

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, злокачественные новообразования, инвазия, метастазирование, ангиогенез, целенаправленная терапия.

Опухоль-индуцированный ангиогенез (Анг) как мишень для ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ММП). Опухоль-индуцированный Анг рассматривается как важная составляющая роста солидных опухолей до тех размеров, при которых они становятся инвазивными и способными к метастазированию (М) [1–3]. ММП как протеазы способные remodelировать экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), играют критическую роль в опухолевом Анг, поскольку такое remodelирование является его необходимым условием [4–6]. Функциональная роль ММП в Анг подтверждена большим количеством экспериментальных данных [7–11]. В настоящее время наиболее актуальным является изучение функций ММП, являющихся потенциальными мишенями для воздействия ингибиторами ММП (ИММП) с целью угнетения Анг, торможения роста опухоли и уменьшения опухолевой инвазии (ОИ) и М. Необходимо отметить, что чувствителен к ММП-ингибиции собственно неоангиогенез (неоАнг), но не уже образованные в опухоли сосуды. Данный факт доказан на модели панкреатического канцерогенеза, когда воздействие синтетическим ИММП достоверно предотвращало развитие новых сосудов, но не влияло на морфологию предсуществующей кровеносной сосудистой сети [12]. *Многие авторы в результате анализа механизмов запуска опухоль-индуцированного Анг определяют ММП-9 как критический причинный фактор (триггер) его активации* [3, 12]. Данные, обосновывающие такую точку зрения, получены в исследованиях ММП-9 и других ММП в развитии опухолевой неоваскулатуры с использованием ММП-дефицитных мышей с индуцированными или имплантированными (сингенными или ксеногенными) опухолями.

Что касается ММП-2, то в некоторых модельных экспериментах эта желатиназа не определялась как включенная в опухоль-индуцированный Анг, поскольку ее дефицит не влиял на развитие новых сосудов [12, 13]. В других исследованиях,

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММП) ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ.

II. УЧАСТИЕ ММП В АНГИОГЕНЕЗЕ, ИНВАЗИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

Резюме. Систематизированы и обобщены современные представления о механизмах участия матриксных металлопротеиназ в прогрессирующей опухолевой инвазии и основанных на них методах целенаправленной противоопухолевой терапии.

напротив, при дефиците ММП-2 отмечали подавление Анг, в частности, в карциноме легких Льюис у мышей [14]. В результате реконструктивного эксперимента была повышена экспрессия тканевого ингибитора ММП — ТИММП-3 клетками рака легкого человека, следствием чего стало снижение продукции ими ММП-2 и торможение опухолевого Анг [15]. В целом сегодня роль ММП-2 в опухоль-индуцированном Анг не ясна. В настоящее время активно изучается также участие мембранно-связанной ММП — МТ1-ММП в неоАнг, которое предположительно заключается в регуляторных функциях по отношению к сигнальным молекулам [16, 17].

Специфические механизмы, благодаря которым ММП-9 обеспечивает процесс Анг, включают участие гетерогенной популяции окружающих кровеносные сосуды перicyтов, которые стабилизируют вновь сформированные капилляры, модулируют проницаемость сосудов и регулируют многие функции эндотелиальных клеток [11]. Так, дефицит ММП-9 приводил к прерывистости покрытия перicyтами микрососудов в ксенографтах нейробластомы человека [11], причем одновременно с дефектом в развитии неоваскуляризации отмечен дефицит воспалительных клеток. Трансплантация ММП-9-knock-out-мышам ММП-9-гемопоэтических клеток восстанавливала как количество воспалительных клеток, так и уровень неоваскуляризации ксенографта, что позволяет говорить об участии также и клеток воспаления в продукции ММП и процессе неоАнг [18]. Значимость эффектов перicyтов в Анг повышается при деградации ЭЦМ, которая обеспечивает инвазию этих клеток. Показано также, что ММП-9 может косвенно регулировать и пролиферацию перicyтов, и/или их апоптоз путем генерирования продуктов деградации ЭЦМ, модификации ЭЦМ-ассоциированных молекул и трансактивации клеточных поверхностных рецепторов [11]. Кроме указанного, как один из важней-

