

Udział metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w rozwoju i progresji chorób nowotworowych

STRESZCZENIE

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Powstanie i rozwój guza regulowane jest przez szereg czynników. Jednym z najważniejszych są metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs). Są to zależne od cynku proteazy, których główną rolą jest przekształcanie macierzy zewnątrzkomórkowej. Zaangażowane są w rozwój nowotworu w sposób bezpośredni, zmieniając macierz zewnątrzkomórkową, co pozwala na rozrost guza, jak również migrację uwolnionych z niego komórek. Ułatwiają naciekanie tkanek oraz inwazję naczyń krwionośnych i limfatycznych. MMPs mogą także wpływać w sposób pośredni, poprzez modyfikację środowiska guza i wydzielanie czynników promujących lub hamujących określone procesy. Aktywacja i funkcjonowanie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej regulowane są przez szereg czynników, wydzielanych nie tylko przez komórki nowotworowe, ale także przez elementy zrębu guza czy macierzy zewnątrzkomórkowej. Poznanie mechanizmów działania MMPs oraz szlaków je regulujących jest kluczowe w zrozumieniu procesów związanych z kancerogenezą i przerzutowaniem, jak również może przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych.

WPROWADZENIE

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs, ang. *matrix metalloproteinases*) zaliczane są do enzymów proteolitycznych z grupy endopeptydaz. Do poprawnego funkcjonowania wymagają obecności jonu cynku. Główną rolą MMPs jest przekształcanie macierzy zewnątrzkomórkowej oraz uczestniczenie w utrzymaniu jej prawidłowego składu [1,2]. Metaloproteinazy macierzy wykazują optimum aktywności w środowisku o pH obojętnym lub lekko kwaśnym, niezbędna jest również obecność jonów wapnia. Enzymy te syntetyzowane są w formie preproenzymu i wydzielane w takiej formie [3]. W centrum aktywnym zawierają najczęściej jonu cynku i zdolne są przede wszystkim do degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak elementy błon podstawnych, kolagen typu IV, laminina, fibronektyna czy proteoglikany. Odgrywają one istotną rolę w procesie migracji komórek prawidłowych, a także nowotworowych w procesie przerzutowania [1,2,4]. Pierwsze doniesienia dotyczące tych enzymów pochodzą z roku 1962, kiedy to Charles Lapiere i Jerome Gross opisał kolagenazę-1 odkrytą w ogniu kijanki [3].

PODGRUPY MMPs

Dotychczas opisano 28 metaloproteinaz, przypisując im odpowiednie numery klasyfikacyjne, w tym 22 u człowieka. Wyodrębniono pięć podgrup metaloproteinaz występujących u ludzi, opierając podział głównie o budowę domen oraz swoistość substratową. Należą do nich matrylizyny, kolagenazy, stromielizyny, żelatynazy, metaloproteinazy błonowe oraz metaloproteinazy niesklasyfikowane. Geny kodujące metaloproteinazy u człowieka znajdują się na chromosomach 11 i 16 [3,5].

Podgrupę matrylizyn, najmniejszą grupę metaloproteinaz u człowieka, stanowią MMP-1 oraz MMP-7. Często nazywane są też endometaloproteinazami. Poza degradacją składników macierzy zewnątrzkomórkowej uczestniczą one także na przykład w procesie apoptozy, a ich substratami są cząsteczki ligand Fas czy E-kadheryna. Kolejną podgrupą metaloproteinaz są kolagenazy; tworzą ją MMP-1, -8 i -13. Substratami enzymów tej grupy są kolageny typu I, II, III, V oraz IX. Zawierają one w swojej budowie domenę hemopeksyny oraz łącznik spajający ją z domeną katalityczną. MMP-3 oraz MMP-10 stanowią grupę stromielizyn. Posiadają one identyczną swoistość substratową, jednak MMP-3 charakteryzuje się większą aktywnością proteolityczną. Oprócz degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej uczestniczą one również w aktywacji zymogenów pozostałych metaloproteinaz. Żelatynazy stanowią kolejną podgrupę metalopro-

Michał Chojnacki^{1,✉}

Adrian Zając²

Mateusz Pięt³

¹Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

²Zakład Anatomii Porównawczej i Antropologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Lublin

³Zakład Wirusologii i Immunologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Lublin

✉Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-950 Lublin; tel.: (81) 448 66 30, e-mail: michal.chojnacki@umlub.pl

Artykuł otrzymano 30 października 2017 r.
Artykuł zaakceptowano 30 października 2017 r.

Słowa kluczowe: metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, nowotworzenie, kancerogeneza, przerzut nowotworowy

Wykaz skrótów: ADAMs (ang. *a disintegrin and metalloproteinases domain*) – adamalizyny; ECM (ang. *extracellular matrix*) – macierz zewnątrzkomórkowa; EGF (ang. *epidermal growth factor*) – naskórkowy czynnik wzrostu; EMT (ang. *epithelial-mesenchymal transition*) – przejście epithelialno-mezenchymalne; FGF (ang. *fibroblast growth factor*) – czynnik wzrostu fibroblastów; GFs (ang. *growth factors*) – czynniki wzrostu; HGF (ang. *hepatocyte growth factor*) – czynnik wzrostu hepatocytów; IGF (ang. *insulin-like growth factor*) – insulinopodobny czynnik wzrostu; KGF (ang. *keratinocyte growth factor*) – czynnik wzrostu keratynocytów; MMPs ((ang. *matrix metalloproteinases*) – metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej; MT-MMP (ang. *membrane-type matrix metalloproteinase*) – metaloproteinaza macierzy typu błonowego; TIMPs (ang. *tissue inhibitor of metalloproteinases*) – tkankowe inhibitory metaloproteinaz; PDGF (ang. *platelet-derived growth factor*) – płytkopochodny czynnik wzrostu; TGF- β (ang. *transforming growth factor β*) – transformujący czynnik wzrostu β ; TNF (ang. *tumor necrosis factor*) – czynnik nekrozy nowotworu; VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego

teinaz. Enzymy tej grupy (MMP-2 i MMP-9) charakteryzują się dużą swoistością substratową w stosunku do kolagenu i żelatyny. MMP-2 hydrolizuje również wiązania peptydowe pomiędzy aminokwasami kolagenu typu I, II i III.

Do błonowych metaloproteinaz należy sześć enzymów, które zostały podzielone na dwie grupy: MMP-17 i -25, związane z glikofosfatydyloinozytolem, oraz MMP-14,-15,-16 i -24.

Substratami wszystkich metaloproteinaz są komponenty macierzy zewnątrzkomórkowej, a ponadto uczestniczą one w aktywacji pozostałych metaloproteinaz [1,3,4].

BUDOWA MMPs

Cząsteczki metaloproteinaz posiadają budowę domenową. Zbudowane są z domeny katalitycznej oraz N-terminalnej prodomeny. Dodatkowo często występują również takie elementy jak C-terminalna domena hemopeksyny oraz elastyczny łącznik spajający ją z domeną katalityczną. Domena katalityczna odpowiadająca za aktywność proteolityczną enzymu zbudowana jest z trzech α -helis oraz pięciu β -harmonijek połączonych za pomocą pętli. W domenie tej znajduje się centrum aktywne zawierające jeden katalityczny i jeden strukturalny jon cynku oraz najczęściej trzy jony wapniowe. W miejscu katalitycznym jon cynku koordynowany jest poprzez trzy reszty histydyny, natomiast jego czwartym ligandem jest cząsteczka wody. Prodomena zawiera propeptyd, który odpowiada za utrzymanie enzymu w stanie nieaktywnym. Domena hemopeksyny zawdzięcza swoją nazwę analogii do struktury hemopeksyny (białka transportującego hem). Jest ona konieczna do prawidłowego rozpoznawania substratów enzymu oraz wiązania z inhibitorem. Białkowy łącznik zbudowany z 15-65 reszt aminokwasowych, odpowiedzialny jest za utrzymanie stabilnej struktury enzymu, odgrywa również istotną rolę przy degradacji niektórych substratów metaloproteinaz [1-3,5,6].

AKTYWACJA MMPs

Aktywacja metaloproteinaz jest procesem długotrwałym i wieloetapowym. Początkowo enzymy wydzielane są w formie nieaktywnej (proenzymu). W celu aktywacji usuwana jest prodomena, przez co centrum aktywne ulega odsłonięciu. W procesie tym powstaje skrócona aktywna forma enzymu. Na aktywację metaloproteinaz mogą wpływać niektóre enzymy proteolityczne takie jak plazmina czy trombina. Dodatkowo aktywowane wcześniej metaloproteinazy również mogą aktywować kolejne proenzymy [6]. Czynniki takie jak niskie pH, wysoka temperatura otoczenia czy obecność tlenu azotu również wpływają na indukcję metaloproteinaz. Część metaloproteinaz zawierających swoistą sekwencję w okolicy C-końca prodomeny aktywowana jest w aparacie Golgiego. Ten rodzaj aktywacji obecny jest u wszystkich przedstawicieli błonowych MMPs, a także u MMP-21, należącej do grupy niesklasyfikowanych metaloproteinaz [4,6]. Hamowanie aktywności metaloproteinaz następuje dzięki swoistym inhibitorom tkankowym (TIMPs, ang. *tissue inhibitors of metalloproteinases*) oraz nieswoistym inhibitorom osoczymym.

