

Artur Wróbel-Roztropiński  
Bogna Zielińska-Kaźmierska  
Weronika Lucas-Grzelczyk  
Janusz Szemraj  
Magdalena  
Józefowicz-Korczyńska ✉

Oddział Kliniczny Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej i Onkologicznej, I Katedra Otolaryngologii UM w Łodzi

✉ I Katedra Otolaryngologii UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź; tel./faks: (42) 678 57 85, e-mail: magdalena.jozefowicz-korczyńska@umed.lodz.pl

Artykuł otrzymano 6 marca 2016 r.  
Artykuł zaakceptowano 27 kwietnia 2016 r.

**Słowa kluczowe:** metaloproteinazy, inhibitory tkankowe

**Podziękowania:** Praca wykonana w ramach grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, nr 502-03/2-036-02/502-24-308.

## STRESZCZENIE

Do najczęstszych nowotworów występujących w obrębie głowy i szyi należy rak gardła i jamy ustnej, który charakteryzuje się wysoką dynamiką rozwoju oraz złośliwością kliniczną. Wiele badań wskazuje na znaczącą rolę w procesie nowotworzenia metaloproteinazy zewnątrzkomórkowej (MMP) – MMP-2, MMP-8, MMP-9 oraz ich tkankowych inhibitorów (TIMP, ang. *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*). MMP stanowią grupę enzymów proteolitycznych odpowiadających za degradację składników macierzy zewnątrzkomórkowej, co ułatwia wzrost guza, migrację komórek oraz inwazję nowotworu. Wyniki badań wskazują na wyraźną tendencję do wzrostu ekspresji genów badanych metaloproteinaz i ich inhibitorów w raku jamy ustnej i gardła w stosunku do tkanek zdrowych. Wykazano, że wzmożona ekspresja genu MMP-2 w tkance wymienionych nowotworów koreluje ze stopniem zaawansowania klinicznego, stopniem zróżnicowania histopatologicznego, występowaniem przerzutów, ze wznową procesu nowotworzenia oraz czasem przeżycia. Wykazano, że poziom ekspresji genu kodującego MMP-2 może służyć jako marker inwazyjności guza i dalszego rokowania u chorych z rakiem jamy ustnej i gardła. Natomiast brak jest dotychczas bezpośredniej korelacji ekspresji genu MMP-9 z cechami kliniczno-patologicznymi raka jamy ustnej i gardła oraz czasem przeżycia pacjentów. Także ewentualne korelacje z ekspresją genów kodujących TIMP nie są w dalszym ciągu zbadane.

## WPROWADZENIE

Według danych statystycznych opracowanych na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów, nowotwory złośliwe jamy ustnej i gardła stanowią około 4% zachorowań u mężczyzn i 1% zachorowań u kobiet [1]. Jest to jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących w obrębie głowy, a ryzyko zapadnięcia na tę chorobę wzrasta wprost proporcjonalnie do wieku. U mężczyzn szczyt zachorowań przypada na siódmą dekadę życia, natomiast u kobiet tendencja wzrostowa zauważalna jest przed ukończeniem 70 lat, po czym utrzymuje się na wyrównanym poziomie [1].

Zachorowalność na raka jamy ustnej i gardła mierzona współczynnikiem standaryzowanym wzrastała w szczególności w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, a następnie zaczęła spadać. Natomiast, zachorowalność kobiet utrzymywała trend rosnący przez ostatnie trzy dekady. Pięcioletni wskaźnik przeżyć u pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory jamy ustnej i gardła wynosi ok. 48% u mężczyzn i 49% u kobiet. Zgodnie ze statystykami w 2010 roku umieralność mężczyzn wynosiła 1700. Jest to wynik ponad trzykrotnie wyższy od liczby zgonów kobiet [1]. Jednak za najważniejsze przyczyny uważa się palenie tytoniu, promieniowanie ultrafioletowe, spożywanie alkoholu, niektóre substancje chemiczne, złą higienę jamy ustnej, drobnoustroje, a także zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego HPV 16 lub 18 (ang. *Human Papilloma Virus*) [2-5]. W badaniach epidemiologicznych potwierdzono znaczne zwiększenie ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego w obrębie jamy ustnej, gardła i krtani wraz z potwierdzeniem obecności DNA HPV. Wpływ tego czynnika rozpatrywano niezależnie od palenia tytoniu i picia alkoholu. W ciągu ostatnich dwóch dekad udowodniono, że czynnikiem potencjalnego ryzyka w grupie „młodych dorosłych” jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego HPV najczęściej typu 16 i 18 [6-8]. Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej w obrębie jamy ustnej zwiększa się również u pacjentów leczonych immunosupresją oraz u pacjentów HIV-pozytywnych. U pacjentów z nowotworami gardła środkowego zakażonych HPV obserwowano lepszy przebieg kliniczny choroby [9].