ших механизмов неоангиогенеза рассматривают ММП-опосредованное высвобождение и активацию факторов роста и цитокинов. Так, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — пример проангиогенного фактора, связанного с ЭЦМ и высвобождаемого посредством ММП-протеолиза. Ряд ММП могут принимать участие в этом процессе, в частности, доказано функциональное участие в нем ММП-9 [19]. Таким образом, непосредственное участие ММП-9 в Анг и васкулярных перестройках осуществляется путем включения каталитической активности энзима, результатом чего является не только расщепление таких компонентов ЭЦМ, как нативный и денатурированный коллаген, но и активация различных цитокинов и хемокинов, высвобождение ангиогенных факторов роста. В то же время показано, что опухолевая неоваскуляризация зависит и от циркулирующих клеток-предшественников, в основном, происходящих из костного мозга. ММП-9, продуцируемая мобилизованными в сосудистое русло первичной опухоли клетками-предшественниками, через механизмы VEGF-высвобождения также включается в локальный Анг [20–22]. Иными словами, проангиогенная роль ММП-9 может реализовываться посредством разных механизмов [23–25].

При том, что проангиогенная роль ММП-9 считается окончательно установленной, целый ряд исследований представляют доказательство того, что ММП-9 и другие ММП могут также ингибировать Анг. Эта двойственность функций ММП основана на протеолитическом генерировании ими эндогенных ингибиторов, обладающих выраженными антиангиогенными свойствами. Одна группа ингибиторов происходит от протеинов ЭЦМ, другая представляет собой производные нематриксных внеклеточных молекул. Наиболее активными из известных эндогенных ингибиторов Анг являются ангиостатин, происходящий из плазминогена, тумстатин — производное NC1-домена коллагена IV типа, и эндостатин — производное коллагена XVIII типа [8, 26–28]. Относительная специфичность описана для отдельных ММП, способных расщеплять специфическую коллагеновую цепочку. Так, тумстатин эффективно генерируется при ММП-9-протеолизе $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа базальной мембраны, кроме того, способны высвободить также ММП-2, -3, -13 [29]. Многие ММП, включая ММП-3, -7, -9, -13 демонстрируют эффективное генерирование эндостатина [30, 31]. Таким образом, благодаря высвобождению ингибиторов Анг в результате протеолиза, ММП включены в регуляцию так называемого ангиогенного баланса [27]. В процессе канцерогенеза дефицит специфического генерирования ММП антиангиогенных фрагментов может приводить к усилению роста опухоли. Так, снижение уровня тумстатина у ММП-9-knock-out-мышей ассоциировано с активизацией Анг и ускорением роста подкожно имплантированной карциномы легких Льюис [29]. Напротив, повышение уровней ангио-

статина у интегрин- α -null-мышей, сверхэкспрессирующих ММП-9, приводит к снижению Анг и роста подкожных карцином [32, 33]. Трансплантация клеток ММП-9-сверхэкспрессирующей карциномы реципиентам дикого типа координированно повышала уровни экспрессии ММП-9 и ангиостатина, что в результате приводило к уменьшению объемов опухолей и их васкуляризации [33].

Исходя из рассмотренной ранее взаимосвязи между экспрессией ММП и опухоль-индуцированным Анг, можно рассматривать ММП как предполагаемую мишень целенаправленной терапии при раке. Сегодня известны различные синтетические ИММП, тормозящие каталитическую активность ферментов либо активацию их проэнзимов *in vitro*. Это направление исследований успешно развивается, его результаты нашли применение в модельных экспериментах *in vivo* и в клинических испытаниях. Однако, к сожалению, лишь совсем немногие ИММП будут представлены в качестве лекарственных препаратов, основной причиной чего являются неудачи в клинических испытаниях [34]. Незначительные успехи клинических испытаний многих синтетических ИММП служат основой критического переосмысления обнадеживающих результатов, полученных ранее на моделях *in vivo*, особенно с учетом данных об антиангиогенном влиянии ММП. Многие современные работы посвящены как анализу таких исследований [35–40], так и, что более важно, созданию и преобразованию ИММП для их применения в противоопухолевой терапии [8, 34, 41–43].

