MEC estromal que mantém as células do sistema imunológico distantes das células tumorais foi demonstrada de forma mais notável por Mariathasan e colaboradores (2018) que mostraram em uma coorte de pacientes com câncer urotelial que a não resposta à inibição do *checkpoint* de PD-L1 se correlacionou com o aprisionamento de CTL na MEC estromal (MARIATHASAN et al., 2018).

As metaloproteinases de matriz (MMPs) e as proteínas desintegrina e metaloproteinase (ADAMs) também modulam as respostas imunes e inflamatórias por serem as responsáveis pela degradação da MEC (KARAMANOS et al., 2021).

A MEC atua como um reservatório de citocinas imunomoduladoras e fatores de crescimento que são liberados após sua degradação proteolítica. Além disso, os produtos de clivagem do MEC (por exemplo, matriquinas) podem, por si próprios, afetar a vigilância imunológica. Por último, as metaloproteinases estão envolvidas na liberação de fatores imunoativos da superfície celular. ADAM10, ADAM17 e MMP9, por exemplo, são responsáveis pela liberação da molécula relacionada à cadeia de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MICA) de células tumorais (WALDHAUER et al., 2008; CHITADZE et al., 2013). MICA é um ligante de superfície

que ativa o imunorreceptor NKG2D, identificando de forma eficiente as células que expressam MICA para eliminação. Apesar do fato de que muitos tumores expressam MICA, a superexpressão de metaloproteinases permite que as células tumorais escapem da regulação imunológica, conforme demonstrado em células de câncer de próstata humano, câncer de mama e osteossarcoma (BARSOUM et al., 2011; SUN et al., 2011). Outra relação com a MEC é que a ADAM10 é regulada por hipóxia, que é potencializada pelo acúmulo de MEC (BARSOUM et al., 2011). A matriquina é liberada como resultado da proteólise enzimática do versicano, que estimula a formação de células dendríticas convencionais, em câncer colorretal, o que aumenta a infiltração de células T (HOPE et al., 2017).

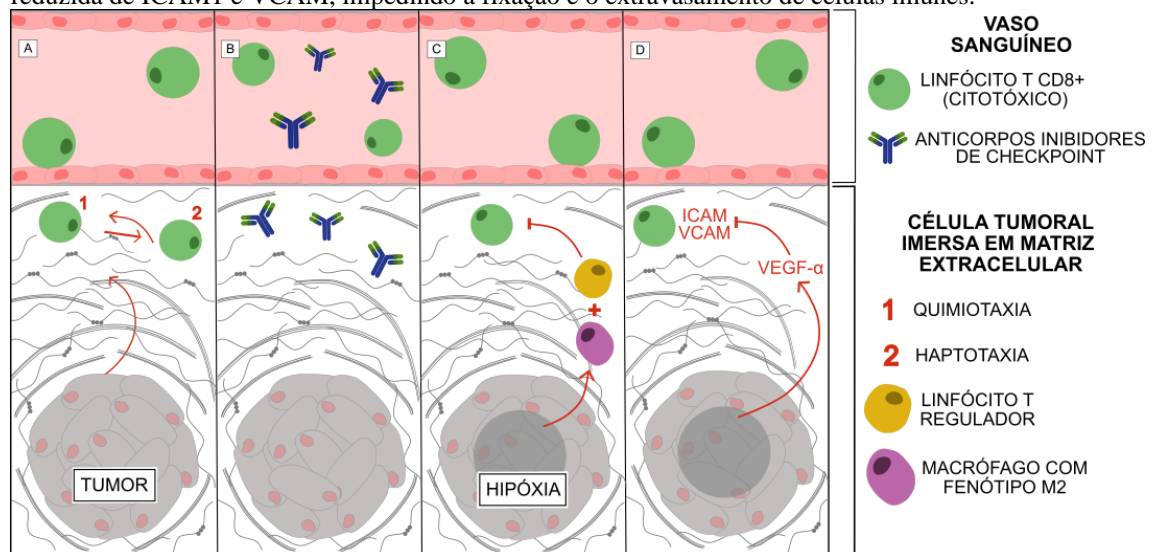
Outro fator que prejudica o sucesso imunoterapêutico é a hipóxia aumentada e o estresse metabólico que são, em parte, resultado da má difusão em tumores ricos de MEC, que levam a uma regulação positiva de fatores imunossupressores como IL-10, CCL18, CCL22, prostaglandina E2 e especialmente, TGF β e VEGF-A (WEI et al., 2011; SCHAAF et al., 2018). O TGF β atua no microambiente tumoral como um supressor de infiltração de linfócitos citotóxicos CD8 + (CTLs) e células *natural killers* (NK). O TGF β exerce esse efeito atraindo células T regulatórias (Tregs) e atuando como um agente polarizador M2 para macrófagos (ZHANG et al., 2016; SCHAAF et al., 2018). Ambos M2 e Tregs regulam negativamente a infiltração e a atividade de CTLs (RUELLA et al., 2017) (Figura 3C). O VEGF-A, também é capaz de recrutar Tregs, que por sua vez expressam NRP1, um correceptor de VEGF, que pode suprimir diretamente a ativação de células T (GAVALAS et al., 2012; POWELL et al., 2018). VEGF-A também prejudica a infiltração de CTLs porque inibe as glicoproteínas de superfície celular, como selectinas e moléculas de adesão celular como ICAM1, ICAM2 e VCAM1 (GRIFFIOEN et al., 1996; CASTERMANS; GRIFFIOEN, 2007). Como resultado da falta de proteínas de adesão, os CTLs são incapazes de aderir ao endotélio (Figura 3D). Além disso, VEGF-A promove o escape imunológico induzindo Tregs e causando a expressão de PD-1 em CTLs que expressam VEGF-R2 (VORON et al., 2015).