W warunkach fizjologicznych synteza MMPs w większości tkanek pozostaje na niskim poziomie i jest indukowana dopiero w czasie modyfikacji macierzy zewnątrzkomórkowej. Regulacja aktywności metaloproteinaz odbywa się na trzech poziomach: transkrypcji genów dla MMPs, aktywacji proenzymów na skutek działania cytokin i czynników wzrostu oraz TIMPs. Aktywność i swoistość metaloproteinaz może być regulowana poprzez proteolizę. Cięcie proteolityczne nie musi dezaktywować MMPs, może jednak prowadzić do utraty aktywności względem niektórych substratów przy zachowaniu tej aktywności w stosunku do innych. Zmiany ekspresji lub aktywności poszczególnych MMPs przyczyniają się do zachwiania równowagi pomiędzy procesami degradacji a syntezą składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Konsekwencją zmiany aktywności MMPs jest rozwój procesów patologicznych w organizmie, w szczególności nowotworu [1,6,7].

UDZIAŁ W PROCESACH FIZJOLOGICZNYCH I KANCEROGENEZIE

Główną rolą MMPs jest degradacja składników macierzy zewnątrzkomórkowej takich jak laminina, kolagen, fibronektyna czy proteoglikany. Ułatwia to migrację komórek oraz regulację aktywności niektórych czynników wzrostu. MMPs mogą także wpływać na zahamowanie lub zmianę działania aktywnych cząsteczek sygnałowych w macierzy zewnątrzkomórkowej, na przykład MMP-2 degraduje SDF-1 (zrębowy czynnik wzrostu, ang. *stromal-derived factor*), inaktywując go. Metaloproteinazy w prawidłowych warunkach odpowiedzialne są za regulację procesów rozwojowych, kontrolują procesy angiogenezy i gojenia się ran oraz uczestniczą w tworzeniu receptorów immunologicznych.

Metaloproteinazy macierzy uczestniczą również w wielu procesach patologicznych. W przypadku nowotworów metaloproteinazy odgrywają kluczową rolę w procesie przerzutowania, ze względu na umożliwienie komórkom migracji poprzez zniszczenie bariery jaką stanowi macierz zewnątrzkomórkowa. Uważa się również, że MMPs mają istotne znaczenie na różnych etapach kancerogenezy i są związane zarówno z guzem pierwotnym jak i wtórnym [1,6,8,9].

Badania z ostatniej dekady pokazują znaczącą zależność pomiędzy zwiększeniem syntezy metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej a inwazyjnością komórek nowotworowych w określonych rodzajach nowotworów. Badania immunohistochemiczne, przeprowadzone na szczególnie złośliwych odmianach nowotworów mózgu, glejakach, potwierdziły, że wraz ze zwiększeniem stopnia zjadliwości tych nowotworów, zwiększeniu ulegała również aktywność MMPs w porównaniu do prawidłowej tkanki. Potwierdzenie tej tezy odnosi się również do licznych badań na raku krtani, które także wykazały silną zależność pomiędzy występowaniem aktywnych form wielu metaloproteinaz a intensywnością wzrostu i inwazyjności guzów [3,10].

CHARAKTERYSTYKA WYBRANYCH MMPs BIORĄCYCH UDZIAŁ W PROCESIE NOWOTWORZENIA

Każdy rodzaj nowotworu różni się od siebie czynnikami etiologicznymi, m.in. biologicznymi, które odpowiadają za procesy kancerogenezy, w tym także aktywnością różnych MMPs. Jednakże liczne badania opisują kilka powtarzających się rodzajów tych enzymów, które często towarzyszą różnym chorobom nowotworowym.

MMP-2

Jest to metaloproteinaza zaliczana do grupy żelatynaz (występuje również pod nazwą żelatynaza A) o masie cząsteczkowej 72 kDa. Posiada ona w swojej domenie motyw składający się z trzech modułów fibrynoektyny II typu. Jej najważniejsza funkcja polega na hydrolizie wiązań peptydowych m.in. kolagenu IV typu, będącego głównym składnikiem błon podstawnych oraz błony naczyń krwionośnych. W zdrowym organizmie wspomaga to wędrówkę leukocytów do źródła stanu zapalnego oraz migrację komórek w czasie morfogenezy. Natomiast podczas wystąpienia choroby nowotworowej może wspomagać m.in. wzmożoną proliferację komórek guza oraz jego unaczynienie (proces neoangiogenezy), a także migrację komórek nowotworowych, a co za tym idzie wpływać na przerzutowanie nowotworu.

W organizmie MMP-2 występuje w formie nieaktywnego zymogenu, pro-MMP-2, który jest aktywowany poprzez białko transbłonowe (MT-MMPs) na powierzchni komórki. Na szczególne wyróżnienie zasługuje tutaj proces aktywacji MMP-2 poprzez białko MT1-MMP. Proces ten jest złożony z kilku etapów i jest regulowany poprzez m.in. TIMP-2. Pierwszy etap tego mechanizmu polega na dimeryzacji białka MT1-MMP, a do tak powstałego kompleksu, swoim N-końcem, przyłącza się inhibitor TIMP-2. Następnie do wolnego C-końca inhibitora przyłączana jest nieaktywna forma pro-MMP-2. Tak powstały kompleks po reorganizacji swojej konformacji, ustawia prodomenę, do której przyłączona jest pro-MMP-2 w taki sposób, aby mogła być wystawiona na działanie kompleksu powstałego na skutek połączenia dimeru MT1-MMP oraz pro-MMP-2. Wskutek proteolitycznego działania kompleksu MT1-MMP-pro-MMP-2 na kompleks MT1-MMP-TIMP-2-pro-MMP-2 dochodzi do aktywacji żelatynazy A (MMP-2). Tak aktywowana metaloproteinaza-2 posiada aktywność hydrolityczną i może brać udział w powstawaniu nowotworu.

Badania dowodzą, że aktywna forma MMP-2 sprzęgnięta z onkogenem *HMGA1*, przyczynia się do transformacji i proliferacji komórek nowotworowych w wielkokomórkowym raku płuca. Żelatynaza A może także brać udział w przerzutowaniu komórek raka jajnika poprzez udział w podziałach witronektyny oraz fibronektyny. Badania przeprowadzone nad kostniakomięsakiem, złośliwym nowotworem kości, którego rozwój jest ściśle związany z degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej, dowodzą korelacji pomiędzy aktywnością metaloproteinaz, w tym MMP-2, a wzrostem inwazyjności oraz przerzutowania tego rodzaju nowotworu. Jest to związane z funkcją MMP-2, która degradując kolagen i fibronektynę, przyczynia się do zwiększenia

potencjału inwazyjnego komórek kostniakomięsaka [5,9,11-15].

