

## Matrikso metaloproteinazės sergant piktybiniais navikais

Diana Stančiūtė, Janina Didžiapetrienė, Jurgis Kadziauskas<sup>1</sup>

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, <sup>1</sup>Vilniaus universiteto Gamtos mokslų fakultetas

**Raktažodžiai:** matrikso metaloproteinazės, užląstelinis matriksas, navikų metastazavimas.

**Santrauka.** Navikinės ląstelės išskiria proteolitinius fermentus, kurie yra svarbūs navikinio proceso progresavimui. Ląstelės turi prasiskverbti per barjerus, trukdančius joms plisti. Tokie barjerai – tai bazinės membranos bei užląstelinis matriksas. Matrikso metaloproteinazės priklauso endopeptidazių šeimai. Metalas joms, esantis šių fermentų katalitiniame domene, būtinas matrikso metaloproteinazių fermentiniam aktyvumui. Jos hidrolizuoja užląstelinio matrikso komponentus, tokius kaip, kolagenas, lamininas, fibronektinas, proteoglikanai, taip padėdamos navikinėms ląstelėms prasiskverbti per matriksinius barjerus ir plisti.

Straipsnyje pateikiama matrikso metaloproteinazių klasifikacija ir struktūra, apžvelgiamas jų vaidmuo fiziologinėmis sąlygomis bei šių fermentų indukuojama proteolizė vykstant patologiniams procesams. Fiziologinėmis sąlygomis palaikoma pusiausvyra tarp proteolitinės užląstelinio matrikso skaidymosi ir proteolizės sustabdymo. Esant patologiniams procesams, pvz., vystantis vėžiui, proteolizės procesas tampa nevaldomu. Apžvelgiami šių fermentų natūralūs ir sintetiniai inhibitoriai bei jų perspektyva gydant sergančiuosius onkologinėmis ligomis.

Analizuojamos matrikso metaloproteinazės sergant įvairių lokalizacijų navikais. Aptariama jų prognostinė reikšmė vertinant navikinio proceso progresavimą.

Matrikso metaloproteinazių (MMP), navikų augimo ir progresavimo sąsąją patvirtina daugelio autorių atliktų tyrinėjimų duomenys: MMP išskiria įvairūs navikai (1), MMP atsiradimas navikuose susijęs su ligos progresavimu (2), dažniausiai randamos MMP navikuose yra MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13 ir MMP-14 (1, 2).

**Matrikso metaloproteinazės ir jų klasifikacija.** MMP – tai proteolitiniai fermentai, kurie skaido ir modifikuoja beveik visus užląstelinio matrikso komponentus. MMP pagal struktūrines ypatybes ir skaidomus substratus skirstomos į šešias grupes: kolagenazės, želatinazės, stromelizinai, matrilizinai, membraninio tipo MMP ir kitos MMP (1 lentelė) (1–5).

MMP šeimos fermentai dalyvauja procesuose, vykstančiuose ir sveikame, ir patologinio proceso pažeistame audinyje. Šie fermentai yra išskiriami kaip profermentai, o jų atsiradimas (latentinės formos virsmas aktyvia) reguliuojamas citokinų, augimo faktorių, užląstelinio matrikso komponentų. Didelis MMP išskyrimas gali būti audinio pažeidimo priežastis ir yra susijęs su sąnarių ligomis (6), bronchų astma (7), širdies ir kraujagyslių ligomis (8) bei navikų metastazavimu (3, 5, 9).

Kolagenazė-1 (MMP-1), kolagenazė-2 (MMP-8) ir kolagenazė-3 (MMP-13) yra proteinazės, hidrolizuojančios I, II, III, V, VII, VIII ir X tipų kolagenus ir

matyt atlieka lemiamą vaidmenį esant įvairioms fiziologinėms ir patologinėms būklėms, kolageninio užląstelinio matrikso persitvarkyme. MMP-1 išskiria fibroblastai, keratinocitai, chondriocitai, monocitai, makrofagai, hepatocitai, įvairių audinių epitelinės bei endotelinės ir įvairios navikinės ląstelės; MMP-8 – polimorfonukleariniai (PMN) leukocitai, chondriocitai, fibroblastai, besidiferencijuojantys kaulų čiulpuose granulocitai ir endotelinės ląstelės (2, 4); MMP-13 – miofibroblastai, įvairių audinių epitelinės ir endotelinės bei įvairios navikinės ląstelės (4, 10).

Želatinazė A (MMP-2) ir želatinazė B (MMP-9) yra vadinamos želatinazėmis, nes gali *in vitro* skaidyti želatiną (heterogeninį vandenįje tirpių baltymų mišinį, išgautą kolageno dalinės hidrolizės metu). MMP-2 išskiria keratinocitai, endotelinės ląstelės, fibroblastai, osteoblastai, chondriocitai, monocitai bei įvairios navikinės ląstelės; MMP-9 – keratinocitai, monocitai, alveoliniai makrofagai, PMN leukocitai, besidiferencijuojantys kaulų čiulpuose granulocitai ir įvairios navikės ląstelės (4). Nepaisant MMP-2 ir MMP-9 struktūrinės homologijos, jų biologinės funkcijos gali skirtis, pvz., MMP-2 stimuliuoja trombocitų agregaciją, o MMP-9 ją slopina (3, 9).

