

# MIOFIBROBLASTOS CÉLULAS RELEVANTES NA SAÚDE E NA DOENÇA

• *revisões de literatura* •

*Flávia Godinho Costa Wanderley<sup>a</sup>*

*Sílvia Regina de Almeida Reis<sup>b</sup>*

*Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado<sup>c</sup>*

## Resumo

Recentemente, um grande número de estudos sobre miofibroblastos tem sido publicados. Estes elementos celulares foram primariamente descritos há mais de 40 anos e as suas características ultraestruturais, assim como seu papel em diversas condições fisiológicas e patológicas continuam despertando interesse nas áreas de saúde. O presente trabalho objetiva descrever a biologia celular e molecular dos miofibroblastos, contextualizando as descobertas científicas sobre estas células registradas em artigos ao longo dos últimos 40 anos desde a sua descoberta inicial.

*Palavras-chave:* Miofibroblastos; Tecido conjuntivo; Patologia.

## MYOFIBROBLASTS - IMPORTANT CELLS IN HEALTH AND DISEASE

## Abstract

Recently, a large number of studies about myofibroblasts have been published. These cellular elements were primarily described for over 40 years and their ultrastructural characteristics, as well as its role in various physiological and pathological conditions continue stirring interest in health area. This paper

~~~~~  
Autor correspondente: Alena Peixoto Medrado - alenamedrado@hotmail.com

- a. Estudante de Iniciação Científica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil. Bolsista Fapesb
- b. Doutora em Patologia Oral pela Universidade Livre de Berlim. Professora adjunta do curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil
- c. Doutora em Patologia Humana pela Fiocruz/UFBA, professora adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil

aims to describe the cellular and molecular biology of myofibroblasts, and contextualize scientific findings of these cells recorded in articles over the past 40 years since its initial discovery.

*Keywords:* Myofibroblasts; Connective tissue; Pathology.

## INTRODUÇÃO

O miofibroblasto foi descoberto em eletromicrografias de tecido de granulação presente em processos de cicatrização induzidos experimentalmente.<sup>(1)</sup>

Logo depois, suas características bioquímicas e imunológicas passaram a ser amplamente estudadas. A partir destas descobertas, a lista de condições patológicas nas quais estas células têm sido identificadas, tem crescido consideravelmente. Durante muitos anos, a distribuição espacial de tais células em carcinomas metastáticos foi descrita por Gabbiani,<sup>(2)</sup> e foi proposto que havia similaridades entre o processo de cicatrização tecidual e a resposta do estroma à invasão metastática. Nos anos seguintes, foram realizados detalhados estudos a respeito dos filamentos intermediários e isoformas de actina presentes em miofibroblastos sob diversas circunstâncias. Outras investigações demonstraram que existe uma correlação entre a modulação fenotípica do citoesqueleto de miofibroblastos e o comportamento clínico das lesões que contém estas células. Em particular, foi observado que os miofibroblastos em tecido de granulação presentes em feridas cicatriciais expressam o fenótipo de músculo liso apenas temporariamente, embora miofibroblastos com um fenótipo de músculo liso persistam em cicatrizes anormais, doenças fibrocontráteis e condições proliferativas neoplásicas.

Na década atual, há mais de 40 anos após a descoberta inicial, tem sido demonstrado que o miofibroblasto é reconhecidamente um elemento

central nos diversos tecidos, e que tem participação ativa em diversos processos patológicos

## HISTOGÊNESE

Desde a primeira descrição dos miofibroblastos na década de 70, várias origens foram propostas para estas células. Tendo em vista que a matriz extracelular pode influenciar na diferenciação das células do tecido conjuntivo, vários tipos celulares deste tecido poderiam se diferenciar em miofibroblastos, tais como, fibroblastos, células musculares lisas, pericitos e quaisquer outras células mesenquimais indiferenciadas.