MMP-9

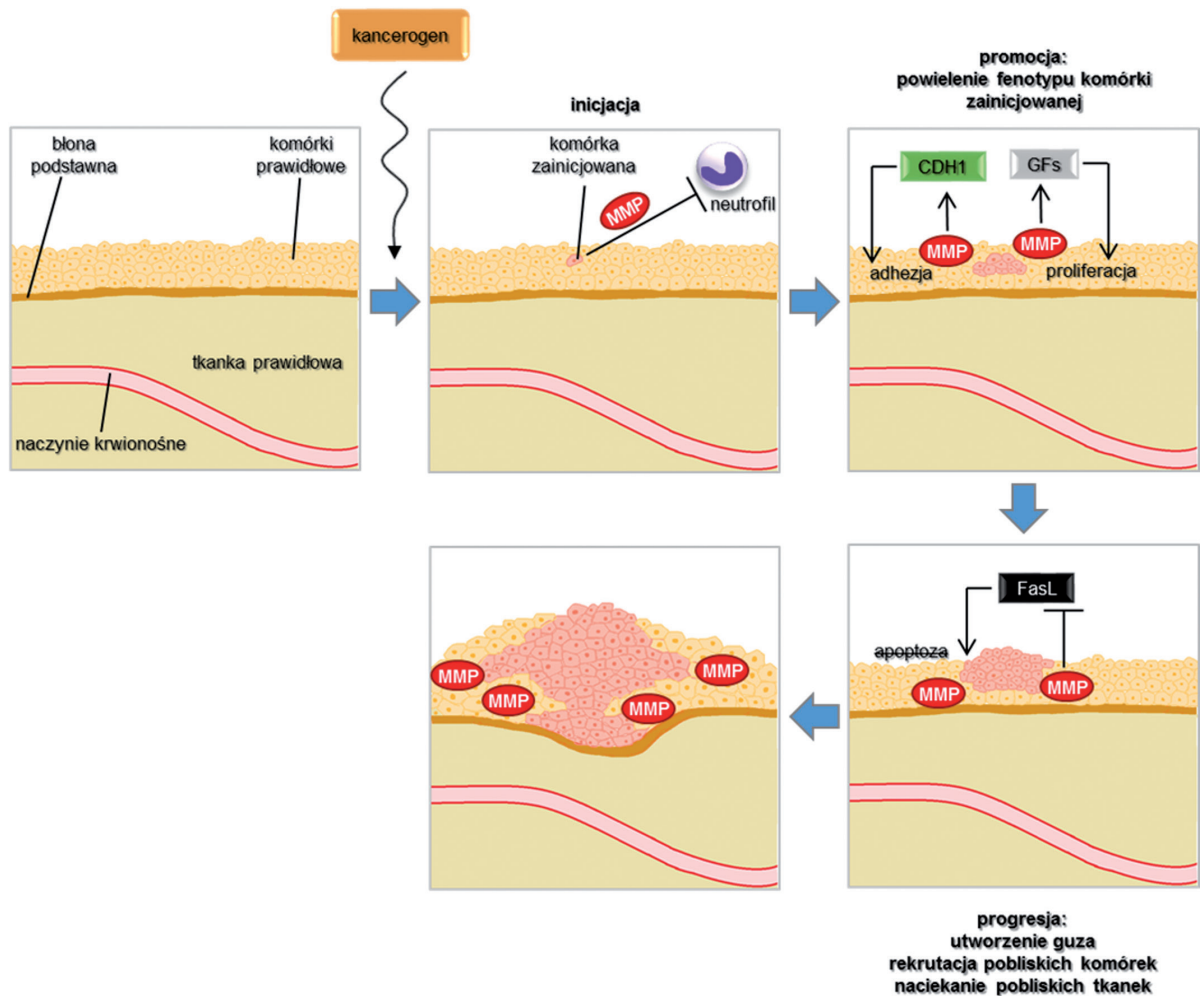
Podobnie jak MMP-2, MMP-9 jest to metaloproteinaza zaliczana do żelatynaz (inna jej nazwa to żelatynaza B) o masie cząsteczkowej 92 kDa. Substratami tego enzymu są nie tylko, jak w przypadku żelatynazy A, kolagen IV typu, ale także lamininy, białka fibrylarne, wchodzące w skład błon podstawnych, które pełnią funkcję regulacyjną oraz strukturalną podczas procesu mitozy w komórce. W zdrowym organizmie reguluje ona m.in. systemy odpowiadające za prawidłowy rozwój kości czy proces gojenia się ran. System aktywacji tego enzymu jest podobny do pozostałych z tej samej klasy, natomiast niezwykłość MMP-9 polega na jej zdolności do regulowania aktywności czynników wzrostu oraz chemokin. Badania na modelu myszy z inaktywowanym enzymem MMP-9 wykazały, że żelatynaza B bierze udział w fizjologicznej regulacji stanu zapalnego. Ponieważ bardzo często choroby nowotworowe są określane mianem „chorób stanu zapalnego”, MMP-9 ma swój szczególny udział w rozwoju tego rodzaju schorzeń poprzez m.in. udział w hamowaniu napływu neutrofilów do ognisk zapalnych. W innych badaniach wykazano również, że MMP-9 może, podobnie jak interleukina 10 (IL-10) czy czynnik nekrozy nowotworu (TNF- α), prowadzić do zahamowania rozwoju naczyń krwionośnych oraz procesu neoangiogenezy w nowotworze, dlatego zahamowanie ekspresji genu kodującego MMP-9 może prowadzić do rozwoju choroby nowotworowej.

Z drugiej strony nadmierna aktywność metaloproteinazy-9, poza zintensyfikowaniem stanu zapalnego, może prowadzić do degradacji struktury błon podstawnych naczyń krwionośnych, co dodatkowo może zwiększać potencjał migracyjny komórek nowotworowych [5,11-13,16,17].

MMP-1

Enzym ten, po raz pierwszy opisany u kijanek, zaliczany jest do kolagenaz. Jego masa cząsteczkowa waha się między 22 a 27 kDa, w zależności od izoformy, w której występuje. Jej inna nazwa to kolagenaza śródmiąższowa. MMP-1 jest zdolna degradować strukturę niektórych typów kolagenu (I, II, III, V, VII, VIII i X), a także fibronektyny. Jej substratem może być także IL-1 β . Może również oddziaływać z MMP-3 oraz z wcześniej opisanymi MMP-2 i MMP-9. Ponadto, w porównaniu do pozostałych MMPs, posiada unikalną zdolność do degradacji potrójnej helisy kolagenu oraz pozostałych składników ECM. Kolagenaza śródmiąższowa w zdrowym organizmie bierze udział w regulacji wielu procesów fizjologicznych, tj. rozwój embrionalny czy remodeling tkankowy. Z drugiej strony, może przyczyniać się do rozwoju niektórych chorób, np. do powstawania artretyzmu czy przerzutowania w chorobie nowotworowej.

Metaloproteinaza-1 wykazuje inną niż w przypadku żelatynaz (np. MMP-2 czy MMP-9) aranżację domeny katalitycznej, w której nie obserwuje się typowego miejsca



Rycina 1. Udział MMPs w procesie kancerogenezy. W fazie inicjacji wytwarzane przez komórki nowotworowe metaloproteiny mogą hamować aktywność przeciwnowotworową przyciąganych w ich miejsce neutrofilów, jak również hamować chemokiny powodujące takcję neutrofilów. Mogą także indukować wydzielanie przez neutrofile MMP-9. Podczas etapu promocji, metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej, oprócz tworzenia miejsca w tkance dla proliferujących komórek nowotworowych, mogą indukować wydzielanie czynników wzrostowych (GFs), w szczególności EGF i IGF, promujących proliferację. Ponadto, wzmagają wytwarzanie E-kadheryny (CDH1), która zwiększa adhezję komórek. MMPs mogą także hamować anty-apoptotyczną aktywność FasL, co ma szczególne znaczenie w fazie progresji. Wraz ze wzrostem guza, metaloproteiny przekształcają macierz zewnątrzkomórkową, aby utworzyć miejsce dla rozrastającego się guza. Uczestniczą także w przełamaniu ciągłości błony podstawnej. MMP - metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej; GFs - czynniki wzrostowe; CDH1 - E-kadheryna; FasL - ligand Fas.

fibronektyny II typu. Niektóre MMP, w tym także MMP-1, są zdolne do trawienia białek wiążących insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, ang. *insulin-like growth factor*), przez co regulują one zdolności biologiczne czynnika wzrostu. Powoduje to bezpośredni wzrost ponad 1/3 guzów litych, ponieważ czynnik wzrostu, który może wspomagać proliferację nowotworu, jest przez MMP-1 amplifikowany. Wykazano również, iż MMP-1 może być regulowana nie tylko jak pozostałe MMPs poprzez tkankowe inhibitory metaloproteinaz. Badania nad rakiem jelita grubego dowodzą, że ekspresja genów niektórych metaloproteinaz, w tym MMP-1, może być hamowana poprzez działanie retinoidów [18-22].

MMP-3

Jest to białko enzymatyczne o masie 54 kDa, zaliczane do stromielizyn, występujące również pod nazwą stromielizyna-1. Jej funkcje to m.in. degradacja składników ECM, w szczególności różnych typów kolagenu (II, IV, IX, X, XI), proteoglikanów, fibronektyny, elastyny, a

także aktywacja niektórych zymogenów (pro-MMP). Ponadto odpowiada ona także za aktywację np. kolagenazy śródmiąższowej (MMP-1), która bez obecności MMP-3 nie może przejść do formy aktywnej. Stromielizyna-1 jest regulowana przez szereg różnych czynników, m.in. różnego rodzaju chemokiny, ale również na poziomie genetycznym. Ekspresję genu kodującego MMP-3 może bowiem hamować czynnik represyjny ZBP-89, który wiąże się do nici DNA w konsekwencji obniżając ekspresję jej genu. Aktywność oraz funkcje MMP-3 powodują, że ma ona kluczowe znaczenie w przebudowie tkanki łącznej. Uważa się, że enzym ten uczestniczy także w procesach gojenia ran, regulacji rozwoju miażdżycy tętnic oraz może mieć udział w inicjacji choroby nowotworowej. Również ze względu na swoją obligatoryjną rolę aktywatora MMP-1, która przyczynia się do rozwoju wielu nowotworów, uważana jest za jeden z czynników powodujących wzrost guzów. Ponadto badania potwierdziły działanie regulacyjne MMP-3 na procesy angiogenezy oraz waskulogenezy guza [13,21,22].