В последние годы создание селективных специфических ингибиторов к отдельным классам ММП, например к желатиназам [44], или к индивидуальным ММП, например к ММП-2 [45] или ММП-13 [46], привело в результате к значительному прогрессу в достижении торможения М модельных и спонтанных опухолей животных. Так, противоопухолевый эффект специфического ингибитора желатиназ FUK-1388 показан в экспериментах на фибросаркоме HT-1080, метастазирующей в легкие [47]. Значительная ингибция М рака молочной железы в головной мозг получена авторами на крысиной модели при введении животным синтетического ингибитора PD166793 [48]. У животных, получавших селективный ИММП-2, -9 и -14 (ММ-166), существенно снижались показатели М карциномы легкого в лимфатические узлы [49]. В целом, все работы по изучению ИММП демонстрируют достаточно высокие результаты в смысле торможения М, однако нельзя не отметить, что данные ингибиторы можно применять у больных раком лишь после серьезных клинических испытаний, и нет уверенности в том, что они будут успешными. Тем не менее, успешное использование ИММП на моделях *in vivo* позволило четко определить, что наиболее эффективной мишенью для их воздействия является неоАнг на ранних стадиях рака [50]. Кроме того, многие новые ИММП эффективно подавляют неоваскуляризацию в про-

цессе развития модельных метастазирующих опухолей. Так, синтетический ИММП ММ1270 вводили сразу после оперативного удаления первичной опухоли и продемонстрировали торможение развития М рака прямой кишки в легких nude-крыс [51]. Был также продемонстрирован антиангиогенный эффект селективного ингибитора желатиназ SB-3CT на модели метастазирующего рака предстательной железы человека, — ингибирование существенно сокращало развитие сосудов костных М карциномы предстательной железы [52]. Известны также исследования, в которых продемонстрирована противоопухолевая эффективность всего лишь 4 инъекций ИММП-2 приномастата на nude-мышам с подкожной ММП-2-продуцирующей HT-1080 фибросаркомой больших размеров [53].

Однако судя по данным большинства работ, воздействие ИММП приводит к снижению протеолитической активности в первичной опухоли или в М лишь *in situ*, но и таких результатов добились далеко не все исследователи [40]. Например, в ряде исследований на моделях *in vivo* использование ИММП гидроксамата дало отрицательные результаты, суть которых состояла в том, что ИММП могут усиливать М через механизмы, связанные с ММП-ингибцией, или через реализацию так называемого внецелевого (off-target) эффекта ингибиторов. Когда клетки карциномы молочной железы человека были введены внутривенно иммунодефицитным мышам, действие ИММП батимастата (BB-94) не только не сокращало М в легкие, но и индуцировало М в печень, которое обычно не наблюдалось у контрольных животных. Кроме того, рост М в печень при том же воздействии наблюдался у сингенных мышей с перевитой Т-лимфомой. Анализ механизмов этого феномена показал, что у животных, которым вводили ИММП, были экспрессированы в печень ангиогенные факторы (bFGF, ангиогенин) [54].

Таким образом, ММП включены в так называемый комплекс инъ — янь неоваскуляризации, смысл которого заключается в эксклюзивном стимулировании или ингибировании Анг посредством ММП. Двойственная роль ММП позволяет объяснить многие парадоксальные результаты по исследованию М, так как опухоль-ассоциированный Анг, индуцированный или ингибированный ММП, может определять судьбу опухолевых клеток (ОК) на каждом этапе М каскада, начиная с их инвазии и заканчивая стабилизацией во вторичный метастатический узел. Все это еще раз демонстрирует сложность и неоднозначность стоящей перед исследователями задачи по регуляции участия ММП в неоАнг.