Listę czynników powodujących zachorowania na raka jamy ustnej i gardła otwiera tytoń, a właściwie dym tytoniowy, stanowiący mieszanekę co najmniej 50 związków, w tym: wielocykliczne węglowodory nienasycone (benzopiren), nitrozaminy, aldehydy i aminy aromatyczne [4,5]. Należy podkreślić fakt, że jednoczesne palenie tytoniu oraz spożywanie alkoholu pięciokrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej i gardła. Dostrzeżono również, że

zbyt częsta i długotrwała ekspozycja na światło słoneczne predestynuje do raka wargi, co więcej potwierdzono pewną zależność, rak wargi pojawia się zwłaszcza na bardziej odsłoniętej wardze dolnej niż górnej. Ponadto zachorowania najczęściej dotyczą osób przebywających na wolnej przestrzeni, niż pracujących w zamkniętych pomieszczeniach. Warto zwrócić również uwagę na fakt, że w rejonach o dużym nasłonecznieniu rak wargi występuje w większej liczbie u osób z jaśniejszą karnacją, jest to analogiczna korelacja do raka skóry i czerniaka. Ostatnim, lecz niezmiernie ważnym, czynnikiem może być indywidualna podatność na raka związana z konkretnym genotypem, skutkującym zwiększoną ekspozycją na karcynogen.

Podstawowym zadaniem macierzy pozakomórkowej (ECM, ang. *extracellular matrix*) tkanki łącznej jest utrzymanie struktury tkanki, nadając jej odpowiednie własności fizyczne. Głównym budulcem ECM są białka kolagenowe oraz niekolagenowe glikoproteiny [10]. Między cząsteczkami powinna zatem zachodzić równowaga, warunkująca prawidłowy rozwój, przebudowę i naprawę zniszczonej tkanki. Zaburzenia tej równowagi skutkują degradacją substancji wewnątrzkomórkowej oraz błony podstawnej. Wśród wielu czynników odpowiedzialnych za skład ECM są metaloproteiny (MMP, ang. *matrix metalloproteinases*). Stanowią one grupę enzymów proteolitycznych, których działalność jest ściśle uzależniona od związków cynku i wapnia, jednakże w przeciwieństwie do pozostałych proteaz są aktywne zarówno w obojętnym, jak i zasadowym pH [10]. Metaloproteiny odgrywają pierwszorzędą rolę w fizjologicznych oraz patologicznych procesach przebudowy składników macierzy zewnątrzkomórkowej takich jak: składniki błon podstawnych, laminina, elastyna, kolagen typu IV, fibronektyna, entakyna, proteoglikany oraz liczne białka [11,12]. Enzymy te wykryto w 1962 roku, a następnie opisano, rozpoczynając od metaloproteiny, kolagenezy 1 (MMP-1). Aktualny stan badań pozwala na stwierdzenie, że do tej pory udało się wykryć 28 metaloprotein, z czego 23 zlokalizowano u człowieka [10,11].

Analiza metaloprotein pozwoliła na wyodrębnienie czterech grup enzymów, są to: serralizyny, astacyny, repolizyny oraz metaloproteiny [10]. Ludzkie metaloproteiny podzielono na pięć podgrup, uwzględniając budowę ich domen, a także typy trawionych przez nie substratów: matrylizyny, kolagenazy, żelatynazy, stromielizyny, metaloproteiny błonowe (MMP, MT-MMP membrane type) oraz metaloproteiny gdzie indziej niesklasyfikowane [8,15-17]. Wszystkie pozostałe metaloproteiny, które nie zostały przyporządkowane do żadnej z wyżej wymienionych podgrup zaliczono do dodatkowo stworzonej grupy szóstej, należą do niej m.in. metaloelastaza, MMP-19, enmelizyna, MMP-23, MMP-28. Metaloproteiny posiadają wiele cech wspólnych, dotyczących zarówno pełnionej funkcji jak i budowy. Krystalografia rentgenowska oraz jądrowy rezonans magnetyczny pozwalają ustalić trzecio- i czwartorzędową strukturę licznych metaloprotein [15]. Metaloproteiny należą do enzymów wielodomenowych złożonych z domeny katalitycznej, odpowiedzialnej za aktywność proteolityczną enzymu i prodomeny, zawierającej propeptyd utrzymujący enzym w postaci nieaktywnej. Metaloproteiny o najprostszej strukturze (MMP-7, MMP-28)