UDZIAŁ MMPs W POSZCZEGÓLNYCH ETAPACH KANCEROGENEZY

Choroba nowotworowa, bez względu na swój rodzaj oraz pochodzenie, jest chorobą wieloetapową. Może być wywoływana przez różnego rodzaju czynniki etiologiczne, zarówno zewnętrzne (np. czynniki fizyczne, jak promieniowanie jonizujące lub czynniki chemiczne, jak benzopiren) jak i wewnętrzne, biologiczne (np. aktywacja onkogenów lub hamowanie genów supresorowych). Jednakże w każdym z wyżej wymienionych przypadków można wyróżnić cztery główne etapy powstawania nowotworu: inicjację, progresję, promocję oraz przerzutowanie (Rys. 1). Każdy z tych etapów jest regulowany poprzez szereg czynników molekularnych w organizmie, w tym też poprzez aktywność metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej [23-25].

MMPs W ETAPIE INICJACJI

Inicjacja nowotworu opiera się m.in. na wystąpieniu uszkodzenia nici DNA spowodowanego różnymi czynnikami, skutkującego zaburzeniami cyklu życiowego komórki. W normalnych warunkach takie uszkodzenie jest szybko naprawiane przez systemy naprawcze lub komórka, w której do niego doszło, jest eliminowana na drodze apoptozy. Jednakże w szczególnych warunkach, np. przy zwiększonej ekspresji protoonkogenów lub zahamowaniu systemu naprawczego lub genu supresorowego błąd ten nie ulega naprawie i może nastąpić rozwój nowotworu. Udział w tym procesie mogą mieć niektóre metaloproteinazy. Komórki nowotworowe wydzielają duże ilości różnego rodzaju cytokin i chemokin, które mogą „przyciągać” neutrofile. Wspomina wcześniej MMP-9 natomiast, hamując napływ neutrofilii do miejsca stanu zapalnego poprzez inaktywację chemokin powodujących przyciąganie neutrofilii i/lub wywoływanie apoptozy tych immunokompetentnych komórek, może promować jego ognisko, a co za tym idzie wspomagać rozwój powstałych komórek nowotworowych. Ponadto żelatynaza B może być także aktywatorem interleukiny 8 (IL-8), która powoduje degranulację neutrofilii, jednocześnie uwalniając MMPs-9, które zostały zamknięte w ziarnistościach (Rys. 1B). Powstaje wówczas tzw. sprzężenie zwrotne dodatnie. Ponadto niektóre MMPs takie jak np. MT1-MMP czy opisana MMP-2, mogą również promować powstawanie choroby nowotworowej poprzez swoje proteolityczne działanie na składniki błon podstawnych ECM, wchodzących w skład barier fizjologicznych organizmu [8,12,22,26-28].

MMPs W ETAPIE PROMOCJI

Etap promocji związany jest z aktywacją tzw. genów nowotworowych, czyli onkogenów. Powstają one w procesie inicjacji z protoonkogenów. W warunkach fizjologicznych odpowiadają one za regulację cyklu komórkowego, a ściślej za procesy związane z podziałami komórek. W chorobie nowotworowej natomiast następuje nadekspresja kodowanych przez onkogeny białek. Dochodzi wówczas do niekontrolowanej proliferacji komórek, które nabyły potencjał nowotworowy, a także zachodzą dalsze mutacje, prowadzące do powstania nowotworu. W przypadku promocji udział może brać wiele różnego rodzaju MMPs. Metaloproteinazy -1, -2, -3, -7, -9, -11 czy

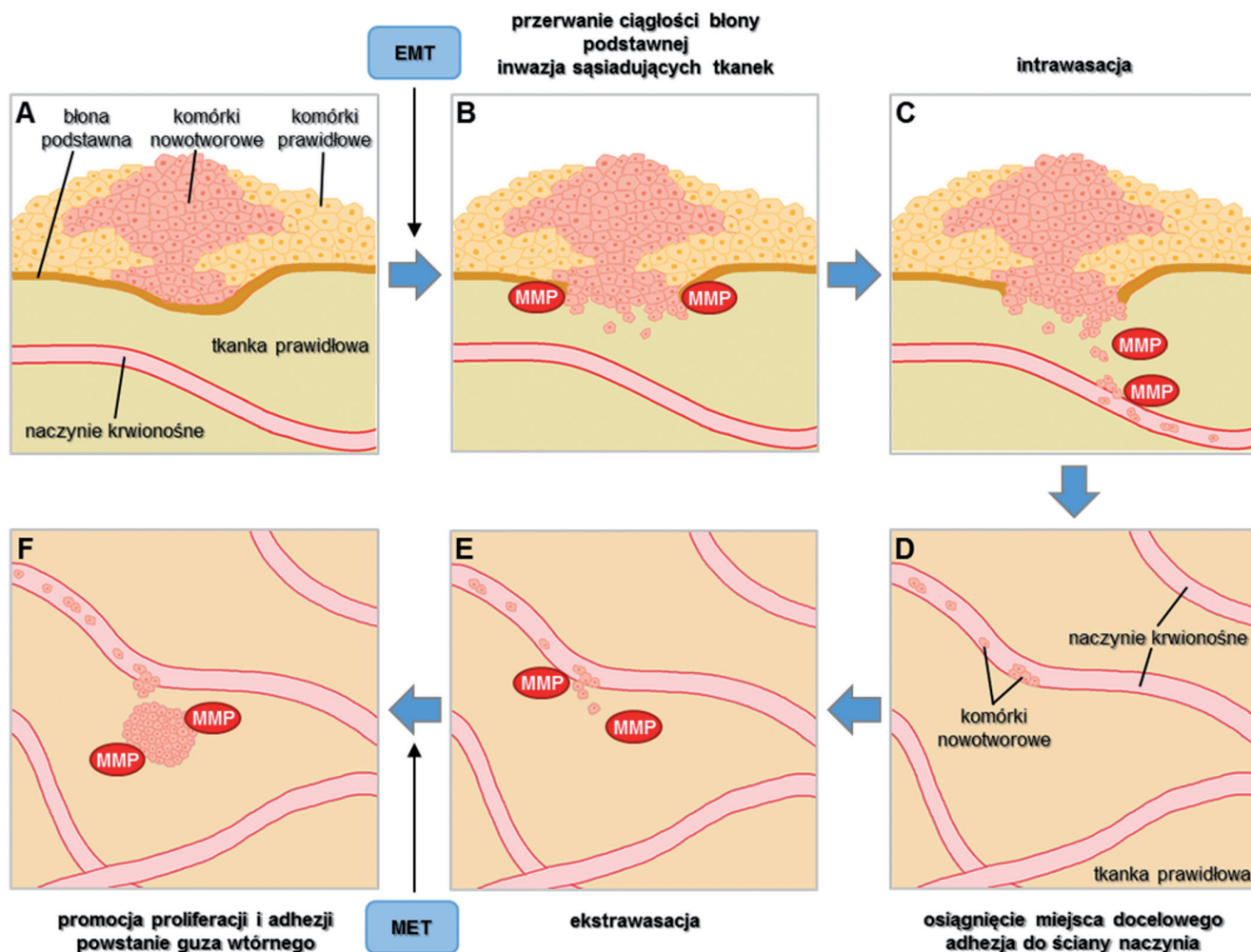
-19 powodują w bezpośredni lub pośredni sposób uwolnienie dużej ilości białek wiążących IGF, czynnik wzrostu, który komórki nowotworowe wykorzystują jako jeden z czynników promujących proliferację. Z kolei enzymy takie jak MMP-3, ADAM17 czy ADAM10 są zaangażowane w tworzenie ligandów dla receptora epidermalnego czynnika wzrostu naskórka (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*), również wykorzystywanego przez komórki nowotworowe do proliferacji. Ponadto ADAM10 powoduje również wydzielanie E-kadheryn, które pośredniczą w adhezji komórek oraz ich wzajemnym rozpoznawaniu (Rys. 1C). Wzmożona produkcja różnego rodzaju cytokin i chemokin jest wykorzystywana przez komórki nowotworowe do wzrostu i rozwoju [22,29,30].