ММП и инвазивность ОК. Морфологически ОИ ассоциирована с искаженным пограничным краем первичной опухоли, где отдельные ОК или группы клеток активно внедряются в ЭЦМ окружающих тканей. Микроскопические исследования образцов опухолевой ткани больных раком и животных позволили установить существенное повышение экспрес-

сии ММП на начальной инвазивной стадии рака, особенно вдоль границы первичной опухоли, что способствует последующему «отрыву» ОК и указывает на участие ММП в индукции М [8, 36, 55–60]. Ряд последних исследований однозначно указывает на сопряженность уровней продукции ММП-2 и -9 с инвазивностью ОК [61–63]. В целом ряде модельных экспериментов, как *in vitro*, так и *in vivo* показано участие ММП-14 в модификациях матрикса, необходимых для координации миграции и инвазии ОК и эндотелиальных клеток [64–66]. Важная роль в ОИ принадлежит продукции ММП опухоль-ассоциированными макрофагами (ОАМ). Доказано, что опухоль-инфильтрирующие лейкоциты, мононуклеары (моноциты и макрофаги) и гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) являются важными источниками ММП, причем повышенные концентрации ММП в опухолях при активном Анг было ассоциировано с ростом продукции провоспалительных цитокинов [67]. Так, на клетках меланомы В16, культивируемых с ОАМ, показано взаимное влияние ОК и ОАМ на экспрессию ими ММП-9 и промоцию ОИ [68]. Установлено, что экспрессия ОАМ ММП-2, -3 и -9 включена в механизмы ОИ рака молочной железы [69]. Показано, что количество ОАМ, инфильтрировавших опухоль, коррелирует с уровнем ОИ, проницаемостью микрососудов, экспрессией циклооксигеназы-2 и ММП-9 базально-клеточной карциномы человека (ВСС). При этом, кокультивирование клеток ВСС с М2-поляризованными макрофагами (без непосредственного контакта) усиливало их инвазивность и ангиогенный потенциал первых [70]. У больных раком яичника, сопровождающимся депрессивными симптомами и хроническим стрессом, наблюдали увеличение ОИ и продукции ММП-9 ОАМ. *In vitro* показана прямая связь между уровнями гормонов стресса (норэпинефрина и кортизола) и экспрессией ОАМ-ассоциированной ММП-9 [71].

С учетом опухолевого или стромального происхождения ММП их экспрессию приписывают в основном пограничному фронту инвазивности. Многие исследования четко показали функциональную роль локализации протеолитической активности ММП на границе опухоль — строма. Например, на экспериментальной модели меланомы у мышей доказано, что функциональная активность ММП-2 распределялась по инвазивному фронту подкожных опухолей [72].

Ряд специфических клеточных механизмов направлен на активацию проэнзимов ММП и сосредоточение активности ММП в перитуморальном пространстве. Эти механизмы включают экспрессию ММП мембранного типа, связывание растворимых ММП через мембранно-связанные рецепторы, опосредованную рецепторами клеточной поверхности активацию проэнзимов ММП. Так, поверхностно-клеточную активацию проэнзима ММП-2, как уже указывалось ранее, связывают с активностью МТ1-ММП [73]. Локализация

на клеточной мембране через интеграцию с трансмембранными протеинами была показана для отдельных ММП, включая связывание ММП-2 через МТ1-ММП/ИММП-2-комплекс [73, 74] или $\alpha\beta 3$ -интегрин [75], ММП-9 — через CD44 [76–78] или $\alpha\beta 5$ -, или $\alpha 5\beta 1$ -интегрины [79, 80], ММП-7 — через CD44 [81] или CD151/PETA-3 [82]. Экспериментальные результаты, полученные как *in vitro*, так и *in vivo*, показывают, что взаимодействие ОК и стромальных клеток может сочетанно индуцировать экспрессию и активацию ММП, что также вносит вклад в ОИ [83–87].

Ряд исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают, что ОИ строго ассоциирована с экспрессией и активностью МТ1-ММП (ММП-14). Так, МТ1-ММП способна модифицировать тканевое микроокружение [88], ее экспрессия ассоциирована с инвазией и увеличением размеров опухолей у животных [86, 89, 90] и с прогрессированием опухолевого роста у больных [91, 92], но не связана четко и непосредственно с диссеминацией ОК в местах М. МТ1-ММП играет уникальную роль в промоции ОИ путем сверхэкспрессии и последующей деградации коллагена при подавлении активности других, растворимых ММП, таких как ММП-1, -2, -8, -9, -13 [86, 87].