A heterogeneidade da composição do citoesqueleto dos miofibroblastos levanta muitos questionamentos em relação à origem destas células. Os dados ultraestruturais fornecem evidências de que durante condições patológicas e meios de cultura, os fibroblastos e as células musculares lisas vasculares adquirem aspectos morfológicos muito semelhantes aos dos miofibroblastos, o que sugere que estes dois tipos celulares possam ser progenitoras dos miofibroblastos. Os filamentos intermediários de alfa actina e desmina poderiam ser oriundos de células musculares lisas ou pericitos, uma vez que estas células apresentam uma disposição citoesquelética similar. Uma possível origem vascular também foi proposta por Shum et al.<sup>(3)</sup> com base em observações morfológicas, as quais indicam a possibilidade de que as células miofibroblásticas desmina positivas, migram da parede de vasos sanguíneos para o tecido.

Segundo Gabbiani et al.,<sup>(1)</sup> os miofibroblastos presentes em tecido de granulação são provavelmente originários a partir de fibroblastos pré-existentes. Em tecidos de granulação estudados experimentalmente, os miofibroblastos expressam temporariamente marcadores de diferenciação de células musculares lisas, como, por exemplo, a alfa actina, que desaparecem depois do fechamento da ferida. Como nunca se constatou a presença de músculo liso no interstício de tecido de granulação, seria pouco provável concluir que os miofibroblastos fossem derivados do músculo liso da parede dos vasos. Nas alterações relacionadas à injúria, fenômenos de reparo, condições proliferativas e as presentes no estroma de neoplasmas, os miofibroblastos expressam, em sua maioria, alfa actina de músculo liso.

O destino dos miofibroblastos não é bem definido.<sup>(4)</sup> Somente fibroblastos típicos são vistos nos estágios finais dos processos fibrocontráteis, o que sugere que o miofibroblasto pode alterar o seu citoesqueleto e retornar à condição de fibroblasto ou desencadear o processo de apoptose.

## MICROSCOPIA ÓPTICA

Embora os miofibroblastos sejam melhor caracterizados na microscopia eletrônica, eles exibem um padrão histológico que permite a sua identificação na microscopia óptica.<sup>(5)</sup> Eles são células grandes, de aspecto fusiforme e frequentemente estrelados, revelando longos prolongamentos citoplasmáticos com um citoplasma acidofílico e fibrilar. O núcleo apresenta-se alongado, com aspecto ovóide e margens distintas. Segundo Filioreanu et al.,<sup>(6)</sup> em secções finas com coloração adequada, alguns núcleos podem se apresentar levemente corados, com estriações transversais proeminentes. Um ou dois pequenos nucléolos acidofílicos estão freqüentemente presentes. Miofibroblastos bem desenvolvidos são observados em áreas com pouca expressão de colágeno. Com o emprego da microscopia óptica no estudo de áreas ricas em

colágeno, a distinção de miofibroblastos em relação aos fibroblastos é mais difícil.