As células imunológicas mais comuns detectadas no microambiente tumoral são macrófagos associados a tumores (TAMs) (LEWIS; POLLARD, 2006). TAMs são mediadores essenciais da resposta imune adaptativa do câncer. Interessantemente, os macrófagos podem desempenhar funções anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, que normalmente estão conectadas ao seu estado de polarização (M1 ou M2) (revisado em TARIQ et al., 2017). Vários componentes de MEC estão envolvidos na polarização de

TAM: pelo menos em cultura de células, ácido hialurônico sozinho é capaz de promover fortemente a polarização de macrófagos em direção a um fenótipo M2 pró-tumorigênico e anti-inflamatório (KIM et al., 2019). O impacto dos componentes da ECM na polarização dos macrófagos já foi relatado com colágeno tipo I, que também conduz a polarização M2 (WESLEY II et al., 1998).

Em conclusão, a remodelação, estabilização e acúmulo de MEC do tumor são cada vez mais reconhecidos como fatores cruciais que controlam a infiltração e também a diferenciação, ativação e polarização de células imunes no microambiente tumoral (MUSHTAQ et al., 2018).

Figura 3. Matriz extracelular afeta a eficácia da imunoterapia. (A) A MEC densa pode impedir que as células do sistema imunológico atinjam as células tumorais. Ao entrarem em contato com áreas de rigidez aumentada, os linfócitos tendem a seguir cada vez menos um gradiente quimioatraente, para migrar ao longo dos campos de rigidez elevada (haptotaxia). (B) A MEC forma uma barreira de difusão de proteção que impede que imunoterápicos, como anticorpos inibidores de *checkpoint*, cheguem ao tumor. (C) O aumento da hipóxia, que resulta do suprimento insuficiente por trás da barreira de difusão, pode aumentar diretamente o escape imunológico pela superregulação de fatores imunomoduladores como o TGF- β . O TGF β atrai células T regulatórias (Tregs) e trabalha como um agente polarizador M2 para macrófagos suprimindo a infiltração de linfócitos citotóxicos CD8 + (CTLs) e células *natural killers* (NK). (D) A hipóxia também aumenta os sinais angiogênicos. Os vasos sanguíneos ativados mostram expressão reduzida de ICAM1 e VCAM, impedindo a fixação e o extravasamento de células imunes.



2 CONCLUSÕES

Processos celulares como crescimento, diferenciação, sobrevivência e morfogênese são altamente dependentes da interação célula- matriz extracelular (MEC). No caso de alguns tumores sólidos, há evidências que a MEC esteja fortemente envolvida na determinação do curso da doença e, portanto, interferir na síntese e acúmulo de MEC ou processos relacionados tem o potencial de melhorar significativamente o resultado de abordagens terapêuticas combinadas, seja nos tratamentos citotóxicos convencionais,

radioterapia ou terapia direcionada, incluindo imunoterapia. No entanto, o grande desafio ao usar a MEC como alvo terapêutico é o fato de que quase sempre afetará outros processos no microambiente tumoral. Da mesma forma que utilizar outros componentes do microambiente, por exemplo, angiogênese ou células imunes também afeta a MEC. Outro ponto que deve ser considerado é que a MEC é constituída de um número grande de macromoléculas, com características diversas, que frequentemente dependem de processos complexos de síntese. Sendo assim, o acúmulo de MEC em tumores, abre perspectivas para terapias personalizadas.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem às agências: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2020/04409-4; 2020/12828-7), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (303900/2017-2; 154866/2019-9), pelos financiamentos de bolsas de estudo e de projetos de pesquisa.

REFERÊNCIAS

- AJETI, V., NADIARNYK, O., PONIK, S. M., KEELY, P. J., ELICEIRI, K. W., et al. (2011). Structural changes in mixed Col I/Col V collagen gels probed by SHG microscopy: implications for probing stromal alterations in human breast cancer. **Biomed. Opt. Express.**, v. 2, n. 8, p. 2307–2316.
- ALATRASH, G., JAKHER, H., STAFFORD, P. D., and MITTENDORF, E. A. (2013). Cancer immunotherapies, their safety and toxicity. **Expert Opin Drug Saf.**, v. 12, n. 5, p. 631-645.
- ANTONY, J., THIERY, J.P., and HUANG, R.Y-J. (2019). Epithelial-to-mesenchymal transition: lessons from development, insights into cancer and the potential of EMT-subtype based therapeutic intervention. **Phys Biol.**, v. 16, n. 4, p. 041004.
- APPELBE, O.K., ZHANG, Q., PELIZZARI, C.A., WEICHSELBAUM, R.R., and KRON, S.J. (2016). Image-guided radiotherapy targets macromolecules through altering the tumor microenvironment. **Mol Pharm.**, v. 13, n. 10, p. 3457–67.
- ARTACHO-CORDON, F., RIOS-ARRABAL, S., LARA P. C., ARTACHO-CORDON, A., CALVENTE, I., et al. (2012). Matrix metalloproteinases: potential therapy to prevent the development of second malignancies after breast radiotherapy. **Surg. Oncol.**, v.21, n. 3, p. e143–e151.
- BAKER, A. M., BIRD, D., WELTI, J. C., GOURLAOUEN, M., LANG, G., et al. (2013). Lysyl oxidase plays a critical role in endothelial cell stimulation to drive tumor angiogenesis. **Cancer Res.**, v. 73, n. 2, p. 583–594.
- BADIGA A. V., CHETTY C., KESANAKURTI D., ARE D., GUJRATI M., et al. (2011). MMP-2 siRNA inhibits radiation-enhanced invasiveness in glioma cells. **PLoS ONE**, v. 6, n. 6, p. 6:e20614.
- BAR, J. K., GRELEWSKI, P., POPIELA, A., NOGA, L., and RABCZYNSKI, J. (2004). Type IV collagen and CD44v6 expression in benign, malignant primary and metastatic ovarian tumors: correlation with Ki-67 and p53 immunoreactivity. **Gynecol. Oncol.**, v. 95, n. 1, p. 23–31.
- BARKER, N., HUCH, M., KUJALA, P., VAN DE WETERING, M., SNIPPERT, H.J., et al. (2010). Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. **Cell Stem Cell**, v. 6, n. 1, p. 25–36.
- BARKER, H. E., PAGET, J. T., KHAN, A. A., and HARRINGTON, K. J. (2015). The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 7, p. 409-425.
- BARSKY, S. H., RAO, C. N., GROTENDORST, G. R., and LIOTTA, L. A. (1982). Increased content of type V collagen in desmoplasia of human breast carcinoma. **Am. J. Pathol.**, v. 108, n. 3, p. 276–283.
- BARSOUM, I. B., HAMILTON T. K., LI X., COTECHINI T., MILES E. A., et al. (2011). Hypoxia induces escape from innate immunity in cancer cells via increased expression of ADAM10: role of nitric oxide. **Cancer Res.**, v. 71, n. 24, p. 7433-41.