ММП и «отрыв» ОК от первичной опухоли. «Отрыв» клетки от первичной опухоли представляет собой такую стадию М каскада, когда ОК в рамках направленной миграции отделяются от опухолевой массы и покидают ее границы. Этот процесс *in vivo* не был изучен в достаточной мере, частично потому, что возможности наблюдать и экспериментально моделировать его были ограничены существующим техническим уровнем исследований. Сегодня такой метод как прижизненная мультифотонная микроскопия позволяет исследователям описать клетки первичной опухоли животных, изучить многие явления, дающие важные ключи к молекулярным механизмам инвазии ОК и их взаимодействия с ЭЦМ [93, 94]. Эти механизмы включают ослабление межклеточной адгезии, ремоделирование ЭЦМ, последующую направленную миграцию отделившихся ОК вдоль фибрилл ЭЦМ к базальной мембране сосудов. ММП каталитически включены во все вышеперечисленные процессы, что окончательно доказано для случаев *in vitro*. В экспериментах в культуре клеток HT1080 ММП-ингибирующий эффект сапонинов был ассоциирован с торможением клеточной миграции, механизмы которого авторы связывают с супрессией NF- κ B и регуляторными функциями радикальных форм кислорода [95, 96]. Высказано предположение о том, что ММП через гемопексиновый домен могут быть задействованы в непротеолитических механизмах клеточной миграции [97].

В процессе «отрыва» от первичной опухоли отдельные ОК сразу же дистанцируются от опухолевой массы, испытывая существенный дефицит специфических паракринных факторов, обычно обеспечивающих выживание клеток в составе первичной

опухоли. Снижение концентрации указанных факторов при одновременной деградации ЭЦМ, сопровождающей «отрыв» и миграцию ОК, может индуцировать апоптоз в некоторых отделившихся ОК благодаря фактору истощения. Показана важная антиапоптотическая протективная роль *in vitro* многих ММП, включая ММП-7, -9, -10, -15 [98–100]. Авторы предполагают, что ММП могут придавать ОК устойчивость к апоптозу *in vivo*, таким образом сопровождая и усиливая каждую стадию опухолевой диссеминации [7, 101].

ММП и интравасация (ИВ) ОК. Несмотря на большой прогресс в описании механизмов взаимодействия ОК и ангиогенного эндотелия, прямая роль ММП в этом процессе не считается очевидной. Безусловно, необходимо принимать во внимание ММП-опосредованные протеолитические модификации множества цитокинов, ростовых факторов и поверхностно-клеточных рецепторов, включенных в адгезию и миграцию ОК. С этой точки зрения, функциональное участие ММП особенно важно с учетом того, что процесс миграции ОК происходит строго по направлению к кровеносным сосудам. ИВ представляет собой внедрение ОК в кровеносную или лимфатическую систему. Отметим, что роль лимфатической системы в диссеминации ОК установлена [102, 103], однако окончательно неизвестно, как этот путь связан непосредственно с формированием отдаленных М [104, 105]. Поэтому сегодня так называемая гематогенная диссеминация считается основным маршрутом циркуляции ОК.

Большинство исследований М сфокусированы на этапах М каскада, следующих за ИВ, так как изучение собственно ИВ обычно требует непосредственного рассмотрения клеток первичной опухоли и их взаимодействия с сосудистой системой, измерения количества живых циркулирующих клеток, отбора клеточных линий со строго позитивной корреляцией между уровнями экстравазации (ЭВ) и М [106–110]. Кроме того, коэффициент эффективности ИВ ОК, наиболее точно характеризующий данный процесс, представляет собой отношение количества клеток, интравазировавших в неоангиогенные сосуды, к количеству таковых, интравазировавших в предсуществующие сосуды. Эти трудные задачи решаемы в результате экспериментов по исследованию опухоль-индуцированного Анг в связи с уровнем М на специальных спонтанных метастатических моделях [9, 10]. Так, на хорошо описанной мышинной модели, у которой вновь образовавшиеся сосуды четко отличаются от предсуществующих, экспериментально доказано, что ИВ ОК происходит через стенки вновь сформированных в процессе Анг кровеносных сосудов [111]. Клетки меланомы мышей определяли в новообразованных сосудах на 7-й день после ее внутрикожной имплантации, опухоль-индуцированные капилляры были расширены, наблюдался ослабленный кровоток, отсутствие перичитарного окружения, то есть