zbudowane są tylko z wymienionych wcześniej elementów, pozostałe zawierają dodatkowo domenę, zakończoną grupą karboksylową zbliżoną w budowie do hemopeksyny, której zadaniem jest wiązanie białek macierzy zewnątrzkomórkowej oraz udział w mechanizmie aktywacji i hamowania aktywności metaloproteiny.

Każda z podgrup metaloprotein oprócz omówionej powyżej budowy ogólnej posiada także elementy charakterystyczne tylko dla niej. Metaloproteiny błonowe wyposażone są dodatkowo w domenę, której zadaniem jest utrzymanie ich w błonie komórkowej. Żelatynazy natomiast charakteryzują się obecnością w domenie katalitycznej motywu złożonego z trzech modułów typu II fibronektyny, kolagenu i żelatyny, zaś w strukturze metaloprotein typu błonowego oraz stromielizyny obecna jest ich rozpoznawana przez furyny sekwencja, która umożliwia ich aktywację niezależną od innych enzymów z tej kategorii. Grupy metaloprotein są syntetyzowane zarówno w komórkach typu stacjonarnego, tj. w makrofagach, fibroblastach, keratynocytach, komórkach dendrytycznych Langerhansa, miocytach, komórkach śródbłonna, komórkach mikrogleju oraz neuronach, jak i w komórkach w nacieku zapalnym, tj. w leukocytach, monocytach i limfocytach.

Poziom aktywacji systemu metaloprotein w tkance podlega regulacji na dwóch poziomach - transkrypcji genu oraz na poziomie potranskrypcyjnym. Zbyt wysoka aktywność metaloprotein powoduje nadmierną proteolizę białek macierzy zewnątrzkomórkowej, zaś niska hamuje trawienie białek ECM, czego skutkiem jest proces włóknienia. Do zmiany transkrypcji genów MMPs dochodzi dzięki licznym cytokinom oraz czynnikom wzrostu. Zupełnie inaczej odbywa się potranskrypcyjna regulacja aktywności MMP, która polega kolejno na stabilizacji mRNA, modyfikacji potranslacyjnej, regulacji sekrecji enzymu, aktywacji proteolitycznej proenzymu, hamowaniu aktywnego enzymu i wreszcie degradacji MMP.

Reasumując, zmiana aktywności układu metaloprotein następuje dzięki aktywatorom oraz inhibitorom (cytokiny, hormonów, czynników wzrostu), które biorą czynny udział w procesie ekspresji genów, stabilizacji mRNA, aktywacji pro-MMP, a także poprzez udział specyficznych i niespecyficznych inhibitorów zaktywowanych metaloprotein (TIMP, ang. *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*). Do aktywacji MMP prowadzi również niskie pH oraz podwyższona temperatura. Nad odpowiednią regulacją syntezy metaloprotein czuwają także specyficzne tkankowe inhibitory (TIMP-1 do TIMP-4), odpowiedzialne za hamowanie aktywności MMP należących do wszystkich podgrup oraz niespecyficzne osoczowe inhibitory MMP (alfa2-makroglobulina, alfa1-anty proteaza i inne proteazy).

## **ROLA METALOPROTEIN ORAZ ICH TKANKOWYCH INHIBITORÓW U CHORYCH NA RAKA JAMY USTNEJ I GARDŁA**

Przeprowadzone w ciągu ostatniego dwudziestolecia badania nad procesami nowotworowymi wykazały, że degradacja miękkich i twardych tkanek w obrębie jamy ustnej nie zależy jedynie od zmian chorobowych wywołanych bakte-