## ULTRAESTRUTURA

Os miofibroblastos compartilham aspectos morfológicos em comum com fibroblastos e células musculares lisas. Os fibroblastos em animais adultos e humanos demonstram núcleo fusiforme, um aparelho de Golgi bem desenvolvido, numerosas cisternas de retículo endoplasmático dilatadas, mitocôndrias esparsamente distribuídas e microfilamentos, muitas vezes arrumados em discretas bandas abaixo da membrana plasmática. O contorno da célula geralmente é bem delimitado e apresenta poucas extensões citoplasmáticas.<sup>(7)</sup>

Em relação às células musculares lisas, suas membranas plasmáticas revelam numerosas placas, ou os chamados corpos densos associados à membrana, numerosas vesículas picnóticas, e envolvimento por uma contínua lâmina basal. Elas possuem junções tipo *gap* e junções de aderência. O citoplasma possui inúmeras faixas de microfilamentos usualmente dispostas paralelamente ao longo eixo da célula, entre os quais pode-se observar numerosos corpos densos. Eles se caracterizam como estruturas eletrodensas espalhadas pelo citoplasma. O material desses corpos densos parece ser similar ao material que forma as bandas densas, as quais estão aderidas à membrana celular de certas células vasculares musculares lisas e provavelmente, correspondem às linhas Z das fibras musculares estriadas. Em ambas as estruturas, a alfa actina tem sido observada em técnicas utilizando imunohistoquímica. A força de transmissão do aparelho contrátil à membrana celular de células musculares lisas ocorre através da inserção de filamentos de actina dentro das bandas densas.<sup>(8)</sup>

Os miofibroblastos exibem um contorno irregular com numerosas e longas extensões citoplasmáticas e podem estar conectados por junções de aderência e do tipo *gap*. Eles são envolvidos por

uma lâmina basal, possuem várias vesículas pino-cíticas e apresentam-se conectados à matriz extracelular por intermédio de fibronexus. Os fibronexus são complexos transmembranares de microfilamentos intracelulares em aparente continuidade com as fibras extracelulares de fibronectina. Estas estruturas são muito expressivas numericamente nos miofibroblastos quando comparados às células musculares lisas. O citoplasma dos miofibroblastos exhibe numerosos feixes de microfilamentos (“fibras de stress”) usualmente arranjados paralelamente ao longo eixo da célula, entre os quais estão muitos corpúsculos densos. O retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi apresentam-se bem desenvolvidos, ao passo que o núcleo demonstra profundas invaginações. Este aspecto estrutural tem sido observado em vários modelos de contração celular.

## PAPEL BIOLÓGICO NA CICATRIZAÇÃO

Os miofibroblastos são descritos em tecidos humanos e animais durante condições normais baseadas em estudos de ultraestrutura. Eles podem ser observados no folículo ovariano e vilosidades duodenais do rato, cápsulas das glândulas adrenais de ratos e camundongos, septo alveolar pulmonar do macaco, ligamento periodontal de ratos e camundongos e em muitos outros tecidos.<sup>(7)</sup>

Para se compreender a maneira pela qual os miofibroblastos participam do processo de cicatrização, urge realizar um breve retrospecto dos principais fenômenos relacionados com o processo cicatricial. A cicatrização é um evento biológico complexo, o qual envolve inflamação, proliferação celular e diferenciação. Está cada vez mais evidente que a migração, polaridade e reorientação das células envolvidas neste processo, são influenciadas pelos constituintes da matriz extracelular, principalmente colágeno e fibronectina.<sup>(9)</sup> Uma das etapas críticas da cicatrização é a formação do tecido de granulação. O tecido de granulação consiste em muitas camadas de células fibroblásticas,

separadas por uma matriz colagenosa contendo brotamento de capilares e células inflamatórias. Os fibroblastos presentes no tecido de granulação, geralmente exibem aspectos ultraestruturais de miofibroblastos.<sup>(10)</sup> Eles são bem numerosos e mais desenvolvidos na camada exsudativa do ferimento e vão sendo gradativamente substituídos a partir da camada mais profunda, por fibroblastos.