были в наличии факторы, способствующие ИВ ОК, и все эти факторы, как упоминалось выше, связаны с функциональной активностью ММП [11, 111].

Визуализация ИВ стала возможной благодаря развитию мультифотонной микроскопии, которая дает прижизненную картинку ИВ каждой отдельной ОК в режиме реального времени [93, 94]. Необходимо заметить, что и метастатические, и неметастатические ОК одинаково мобильны и проявляют активность *in vivo*. Однако только метастатические клетки ориентированы и поляризованы по направлению к кровеносным сосудам, то есть обладают дополнительными свойствами для ИВ. Кроме того, с применением интравитальной микроскопии была показана деструктивная фрагментация неметастатических клеток в процессе контакта с кровеносными сосудами опухоли [106]. Новые наблюдения демонстрируют, что апоптоз значительно индуцирован в неметастатических клетках, подвергающихся ИВ, результатом чего становится их лизис и фрагментация [93].

Однако информация относительно механизмов ИВ, опосредованных ММП у больных раком, весьма ограничена и к тому же противоречива. Показано, что нет корреляции между желатинолитической активностью (ММП-2 и -9) в первичной опухоли прямой кишки и количеством определяемых интравазировавших клеток в крови этих больных. Но строгая позитивная связь существует между высокой желатинолитической активностью и присутствием циркулирующих ОК при М в печень [107]. На моделях *in vivo* роль ММП в ИВ ОК человека изучена незначительно, а результаты противоречивы. Экспрессия ММП-9 линиями клеток человека, включая фибросаркому HT-1080, коррелирует со способностью этих клеток к ИВ [107]. Когда экспрессия ММП-9 в ОК высокоинтравазивного варианта клеточной линии HT1080 была значительно сокращена, было установлено повышение уровней ИВ и М в 2–3 раза, что контрастировало с тормозящим метастатическим эффектом ИММП [109]. Напротив, снижение экспрессии МТ1-ММП оказывало лишь незначительное влияние на ИВ.

Таким образом, не ясно, являются ли механизмы ИВ ОК общими как в эксперименте, так и в клинике, или характерны лишь для больных раком, и если это так, то приводят ли они в результате к М и связаны ли с активностью ММП.

ММП, выживаемость циркулирующих ОК и их остановка в сосудистом русле вторичных органов. В результате ИВ ОК мигрируют в сосудистую и капиллярную системы вторичных органов. Механизмы миграции ОК в кровеносных сосудах и капиллярах исследованы недостаточно. Прижизненная видеомикроскопия ОК человека, введенных непосредственно в сердце nude-мышей, продемонстрировала важность так называемой упругости ОК, то есть их способности к деформации в просветах мелких капилляров без каких-либо повреждений. Большинство циркулирующих ОК задерживаются в мелких капиллярах благодаря их мало-

му диаметру, но при определенных условиях ОК могут останавливаться в капиллярах, которые в диаметре больше, чем ОК [112]. Прижизненная видеомикроскопия введенных мышам клеток рака молочной железы показала, что судьба ОК и их способность к выживанию после остановки в синусоидах строго коррелирует с метастатическим потенциалом клеток [113].