BONNANS, C., CHOU, J., and WERB, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 15, n. 12, p. 786–801.

CASEY, T., BOND, J., TIGHE, S., HUNTER, T., LINTAULT, L., et al. (2009). Molecular signatures suggest a major role for stromal cells in development of invasive breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 114, n. 1, p. 47–62.

CASTERMANS, K., and GRIFFIOEN A. W. (2007). Tumor blood vessels, a difficult hurdle for infiltrating leukocytes. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1776, n. 2, p. 160-74.

CONTI, J. A., KENDALL, T. J., BATEMAN, A., ARMSTRONG, T. A., PAPA-ADAMS, A., et al. (2008). The desmoplastic reaction surrounding hepatic colorectal adenocarcinoma metastases aids tumor growth and survival via α v integrin ligation. **Clin. Cancer Res.**, v. 14, n. 20, p. 6405–6413.

CORDES, N., SEIDLER, J., DURZOK, R., GEINITZ, H., and BRAKEBUSCH, C. (2006). beta1-integrin-mediated signaling essentially contributes to cell survival after radiation-induced genotoxic injury. **Oncogene**, v. 25, n. 9, p. 1378-90.

COX, T. R., and ERLER, J. T. (2011). Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. **Dis. Model Mech.**, v. 4, n. 2, p. 165–178.

CHENG, J.C., CHOU, C.H., KUO, M.L., and HSIEH, C.Y. (2006). Radiation-enhanced hepatocellular carcinoma cell invasion with MMP-9 expression through PI3K/Akt/NF-kappaB signal transduction pathway. **Oncogene**, v. 25, n. 53, p. 7009–18.

CHETTY, C., BHOOPATHI, P., RAO, J.S., and LAKKA, S.S. (2009). Inhibition of matrix metalloproteinase-2 enhances radiosensitivity by abrogating radiation-induced FoxM1-mediated G2/M arrest in A549 lung cancer cells. **Int J Cancer**, v. 124, n. 10, p. 2468–77.

CHITADZE, G., LETTAU M., BHAT J., WESCH D., STEINLE A., et al. (2013). Shedding of endogenous MHC class I-related chain molecules A and B from different human tumor entities: heterogeneous involvement of the “a disintegrin and metalloproteases” 10 and 17. **Int. J. Cancer**, v. 133, n. 7, p. 1557-66.

CHUNG, E.J., HUDAK, K., HORTON, J.A., WHITE, A., SCROGGINS, B.T., et al. (2014). Transforming growth factor alpha is a critical mediator of radiation lung injury. **Radiat Res.**, v. 182, n. 3, p. 350–62.

DERYUGINA, E.I., and QUIGLEY, J.P. (2006). Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. **Cancer Metastasis Rev.**, v. 25, n. 1, p. 9-34.

DARVIN, P., TOOR, S. M., NAIR, V. S., and ELKORD, E. (2018). Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. **Exp Mol Med.**, v. 50, n. 12, p. 1-11.

DAVIES, C.L., LUNDSTRØM, L.M., FRENGEN, J., EIKENES, L., BRULAND, SØS, et al. (2004). Radiation improves the distribution and uptake of liposomal doxorubicin (caelyx) in human osteosarcoma xenografts. **Cancer Res.**, v. 64, n. 2, p. 547–53.

DEAK, S. B., GLAUG, M. R., PIERCE, R. A., BANCILA, E., AMENTA, P., et al. (1991). Desmoplasia in benign and malignant breast disease is characterized by alterations in level of mRNAs coding for types I and III procollagen. **Matrix.**, v. 11, n. 4, p. 252–258.

DESGROSELLIER, J.S., and CHERESH, D.A. (2010). Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. **Nat. Rev. Cancer**, v. 10, n. 1, p. 9–22.

DEWHIRST, M. W., and SECOMB, T. W. (2017). Transport of drugs from blood vessels to tumour tissue. **Nat. Rev. Cancer**, v. 17, n. 12, p. 738–750.

DOUBLIER, S., BELISARIO, D. C., POLIMENI, M., ANNARATONE, L., RIGANTI, C., et al. (2012). HIF-1 activation induces doxorubicin resistance in MCF7 3-D spheroids via P-glycoprotein expression: a potential model of the chemo-resistance of invasive micropapillary carcinoma of the breast. **BMC Cancer**, v. 12, n. 1, p. 4.

DUDLEY, M. E., and ROSENBERG, S. A. (2003). Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 3, n. 9, p. 666-75.

EGEBLAD, M., and WERB, Z. (2002). New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. **Nat Rev Cancer.**, v. 2, n. 3, p. 161–74.

EIKENBERRY, S. (2009). A tumor cord model for Doxorubicin delivery and dose optimization in solid tumors. **Theor. Biol. Med. Model.**, v. 6, n. 1, p. 16.