Stromelizinų grupę sudaro stromelizinas-1 (MMP-3),

1 lentelė. Matrikso metaloproteinazių klasifikacija (1, 4)

MMP šeima	Fermentas	
Kolagenazės	Kolagenazė-1 Kolagenazė-2 Kolagenazė-3	MMP-1 MMP-8 MMP-13
Želatinazės	Želatinazė A Želatinazė B	MMP-2 MMP-9
Stromelizinai	Stromelizinas-1 Stromelizinas-2 Stromelizinas-3	MMP-3 MMP-10 MMP-11
Matrilizinai	Matrilizinas Matrilizinas-2	MMP-7 MMP-26
Membraninio tipo MT1-MMP MT2-MMP MT3-MMP MT4-MMP MT5-MMP MT6-MMP	Leukolizinas	MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP-17 MMP-24 MMP-25
Kitos MMP (neklasifikuotos)		MMP-12 MMP-19
	Enamelizinas	MMP-20 MMP-22 MMP-23 MMP-27
	Epilizinas	MMP-28

MMP – matrikso metaloproteinazės.

stromelizinas-2 (MMP-10), stromelizinas-3 (MMP-11). Stromelizinai skaido bazinės membranos komponentus, IV tipo kolageną, nidogeną ir fibronektiną. MMP-3 ir MMP-10 išskiria fibroblastai, įvairių audinių epitelinės bei normalios ir transformuotos gimdos kaklelio epitelinės ląstelės; MMP-11 – įvairių audinių epitelinės ir krūties navikinės ląstelės (4, 11).

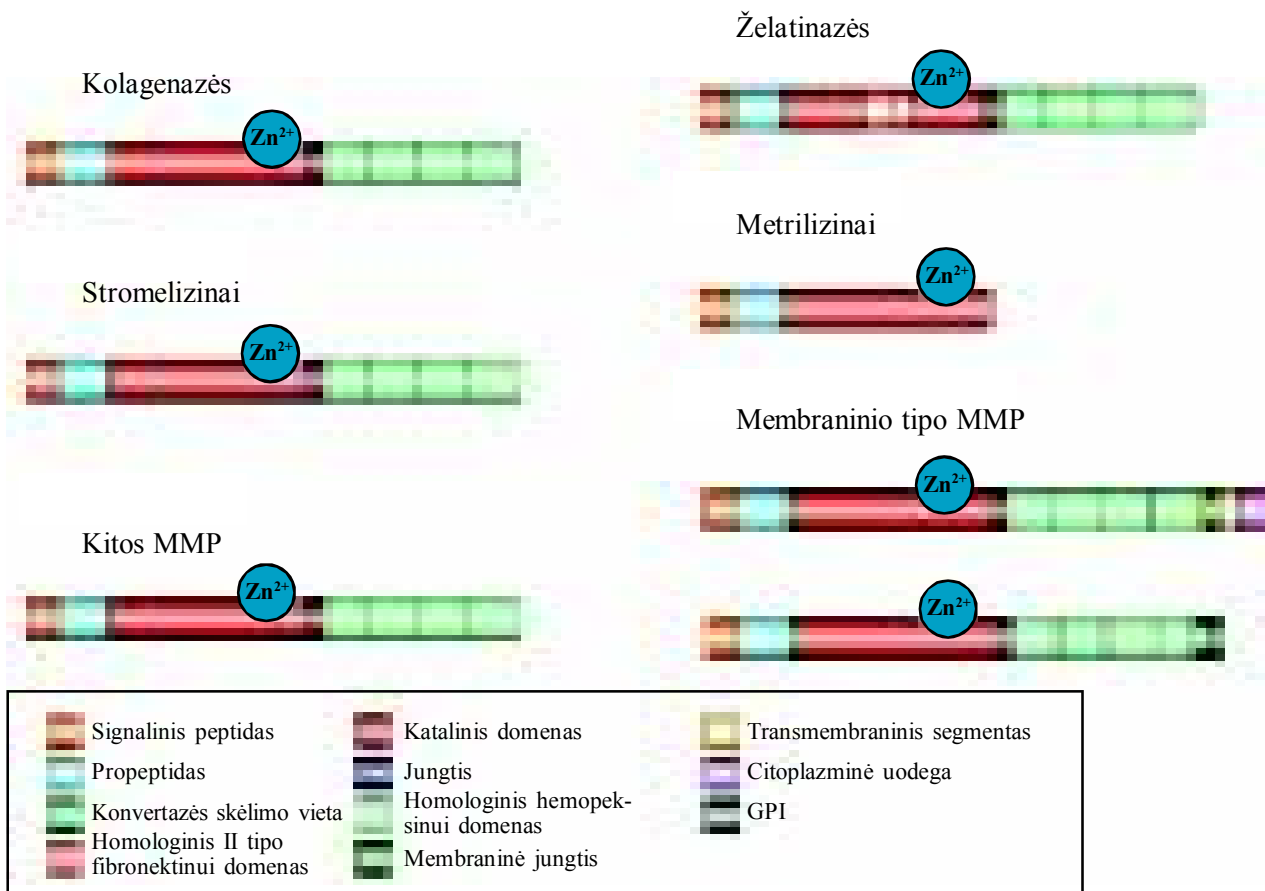
Matrilizinių grupės fermentams priskiriami matrilizinas (MMP-7) ir matrilizinas-2 (MMP-26). Pažymėtina, kad MMP-7 išskiriama esant ankstyvoms navikų stadijoms (9). Iš placentos audinio išskirta MMP-26, kuri hidrolizuoja IV tipo kolageną, fibronektiną, fibrinogeną ir želatiną. MMP-26 išskiria ne tik placentos ir gimdos audinio, bet ir kai kurių piktybinių navikų ląstelės (12).