riami, cytokin prozapalnych, prostaglandyn, reaktywnych pochodnych tlenu czy enzymów lizosomalnych, ale w dużej mierze od metaloproteinaz [18-20], które biorą udział w destrukcji przyzębia, rozwoju próchnicy, stanów zapalnych mięśni, tkanek okołowierzchołkowych, a także progresji nowotworów lub liszaja płaskiego [15]. Nowotwory jamy ustnej najczęściej lokalizują się na języku, w jamie ustnej, trójkącie zatrzonowcowym, błonie śluzowej policzków, dziąsłach, podniebieniu, łukach podniebienio-gardłowych oraz podniebienio-językowych, a także w okolicach migdałków. Najgorzej rokują chorzy, u których ognisko pierwotne zlokalizowane jest w obrębie języka i dna jamy ustnej. W ponad 50% przypadków chorych stwierdza się przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych I, II, III regionu szyi: do węzłów twarzowych i przyuszniczych w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie błony śluzowej policzków oraz wargi górnej. Wyniki licznych badań wskazują, że dominującym typem histologicznym nowotworów jamy ustnej jest rak płaskonabłonkowy (lat. *carcinoma planoepitheliale*), wywodzący się z nabłonka pokrywającego błonę śluzową jamy ustnej, który stanowi 90-95% [5,15,21].

Podstawowym etapem rozwoju raków nabłonkowych jest destrukcja błony podstawnej oraz naciekanie komórek nowotworowych na położoną niżej tkankę łączną, co może powodować występowanie odległych przerzutów [4,15,22]. Zjawisko to przyspiesza uwalnianie mediatorów zapalenia, w tym enzymów proteolitycznych. W przebiegu nowotworów: nerek, piersi, prostaty, płuc czy jelita grubego dostrzeżono zależności pomiędzy poziomem metaloproteinaz i ich inhibitorów a cechami guzów, w szczególności ze względu na zróżnicowanie histopatologiczne, zaawansowanie kliniczne, występowanie przerzutów, wznowy oraz czasem przeżycia. Wydaje się zatem bardzo prawdopodobne, że takie zależności można zauważyć również w przypadku raka jamy ustnej i gardła.

Degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej uwarunkowana jest wieloma czynnikami, wśród których na szczególną uwagę zasługują metaloproteinazy. Zauważono, że w znacznie większych ilościach metaloproteinazy występują w tkankach nowotworowych niż w zdrowych. Co więcej, dowiedziono, że ekspresja ich genów jest wyższa w guzach złośliwych, w porównaniu z nowotworami niezłośliwymi.

Badania nad rolą, jaką odgrywają metaloproteinazy w procesie progresji nowotworów jamy ustnej i gardła zawoalowały licznymi publikacjami, w których autorzy często odwoływali się do funkcji, które spełniają następujące metaloproteinazy: MMP-2, MMP-3, MMP-8 i MMP-9.

W kancerogenezie można wyróżnić trzy podstawowe etapy. Pierwszym z nich jest inicjacja, kiedy to pojawia się pojedyncza mutacja DNA. Za zainicjonowane uważa się komórki, w których zaszła i przetrwała mutacja w obrębie genów krytycznych. Kolejny etap procesu powstania nowotworu nazywamy promocją, prowadzi ona do proliferacji zmutowanych komórek, czego wynikiem jest rozwój guza [3,21,24]. Jednakże dla badań nad rolą metaloproteinaz oraz ich tkankowych inhibitorów u chorych na raka jamy ustnej i gardła najbardziej istotny jest ostatni etap kancerogenezy, bowiem to w nim uczestniczą metaloproteinazy, pokonują

błonę podstawną i elementy macierzy zewnątrzkomórkowej.

Podczas kilkuletnich obserwacji dowiedziono, że MMP-3 posiada zdolność aktywacji kolagenazy 2 (MMP-8) i żelatynazy B (MMP-9), których głównym zadaniem jest trawienie kolagenu typu I i żelatyny [2,18,19,23,24]. Metaloproteinazy te rozkładają włókna kolagenowe, błonę podstawną oraz dokonują inaktywacji  $\alpha 1$ -antytrypsyny, a także  $\alpha 2$ -makroglobuliny. Zauważono również, że stężenie wyżej wymienionych metaloproteinaz w płynie dziąsłowym GCF (ang. *gingival crevicular fluid*) rośnie wraz z zaostrzeniem chorób przyzębia, natomiast maleje po leczeniu [15,20,25]. Jak już wcześniej wspomniano metaloproteinazy pobudzają do wzrostu, migracji i inwazji komórek, umożliwiają tworzenie odległych przerzutów i rozwój nowych naczyń krwionośnych. Co więcej, metaloproteinazy odpowiedzialne są za hamowne reakcji immunologicznej organizmu przeciw komórkom nowotworowym. Dzieje się tak na skutek niszczenia receptorów dla interleukiny 2 na limfocytach T. Potwierdzono także nagły wzrost poziomu aktywności MMP we wszystkich rodzajach nowotworów występujących u człowieka. Komórki nowotworowe syntezują metaloproteinazy np. MMP-2, MMP-9, MMP-14, MMP-8.