ESPINOZA, I., and MIELE, L. (2013). Deadly crosstalk: Notch signaling at the intersection of EMT and cancer stem cells. **Cancer Lett.**, v. 341, n. 1, p. 41-5.

FANG, S., DAI, Y., MEI, Y., YANG, M., HU, L., et al. (2019). Clinical significance and biological role of cancer-derived type I collagen in lung and esophageal cancers. **Thorac Cancer**, v. 10, n. 2, p. 277–288.

FERREIRA, C.V., MILANI, R., ZAMBUZZI, W.F., and CARVALHO, H.F. (2013). Transdução de sinal. In: **A Célula**. 3. Ed. São Paulo: Manole Ltda., p. 489–500.

FRISCH, S.M., and SCREATON, R.A. (2001). Anoikis mechanisms. **Curr Opin Cell Biol.**, v. 13, n. 5, p. 555-62.

GARCÍA, R., MERINO, D., GÓMEZ, J. M., NISTAL, J. F., HURLÉ, M. A., et al. (2016). Extracellular heat shock protein 90 binding to TGF β receptor I participates in TGF β -mediated collagen production in myocardial fibroblasts. **Cell. Signal.**, v. 28, n. 10, p. 1563–1579.

GRAHAM, K., and UNGER, E. (2018). Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. **Int. J. Nanomedicine**, v. 13, n. 1, p. 6049–6058.

GAVALAS, N. G., TSIATAS, M., TSITSILONIS, O., POLITI, E., IOANNOU, K., et al. (2012). VEGF directly suppresses activation of T cells from ascites secondary to ovarian cancer via VEGF receptor type 2. **Br. J. Cancer**, v. 107, n. 11, p. 1869-75.

GIUSTINI, A.J., PETRYK, A.A., and HOOPES, P.J. (2012). Ionizing radiation increases systemic nanoparticle tumor accumulation. **Nanomedicine**, v. 8, n. 6, p. 818–21.

GOEL, H.L., SAYEED, A., BREEN, M., ZARIF, M.J., GARLICK, D.S., et al. (2013). $\beta(1)$ integrins mediate resistance to ionizing radiation in vivo by inhibiting c-Jun amino terminal kinase 1. **J Cell Physiol.**, v. 228, n. 7, p. 1601–9.

GOTTESMAN, M.M. (2002). Mechanisms of Cancer Drug Resistance. **Annual Review of Medicine**, v. 53, n. 1, p. 615–627.

GRIFFIOEN, A. W., DAMEN, C. A., BLIJHAM, G. H., and GROENEWEGEN G. (1996). Tumor angiogenesis is accompanied by a decreased inflammatory response of tumor-associated endothelium. **Blood**, v. 88, n. 2, p. 667–673.

HALL, J. E., FU, W., SCHALLER, M. D. (2011). Focal Adhesion Kinase: Exploring FAK Structure to Gain Insight into Function. **Int Rev Cell Mol Biol.**, v. 288, n. 1, p. 185 - 225.

HALLAHAN, D.E., QU, S., GENG, L., CMELAK, A., CHAKRAVARTHY, A., et al. (2001). Radiation-mediated control of drug delivery. **Am J Clin Oncol.**, v. 24, n. 5, p. 473–80.

HALLMANN, R., ZHANG, X., DI RUSSO, J., LI, L., SONG, J., et al. (2015). The regulation of immune cell trafficking by the extracellular matrix. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 36, n. 1, p. 54-61.

HAMIDI, H., and IVASKA, J. (2018). Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. **Nat. Rev. Cancer**, v. 18, n. 9, p. 533–548.

HANAHAH, D., and WEINBERG, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell.**, v. 144, n. 5, p. 646–674.

HASTINGS, J. F., SKHINAS, J. N., FEY, D., CROUCHER, D. R., and COX T. R. (2019). The extracellular matrix as a key regulator of intracellular signalling networks. **Br. J. Pharmacol.**, v. 176, n. 1, p. 82–92.

HODKINSON, P.S., ELLIOTT, T., WONG, W.S., RINTOUL, R.C., MACKINNON, A.C., et al. (2006). ECM overrides DNA damage-induced cell cycle arrest and apoptosis in small-cell lung cancer cells through beta1 integrin-dependent activation of PI3-kinase. **Cell Death Differ.**, v. 13, n. 10, p. 1776–88.

HOFFMANN, W. (2012). Stem cells, self-renewal and cancer of the gastric epithelium. **Curr Med Chem.**, v. 19, n. 35, p. 5975-83.

HOPE, C., EMMERICH, P. B., PAPADAS, A., PAGENKOPF, A., MATKOWSKYJ, K. A., et al. (2017). Versican-derived matrikines regulate Batf3-dendritic cell differentiation and promote T cell infiltration in colorectal cancer. **J. Immunol.**, v. 199, n. 5, p. 1933-1941.

HORSMAN, M. R., AND OVERGAARD, J. (2016). The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. **J. Radiat. Res.** 57(Suppl. 1): i90–i98.

HUMPHREY, J.D., DUFRESNE, E.R., and SCHWARTZ, M.A. (2014). Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 15, n. 12, p. 802–812.

ISHIMOTO, T., MIYAKE, K., NANDI, T., YASHIRO, M., ONISHI, N., et al. (2017). Activation of Transforming Growth Factor Beta 1 Signaling in Gastric Cancer-associated Fibroblasts Increases Their Motility, via Expression of Rhomboid 5 Homolog 2, and Ability to Induce Invasiveness of Gastric Cancer Cells. **Gastroenterology**, v. 153, n. 1, p. 191-204.e16.

ISSA-NUMMER, Y., DARB-ESFAHANI, S., LOIBL, S., KUNZ G., NEKLJUDOVA, V., et al. (2013). Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer—a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e79775.

JACOBETZ, M. A., CHAN, D. S., NEESSE, A., BAPIRO, T. E., COOK, N., et al. (2013). Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. **Gut**, v. 62, n. 1, p. 112–120.