Quando a matriz colagênica é analisada, percebe-se a predominância do colágeno tipo III, ao passo que com a reabsorção do tecido de granulação e fechamento do ferimento, os miofibroblastos desaparecem e um tipo mais rígido de colágeno pode ser identificado. Em modelos experimentais, a análise das proteínas do citoesqueleto por métodos de imunohistoquímica revela que os miofibroblastos presentes no processo normal de cicatrização nunca expressam desmina ou miosina de músculo liso durante o processo de fechamento da ferida. A diferenciação em células semelhantes às musculares lisas está ausente no tecido de granulação inicial. Nesta fase, os miofibroblastos são pouco desenvolvidos, podendo expressar filamentos de vimentina no seu citoesqueleto. A diferenciação dos miofibroblastos em células semelhantes às células musculares lisas, se torna temporariamente aparente quando os miofibroblastos começam a expressar alfa actina em quantidades cada vez maiores por volta do 8° ao 15° dia durante a cicatrização. Esta isoforma da actina desaparece progressivamente dos miofibroblastos e deixa de ser detectada por volta do 30° dia.<sup>(7)</sup>

Durante o processo de cicatrização, pode ocorrer um acúmulo de quantidades excessivas de colágeno ocasionando o aparecimento de cicatrizes anormais, também denominadas quelóides. A formação de quelóides parece ser uma predisposição individual e, por motivos desconhecidos, é mais comum em negros.<sup>(9)</sup> Uma importante distinção deve ser feita entre a cicatrização normal, a qual é caracterizada pela formação de um tecido sólido funcional e a cicatriz, que se forma às custas de excessivas quantidades de tecido de granulação. Estudos recentes salientaram a necessidade de um equilíbrio conveniente entre as concentrações de

fatores de crescimento presentes na ferida durante os diferentes estágios da cicatrização.<sup>(10)</sup> Estes trabalhos sugerem que uma produção excessiva de tecido conjuntivo, provocando o aparecimento de quelóides, pode ser devido a um aumento nos níveis de TGF- $\beta$  1.

Através da secreção de citocinas inflamatórias, quimiocinas, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios de natureza lipídica e gasosa, os miofibroblastos desempenham um importante papel na organogênese, inflamação, reparo e fibrose da maioria dos órgãos e tecidos.<sup>(11)</sup> Gabbiani<sup>(12)</sup> desenvolveu alguns estudos a fim de caracterizar o papel das citocinas e possíveis fatores de crescimento envolvidos na diferenciação de miofibroblastos. Conforme já foi salientado, a contração da ferida durante a cicatrização é mediada essencialmente por miofibroblastos. A regulação da diferenciação de miofibroblastos por parte das citocinas envolvidas no processo cicatricial, pode ser dependente, entre outros fatores, da resistência da matriz do tecido conjuntivo à deformação.<sup>(13)</sup> A observação de que o IFN- $\gamma$  diminui a expressão de alfa actina de músculo liso em células musculares lisas, sugere que um fenômeno semelhante possa acontecer em tecidos de granulação e tecidos com fibrose. Desmoulière et al.,<sup>(14)</sup> demonstraram *in vivo* que o IFN- $\gamma$  diminui a expressão de alfa actina em fibroblastos em meio de cultura. Além desses estudos, outros estudos pilotos clínicos tem sugerido que a aplicação do IFN- $\gamma$  é eficiente na redução de cicatrizes hipertróficas e lesões fibromatosas.<sup>(15)</sup>

Após o teste de muitas citocinas em um modelo experimental consistindo em aplicação tópica das mesmas em tecido subcutâneo de rato, através de uma mini bomba osmótica, foi demonstrado que TNF, IL-1 e PDGF não estimulam a formação de miofibroblasto, mesmo quando estas citocinas estão presentes na resposta tecidual granulomatosa, ao passo que TGF- $\beta$  1 e 2, e mais surpreendente ainda o GM-CSF, estimulam regularmente o aparecimento de miofibroblastos ricos em alfa actina de músculo liso.<sup>(16)</sup> TGF- $\beta$  1 e 2 parecem exercer um poderoso estímulo para a síntese de alfa actina, es-

timulando a diferenciação em fibroblastos cultivados.<sup>(14)</sup>

Considerando que a atividade pro-fibrótica do TGF- $\beta$  tem sido amplamente descrita e particularmente estimula a síntese de colágeno tipo I,<sup>(17)</sup> alguns autores concluíram que esta citocina é provavelmente muito importante no desenvolvimento da cicatrização e fibrose. Desmoulière et al.,<sup>(18)</sup> observaram que o TGF- $\beta$  pode induzir a expressão de alfa actina de músculo liso em fibroblastos dispostos em meio de cultura sem soro, isto é, na ausência de replicação celular, o que indica a síntese *de novo* desta proteína. Conforme salientado, o IFN- $\gamma$  é uma citocina multifuncional que tem sido utilizada como um agente terapêutico em potencial para o tratamento de várias desordens fibrosas, incluindo as cicatrizes anormais. Wang et al.<sup>(19)</sup> salientaram que, ao passo que TGF- $\beta$  1 estimulava a mudança fenotípica dos miofibroblastos, o IFN- $\gamma$  alterava significativamente o citoesqueleto destas células, através do declínio na expressão de alfa actina de músculo liso. Tal fato, implicava na diminuição da contratilidade dos miofibroblastos. Com base nestas observações, os autores sugeriram que o IFN- $\gamma$  pode regular negativamente a ação do TGF- $\beta$  no controle das alterações no fenótipo de miofibroblastos.