MMPs W ETAPIE PROGRESJI

Progresja to kolejny etap rozwoju nowotworu, w którym komórki nowotworowe „bronią się” przed eliminacją ze strony organizmu np. na drodze apoptozy. Przykładem metaloproteinaz, które uczestniczą w tych procesach unikania zaprogramowanej śmierci są np. MMP-7 oraz ADAM10. Powodują one uwalnianie anty-apoptotycznych białek blokujących FasL, należących do rodziny czynnika nekrozy guza, wywołujących apoptozę komórek nowotworowych. Poza tym ADAM10 bierze udział w rozsiewaniu się nowotworów związanych z kompleksami głównych białek zgodności tkankowej. Dlatego w etapie progresji często dochodzi do wielu molekularnych zmian, w wyniku których komórki nowotworowe nabierają zdolności naciekania sąsiednich tkanek oraz potencjału migracyjnego, co z kolei prowadzi do przerzutowania (Rys. 1D, 1E) [22,31].

MMPs W PROCESIE PRZERZUTOWANIA

Przerzutowanie to skomplikowany, wieloetapowy proces, w który zaangażowany jest szereg czynników. Podczas pierwszej fazy, inicjacji, w wyniku zmian w mikrośrodowisku dochodzi do powstania niszy sprzyjającej mutacjom. Niektóre z tych mutacji prowadzą do nabycia przez komórki nowotworowe zdolności do ruchu [32]. Proces ten nosi nazwę przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT, ang. *epithelial-mesenchymal transition*) i polega na nabyciu przez nieruchliwe epitelialne komórki cech ruchliwych komórek mezenchymalnych. Takie komórki charakteryzuje zmniejszona adhezja i potencjał proliferacyjny oraz zdolność do migracji, a tym samym do tworzenia przerzutów [32-34]. Jednym ze zjawisk zachodzących podczas EMT jest katalizowane przez MMPs cięcie proteolityczne E-kadheryny (CDH1), co prowadzi do zmniejszonej adhezji między komórkami [35]. Jednocześnie dochodzi do zwiększenia ekspresji genu N-kadheryny (CDH2), cząsteczki charakterystycznej dla komórek mezenchymalnych [36]. Tak zmienione komórki opuszczają guz pierwotny oraz przełamują błonę podstawną, naciekając pobliskie tkanki. Możliwe jest to dzięki aktywności MMPs, które „torują” im drogę [29,37,38]. Następnie komórki nowotworowe docierają do naczynia krwionośnego. W wyniku aktywności MMP wnikają przez ścianę naczynia do jego światła. Proces ten nazywa się intrawasacją [29,38]. W krwioobiegu komórki są narażone na niesprzyjające warunki, takie jak aktywność układu immunologicznego czy narażenie na anokis, czyli śmierć wywołaną brakiem adhezji między komórkami i komórkami a macierzą zewnątrzkomórkową [32,36].



Rycina 2. Proces przerzutu nowotworowego. Guz nowotworowy modyfikuje mikrośrodowisko, w wyniku czego dochodzi do jego zakwaszenia. Warunki takie sprzyjają mutacjom. Dochodzi do EMT, wskutek czego komórki nowotworowe nabywają fenotyp migracyjny. Dzięki aktywności MMPs dochodzi do przełamania błony podstawnej i naciekania pobliskich tkanek. Komórki zdolne do migracji opuszczają guz pierwotny i migrują w głąb tkanki. Po dotarciu do naczynia krwionośnego dochodzi do intrawasacji, która możliwa jest dzięki aktywności MMPs. Po osiągnięciu miejsca docelowego komórki nowotworowe wytwarzają MMPs, dochodzi do ekstrawasacji i inwazji tkanki prawidłowej. Formuje się guz wtórny. MMP – metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej; EMT – przejście epitelialno-mezenchymalne; MET – przejście mezenchymalno-epitelialne.

Komórki, które osiągną miejsce docelowe, penetrują, dzięki sekrecji MMPs, ścianę naczynia krwionośnego i opuszczają je (ekstrawasacja). Naciekają one tkankę i zagnieżdżają się w niszy wtórnej. Ponadto, MMPs indukują wytwarzanie czynników uczestniczących w powstawaniu niszy metastatycznej [29,32,38,39]. Komórki przechodzą następnie proces odwrotny do EMT, przejście mezenchymalno-epitelialne (MET, ang. *mesenchymal-epithelial transition*). Tracą one zdolność do ruchu, promowana zaś zostaje adhezja i proliferacja [38-40]. Komórki mogą także osiągać nisze wtórne poprzez mikro-naczynia krwionośne infiltrujące guz, a powstałe w wyniku angiogenezy, jak również, po zajęciu węzłów chłonnych, poprzez naczynia limfatyczne [39].

Metaloproteazy macierzy odgrywają kluczową rolę na każdym etapie przerzutowania. Umożliwiają naciekanie pobliskich tkanek przez guz, przełamanie błony podstawnej, penetrację naczyń krwionośnych i limfatycznych, a także ich opuszczenie. Umożliwiają także lokalną inwazję komórek nowotworowych w niszy wtórnej i tym samym powstanie guza wtórnego (Rys. 2). Metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej mogą być wydzielane zarówno przez komór-

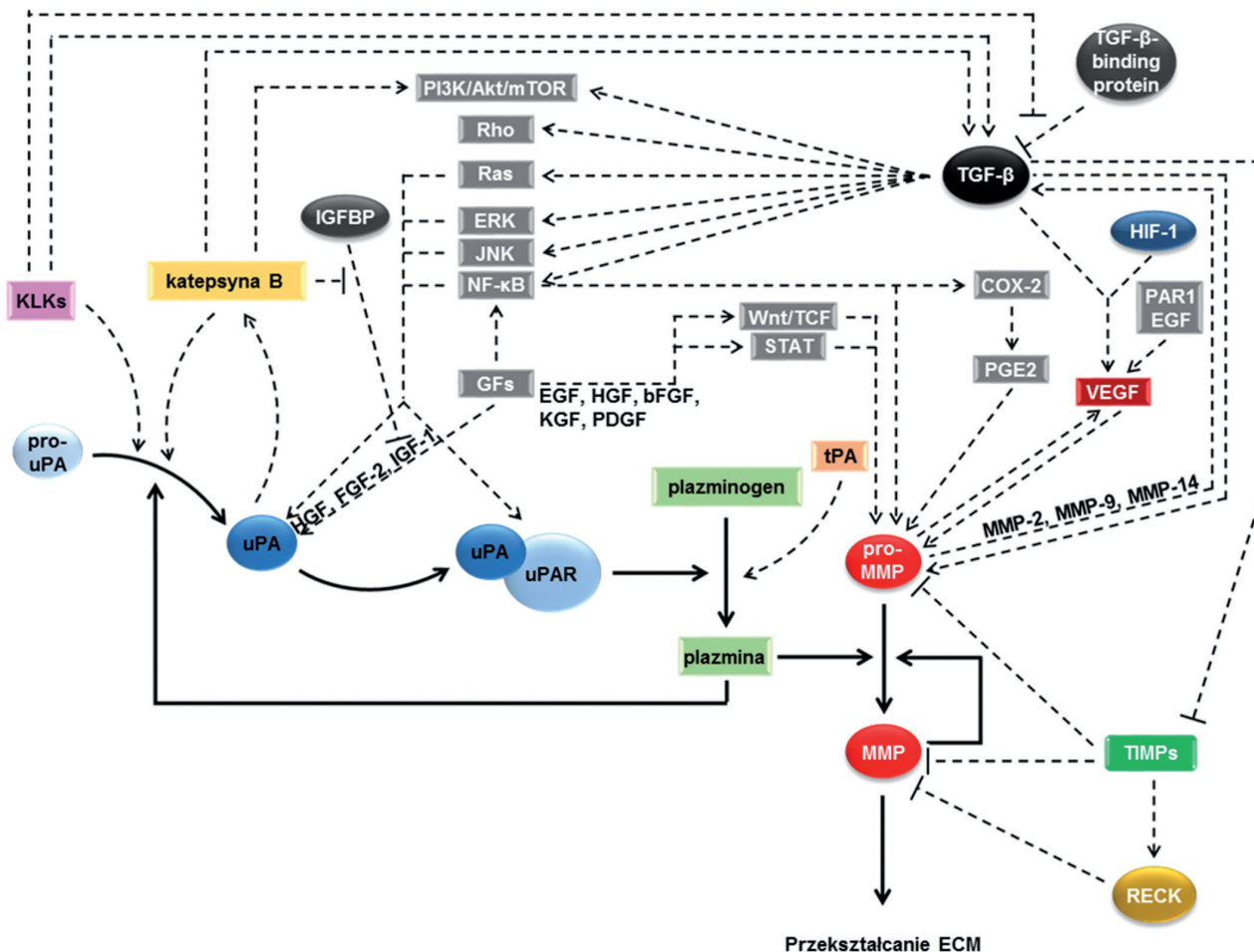
ki nowotworowe, jak i komórki stanowiące zrąb, takie jak makrofagi czy neutrofile [24,29,41].