JAIN, R. K. (2014). Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia. **Cancer Cell**, v. 26, n. 5, p. 605–622.

JAYADEV, R., and SHERWOOD, D. R. (2017). Basement membranes. **Curr. Biol.**, v. 27, n. 6, p. R207–R211.

JÚNIOR, A. T. F., SAVAZZINI-REIS, B., DE CARVALHO ZORZANELLI, B. A., SADOVSKY, C. I., and CARLETTI, E. Z. B. (2020). Immunotherapy - a review on the new horizons of cancer-fighting. **Revista de Medicina**, v. 99, p. 148-155.

KAUPPILA, S., STENBÄCK, F., RISTELI, J., JUUKOLA, A., and RISTELI, L. (1998). Aberrant type I and type III collagen gene expression in human breast cancer in vivo. **J. Pathol.**, v. 186, n. 3, p. 262–268.

LALLI, E., and SASSONE-CORSI, P. (1994). Signal transduction and gene regulation: the nuclear response to cAMP. **J Biol Chem.**, v. 269, n. 26, p. 17359-62.

LEE, B. Y., TIMPSON, P., HORVATH, L. G., and DALY, R. J. (2015). FAK signaling in human cancer as a target for therapeutics. **Pharmacol Ther.**, v. 146, p. 132-149.

LEEDHAM, S.J., BRITTAN, M., PRESTON, S.L., MCDONALD, S.A.C., and WRIGHT, N.A. (2006). The stomach periglandular fibroblast sheath: all present and correct. **Gut**, v. 55, n. 2, p. 295-6.

LEWIS, C. E., and POLLARD, J. W. (2006). Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. **Cancer Res.**, v. 66, n. 2, p. 605-12.

LI, E., and HRISTOVA, K. (2006). Role of receptor tyrosine kinase transmembrane domains in cell signaling and human pathologies. **Biochemistry**, v. 45, n. 20, p. 6241-6251.

LUCERO, H. A., and KAGAN, H. M. (2006). Lysyl oxidase: an oxidative enzyme and effector of cell function. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 63, n. 19-20, p. 2304–2316.

KALISKI, A., MAGGIORELLA, L., CENGEL, K.A., MATHE, D., ROUFFIAC, V., et al. (2005). Angiogenesis and tumor growth inhibition by a matrix metalloproteinase inhibitor targeting radiation-induced invasion. **Mol Cancer Ther.**, v. 4, n. 11, p. 1717–28.

KALOFONOS, H., ROWLINSON, G., and EPENETOS, A.A. (1990). Enhancement of monoclonal antibody uptake in human colon tumor xenografts following irradiation. **Cancer Res.**, v. 50, n. 1, p. 159–63.

KARAMANOS, N.K., THEOCHARIS, A.D., PIPERIGKOU, Z., MANOU, D., PASSI, A., et al. (2021). A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. **FEBS J.**, p. 1-63.

KESSENBROCK, K., PLAKS, V., and WERB, Z. (2010). Matrix Metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. **Cell.**, v. 141 n. 1, p. 52–67.

KIM, H., CHA J., JANG, M., and KIM, P. (2019). Hyaluronic acid-based extracellular matrix triggers spontaneous M2-like polarity of monocyte/macrophage. **Biomater. Sci.**, v. 7, n. 6, p. 2264-2271.

KOJIMA, Y., ACAR, A., EATON, E.N., MELLODY, K.T., SCHEEL, C., et al. (2010) Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 107, n. 46, p. 20009–14.

MAEDA, H., NAKAMURA, H., and FANG, J. (2013). The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. **Adv Drug Deliv Rev.**, v. 65, n. 1, p. 71–9.

MAMMOTO, T., JIANG, A., JIANG, E., PANIGRAHY, D., KIERAN, M. W., et al. (2013). Role of collagen matrix in tumor angiogenesis and glioblastoma multiforme progression. **Am. J. Pathol.**, v. 183, n. 4, p. 1293–1305.

MANTONI, T.S., LUNARDI, S., AL-ASSAR, O., MASAMUNE, A., and BRUNNER, T.B. (2011). Pancreatic stellate cells radioprotect pancreatic cancer cells through beta1-integrin signaling. **Cancer Res.**, v. 71, n. 10, p. 3453–8.

MARIATHASAN, S., TURLEY S. J., NICKLES, D., CASTIGLIONI A., YUEN, K., et al. (2018). TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. **Nature**, v. 554, n. 7693, p. 544-548.

MARTINEZ-ZUBIAURRE, I., CHALMERS, A. J., and HELLEVIK, T. (2018). Radiation-induced transformation of immunoregulatory networks in the tumor stroma. **Front Immunol.**, v. 9, p. 1679.

MARTIN, M., LEFAIX, J., and DELANIAN, S. (2000). TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 47, n. 2, p. 277–90.

MEADS, M.B., GATENBY, R.A., and DALTON, W.S. (2009). Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. **Nat. Rev. Cancer**, v. 9, n. 9, p. 665–674.

MENON, H., RAMAPRIYAN, R., CUSHMAN, T.R., VERMA, V., KIM, H.H., et al. (2019). Role of Radiation Therapy in Modulation of the Tumor Stroma and Microenvironment. **Front Immunol.**, v. 10, p. 193.

MISKOLCZI, Z., SMITH, M. P., ROWLING, E. J., FERGUSON, J., BARRIUSO, J., et al. (2018). Collagen abundance controls melanoma phenotypes through lineage-specific microenvironment sensing. **Oncogene**, v. 37, n. 23, p. 3166–3182.

MOELLER, B. J., and DEWHIRST, M. W. (2004). Raising the bar: how HIF-1 helps determine tumor radiosensitivity. **Cell Cycle**, v. 3, n. 9, p. 1107–1110.

MOORE, K.A., and LEMISCHKA, I.R. (2006). Stem cells and their niches. **Science**, v. 311, p. 1880-5.