MMP-8 uwalniana jest przez komórki śródbłonna raka płaskonabłonkowego, który stanowi 95% przypadków raka jamy ustnej. Charakteryzuje się on agresywnym wzrostem oraz częstymi przerzutami do węzłów chłonnych i szyi. Spośród wielu metaloproteinaz najważniejszą rolę odgrywają: MMP-2, MMP-9, MMP-7 i MMP-14. Zarówno MMP-2, jak i MMP-9 wywołują degradację kolagenu typu IV, głównego składnika budulcowego błony podstawnej [2,8,11,16,26]. Kolagen typu I, II, III, fibronektyna, laminina, proteoglikany macierzy zewnątrzkomórkowej trawione są przez MMP-14. Natomiast zadanie MMP-7 jest destrukcja elastyny, lamininy i kolagenu typu IV [27,28]. Szczególnie ważną funkcję, bo ochronną, przypisuje się kolagenazie-2 (MMP-8) w przypadku raka języka. Jak zauważono wraz ze wzrostem zawartości tej metaloproteinazy zwiększają się szanse przeżycia wśród pacjentów, a przede wszystkim kobiet. Uważa się, że ma to nierozdzielny związek z poziomem estrogenów, jednakże jest to hipotetyczne założenie.

Dla liszaja płaskiego (lat. *lichen planus*) charakterystyczny jest przewlekły stan zapalny, zależny od limfocytów T. Aktywność metaloproteinaz MMP-2, MMP-3 oraz MMP-9 prowadzi do trawienia błony podstawnej, co umożliwia migrację limfocytów [10]. Dostrzeżono, że syntetyzują one więcej MMP-9 w stanach zapalnych niż w warunkach prawidłowych [10].

Manowska i wsp. [28] dokonali oceny syntezy MMP-1 i MMP-2 oraz inhibitora TIMP-3 w nowotworach zębopochodnych części twarzowej czaszki na podstawie materiału pooperacyjnego, uzyskanego od 32 pacjentów leczonych w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej i Onkologicznej UM w Łodzi w latach 1982-2002. Pacjentów podzielono na dwie grupy. W skład pierwszej wchodziła chorzy z rozpoznaniem szkliviaka (lat. *ameloblastoma*). Stwierdzono, że nowotwór ten umiejscowiony był u wszystkich pacjentów w zuchwie. Szczególnie silną synte-

zę MMP – zaobserwowano w komórkach guza, znacznie słabszą w podścielisku. Natomiast drugą grupę stanowili pacjenci z rozpoznaniem innych nowotworów zębopochodnych niż szkliwiak, tj.: zębiak, kostniwiak (ang. *cementoblastoma*), włókniakozębniak szkliwiakowy, śluzak zębopochodny, włókniak kostniejący, nabłonkowy zębopochodny guz wapniejący. Jednakże preparaty z nowotworami zębopochodnymi nie wykazały dużej reakcji na kolagenazę fibroblastową, w przeciwieństwie do MMP-2, która charakteryzuje się silną ekspresją genu w komórkach na obrzeżu gniazd nowotworu. W obu grupach chorych zauważono znaczną ekspresję genu endogennego inhibitora TIMP-3 w komórkach nabłonka guza, zaś w podścielisku w pobliżu gniazd nowotworu nie stwierdzono ekspresji genu TIMP-3.

W dostępnym piśmiennictwie nader często odwoływano się do ekspresji genu metaloproteiny MMP-2. Werner i wsp. [12] dowiedli, że wzmożona synteza MMP-2 w przypadku raka płaskonabłonkowego jest świadectwem jego większej agresywności i wiąże się z gorszym rokowaniem. Podobne wnioski zaprezentowała Kusakawa i wsp. [5], którzy w swoich badaniach analizowali grupy pacjentów z rakami jamy ustnej i przerzutami do węzłów chłonnych. W 75% przypadkach odnotowali silną ekspresję genu MMP-2. Co ważne, zespół Kumamoto i wsp. [4] badał ekspresję genu MMP-2 w szkliwiakach i w przeciwieństwie do badań Manowskiej i wsp. [28] stwierdzili wyraźną reakcję immunohistochemiczną w podścielisku większości szkliwiaków.