Šešios MMP nepriskiriamos aukščiau išvardytoms grupėms – tai metaloelastazė (MMP-12), kurią išskiria makrofagai; MMP-19 – kepenų ląstelės; enameliziną (MMP-20) – dantų emalio ląstelės. MMP-22 pirmiausia aptikta viščių fibroblastuose, vėliau atrastas

jos homologas žmogaus fibroblastuose. MMP-23 išskiriama reprodukcinuose audiniuose; epilizinas (MMP-28) – keratinocitų (5).

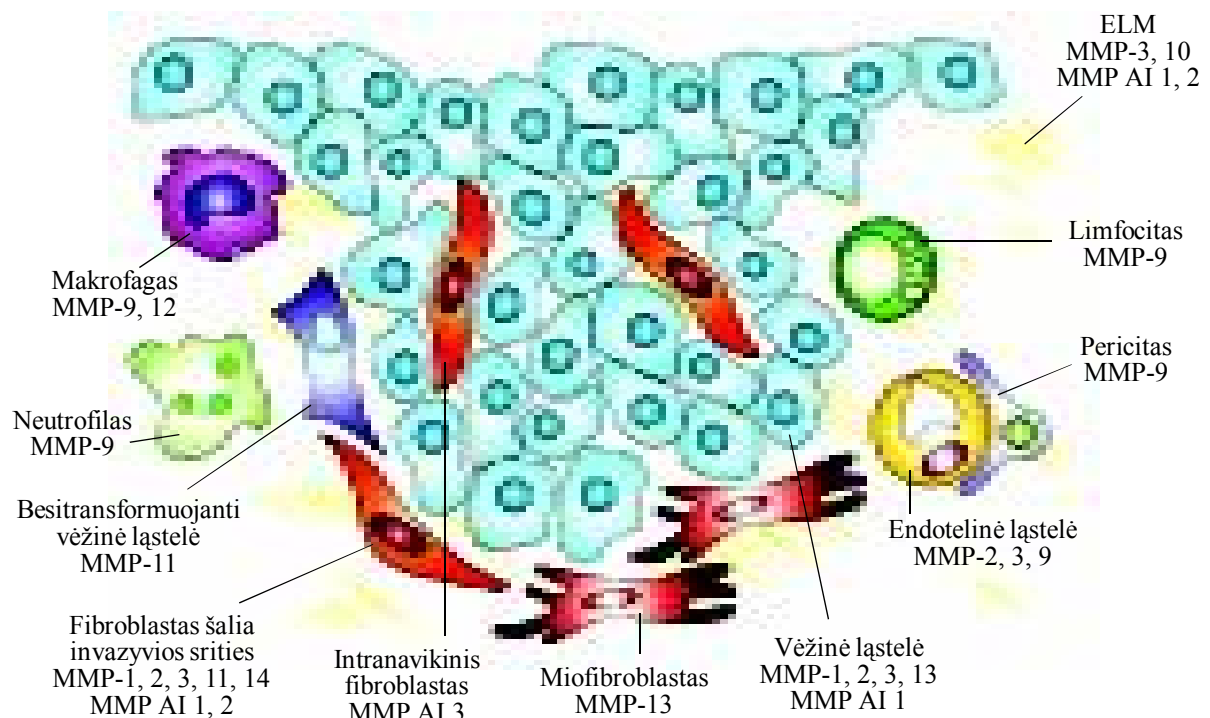
Pirmoji membraninio tipo MMP (MT1-MMP) išskirta iš plaučių naviko ląstelių, turinti būdingų penkių domenų struktūrą, panašią į kolagenazių ir stromelizinų. Vėliau išskirtos dar penkios MT-MMP: MT2-MMP, MT3-MMP, MT4-MMP, MT5-MMP ir MT6-MMP. MT-MMP kaip ir kitos MMP gali skaidyti I, II ir III tipo kolagenus, želatiną, fibronektiną, lamininą, vitronektiną ir agrekaną (3, 13).