Кровь является враждебной для циркулирующих ОК средой, так как в ней ОК подвергаются действию ряда угрожающих факторов: токсичности сыворотки, высокому повреждающему протеолитическому влиянию, механической деформации, иммунному воздействию. Известно, что ОК обладают набором механизмов, включая активность ММП, помогающих избежать иммунного воздействия [114, 115]. С этой точки зрения интересны новые представления о ММП как об иммуносупрессивном факторе. Так, показана супрессия посредством ММП-9 пролиферации Т-клеток и разрушение сигнально-опосредованного IL-2R α [101]. Продемонстрировано, что высокая активность ММП-11 способствовала генерированию биоактивного фрагмента, снижающего активность естественных киллеров, что увеличивало рост и инвазивность опухоли *in vivo* [101, 116]. Напротив, показано, что ММП-9 нейтрофилов больных раком прямой кишки высвобождает активный VEGF из ОК *in vitro* [117].

Выживаемость ОК в сосудистом русле во многом определяется образованием клеточных кластеров и эмбол. Показано, что циркулирующие ОК в составе кластеров имеют лучшие показатели выживаемости по сравнению с отдельными ОК [118]. У пациентов с раком носовой полости, гепатоцеллюлярным раком, раком молочной железы формирование кластеров ОК, окруженных эндотелиальными клетками, определено авторами как этап неинвазивного (пассивного) пути диссеминации ОК (в дополнение к этапам ОИ, ИВ и ЭВ) [119, 120]. Формирование опухолевых кластеров не коррелирует с инвазивным потенциалом парентеральных ОК, но четко коррелирует с ангиогенным потенциалом клеточной линии. Неожиданным оказалось то, что экспрессия ММП-2 была ниже в клетках, способных формировать опухолевые узлы, по сравнению с клеточными линиями, неспособными к этому [121]. Роль ММП в образовании эмбол или опухолевых центров *in vivo* до конца не выяснена.

Одним из важнейших вспомогательных механизмов васкулярной эмболизации и формирования опухолевых центров является опухоль-индуцированная агрегация тромбоцитов [122]. Функциональная роль ММП в формировании агрегатов ОК/тромбоциты опосредованно ассоциирована и с обоими типами клеток. Так, опухоль-индуцированная агрегация тромбоцитов зависит от активности ММП, в частности от МТ1-ММП-опосредованной активации ММП-2 [122]. Ряд ММП (ММП-1, -2, -3, -9, -14) и их ингибиторов (ТИММП-1, -2, -4) осуществляют регуляторные функции по отношению к тромбоци-

там, способствуя их агрегации с ОК [123]. Комплексные взаимодействия между ММП ОК, гликопротеиновыми и интегриновыми рецепторами, возможно, являются теми механизмами, которые включены в опухоль-индуцированную агрегацию тромбоцитов [124]. Кроме того, возможно, что циркулирующие ОК и тромбоциты оказывают взаимное влияние на секрецию ими ММП, в частности ММП-2 [125].

В виде индивидуальных клеток или как агрегированные с эмболами или эндотелиальными клетками, циркулирующие ОК задерживаются и окончательно оседают в капиллярах вторичных органов. Видеомикроскопия *in vivo* показала, что в смысле остановки ОК наиболее эффективны капилляры легких и печени [104]. Адгезия ОК в микрососудистом русле вторичных органов — специфический и высокорегулируемый процесс, включенный в органоселективное формирование М [126]. Эти процессы опосредованы селектинами в случае адгезии ОК/эндотелиальные клетки и интегринными — в случае адгезии ОК/ЭЦМ [127]. Благодаря интраваскулярной пролиферации количество циркулирующих ОК в крови многократно увеличивает как количество интраваскуляризовавшихся, так и количество экстравазировавшихся ОК. Так, на экспериментальной модели показано, что клетки карциномы прямой кишки задерживаются в синусоидах печени и затем в течение первых 4 дней делятся исключительно интраваскулярно [128]. ОК, задержавшиеся в артериолах и капиллярах легких, формировали метастатические центры только в кровеносных сосудах [129]. Сегодня остается невыясненным, в каких случаях клетки включаются во внутриваскулярную пролиферацию, а в каких — в процесс ЭВ, и какая роль на каждом из этих этапов отведена ММП.