A ação do GM-CSF parece ser indireta, uma vez que, quando esta citocina é aplicada em meio de cultura contendo fibroblastos, não há estímulo para a síntese de alfa actina de músculo liso, ao passo que miofibroblastos ricos em alfa actina são observados depois da administração local de GM-CSF em tecido subcutâneo.<sup>(12)</sup> O mesmo fato pode ser observado quando o GM-CSF é aplicado quer diretamente ou através de um vetor viral no alvéolo pulmonar.<sup>(20)</sup> Neste caso, a administração de GM-CSF é seguida pela expressão de TGF- $\beta$  1 e pela expressão de colágeno e alfa actina. Estudos realizados mais recentemente também tem indicado que a IL-10 poderia desempenhar uma função essencial na estimulação de miofibroblastos no rim.<sup>(21)</sup> Todas estas evidências podem sugerir que a aplicação local de GM-CSF poderia, quer direta ou

indiretamente, através do acúmulo de macrófagos estimulados, contribuir para uma importante expressão de TGF- $\beta$  1, a qual por sua vez, induziria a expressão de alfa actina e colágeno, resultando em mudanças fibróticas ou cicatrização.

Pesquisas adicionais tem revelado que a ação do TGF- $\beta$  1 é mediada através da porção ED-A da fibronectina celular.<sup>(22)</sup> Esta conclusão está baseada na observação de que um anticorpo específico para a seqüência de ED-A inibe a ação de TGF- $\beta$  em induzir tanto a expressão de RNAm para alfa actina e colágeno, bem como a expressão destas proteínas.

Walker et al.<sup>(23)</sup> constataram que a IL-1 pode regular a expressão do receptor para o PDGF por parte dos miofibroblastos presentes em pulmão de ratos. Karamichos et al.,<sup>(24)</sup> estudando o endotélio da córnea de gatos, observaram que sob certas condições patofisiológicas, as células endoteliais podem produzir colágeno anormalmente, em virtude da ação estimulatória do TGF- $\beta$ . Eles concluíram que as células endoteliais em proliferação adquirem um fenótipo temporário de miofibroblastos.

Logo, o desenvolvimento dos miofibroblastos provavelmente depende não só do estímulo fornecido pela organização da matriz extracelular, mas também do efeito estimulatório gerado por estas citocinas descritas.

## RESPOSTAS DO ESTROMA AOS PROCESSOS NEOPLÁSICOS

Muitos carcinomas invasivos e metastáticos são caracterizados por uma consistência endurecida e retração. Na maioria das vezes, eles encontram-se bem fixos aos tecidos adjacentes. Estas alterações são comuns em virtude da reação estromal desmoplástica.