**Matrikso metaloproteinazių struktūra.** MMP turi būdingą pirminę struktūrą, susidedančią iš signalinio peptido, propeptido ir katalitinio domeno. Katalitiniame domene esantis  $Zn^{2+}$  jonas būtinas fermentiniam aktyvumui. Priklausomai nuo fermentų grupės, MMP papildomai gali turėti homologinius domenus II tipo fibronektinui bei hemopeksinui, transmembraninį segmentą, citoplazminę uodegą arba glikozilfosfatidilinozitolinį (GPI) inkarą (1 pav.) (3, 14).



1 pav. Matrikso metaloproteinazių domenų struktūros (14)

MMP – matrikso metaloproteinazės.



2 pav. Matrikso metaloproteinazės ir jų audinių inhibitoriai krūties navikuose (21)

AI – audinių inhibitoriai.

MMP išskiriamos kaip profermentai (zimogenai) – neaktyvios latentinės formos. Skilus jungčiai tarp propeptido ir katalitinio domeno, propeptidas atskeliamas ir neaktyvi fermento forma virsta aktyvia.

Rentgenologinės struktūrinės analizės ir branduolinio magnetinio rezonanso (BMR) metodais nustatytos kai kurių MMP trimatės struktūros. Propeptidas susideda iš trijų  $\alpha$ -spiralų ir jas jungiančių kilpų. Katalitinį domeną sudaro penkios  $\beta$ -juostos, trys  $\alpha$ -spiralės ir jungiančios kilpos. Katalitiniame domene yra konservatyvi „cisteino atskyrimo“ („cysteine switch“) klostė, kurią sudaro keturios Cys liekanos, prie kurių jungiasi  $Zn^{2+}$ .

MMP-2 ir MMP-9 atpažįstami pasikartojantys homologiniai II tipo fibonektinai, domenai įsiterpę į penktą  $\beta$ -juostą katalitiniame domene. Kiekvieną domeną sudaro dvi lygiagrečios  $\beta$ -juostos, kurias jungia trumpa  $\alpha$ -spiralė ir stabilūs du disulfidiniai tilteliai (3, 5).

MT-MMP įsitvirtina plazminėje membranoje per transmembraninį segmentą (MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP ir MT5-MMP) arba prisijungia per GPI inkarą (MT4-MMP ir MT6-MMP) (13, 14).

**Matrikso metaloproteinazių atsiradimas fiziologinėmis sąlygomis.** MMP dalyvauja daugelyje procesų, vykstančių fiziologinėmis sąlygomis (embriogeneze, sveiko audinio persitvarkymas, žaizdų gijimas, angiogeneze, apoptozė ir kt.), sutrikus šių fermentų išskyrimo kontrolei, vystosi patologinės būklės (uždegiminės reakcijos, vėžinių ląstelių invazija ir metastazavimas), kurioms būdingas užląstelinio matrikso persitvarkymas (1, 3, 11). Užląstelinis matriksas yra barjeras migruojančioms ląstelėms. Prisijungusios prie užląstelinio matrikso, ląstelės, pradėdamos migruoti, turi pakeisti adhezinių fenotipą migraciniu fenotipu. Ląstelių migraciją sąlygoja citoskeleto motorinė funkcija, adhezinių sričių modifikacija, paviršinių adhezinių molekulių aktyvumas. MMP gali reguliuoti bet kurį iš šių procesų (3, 5). Suskaidydamos užląstelinio matrikso komponentus MMP gali turėti įtakos ląstelių funkcijai ir fenotipams, pvz., kolagenazių sukeltas I tipo kolageno skilimas yra susijęs su osteoklastų aktyvacija, keratinocitų migracija ir amnioninių epitelinių ląstelių apoptoze. Periferinių nervų Švano ląstelių gaminama MMP-2 skaido chondroitinį sulfatinį proteoglikaną ir taip skatina neuritų augimą (5).

**Matrikso metaloproteinazių inhibitoriai.** MMP aktyvumas užląstelinėje erdvėje slopinamas specifinių audininių matrikso metaloproteinazių inhibitorių (MMP AI), kurie jungiasi prie aktyvaus MMP centro (konservatyvios cinko jungimosi vietos) (3, 5, 15).

MMP AI yra baltymai, kuriuos sudaro du domenai. MMP AI šeimą sudaro keturi struktūriškai panašūs MMP AI atstovai: MMP AI-1, MMP AI-2, MMP AI-3 ir MMP AI-4 (5, 15, 16). Šie keturi MMP AI atstovai slopina visas iki šiol žinomas aktyvias MMP (16). MMP AI ekspresija transkripcijos lygmenyje reguliuojama įvairių augimo faktorių, pvz., TGF- $\beta$ , EGF, TNF- $\alpha$ , citokinų (IL-1, IL-6, IL-10), retinoidų bei gliukokortikoidų (16). MMP AI dalyvauja ląstelių adhezijos, proliferacijos ir apoptozės procesuose (3, 15, 16).