REGULACJA SZLAKU AKTYWACJI MMPs A KANCEROGENEZA

W aktywacji MMPs udział bierze szereg czynników, zarówno biochemicznych, jak i molekularnych, które powodują przekształcenie wydzielonego przez komórki zymogenu, pro-MMP, do aktywnego enzymu, MMP. Wśród najważniejszych aktywatorów metaloproteaz macierzy wyróżnić można proteazy serynowe i cysteinowe, urokinazowy aktywator plazminogenu (uPA, ang. *urokinase plasminogen activator*) i jego receptor (uPAR), tkankowe inhibitory metaloproteaz (TIMPs), czy czynniki wzrostowe (GFs) (Rys. 3).

PROTEAZY

Proteazy odgrywają ważną rolę w procesie kancerogenezy. Dzięki proteolitycznemu cięciu aktywowanych jest wiele czynników, w tym MMPs, same będące proteazami. Szczególną rolę w aktywacji metaloproteaz macierzy odgrywają



Rycina 3. Schemat regulacji wydzielania i aktywacji MMPs w nowotworze. KLKs – rodzina proteaz związanych z kalikreina; uPA – urokinazowy aktywator plazminogenu; uPAR – receptor uPA; PI3K/ Akt/ mTOR – szlak PI3K/ Akt/ mTOR; Rho – białko Rho; Ras – szlak Ras; ERK – kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym; JNK – c-Jun N-terminalna kinaza; NF-κB – czynnik jądrowy κB; GFs – czynniki wzrostowe; EGF – naskórkowy czynnik wzrostu; HGF – czynnik wzrostu hepatocytów; FGF-2 – czynnik wzrostu fibroblastów-2; bFGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów; KGF – czynnik wzrostu keratynocytów; PDGF – płytkopochodny czynnik wzrostu; IGF – insulinopodobny czynnik wzrostu; Wnt/ TCF – szlak Wnt/ białko TCF; STAT – szlak STAT; tPA – tkankowy aktywator plazminogenu; COX-2 – cyklooksygenaza-2; PGE2 – prostaglandyna E2; HIF-1 – czynnik indukowany hipoksją; TGF-β – transformujący czynnik wzrostu β; TGF-β-binding protein – białko wiążące TGF-β; PAR1 – receptor aktywowany przez proteazy-1; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; TIMPs – tkankowe inhibitory metaloproteinaz; RECK – białko bogate w cysteinę indukujące powrót do postaci pierwotnej.

katepsyna B (proteaza cysteinowa) i rodzina peptydaz związanych z kalikreina, KLK (proteazy serynowe). Katepsyna B wydzielana jest w postaci zymogenu może być aktywowana jako prokatepsyna B przez szereg różnych proteaz (katepsyny D, G), czynników (tPA, ang. *tissue plasmin activator*, tkankowy aktywator plazminogenu oraz uPA), a także ulegać autoaktywacji. Może ona być wydzielana zarówno przez komórki nowotworowe, jak i komórki zrębu. Katepsyna B może aktywować TGF-β (ang. *transforming growth factor β*, transformujący czynnik wzrostu β) oraz szlak PI3K/Akt. Indukcja metaloproteinaz przez katepsynę B zachodzi na drodze pośredniej poprzez aktywację uPA i plazminy oraz inhibicję TIMPs [42,43]. Rodzina peptydaz związanych z kalikreina to grupa proteaz serynowych odpowiedzialnych za proteolityczne cięcie różnych czynników w celu ich aktywacji. Wydzielane są w formie zymogenu i aktywowane przez inne KLKs. Aktywność tych proteaz związana jest z wieloma procesami fizjologicznymi w organizmie oraz z procesami patologicznymi, w szczególności z chorobą nowotworową. Indukują one bowiem pro-uPA, którego proteoliza prowadzi do aktywacji szlaku metaloproteinaz macierzy. Aktywność KLKs może zarówno promować, jak i hamować rozwój no-

woturu na wszystkich jego etapach. Podejrzewa się, iż normalna aktywność tych proteaz wiąże się z aktywnością przeciwnowotworową, zaś nadekspresja prowadzi do promocji nowotworu. KLKs mogą indukować PAR (ang. *protease-activated receptor*, receptor aktywowany przez proteazy) poprzez proteolizę jego zewnątrzkomórkowych domen, a także IGF i TGF-β w wyniku proteolizy białek je wiążących [44].

uPA/uPAR

Jednym z głównych mechanizmów aktywacji MMPs jest przyłączenie uPA do jego receptora (receptor uPA). uPA wydzielany jest w formie zymogenu, pro-uPA, a jego aktywacja zachodzi poprzez cięcie przez proteazy, takie jak plazmina, tripsyna, chymotrypsyna, KLKs, czy katepsyna B. Aktywny uPA składa się z dwóch łańcuchów: N-terminalnego łańcucha A, posiadającego EGF-podobną domenę, którą wiąże się z uPAR; C-terminalnego łańcucha B, zbudowanego z dwóch domen, pomiędzy którymi znajduje się centrum aktywne. uPAR w dojrzałej postaci posiada sekwencję kotwiczącą go w błonie komórkowej, przyłączoną do łańcucha C-terminalnego. Receptor składa się z trzech domen: D1, D2 i D3. Receptor uPA

zakotwiczony jest w błonie komórkowej, jednak w wyniku odciążenia sekwencji kotwiczącej może zostać uwolniony [45,46].

Geny kodujące uPA i uPAR mogą być aktywowane przez liczne czynniki, takie jak kinazy ERK, JNK, szlak Ras czy NF- κ B. Ponadto gen uPA może ulegać nadekspresji pod wpływem czynników wzrostowych, takich jak: HGF (ang. *hepatocyte growth factor*, czynnik wzrostu hepatocytów), FGF-2 (ang. *fibroblast growth factor-2*, czynnik wzrostu fibroblastów-2), IGF-1, czy TGF- β [45-47].

Głównymi aktywatorami uPA są plazminogen, katepsyna B i KLKs. W przypadku dwóch pierwszych dochodzi do powstania pętli wzajemnej aktywacji: plazminogen/katepsyna B aktywuje uPA, natomiast uPA aktywuje plazminogen/katepsynę B. Aktywny uPA przyłącza się do swojego receptora, uPAR, znajdującego się na błonie komórkowej. Dochodzi wtedy do przekształcania plazminogenu do plazminy [42,44,46]. Plazmina następnie powoduje przekształcenie nieaktywnego pro-MMP do aktywnej formy. Ponadto, dochodzić może do autoaktywacji, aktywne metaloproteinazy mogą indukować aktywację tych samych lub innych grup MMPs [42,45,48].

Udowodniono, iż zarówno geny kodujące uPA, jak i jego receptor, ulegają nadekspresji w nowotworach, między innymi za sprawą kinaz ERK i JNK. Świadczy to o wzmożonej aktywności metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej [48]. Ponadto, uPA może stymulować produkcję czynników wzrostowych, takich jak: TGF- β , HGF, bFGF (ang. *basic fibroblasts growth factor*, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów) czy VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego), co powoduje indukcję proliferacji czy angiogenezy, jak również zmniejsza adhezję komórkową, przyczyniając się do zwiększenia migracji i przerzutowania [45].

TIMPs

Tkankowe inhibitory metaloproteinaz przede wszystkim pełnią rolę w hamowaniu aktywności MMPs. Mogą one jednak odgrywać rolę w procesie kancerogenezy, co zachodzi poprzez dwa mechanizmy, zależny od MMPs i niezależny od MMPs. W przypadku obu mechanizmów może to być efekt zarówno hamowania apoptozy i promocji wzrostu guza, jak i promocji apoptozy oraz hamowania wzrostu guza. Procesy te jednak nie są jeszcze dokładnie poznane i nie jest wyjaśnione, od czego zależy aktywność TIMPs w tym przypadku [37,49]. TIMPs wykazują także zdolność hamowania angiogenezy poprzez hamowanie VEGF-A i FGF-2 oraz aktywację białka RECK (ang. *reversion-inducing cysteine-rich protein*, białko bogate w cysteinę indukujące powrót do postaci pierwotnej), które może hamować MMPs. Mogą one także regulować odpowiedź komórek na stan zapalny [7,37,50].

CZYNNIKI WZROSTOWE

Szlak wydzielania i aktywacji metaloproteinaz macierzy może być regulowany przez czynniki wzrostowe. Wydzielane są one przez same komórki nowotworowe, komórki zrębu, czy też macierz zewnątrzkomórkową. Jednym z ważniejszych czynników wzrostowych biorących udział w regulacji aktywacji MMPs jest transformujący czynnik

wzrostu β , cytokina o szerokim spektrum aktywności. W przypadku nowotworów wykazuje dwojaką aktywność, może zarówno promować, jak i hamować rozwój nowotworu. Zależy to od stadium, jak i rodzaju nowotworu. Wraz z rozwojem choroby, w komórkach dochodzi do mutacji lub zmniejszenia ekspresji receptora dla TGF- β , TBR11 (ang. *TGF- β receptor II*), przez co komórki guza stają się odporne na jego działanie hamujące proliferację. W takiej sytuacji dochodzi do indukcji podziałów komórkowych, angiogenezy i przerzutowania [23,41,51]. Czynnik TGF- β może oddziaływać na metaloproteinazy macierzy w sposób bezpośredni, aktywując MMP-2 czy MMP-9, jak również pośrednio, poprzez aktywację chemokin indukujących MMPs lub poprzez inhibicję TIMPs [25,51].