MOUW, J.K., OU, G., and WEAVER, V.M. (2014). Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 15, n. 12, p. 771–785.

MSIRIKALE, J.S., KLEIN, J.L., SCHROEDER, J., and ORDER, S.E. (1987). Radiation enhancement of radiolabelled antibody deposition in tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 13, n. 12, p. 1839–44.

MUSHTAQ, M. U., PAPADAS, A., PAGENKOPF, A., FLIETNER, E., MORROW, Z., et al. (2018). Tumor matrix remodeling and novel immunotherapies: the promise of matrix-derived immune biomarkers. **J. Immunother Cancer**, v. 6, n. 1, p. 65.

NABA, A., CLAUSER, K.R., DING, H., CHARLES, A.W., CARR, S.A., et al. (2016). The extracellular matrix: tools and insights for the “omics” era. **Matrix Biol.**, v. 49, p. 10–24.

NABA, A., CLAUSER, K. R., HOERSCH, S., LIU, H., CARR, S. A., et al. (2012). The matrisome: in silico definition and in vivo characterization by proteomics of normal and tumor extracellular matrices. **Mol. Cell. Proteomics**, v. 11, n. 4, p. M111.014647.

NABET, B. Y., QIU, Y., SHABASON, J.E., WU, T.J., YOON, T., et al. (2017). Exosome RNA Unshielding Couples Stromal Activation to Pattern Recognition Receptor Signaling in Cancer. **Cell.**, v. 170, n. 2, p. 352-366.

NIETO, M.A., HUANG, R.Y-J., JACKSON, R.A and THIERY, J.P. (2016). EMT: 2016. **Cell**, v. 166, n. 1, p. 21-45.

NIRMALA, C., JASTI, S.L., SAWAYA, R., KYRITSIS, A.P., KONDURI, S.D., et al. (2000). Effects of radiation on the levels of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 during morphogenic glial-endothelial cell interactions. **Int J Cancer**, v. 88, n 5, p. 766–71.

PAQUETTE, B., BAPTISTE, C., THERRIAULT, H., ARGUIN, G., PLOUFFE, B., et al. (2007). In vitro irradiation of basement membrane enhances the invasiveness of breast cancer cells. **Br. J. Cancer**, v. 97, n. 11, p. 1505–1512.

PEI, D., SHU, X., GASSAMA-DIAGNE, A., and THIERY, J.P. (2019). Mesenchymal-epithelial transition in development and reprogramming. **Nat Cell Biol.**, v. 21, n. 1, p. 44-53.

PEI, J., PARK, I.H., RYU, H.H., LI, S.Y., LI, C.H., et al. (2015). Sublethal dose of irradiation enhances invasion of malignant glioma cells through p53-MMP 2 pathway in U87MG mouse brain tumor model. **Radiat Oncol.**, v. 10, p. 164.

PENG, M., MO, Y., WANG, Y., WU, P., ZHANG, Y., et al. (2019). Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. **Mol. Cancer**, v. 18, n. 1, p. 128.

PEYROL, S., RACCURT, M., GERARD, F., GLEYZAL, C., GRIMAUD, J. A., et al. (1997). Lysyl oxidase gene expression in the stromal reaction to in situ and invasive ductal breast carcinoma. **Am. J. Pathol.**, v. 150, n. 2, p. 497–507.

PORSCH, H., BERNERT, B., MEHIC, M., THEOCHARIS, A. D., HELDIN, C. H., et al. (2013). Efficient TGF β -induced epithelial–mesenchymal transition depends on hyaluronan synthase HAS2. **Oncogene**, v. 32, n. 37, p. 4355–4365.

POWELL, J., MOTA, F., STEADMAN, D., SOUDY, C., MIYAUCHI, J. T., et al. (2018). Small molecule neuropilin-1 antagonists combine antiangiogenic and antitumor activity with immune modulation through reduction of transforming growth factor beta (TGF β) production in regulatory T-cells. **J. Med. Chem.**, v. 61, n. 19, p. 4135-4154.

POZZI, A., YURCHENCO, P. D., and IOZZO, R. V. (2017). The nature and biology of basement membranes. **Matrix Biol.**, p. 57–58, 1–11.

PROVENZANO, P. P., CUEVAS, C., CHANG, A. E., GOEL, V. K., VON HOFF, D. D., et al. (2012). Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Cancer Cell.**, v. 21, n. 3, p. 418–429.

PROVENZANO, P. P., INMAN, D. R., ELICEIRI, K. W., KNITTEL, J. G., YAN, L., et al. (2008). Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. **BMC Med.**, v. 6, p. 11.

PUCCI-MINAFRA, I., and LUPARELLO, C. (1991). Type V/type I collagen interactions in vitro and growth-inhibitory effect of hybrid substrates on 8701-BC carcinoma cells. **J. Submicrosc. Cytol. Pathol.**, v. 23, n.1, p. 67–74.

QIAN, L. W., MIZUMOTO, K., URASHIMA, T., NAGAI, E., MAEHARA, N., et al. (2002). Radiation-induced increase in invasive potential of human pancreatic cancer cells and its blockade by a matrix metalloproteinase inhibitor, CGS27023. **Clin Cancer Res.**, v. 8, n. 4, p. 1223–7.

QUAIL, D.F., and JOYCE, J.A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. **Nat Med.**, v. 19, n. 11, p. 1423-37.

RAAVÉ, R., VAN KUPPEVELT, T. H., and DAAMEN, W. F. (2018). Chemotherapeutic drug delivery by tumoral extracellular matrix targeting. **J. Control. Release**, v. 274, p. 1-8.

RAHAL, O. M., WOLFE, A. R., MANDAL, P. K., LARSON, R., TIN, S., et al. (2018). Blocking interleukin (IL) 4-and IL13-mediated phosphorylation of STAT6 (Tyr641) decreases M2 polarization of macrophages and protects against macrophage-mediated radioresistance of inflammatory breast cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 100, n. 4, p. 1034-1043.