MMP AI-1 ir MMP AI-3 yra antiangiogeniniai veiksniai. MMP AI-2 susijęs su MMP-2 (3, 15, 17), MMP AI-1 – su MMP-9 inhibicija (15). MMP AI-3 skatina sveikų bei piktybinių ląstelių apoptozę (15, 17), tuo tarpu MMP AI-1 ir MMP AI-2 ją slopina (15).

Kai kurių autorių duomenimis, sergant ne Hodžkino limfoma, metastaziniu krūties, plaučių, skrandžio, storosios žarnos vėžiu, MMP AI-1 vertinamas kaip prognostinis ligos žymuo (17).

**Matrikso metaloproteinazės sergant įvairių lokalizacijų piktybiniais navikais.** *In vivo* MMP randama ir navikinėse, ir stromos ląstelėse. Padidėjęs MMP-1 išsiskyrimas nustatytas plaučių, žarnyno, šlapimo pūslės, gimdos kaklelio ir gimdos kūno navikuose (4). Nustačius MMP-1 šlapime, galima įtarti, kad pacientas serga šlapimo pūslės vėžiu (18). Sergantiems gimdos kaklelio ir gimdos kūno vėžiu MMP-1 ekspresija pastebėta navikinėse ląstelėse, o MMP-13 – ir navikinėse ląstelėse, ir stromos fibroblastuose. Sergant krūties vėžiu, MMP-13 išskiria tik strominiai fibroblastai (3, 10).

Įvairūs piktybiniai navikai daug išskiria želatinazės – MMP-2 ir MMP-9. Dažniausiai MMP-9 išskiria navikinės ląstelės, bet ją gali išskirti ir uždegiminės ląstelės, įskaitant makrofagus ir eozinofilus. Sergant krūties, plaučių, kepenų, šlapimo pūslės, kiaušidžių ir gimdos kaklelio bei gimdos kūno vėžiu, MMP-2 ir MT1-MMP išskiria stromos fibroblastai. Gimdos kaklelio bei gimdos kūno navikuose MMP-2 ir MMP-9 gali aktyvuoti MMP-13, o pastaroji gali aktyvuoti MT1-MMP. Tokio tipo aktyvinimo kaskados gali būti reikalingos siekiant užtikrinti navikinių ir stromos ląstelių sąveiką (1, 4, 9).

Storosios žarnos adenokarcinomose nustatyta MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 ir MMP-11, o MMP-7 yra vienintelė MMP, kuri aptikta nepiktybinuose storosios žarnos polipuose (1). MMP-11 išskyrimas krūties navikuose siejamas tik su piktybiniu procesu, taigi jo nebūna sveikame krūties audinyje arba nepiktybinėje fibroadenomoje. MMP-11 išskyrimas nustatytas kai kuriose *in situ* karcinomose (10, 11).

Atsižvelgiant į tai, kad daugelio navikų ląstelės išskiria MMP ir kad jų aktyvumas slopinamas MMP AI, bandoma kurti sintetinių MMP inhibitorių, kuriais būtų galima gydyti sergančiuosius vėžiu bei kitomis ligomis (2, 4).

**Matrikso metaloproteinazių sintetiniai inhibitoriai.** MMP yra nauji vėžio chemoterapijos taikiniai. Iš MMP sintetinių inhibitorių yra peptidiniai ir nepeptidiniai inhibitoriai, tetraciklino dariniai, bifosfonatai bei kiti sintetiniai junginiai (2 lentelė) (2, 16, 17).

**Batimastatas.** Tai mažos molekulinės masės hidroksamatas. Slopina MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 ir MMP-9 fermentinį aktyvumą. *In vitro* batimastatas citostatiškai veikia daugelį vėžinių ląstelių linijų. Atliekami batimastato I–II fazių klinikiniai tyrimai, kur dalyvauja daugiau kaip 50 pacientų, sergančių įvairių lokalizacijų piktybiniais navikais. Vartojamos batimastato dozės įvairuoja nuo 300 iki 1200 mg/m<sup>2</sup>. Nepageidaujamas poveikis organizmui – temperatūros pakilimas, pilvo skausmas (2, 17).