Wykazano również istnienie wzajemnej pętli aktywacji. Zarówno TGF- β może indukować metaloproteinazy macierzy, jak również MMPs mogą aktywować transformujący czynnik wzrostowy. Aktywność taką wykazują MMP-2, -9 i -14. Komórki nowotworowe, poprzez wydzielenie TGF- β , stymulują komórki zrębu do wydzielenia MMPs, które następnie aktywują TGF- β , co zwiększa sekrecję metaloproteinaz przez komórki guza [29,41].

Izoforma 1 TGF- β (TGF- β 1) może indukować w komórkach nowotworowych szereg szlaków molekularnych. Należą do nich: ERK1,2, JNK, PI3K/ Akt/mTOR (biorący udział w autofagii, przeżyciu komórek, jak i w procesie przerzutowania). Czynnik ten indukuje również ekspresję genów kodujących białka z rodziny Rho (odpowiadające za mobilność komórek, co wiąże się z możliwością przerzutowania), a także, poprzez indukcję czynnika NF- κ B, ekspresję genu kodującego enzym COX-2 (cyklooksygenaza-2), w wyniku aktywności którego dochodzi do powstania prostaglandyn, w szczególności PGE2 (prostaglandyna E2), powodujących nadekspresję genów kodujących metaloproteinazy, głównie MMP-1, MMP-2, MMP-9, czy MMP-14 (MT1-MMP) [23,52,53].

VEGF jest jednym z głównych czynników biorących udział w indukcji angiogenezy. Proces ten prowadzi do utworzenia nowych naczyń krwionośnych z tych już istniejących. W rezultacie dochodzi do unaczynienia guza, dzięki czemu uzyskuje on dopływ substancji odżywczych i jest w stanie odprowadzać szkodliwe produkty przemiany materii. Ponadto, powstają nowe drogi, dzięki którym komórki zdolne do ruchu mogą osiągać odległe nisze i tym samym powodować przerzut nowotworowy. Występuje powiązanie pomiędzy VEGF i MMPs, mogą one wzajemnie się indukować. Ponadto, oba czynniki mogą być pobudzane przez HIF-1 (ang. *hipoxia-inducible factor*, czynnik indukowany hipoksją). VEGF może stymulować elementy zrębu do produkcji MMPs, nawet w odległym miejscu, co prowadzi do przygotowania niszy dla przerzutujących komórek. Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego może indukować wydzielanie MMPs zarówno przez komórki nowotworowe, jak i przez komórki zrębu, np. neutrofile czy monocyty. Udowodniono, że VEGF może również hamować aktywność metaloproteinaz macierzy [24].

Do czynników indukujących VEGF w kierunku stymulacji wydzielania MMPs można zaliczyć: EGF/EGFR, HIF-1, śródbłonkowy PAR1 indukujący ekspresję genu VEGFR

(receptor VEGF) i inne [24]. Innymi czynnikami wzrostowymi, które mogą indukować MMPs, są: EGF i EGFR, HGF, bFGF (zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów), KGF (ang. *keratinocyte growth factor*, czynnik wzrostu keratynocytów), PDGF (ang. *platelet-derived growth factor*, płytkopochodny czynnik wzrostu). Aktywność metaloproteinaz może też być promowana przez cytokiny, takie jak TNF- α , IL-1 β . Pobudzanie produkcji i aktywności MMPs zachodzi zwykle poprzez szlaki NF- κ B, Wnt, czy STAT [50,53].

KINAZY MAP

Kinazy MAP (MAPK, ang. *mitogen-activated protein kinases*, kinazy białkowe aktywowane mitogenem) odgrywają ważną rolę w szlaku regulacji MMPs. Mogą one bezpośrednio aktywować metaloproteinazy macierzy, jak również indukować czynniki aktywujące je, np. uPA/uPAR, czy czynniki wzrostowe. Największe znaczenie odgrywają kinazy ERK i JNK. Enzymy te mogą być indukowane np. przez TGF- β , a także N-kadherynę oddziałującą z receptorem FGF (FGFR). Wykazano także, iż TIMP-2 zdolny jest od aktywacji MAPK [23,34,36,49].

PODSUMOWANIE

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej to zależne od jonu cynku proteazy, których główną rolą jest degradacja składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Uczestniczą w szeregu procesów fizjologicznych, takich jak gojenie ran, przebudowa kości, czy morfogeneza narządów. Aktywność metaloproteinaz wykazana została również w szeregu chorób nowotworowych. Metaloproteinazy mogą działać na każdym etapie nowotworzenia. Wpływ MMPs jest zmienny w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Mogą one brać udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej w celu utworzenia miejsca dla rozrastającego się guza, a także przełamywać bariery, takie jak błona podstawna czy ściana naczynia krwionośnego lub limfatycznego, co umożliwia przeniesienie komórek nowotworowych do wtórnego miejsca i utworzenie przerzutu. MMPs odgrywają także rolę w tworzeniu niszy wtórnej oraz lokalnej inwazji tkanki przez komórki tworzące metastazę. Metaloproteinazy uczestniczą również w regulacji określonych szlaków biorących udział w procesie kancerogenezy. Zahamowanie aktywności metaloproteinaz mogłoby przyczynić się do zatrzymania rozrostu guza i jego degradacji. Dlatego metaloproteinazy mogą stać się molekularnym celem w leczeniu choroby nowotworowej, a blokowanie ich aktywności może przyczynić się w znacznym stopniu do poprawy skuteczności terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Wysocka A, Giziński S, Lechowski R (2014) Metaloproteinazy macierzy - ich struktura oraz znaczenie. *Życie Weterynaryjne* 89: 223-227
2. Verma RP, Hansch C (2007) Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem* 15: 2223-2268
3. Grzelczyk WL, Szemraj J, Józefowicz-Korczyńska M (2016) Metaloproteinazy w raku krtani. *Postepy Hig Med Dosw* 70: 1190-1197
4. Jung P, Zimowska M (2016) Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej w rozwoju, fizjologii i procesach degeneracyjnych mięśni szkieletowych. *Postepy Biochem* 62: 25-35
5. Lipka D, Boratyński J (2008) Metaloproteinazy MMP. Struktura i funkcja. *Post Hig Med Dosw* 62: 328-336