RAMMENSEE, H-G., and SINGH-JASUJA, H. (2013). HLA ligandome tumor antigen discovery for personalized vaccine approach. **Expert Rev. Vaccines**, v. 12, n. 10, p. 1211-7.

REINA-CAMPOS, M., MOSCAT, J., and DIAZ-MECO, M. (2017). Metabolism Shapes the Tumor Microenvironment. **Curr Opin Cell Biol.**, v. 48, p. 47-53.

RICE, A. J., CORTES, E., LACHOWSKI, D., CHEUNG, B. C. H., KARIM, S. A., et al. (2017). Matrix stiffness induces epithelial-mesenchymal transition and promotes chemoresistance in pancreatic cancer cells. **Oncogenesis**, v. 6, n. 7, p. e352.

RÖHRIG, F., VORLOVÁ, S., HOFFMANN, H., WARTENBERG, M., ESCORCIA, F. E., et al. (2017). VEGF-ablation therapy reduces drug delivery and therapeutic response in ECM-dense tumors. **Oncogene**, v. 36, n. 1, p. 1–12.

ROSEN, O.M. (1987). After insulin binds. **Science**, v. 237, n. 4821, p. 1452-8.

ROSSOW, L., VEITL, S., VORLOVÁ, S., WAX, J. K., KUHN, A. E., et al. (2018). LOX-catalyzed collagen stabilization is a proximal cause for intrinsic resistance to chemotherapy. **Oncogene**, v. 37, n. 36, p. 4921–4940.

RUBIN, P., JOHNSTON, C.J., WILLIAMS, J.P., MCDONALD, S., and FINKELSTEIN, J.N. (1995). A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 33, n. 1, p. 99–109.

RUELLA, M., KLICHINSKY, M., KENDERIAN, S. S., SHESTOVA, O., ZIOBER, A., et al. (2017). Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment of hodgkin lymphoma using chimeric antigen receptor T cells. **Cancer Discov.**, v. 7, n. 10, p. 1154-1167.

SALMON, H., and DONNADIEU, E. (2012). Within tumors, interactions between T cells and tumor cells are impeded by the extracellular matrix. **Oncoimmunology**, v. 1, n. 6, p. 992-994

SALMON, H., FRANCISZKIEWICZ, K., DAMOTTE, D., DIEU-NOSJEAN, M. C., VALIDIRE, P., et al. (2012). Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. **J. Clin. Invest.**, v. 122, n. 3, p. 899-910.

SCHAAF, M. B., GARG, A. D., and AGOSTINIS, P. (2018). Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. **Cell Death Dis.**, v. 9, n. 2, p. 115.

SCHELESSINGER, J. (1988). Signal transduction by allosteric receptor oligomerization. **Trends Biochem Sci.**, v. 13, n. 11, p. 443-7.

SCHÖBER, M., JESENOFSKY, R., FAISSNER, R., WEIDENAUER, C., HAGMANN, W., et al. (2014). Desmoplasia and chemoresistance in pancreatic cancer. **Cancers (Basel)**, v. 6, n. 4, p. 2137–2154.

SCHÜTZE, F., RÖHRIG, F., VORLOVÁ, S., GATZNER, S., KUHN, A., et al. (2015). Inhibition of lysyl oxidases improves drug diffusion and increases efficacy of cytotoxic treatment in 3D tumor models. **Sci. Rep.**, v 5, p. 17576.

SCHWARTZ, M.A. (2010). Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction. **Cold Spring Harb. Perspect. Biol.**, v. 2, n. 12, p. a005066.

SIDDIKUZZAMAN, GRACE, V. M., and GURUVAYOORAPPAN, C. (2011). Lysyl oxidase: a potential target for cancer therapy. **Inflammopharmacology**, v. 19, n. 3, p. 117–129.

SINGH, A., and SETTLEMAN, J. (2010). EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. **Oncogene**, v. 29, n. 34, p. 4741-51.

SHEN, C.J., SHARMA, A., VUONG, D-V., ERLER, J.T., PRUSCHY, M., et al. (2014). Ionizing radiation induces tumor cell lysyl oxidase secretion. **BMC Cancer**, v. 14, p. 532.

SMITH-MUNGO, L. I., and KAGAN, H. M. (1998). Lysyl oxidase: properties, regulation and multiple functions in biology. **Matrix Biol.**, v. 16, n. 7, p. 387-398.

SPEAKE, W.J., DEAN, R.A., KUMAR, A., MORRIS, T.M., SCHOLEFIELD, J.H., et al. (2005). Radiation induced MMP expression from rectal cancer is short lived but contributes to in vitro invasion. **Eur J Surg Oncol.**, v. 31, n. 8, p. 869-74.

SUN, D., WANG, X., ZHANG, H., DENG, L., and ZHANG, Y. (2011). MMP9 mediates MICA shedding in human osteosarcomas. **Cell Biol. Int.**, v. 35, n. 6, p. 569-74.

TARIQ, M., ZHANG, J., LIANG, G., DING, L., HE, Q., et al. (2017). Macrophage polarization: anti-cancer strategies to target tumor-associated macrophage in breast cancer. **J. Cell. Biochem.**, v. 118, n. 9, p. 2484-2501.

THIERY, J.P., ACLOQUE, H., HUANG, R.Y.J., and NIETO, M.A. (2009). Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. **Cell**, v. 139, n. 5, p. 871-90.

VANPOUILLE-BOX, C., DIAMOND, J.M., PILONES, K.A., ZAVADIL, J., BABB, J.S., et al. (2015). TGF β is a master regulator of radiation therapy-induced antitumor immunity. **Cancer Res.**, v. 75, n. 11, p. 2232-42.