Ao que tudo indica, os miofibroblastos são particularmente numerosos dentro do estroma de carcinomas metastáticos e invasivos, e os fenômenos de retração observados são atribuídos às forças contráteis geradas pelos miofibroblastos presentes no estroma.<sup>(25)</sup> Isto sugere que a invasão através da lâmina basal é necessária para desen-

cadear esta reação dos miofibroblastos do estroma. Os miofibroblastos não estão uniformemente presentes dentro dos carcinomas desmoplásticos. Quando a sua disposição espacial em relação aos outros componentes do estroma dos carcinomas é analisada, eles são mais evidentes no estroma mesenquimal “jovem”, em áreas que correspondem a uma invasão primária do estroma, ou mais consistentemente, na periferia da lesão.<sup>(26)</sup> No centro da área esclerótica destes neoplasmas, os miofibroblastos estão pobremente desenvolvidos ou ausentes. Existem três tipos de reação miofibroblástica do estroma observadas nos carcinomas infiltrativos de ductos mamários: a precoce, na qual os miofibroblastos precedem às células carcinomatosas; a sincrônica, onde percebe-se que os miofibroblastos aparecem espacialmente entre as células do carcinoma; e a tardia, sendo possível encontrar os miofibroblastos dispostos mais centralmente em relação ao contorno periférico das células carcinomatosas. Estes três tipos de reação estromal podem ser observados em diferentes áreas dos carcinomas ductais, sendo que a mais comum é a reação sincrônica. Quando a matriz do colágeno é analisada, quantidades crescentes de colágeno tipo III estão presentes, principalmente no estroma recém formado; em contraste, o colágeno tipo I é mais evidente dentro da zona esclerótica central dos carcinomas mamários, áreas nas quais os miofibroblastos são substituídos por fibroblastos.

Hinz<sup>(7)</sup> descreveram a ocorrência de miofibroblastos também em sarcomas, nos quais eles geralmente constituem uma pequena fração da população celular. Eles são bem identificados em todos os casos de histiocitomas fibrosos malignos e lipossarcomas esclerosantes bem diferenciados. Embora eles se apresentem bastante numerosos nas áreas de desmoplasia, em nenhum dos exemplos citados, os miofibroblastos se constituem nos elementos celulares dominantes de quaisquer destes neoplasmas. Os miofibroblastos têm sido identificados com menor freqüência e em menor número em fibrossarcomas, sarcomas sinoviais, hemangiopericitoma maligno e neuroblastoma.

Foram também descritos na Doença de Hodgkin esclerosante nodular,<sup>(27)</sup> a qual apresenta uma reação estromal nodular que é altamente colagenizada. Estas áreas contêm numerosas células que exibem o fenótipo vimentina e actina ou apenas vimentina, e poucos miofibroblastos com o fenótipo vimentina, actina e desmina.

## REFERÊNCIAS

- Gabbiani G, Ryan GB, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia*, 1971; 27(5):549-50.
- Gabbiani G. Evolution and clinical implications of the myofibroblast concept. *Cardiovasc Res*, 1998; 38(3):545-8.
- Shum T, McFarlane RM. Histogenesis of Dupuytren's disease: an immunohistochemical study of 30 cases. *J Hand Surg Am*, 1988; 13(1): 61-7.
- Eyden B, Banerjee SS, Shenjere P, Fisher C. The myofibroblast and its tumours. *J Clin Pathol*, 2009; 62(3):236-49.
- Arismendi-Morillo G. Electron microscopy morphology of the mitochondrial network in human cancer. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009; 41(10):2062-8.
- Filioreanu AM, Popescu E, Cotrutz C, Cotrutz CE. Immunohistochemical and transmission electron microscopy study regarding myofibroblasts in fibroinflammatory epulis and giant cell peripheral granuloma. *Rom J Morphol Embryol*, 2009; 50(3):363-8.
- Hinz B. The myofibroblast: paradigm for a mechanically active cell. *J Biomech*, 2010; 43(1):146-55.
- Schürch W, Seemayer TA, Hinz B, Gabbiani G. Myofibroblast. In: Mills SE. (Ed.). *Histology for Pathologists*. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins Pub, 2007. p. 123-164.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins patologia básica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 928.
- Li C, Bai Y, Liu H, Zuo X, Yao H, Xu Y et al. Comparative study of microRNA profiling in keloid fibroblast and annotation of differential expressed microRNAs. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013; 45(8):692-9.
- Galie PA, Stegemann JP. Injection of mesenchymal stromal cells into a mechanically stimulated in vitro model of cardiac fibrosis has paracrine effects on resident fibroblasts. *Cytotherapy*, 2014; 16(7):906-14.