**Marimastatas.** Sintetinis mažos molekulinės masės MMP inhibitorius. Marimastatas slopina MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 ir MMP-12 fermentinį aktyvumą. Atlikus eksperimentus su gyvūnais,

kuriems buvo įskiepyti krūtys bei plaučių navikai, metastazių skaičius sumažėja palyginus su metastazių skaičiumi kontrolinėje grupėje. Pirmos fazės klinikiniai tyrimai, atlikti su sveikais savanoriais, kai geriamojo marimastato dozė būna 5–25 mg, vartojama du kartus per dieną, rodo, kad preparatas yra gerai toleruojamas. Tarp marimastato sukeliamų nepageidaujamų reakcijų yra raumenų bei sąnarių skausmai. Tęsiant II–III fazės klinikinius tyrimus, nustatyta, kad, gydant sergančiuosius kasos vėžiu, laukiamo poveikio negauta, o ligoniai, sergantys skrandžio vėžiu ir gydyti marimastatu, išgyveno ilgiau nei placebo grupės (2, 16, 17).

**Preparatas BAY 12-9566.** Bifenilinis junginys, kuris slopina MMP-2, MMP-3 ir MMP-9 aktyvumą. *In vivo* tyrimuose su pelėmis BAY 12-9566 slopino angiogenezę ir plaučių metastazių formavimąsi. Atlikti preparato BAY 12-9566 I fazės klinikiniai tyrimai. Preparatas vartojamas po 200 mg du kartus per dieną, buvo gerai toleruojamas, tačiau, tęsiant tyrimus, paaiškėjo, kad, gydant sergančiuosius plaučių, kasos ir gimdos kūno vėžiu, laukiamo poveikio negauta, todėl šio vaisto klinikiniai tyrimai buvo sustabdyti (2, 17).

**Preparatas AG3340 (prinomastatas).** Mažos mo-

**2 lentelė. Matrikso metaloproteinazių sintetinių inhibitorių klinikiniai tyrimai (2, 17)**

Preparatas	MMP SI apibūdinimas	MMP inhibicija
Batimastatas	Peptidinis	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9
Marimastatas	Peptidinis	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12
BAY 12-9566	Nepeptidinis	MMP-2, MMP-3, MMP-9
AG3340 (prinomastatas)	Nepeptidinis	MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14
MMI270 (CGS27023A)	Nepeptidinis	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14
BMS-275291	Nepeptidinis	MMP-2, MMP-9
CP-471, 358	Nepeptidinis	MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13, MMP-14
Col-3 (metastatas)	Tetraciklino darinys	MMP-2, MMP-9
Doksiciklinas	Tetraciklino darinys	MMP-2, MMP-9
Æ-941 (neovastatas)	Ryklio kremzlės ekstraktas	MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-12, MMP-13
Alendronatas, pamidronatas, nedrinatas	Bifosfonatai	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13, MMP-14

MMP – matrikso metaloproteinazės. SI – sintetiniai inhibitoriai.

lekulinės masės lipofilinis junginys, galintis prasišverbtį per hematoencefalinį barjerą. Preparatas slopina MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 ir MMP-14 fermentinį aktyvumą. I–II fazės klinikinių tyrimų metu nustatyta maksimali toleruojama dozė, kuri siekia 100 mg, skiriama du kartus per dieną. Atliekami šio preparato III fazės klinikiniai tyrimai gydant ligonius, sergančius nesmulkialąstelinio plaučių ir prostatos vėžiu (2, 17).

*Preparatas BMS-275291.* Jis slopina MMP-2 ir MMP-9 fermentinį aktyvumą. BMS-275291 tik pradėtas tirti klinikoje, tačiau jau gydyta daugiau kaip 40 ligonių, sergančių įvairių lokalizacijų vėžiu. Vartojant vienkartinę dozę 1200 mg, nepageidaujamo poveikio organizmui neužfiksuota (2, 17).

*Preparatas MMI270 (CGS27023A).* Hidroksamo rūgšties darinys, galintis konkurentiškai prisijungti prie  $Zn^{2+}$ , esančio MMP aktyviajame centre ir slopinantis MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 ir MMP-13 aktyvumą. Pirmos fazės klinikinių tyrimų metu nustatyta maksimali toleruojama dozė – 300 mg (2, 19).

*Preparatas AE-941 (neovastatas).* Tai ryklio kremzlių ekstraktas, slopinantis MMP-2, MMP-9 ir MMP-12 aktyvumą ir endotelinių ląstelių proliferaciją *in vitro*. Atliekami II–III fazės klinikiniai tyrimai gydant sergančiuosius nesmulkialąstelinio plaučių, inkstų vėžiu bei daugine mieloma (2, 20).

*Tetraciklino darinys Col-3 (metastatas).* Slopina MMP-2 ir MMP-9 fermentinį aktyvumą. Atliekami šio preparato pirmos fazės klinikiniai tyrimai. Maksimali toleruojama dozė – 36 mg/m<sup>2</sup>, užfiksuotas fototoksinis preparato poveikis (17).

*Bifosfonatai.* Šie preparatai slopina kalcio gamybą osteoklastuose bei kaulų rezorbciją, todėl gali būti vartojami gydant kaulų ligas, osteoporozę ir navikų metastazes kauluose. Bifosfonatai slopina MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13 ir MMP-14 fermentinį aktyvumą (2, 17).