VORON, T., COLUSSI, O., MARCHETEAU, E., PERNOT, S., NIZARD, M., et al. (2015). VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. **J. Exp. Med.**, v. 212, n. 2, p. 139-48.

WANG, Z., LI, Y., KONG, D., BANERJEE, S., AHMAD, A., et al. (2009). Acquisition of epithelial-mesenchymal transition phenotype of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells is linked with activation of the notch signaling pathway. **Cancer Res.**, v. 69, n. 6, p. 2400-7.

WALDHAUER, I., GOEHLSDORF, D., GIESEKE, F., WEINSCHENK, T., WITTENBRINK, M., et al. (2008). Tumor-associated MICA is shed by ADAM proteases. **Cancer Res.**, v. 68, n. 15, p. 6368-76.

WALTER, C., DAVIS, J. T., MATHUR, J., and PATHAK, A. (2018). Physical defects in basement membrane-mimicking collagen-IV matrices trigger cellular EMT and invasion. **Integr. Biol.**, v. 10, n. 6, p. 342-355.

WEI, S. C., FATTET, L., TSAI, J. H., GUO, Y., PAI, V. H., et al. (2015). Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1-G3BP2 mechanotransduction pathway. **Nat. Cell Biol.**, v. 17, n. 5, p. 678-688.

WEI, J., WU, A., KONG, L. Y., WANG, Y., FULLER, G., et al. (2011). Hypoxia potentiates glioma-mediated immunosuppression. **PLoS One**, v. 6, n. 1, p. e16195.

WELTER, M., and RIEGER, H. (2013). Interstitial fluid flow and drug delivery in vascularized tumors: a computational model. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. e70395.

WENNERBERG, E., LHUILLIER, C., VANPOUILLE-BOX, C., PILONES, K. A., GARCÍA-MARTÍNEZ, E., et al. (2017). Barriers to radiation-induced in situ tumor vaccination. **Front Immunol.**, v. 8, p. 229.

WESLEY II, R. B., MENG, X., GODIN, D., and GALIS, Z. S. (1998). Extracellular matrix modulates macrophage functions characteristic to atheroma: collagen type I enhances acquisition of resident macrophage traits by human peripheral blood monocytes in vitro. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 18, n. 3, p. 432-40.

WU, H.J., HAO, M., YEO, S.K., and GUAN, J.L. (2020). FAK signaling in cancer-associated fibroblasts promotes breast cancer cell migration and metastasis by exosomal miRNAs-mediated intercellular communication. **Oncogene**, v. 39, n. 12, p. 2539-2549.

WU, Y.J., LIN, S.H., DIN, Z.H., SU, J.H., and LIU, C.I. (2019). Sinulariolide Inhibits Gastric Cancer Cell Migration and Invasion through Downregulation of the EMT Process and Suppression of FAK/PI3K/AKT/mTOR and MAPKs Signaling Pathways. **Mar Drugs.**, v. 17, n. 12, p. 668.

XIE, J., JIANG, J., ZHANG, Y., XU, C., YIN, L., et al. (2012). Up-regulation expressions of lysyl oxidase family in anterior cruciate ligament and medial collateral ligament fibroblasts induced by transforming growth factor-beta 1. **Int Orthop.**, v. 36, n.1, p. 207-13.

XU, J., ZHU, W., CHEN, L., and LIU, L. (2018). MicroRNA-433 inhibits cell growth and induces apoptosis in human cervical cancer through PI3K/AKT signaling by targeting FAK. **Oncol Rep.**, v. 40, n. 6, p. 3469-3478.

YANG, J., MANI, S.A., DONAHER, J.L., RAMASWAMY, S., ITZYKSON, R.A., et al. (2004). Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. **Cell**, v. 117, n. 7, p. 927-39.

YANG, W., and XIA, S-H. (2006). Mechanisms of regulation and function of G-protein-coupled receptor kinases. **World J Gastroenterol.**, v. 12, n. 48, p. 7753-7757.

YURCHENCO, P. D. (2011). Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. Cold Spring Harb. **Perspect. Biol.**, v. 3, n. 2, p. a004911.

ZAFFRYAR-EILOT, S., MARSHALL, D., VOLOSHIN, T., BAR-ZION, A., SPANGLER, R., et al. (2013). Lysyl oxidase-like-2 promotes tumour angiogenesis and is a potential therapeutic target in angiogenic tumours. **Carcinogenesis**, v. 34, n. 10, p. 2370-2379.

ZAGHDOUDI, S., DECAUP, E., BELHABIB, I., SAMAIN, R., CASSANT-SOURDY, S., et al. (2020). FAK activity in cancer-associated fibroblasts is a prognostic marker and a druggable key metastatic player in pancreatic cancer. **EMBO Mol Med.**, v. 12, n. 11, p. e12010.

ZHANG, F., WANG, H., WANG, X., JIANG, G., LIU, H., et al. (2016). TGF- β induces M2-like macrophage polarization via SNAIL-mediated suppression of a pro-inflammatory phenotype. **Oncotarget.**, v. 7, n. 32, p. 52294-52306.

ZHANG, H., REN, L., DING, Y., LI, F., CHEN, X., et al. (2019). Hyaluronan-mediated motility receptor confers resistance to chemotherapy via TGF β /Smad2-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. **FASEB J.**, v. 33, n. 5, p. 6365-6377.

ZNATI, C.A., ROSENSTEIN, M., MCKEE, T.D., BROWN, E., TURNER, D., et al. (2003). Irradiation reduces interstitial fluid transport and increases the collagen content in tumors. **Clin Cancer Res.**, v. 9, n. 15, p. 5508-13.

ZODE, G. S., CLARK, A. F., and WORDINGER, R. J. (2009). Bone morphogenetic protein 4 inhibits TGF- β 2 stimulation of extracellular matrix proteins in optic nerve head cells: role of gremlin in ECM modulation. **Glia**, v. 57, n. 7, p. 755–766.