- Gabbiani G. Modulation of fibroblastic cytoskeletal features during wound healing and fibrosis. *Pathol Res Pract*, 1994; 190(9-10):851-3.
- Muthusubramaniam L, Zaitseva T, Paukshto M, Martin G, Desai T. Effect of Collagen Nanotopography on Keloid Fibroblast Proliferation and Matrix Synthesis: Implications for Dermal Wound Healing. *Tissue Eng Part A*, 2014.
- Desmoulière A, Rubbia-Brandt L, Abdiu A, Walz T, Macieira-Coelho A, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is expressed in a subpopulation of cultured and cloned fibroblasts and is modulated by gamma-interferon. *Exp Cell Res*, 1992; 201(1): 64-73.
- Tanaka K, Sano K, Nakano T, Yuba K, Kinoshita M. Suppression of alpha smooth muscle actin expression by IFN-gamma in established myofibroblast cell lines. *J Interferon Cytokine Res*, 2007; 27(10):835-9.
- Bretscher V, Andreutti D, Neuville P, Martin M, Martin F, Lefebvre O et al. GM-CSF expression by tumor cells correlates with aggressivity and with stroma reaction formation. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 2000; 32(4):525-33.
- Wei J, Ghosh AK, Sargent JL, Komura K, Wu M, Huang QQ et al. PPAR $\gamma$  downregulation by TGF $\beta$  in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis. *PLoS One*, 2010; 5(11):13778.
- Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani G, Gabbiani F. Transforming growth factor  $\beta$ -1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol*, 1993; 122(1): 103-11.

19. Wang XY, Crowston JG, White AJ, Zoellner H, Healey PR. Interferon-alpha and interferon-gamma modulate Fas-mediated apoptosis in mitomycin-C-resistant human Tenon's fibroblasts. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2013.
20. Briassouli P, Rifkin D, Clancy RM, Buyon JP. Binding of anti-SSA antibodies to apoptotic fetal cardiocytes stimulates urokinase plasminogen activator (uPA)/uPA receptor-dependent activation of TGF- $\beta$  and potentiates fibrosis. *J Immunol*, 2011; 187(10):5392-401.
21. Hawwa RL, Hokenson MA, Wang Y, Huang Z, Sharma S, Sanchez-Esteban J. IL-10 inhibits inflammatory cytokines released by fetal mouse lung fibroblasts exposed to mechanical stretch. *Pediatr Pulmonol*, 2011; 46(7):640-9.
22. Mott GA, Costales JA, Burleigh BA. A soluble factor from *Trypanosoma cruzi* inhibits transforming growth factor- $\beta$ -induced MAP kinase activation and gene expression in dermal fibroblasts. *PLoS One*, 2011; 6(9):23482.
23. Walker NM, Badri LN, Wadhwa A, Wettlaufer S, Peters-Golden M, Lama VN. Prostaglandin E2 as an inhibitory modulator of fibrogenesis in human lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012; 185(1):77-84.
24. Karamichos D, Hutcheon AE, Zieske JD. Reversal of fibrosis by TGF- $\beta$ 3 in a 3D in vitro model. *Exp Eye Res*, 2014; 124:31-6.
25. Sridhara SU, Choudaha N, Kasetty S, Joshi PS, Kallianpur S, Tijare M. Stromal myofibroblasts in nonmetastatic and metastatic oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2013; 17(2):190-4.
26. Mangia A, Malfettone A, Rossi R, Paradiso A, Ranieri G, Simone G et al. Tissue remodelling in breast cancer: human mast cell tryptase as an initiator of myofibroblast differentiation. *Histopathology*, 2011; 58(7):1096-106.
27. Nam-Cha SH, Roncador G, Sanchez-Verde L, Montes-Moreno S, Acevedo A, Domínguez-Franjo P et al. PD-1, a follicular T-cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2008; 32(8):1252-7.