## PODSUMOWANIE

Wyniki przeprowadzonych badań w ciągu ostatnich kilku lat dowodzą, że wszystkie metaloproteiny (MMP) oraz ich tkankowe inhibitory (TIMP) są obecne w zdrowej tkance jamy ustnej i gardła. Jak zauważono, komórki nowotworowe wykazują znaczną ekspresję genów MMP w stosunku do komórek zdrowych. W obserwacjach nad progresją raka jamy ustnej i gardła w publikacjach najczęściej uwagi poświęcono metaloproteinom MMP-2, MMP-8, MMP-9. Wzmożona ekspresja genu MMP-2 związana jest ze stopniem zróżnicowania histopatologicznego, stopniem zaawansowania klinicznego, występowaniem wznowy, przerzutów oraz z czasem przeżycia. Zauważono także, że zwiększoną ekspresję genu MMP-2 można uznać jako potencjalny marker inwazyjności guza wśród pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła. Niestety, brak jednoznacznych ocen ekspresji genów metaloprotein MMP-8 i MMP-9 nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków, chociaż niektórzy badacze wykazują zależności pomiędzy cechami kliniczno-patologicznymi, a czasem przeżycia chorych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Krajowy Rejestr Nowotworów (2010) <http://onkologia.org.pl>
2. Józefowicz-Korczyńska M, Mazerant M, Morshed K, Olejniczak I, Bojanowska-Poźniak K (2014) Wstępna ocena zależności pomiędzy zakażeniem HPV a wybranymi cechami nowotworu u chorych na raka krtani. *Otarynolaryngologia – przegląd kliniczny* 13: 155-162
3. Kotulska-Wolwender K, Larysz-Brysz M, Fus Z, Korczyńska I, Górka D, Lewin-Kowalik J (2002) Metaloproteiny macierzy pozakomórkowej – perspektywy ich wykorzystania w medycynie. *Wiad Lek* 55: 463-471
4. Kumamoto H, Yamauchi K, Yoshida M, Ooya K (2003) Immunohistochemical detection of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue

- inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 32: 114-120
5. Kusakawa J, Sasaguri Y, Shima I, Kameyama T, Morimatsu M (1993) Expression of matrix metalloproteinase-2 related to lymph node metastasis of oral squamous cell carcinomas. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol* 99: 18-23
6. Feller L, Wood NH, Khammissa R, Lemmer J (2010) Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Face Med* 6: 15
7. Klozar J, Tachezy R, Rotnáglóvá E, Koslabová E, Saláková M, Hamsíková E (2010) Human papillomavirus in head and neck tumors: epidemiological, molecular and clinical aspects. *Wien Med Wochenschr* 160: 305-309
8. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, Ahrlund-Richter S, Marklund L, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Lindholm J, Sparén P, Ye W, Dahlstrand H, Munck-Wikland E, Dalianis T (2009) Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2: 362-366
9. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E (2000) Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer* 89: 300-304
10. Konopka Ł, Brzezińska-Błaszczak E (2008) Rola metaloproteinaz w chorobach jamy ustnej – nowe możliwości terapii. *Dent Med Probl* 45: 229-235
11. Podlodowska J, Szumiło J, Podlodowski W, Starosławska E, Burdan F (2012) Epidemiologia i czynniki ryzyka raka jamy ustnej. *Pol Merk Lek (Pol Med J)* XXXII/188: 135-137
12. Werner J, Rathcke I, Mandic R (2002) The role of matrix metalloproteinases in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Experiment Metast* 19: 275-282
13. Groblewska M, Tycińska A, Mroczo B, Musiał W, Szmitkowski M (2011) Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej w chorobach układu krążenia. *Pol Merkur Lek* 30: 235-240
14. Gross J, Lapiere CM (1962) Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 48: 1014-1022
15. Kowalik S, Halczy-Kowalik L [red] (2001) Rak jamy ustnej. Wydawnictwo Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin
16. Kwiatkowski P, Godlewski J, Śliwińska-Jewsiewicka A, Kmiec Z (2008) Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w procesie inwazji nowotworu. *Pol Ann Med* 15: 43-50
17. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM (2000) Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 18: 1135-1149
18. Bachmeier BE, Iancu CM, Jochum M, Nerlich AG (2005) Matrix metalloproteinases in cancer: comparison of known and novel aspects of their inhibition as a therapeutic approach. *Expert Rev Anticancer Ther* 5: 149-163
19. Baker EA, Bergin FG, Leaper DJ (2000) Matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors and colorectal cancer staging. *Br J Surg* 87: 1215-1221
20. Gacko M (1997) Metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (MMPs). *Postepy Hig Med Dosw* 51: 577-589
21. Chen K-M (2013) Mechanisms of oral carcinogenesis induced by dibenzo[a,h]pyrene: An environmental pollutant and a tobacco smoke constituent. *Int J Cancer* 133: 1300-1309
22. Lipka D, Boratyrński J (2008) Metaloproteiny MMP. Struktura i funkcja. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 62: 328-336
23. Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, Yoshioka T, Nishimoto H, Itohara S (1998) Reduced angiogenesis and tumour progression in a gelatinase-A deficient mice. *Cancer Res* 58: 1048-1051
24. Itoh T, Matsuda H, Tanioka M, Kuwabara K, Itohara S, Suzuki R (2002) The role of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in antibody-induced arthritis. *J Immunol* 169: 2643-2647