6. Kuna J, Kuna A, Dziedzic M, Grafka A, Łopucki M, Pęksa B, Borzęcki A (2015) Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w mechanizmach uszkodzeń narządowych w przebiegu sepsy. *Diagn Lab* 51: 131-138
7. Bourbouliou D, Stetler-Stevenson WG (2010) Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol* 20: 161-168
8. Kołaczowska E (2010) Metaloproteinaza 9 (MMP-9) jako szczególny przedstawiciel metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej: Rola w napływie i apoptozie neutrofilów w trakcie reakcji zapalnej. *Post Biol Komórki* 37: 471-499
9. Łukaszewicz M, Mroczko B, Szmitkowski M (2008) Rola metaloproteinaz i ich inhibitorów w raku trzustki. *Post Hig Med Dosw (Online)* 62: 141-147
10. Łapka A, Drąg J, Goździalska A, Jaśkiewicz J (2008) Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej w glejakiach Matrix metalloproteinases in gliomas. *Post Psychiatr i Neurol* 17: 207-211
11. Cho H-J, Lee T-S, Park J-B, Park K-K, Choe J, Sin D, Park Y-Y, Moon Y, Lee K-G, Yeo J, Han S, Cho Y, Choi M, Park N, Lee Y, Chang Y (2007) Disulfiram suppresses invasive ability of osteosarcoma cells via the inhibition of MMP-2 and MMP-9 expression. *J Biochem Mol Biol* 40: 1069-1076
12. Hrabiec E, Naduk J, Stręk M, Hrabiec Z (2007) Kolagenazy typu IV (MMP-2 i MMP-9) i ich substraty - białka macierzy zewnątrzkomórkowej, hormony, cytokiny, chemokiny i ich receptory. *Post Bioch* 1: 37-45
13. Kwiatkowski P, Godlewski J, Sliwiska-Jewsiewicka A (2008) Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w procesie inwazji nowotworu. *Polish Ann Med* 8: 66-76
14. Kenny HA, Kaur S, Coussens LM, Lengyel E. (2008) The initial steps of ovarian cancer cell metastasis are mediated by MMP-2 cleavage of vitronectin and fibronectin. *J Clin Invest* 118: 1367-1379
15. Hillion J, Wood LJ, Mukherjee M, Bhattacharya R, Di Cello F, Kowalski J, Elbahloul O, Segal J, Poirier J, Rudin CM, Dhara S, Belton A, Joseph B, Zucker S, Resar LMS (2009) Upregulation of MMP-2 by HMGA1 promotes transformation in undifferentiated, large-cell lung cancer. *Mol Cancer Res* 7: 1803-1812
16. Sacewicz I, Wiktorska M, Wysocki T (2016) Mechanisms of cancer angiogenesis Mechanizmy angiogenezy nowotworowej. *Postep Hig Med Dosw* 63: 159-168
17. Ye X, Weinberg RA (2015) Epithelial-mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression. *Trends Cell Biol* 25: 675-686
18. Tallant C, Marrero A, Gomis-Rüth FX (2010) Matrix metalloproteinases: Fold and function of their catalytic domains. *Biochim Biophys Acta* 1803: 20-28
19. Groblewska M, Mroczko B, Szmitkowski M (2010) The role of selected matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer development. *Post Hig Med Dosw* 64: 22-30
20. Hoffman E, Mielicki WP (2010) Kwas całkowicie trans-retinowy (ATRA) w prewencji i terapii nowotworów. *Post Hig Med Dosw* 64: 284-290
21. Skorupski P, Jankiewicz K, Rechberger T (2010) Polimorfizm genów kodujących MMP-1 oraz MMP-3 a ryzyko wystąpienia wysiłkowego nietrzymania moczu i zaburzeń statyki dna miednicy mniejszej. *Ginek Pol* 81: 594-599
22. Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK (2011) Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J* 278: 16-27
23. Krstic J, Santibanez JF (2014) Transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases: functional interactions in tumor stroma-infiltrating myeloid cells. *Sci World J*: 521754
24. Deryugina EI, Quigley JP (2015) Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature. *Matrix Biol* 44-46: 94-112

25. Itatani Y, Kawada K, Inamoto S, Yamamoto T, Ogawa R, Taketo MM, Sakai Y (2016) The Role of Chemokines in Promoting Colorectal Cancer Invasion/Metastasis *Int J Mol Sci* 17: 643
26. Johnson RE, Washington MT, Haracska L, Prakash S, Prakash L. (2000) Eukaryotic polymerases ι and ζ act sequentially to bypass DNA lesions. *Nature* 406: 1015-1019
27. Coussens LM, Werb Z (2002) Inflammation and cancer. *Nature* 420: 860-867
28. Okazaki I, Noro T, Tsutsui N, Yamanouchi E, Kuroda H, Nakano M, Yokomori H, Inagaki Y (2014) Fibrogenesis and carcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMPs). *Cancers* 6: 1220-1255
29. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z (2010) Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 141: 52-67
30. Izaguirre MF, Casco VH (2016) E-cadherin roles in animal biology: A perspective on thyroid hormone-influence. *Cell Commun Signal* 14: 27
31. Shay G, Lynch CC, Fingleton B, Moffitt HL (2015) Emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis. *Matrix Biol* 615: 200-206
32. Gos M, Miłoszewska J, Przybyszewska M (2009) Rola przejścia epithelialno-mezenchymalnego w progresji nowotworu. *Post Bioch* 55: 121-128
33. Li L, Li W (2015) Epithelial-mesenchymal transition in human cancer: comprehensive reprogramming of metabolism, epigenetics, and differentiation. *Pharmacol Ther* 150: 33-46
34. Gao T, Li J zhi, Lu Y, Zhang C ying, Li Q, Mao J, Li L (2016) The mechanism between epithelial mesenchymal transition in breast cancer and hypoxia microenvironment. *Biomed Pharmacother* 80: 393-405
35. Shuman Moss LA, Jensen-Taubman S, Stetler-Stevenson WG (2012) Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis. *Am J Pathol* 181: 1895-1899
36. Yilmaz M, Christofori G (2010) Mechanisms of motility in metastasizing cells. *Mol Cancer Res* 8: 629-642
37. Herszényi L, Hritz I, Lakatos G, Varga MZ, Tulassay Z (2012) The Behavior of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 13: 13240-13263
38. Chan S-H, Wang L-H (2015) Regulation of cancer metastasis by microRNAs. *J Biomed Sci* 22: 9
39. Ye X, Weinberg RA (2015) Epithelial-mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression. *Trends Cell Biol* 25: 675-686
40. Lamouille S, Subramanyam D, Belloch R, Derynck R (2013) Regulation of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions by microRNAs. *Curr Opin Cell Biol* 25: 200-207
41. Calon A, Tauriello DVF, Batlle E (2014) TGF-beta in CAF-mediated tumor growth and metastasis. *Semin Cancer Biol* 25: 15-22
42. Mason SD, Joyce JA (2011) Proteolytic networks in cancer. *Trends Cell Biol* 21: 228-237
43. Gondi CS, Rao JS (2013) Cathepsin B as a cancer target. *Expert Opin Ther Targets* 17: 281-291
44. Sotiropoulou G, Pampalakis G, Diamandis EP (2009) Functional roles of human kallikrein-related peptidases. *J Biol. Chem* 284: 32989-32994
45. Ullisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M (2009) The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 9: 32-71
46. Tang L, Han X (2013) The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. *Biomed Pharmacother* 67: 179-182
47. Fuxe J, Karlsson MCI (2014) Epithelial-mesenchymal transition: a link between cancer and inflammation. *Cancer Inflamm Mech Chem Biol Clin Asp* 22: 23-39
48. Alfano D, Franco P, Vocca I, Gambi N, Pisa V, Mancini A, Caputi M, Carriero MV, Iaccarino I, Stoppelli MP (2005) The urokinase plasminogen activator and its receptor: role in cell growth and apoptosis. *Thromb Haemost* 93: 205-211
49. Stetler-Stevenson WG (2008) Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities. *Sci Signal* 1: re6
50. Ochieng J, Nangami GN, Ogunkua O, Miousse IR, Koturbash I, Ode-ro-Marah V, McCawley LJ, Nangia-Makker P, Ahmed N, Luqmani Y, Chen Z, Papagerakis S, Wolf GT, Dong C, Zhou BP, Brown DG, Colacci AM, Hamid RA, Mondello C, Raju J, Ryan EP, Woodrick J, Scovassi AI, Singh N, Vaccari M, Roy R, Forte S, Memeo L, Salem HK, Amedei A, Al-Temaimi R, Al-Mulla F, Bisson WH, Eltom SE, (2015) The impact of low-dose carcinogens and environmental disruptors on tissue invasion and metastasis. *Carcinogenesis* 36 Suppl 1: 128-159
51. Padua D, Massagué J (2009) Roles of TGF β in metastasis. *Cell Res* 19: 89-102
52. Ridley AJ (2015) Rho GTPase signalling in cell migration. *Curr Opin Cell Biol* 36: 103-112
53. Gaffney J, Solomonov I, Zehorai E, Sagi I (2015) Multilevel regulation of matrix metalloproteinases in tissue homeostasis indicates their molecular specificity *in vivo*. *Matrix Biol* 44-46: 191-199

The involvement of matrix metalloproteinases in the development and progression of neoplasm diseases

Michał Chojnacki^{1,✉}, Adrian Zając², Mateusz Pięć³

¹Experimental Hematooncology Department, Medical University of Lublin, Chodźki 4a 20-950 Lublin, Poland

²Department of Comparative Anatomy and Anthropology, Maria Curie-Skłodowska University, Akademicka 19, 20-001 Lublin, Poland

³Department of Virology and Immunology, Maria Curie-Skłodowska University, Akademicka 19, 20-001 Lublin, Poland

✉e-mail: michal.chojnacki@umlub.pl

Key words: matrix metalloproteinases, MMPs, cancer development, carcinogenesis

ABSTRACT

Neoplasm diseases are one of the main causes of death in Poland and worldwide. Forming and progression of tumour are regulated by the number of factors, among which one of the most important are matrix metalloproteinases (MMPs), zinc-dependant proteases, responsible for remodeling of extracellular matrix (ECM). They may induce cancer progression directly by modifying the ECM, enabling cancer growth and migrating of cells released from tumour, as well as invading adjacent tissue and blood or lymphatic vessels. MMPs may also induce carcinogenesis in indirect way by modifying tumour microenvironment and secreting factors promoting or inhibiting particular processes. There is number of factors secreted by cancer cells, stromal components and ECM elements regulating activation and functionality of matrix metalloproteinases. Understanding the mechanisms and pathways underlying regulation and activation of MMPs is crucial for comprehension of carcinogenesis and metastasis, and may contribute to developing of new therapeutic strategies.