Remiantis literatūros duomenimis, MMP sintetinių inhibitorių klinikiniai tyrimai dar tik pradedami, todėl tiriamų vaistų veiksmingumą dar anksti vertinti. Vilčių teikia galimybė juos derinti su priešnavikiniais vaistais.

**Matrikso metaloproteinazės ir navikų progresavimas.** Onkologiniu aspektu svarbu žinoti, kokių vaidmenį atlieka MMP navikams augant ir metastazuojant, nes, kaip minėta, MMP turi įtakos esminiems ląsteliniais procesams: proliferacijai, migracijai, angiogenezei ir morfogenezei (1, 3).

Ląstelėms skverbiantis per bazinę membraną bei užląstelinį matriksą, MMP skaldo jų kelyje esančias kolageno skaidulas. Navikinės ląstelės, susidariusios

iš sveikų ląstelių, taip pat turi genetinę informaciją šiems kolageną hidrolizuojantiems fermentams (2 pav.). Kai navikinės ląstelės pereina per bazinę membraną, jos gali plisti toliau. Navikui metastazuojant, jo ląstelės turi mažiausiai 3 kartus pereiti per bazines membranas. Krūties navikų ląstelės pereina šias membranas tada, kai *in situ* karcinoma pereina į invazinę formą (3, 11).

Neabejojama dėl stromos komponentų įtakos navikinių ląstelių invazijai. Stromos fibroblastai gali sukelti epitelinių ląstelių transformacijas. Eksperimentinių tyrimų duomenimis, esant ankstyvai epitelio transformacijos stadijai, kol BM dar nepažeista, angiogenezė randama stromoje. Daugelyje navikų stromos ląstelės taip pat aktyviai sekretuoja užląstelinio matrikso komponentus, pvz., pirmojo tipo kolageną, ir tai rodo, kad piktybinius navikus supantis stromos darinys yra pakitęs (3, 4). Sergant krūties, plaučių ir gimdos kaklelio bei kūno vėžiu, MMP-2 ir MT1-MMP išskiria stromos fibroblastai (9).

Nustatyta MMP ir onkologinės ligos progresavimo sąsaja, pvz., sergant melanoma, MMP-9 susijusi su metastazavimu (1). Dideli MMP-2 ir MMP-11 kiekiai koreliuoja su bloga sergančiųjų krūties vėžiu ligos prognoze. MMP-2 ir MMP-11 būdinga infiltraciniam latakiniam krūties vėžiui ir yra susijusi su metastazėmis į limfmazgius. MMP-2 išskyrimas didėja augant navikui (2, 11). Nustatyta strominio MMP AI-2 didelio išskyrimo ir krūties vėžio atsinaujinimo sąsaja (11). MMP-2 kiekis sergančiųjų prostatos vėžiu kraujyje yra didesnis negu sergančiųjų nepiktybine prostatos hipertrofija (1). MT1-MMP išskyrimas koreliuoja su vėžio piktybiškumo laipsniu sergant plaučių, žarnų, skrandžio, krūties, gimdos vėžiu bei gliomomis ir melanomomis (9).

MMP-7 turi prognostinės vertės vertinant sergančiųjų stemplės ir storosios žarnos vėžiu ligos eigą. MMP-7 gali būti slaptų limfmazgio metastazių žymuo sergant storosios žarnos vėžiu. Ištyrus 100 ligonių, sergančių stemplės vėžiu, nustatyta, kad ligoniams, kuriems MMP-7 nenustatyta, gyveno ilgiau palyginus su tais ligoniais, kurių navikuose MMP-7 buvo ryški (1).

Nustatyta, kad sergantieji nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, kurių kraujo serume MMP-9 koncentracija buvo maža, išgyveno tris kartus ilgiau už ligonius, kuriems nustatytas didelis MMP-9 kiekis (22).

Remiantis literatūros duomenimis, yra sąsaja tarp MMP ir naviko progresavimo, kad piktybiniuose navikuose yra didesnė MMP įvairovė negu gerybiniuose navikuose, kad kai kurių MMP atsiradimas siejamas tik su piktybiniu procesu ir šių fermentų neidenti-

fikuojama gerybiniuose navikuose (1, 3, 12). Lietuvoje sergančiųjų vėžiu MMP tyrimai pradėti 2000 metais (23). Šie tyrimai skiriasi nuo kitų tyrėjų tyrimų

tuo, kad lyginamas MMP atsiradimas sergančiųjų vėžiu kraujyje ir navikuose. Literatūroje neradome tokių tyrimų aprašymo.