25. Fini ME, Parks WC, Rinehart WB, Girard MT, Matsubara M, Cook JR, West-Mays JA, Sadow PM, Burgeson RE, Jeffrey JJ, Raizman MB, Krueger RR, Zieske JD (1996) Role of matrix metalloproteinases in failure to re-epithelialize after corneal injury. *Am J Pathol* 149: 1287-1302
26. Shields SE, Ogilvie DJ, McKinnell RG, Tarin D (2005) Degradation of basement membrane collagens by metalloproteinases released by human, murine and amphibian tumours. *J Pathol* 143: 193-197
27. Łapka A, Drąg J, Goździalska A, Jaśkiewicz J (2008) Metalloproteinazy macierzy pozakomórkowej w glejakach. *Postepy Psychiatr Neurol* 17: 207-211
28. Manowska B, Arkuszewski P, Kobos J, Grodecka J (2009) Ocena ekspresji metaloproteinaz 1 i 2 (MMP-1 i MMP-2) oraz inhibitora metaloproteinaz (TIMP-3) w torbielach i nowotworach zębopochodnych części twarzowej czaszki. *Współ Onkol* 4: 108-113

## The matrix metalloproteinase in oral and oropharyngeal cancer – literature review

Artur Wróbel-Roztropiński, Bogna Zielińska-Kaźmierska, Weronika Lucas-Grzelczyk, Janusz Szemraj, Magdalena Józefowicz-Korczyńska ✉

Department of Otolaryngology, Department of Cranio-Maxillo-Facial Surgery and Oncology, Medical University of Lodz, 22 Kopcińskiego St., 90-153 Lodz, Poland

✉e-mail: magdalena.jozefowicz-korczyńska@umed.lodz.pl

**Key words:** matrix metalloproteinases, tissue inhibitors

### ABSTRACT

The most common head and neck cancers are neoplasms that occur in the oral cavity and the throat. They are characterized by the high growth rate and clinical malignancy. The research on a significant role in the tumorigenesis of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-8, MMP-9 and their tissue inhibitors is becoming more and more popular nowadays. MMPs are a group of proteolytic enzymes responsible for the stroma extracellular matrix (ECM) degradation, which enables the tumor growth, cell migration, and tumor invasion. The numerous studies reveal a significant growing trend in the level of the studied metalloproteinases expression and their inhibitors in the oral cavity and throat cancers in relation to healthy tissues. Moreover, it was proved that an increased gene MMP-2 expression in the tumor tissue correlates with the clinical staging, the histopathological grading, presence of metastases, cancer relapse, and the patient's survival time. In available articles there is evidence of increased gene MMP-2 expression as a potential marker of the tumor invasiveness and the worse prognosis in patients with the oral cavity and throat cancers. The relationships of the gene MMP-9 expression with the clinical and pathological features as well as with the survival time are inconclusive. A similar relationship is found in case of TIMPs, however this issue has not been commonly raised in the scientific literature.