## Expression of matrix metalloproteinases in patients with malignant tumors

Diana Stančiūtė, Janina Didžiapetrienė, Jurgis Kadziauskas<sup>1</sup>

*Institute of Oncology, Vilnius University, <sup>1</sup>Faculty of Natural Sciences, Vilnius University, Lithuania*

**Key words:** matrix metalloproteinases, extracellular matrix, tumor metastasis.

**Summary.** The cancer cells secrete proteolytic enzymes, which are important in the tumor spreading. The cells must cross basement membrane and extracellular matrix barriers in order to spread. The matrix metalloproteinases are a family of endopeptidases, which enzymatic activity depends on the presence of zinc ion in the catalytic domain. Matrix metalloproteinases hydrolyze extracellular matrix components such as collagen, laminin, fibronectin, proteoglycans and contribute to the spreading of tumor cells by eliminating the surrounding extracellular matrix and basement membrane barriers.

This review describes matrix metalloproteinases family classification and structure, their role under physiological conditions and induced proteolysis during pathological processes. There is a balance between proteolytic extracellular matrix degradation and proteolysis inhibition, but under pathological state (e. g. tumor development) the proteolysis becomes uncontrolled.

We review tissue inhibitors of matrix metalloproteinases and synthetic matrix metalloproteinase inhibitors, their perspective in cancer treatment; as well as different matrix metalloproteinases expression in patients with tumors and its prognostic significance during cancer progression.

Correspondence to D. Stančiūtė, Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių 1, 08660 Vilnius, Lithuania  
E-mail: dstanciute@hotmail.com

### Literatūra

1. Nelson RA, Fingleton B, et al. Matrix metalloproteinases: Biologic Activity and Clinical Implications. *J Clin Oncol* 2000;18:1135-49.
2. Hoekstra R, Eskens FALM, Verweij J. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Current Developments and Future Perspectives. *Oncologist* 2001;6:415-27.
3. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:463-516.
4. Westermarck J, Kahari VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *Faseb J* 1999;13:781-92.
5. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of metalloproteinases. Structure, function and biochemistry. *Circulation Res* 2003;92:827-39.
6. Tolboom TCA, Pieterman E, et al. Invasive properties of fibroblast-like synoviocytes: correlation with growth characteristics and expression of MMP-1, MMP-3 and MMP-10. *Ann Rheumatic Dis* 2002;61:975-80.
7. Oshita Y, Koga T, Kamimura T, et al. Increased circulating 92 kDa matrix metalloproteinase (MMP-9) activity in exacerbations of asthma. *Thorax* 2003;58:757-60.
8. Galis ZS, Khari JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circulation Res* 2002;90:251-62.
9. Shiomi T, Okada Y. MT1-MMP and MMP-7 in invasion and metastasis of human cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22:145-52.
10. Nielsen BS, Rank F, Lopez JM, Balbin M, et al. Collagenase-3 expression in breast myofibroblasts as a molecular marker of transition of ductal carcinoma *in situ* lesions to invasive ductal carcinomas. *Cancer Res* 2001;61:7091-100.
11. Duffy MJ, Maguire TM, Hill A, et al. Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Res* 2000;2:252-7.
12. Uria JA, Lopez-Otin C. Matrilysin-2, a New Matrix Metalloproteinase Expressed in Human Tumors and Showing the Minimal Domain Organization Required for Secretion, Latency and Activity. *Cancer Res* 2000;60:4745-51.
13. Seiki M. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase: a key enzyme for tumor invasion. *Cancer Letters* 2003;194:1-11.
14. Overall CM, Lopez-Otin C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nature Rev Cancer* 2002;2:657-72.
15. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000;1477:267-83.
16. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci* 2002;115:3719-27.
17. Hidalgo M, Eckhard SG. Development of Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy. *J National Cancer Inst* 2001;93:178-93.

18. Durkan GC, Nutt EJ, et al. Prognostic Significance of Matrix Metalloproteinase-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Voided Urine Samples from Patients with Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3450-6.
19. Levitt NC, Eskens FALM, O'Byrne KJ, Propper DJ, et al. Phase I and pharmacological study of the oral matrix metalloproteinase inhibitor, MMI270 (CGS27023A), in patients with advanced solid cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1912-22.
20. Beliveau R, Gingras D, Kruger EA, Lamy S, et al. The antiangiogenic agent neovastat (E-941) inhibits vascular endothelial growth factor-mediated biological effects. *Clin Cancer Res* 2002;8:1242-50.
21. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature Rev Cancer* 2002;2: 163-7.
22. Cox G, Jones JL, Andi A, Waller DA, O'Byrne KJ. A biological staging model for operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 2001;56:561-6.
23. Didžiapetrienė J, Stančiūtė D, Gagilienė B, Mikšytė G, Labanauskienė J, Kadziauskas J. Matrikso metaloproteinazių nustatymas sergančiųjų krūties vėžiu kraujyje ir krūties piktybiniuose navikuose. (Identification of matrix metalloproteinases in blood of breast cancer patients and in malignant breast tumours.) *Vėžio profilaktikos problemos* 2001;33:233-43.

*Straipsnis gautas 2004 06 02, priimtas 2004 09 30*  
*Received 2 June 2004, accepted 30 September 2004*