ММП и экстравазация ОК. Как отмечено выше, после начальной остановки в капиллярах или адгезии в сосудах вторичного органа ОК либо активно пролиферируют, либо включаются в процесс ЭВ. Сегодня *in vivo* микроскопия используется для наблюдения за ЭВ на уровне единичной клетки [113, 130, 131]. Однако молекулярное и микроскопическое выявление редких экстравазирующих клеток из спонтанно диссеминирующих опухолей представляется очень непростым. Тем не менее, существует много эффективных экспериментальных моделей для изучения функциональной роли ММП в ЭВ. Становление метастатического очага включает трансэндотелиальную миграцию и прохождение ОК через субэндотелиальную базальную мембрану, в таком случае ЭВ может быть выявлена и изучена при внутривенном введении крупных болюсов ОК. Молекулярные механизмы, регулирующие ЭВ ОК *in vivo*, в основном остаются неизвестными. Так, ультраструктурный анализ ЭВ в легких через 1–3 ч после внутривенной инъекции мышам клеток *murine*, позволяет наблюдать процесс «протягивания» ОК в промежутках между эндотелиальными клетками [132]. Эти наблюдения показывают, что брешки в эндотелиальном барьере функционально облегчают ЭВ ОК. Видимо, основ-

ные механизмы ЭВ базируются на взаимосвязи между способностью ОК к ЭВ (экстравазивности) и возможностями для их проникновения через эндотелиальный барьер. Показано, что в этой связи наибольший интерес представляет ММП-9-опосредованное высвобождение VEGF [12, 13] и VEGF-опосредованное разрушение эндотелиального барьера или изменение его проницаемости [132, 133].

Существуют противоположные точки зрения, рассматривающие ЭВ либо как неэффективный, либо как высокоэффективный этап метастатического каскада [9, 104]. Известно, что менее чем 0,05% введенных внутривенно ОК приводили впоследствии к формированию М в легких [134]. На экспериментальной метастазирующей мышинной модели методом количественной RT-PCR установлено, что только 0,7% введенных внутривенно клеток карциномы легкого демонстрируют способность к выживанию и колониеобразованию в легких [135]. При внутривенном введении клеток меланомы B16F10 в аллантаидную вену куриных эмбрионов прижизненное видеомикроскопирование показало, что более чем 80% введенных клеток выжили и экстравазировали через 24 ч [136]. Приведенные результаты соотносятся с другими, свидетельствующими о том, что более 80% клеток меланомы B16F10 экстравазировали из сосудистого русла печени мышей в течение 3 дней после их внутривенного введения [137]. Кроме того, авторами показано, что количества клеток, способных формировать метастатические фокусы, драматически снижались при переходе от этапа ЭВ к следующему этапу — формированию метастатических узлов, то есть лишь 1 из 4000 экстравазировавшихся клеток прогрессировали до макроскопических форм опухоли, и, значит, уже после этапа ЭВ значительно снижается эффективность М [137].

Сегодня принято полагать, что ОК формируют брешь в базальной мембране благодаря ММП, которые таким образом помогают им включиться в процесс ЭВ. Неожиданными стали результаты, полученные с помощью прижизненного микроскопирования ЭВ клеток меланомы B16F10 из сосудистого русла печени мышей. Оказалось, что ЭВ не была подвержена влиянию ИММП батимастата: через 8, 24 и 48 ч после инъекции наблюдали одинаковые пропорции экстравазировавшихся клеток у экспериментальных и контрольных мышей [138]. Напротив, синтетический ингибитор желатиназ предотвращал колониеобразование в легких у *nude*-мышей, которым ввели клетки рака молочной железы C127, если ИММП был введен одновременно с инъекцией клеток или сразу после нее [139], то есть в данной экспериментальной системе ЭВ является желатиназависимым процессом.

Двойственная функциональная роль ММП в М. Исходя из множества известных сегодня данных о парадоксальном протективном действии ММП в развитии опухоли, приходится признать двойственную роль ММП в М. Изучению данной проблемы спо-

способствовало использование моделей, воссоздающих сверхэкспрессию или дефицит ММП. *Сверхэкспрессия ММП: трансгенные реципиенты и генетически измененные или отобранные ОК.* Как было показано выше, в основном, повышенные уровни экспрессии отдельных или нескольких ММП строго позитивно коррелируют со стадией рака у пациентов, включая и развитие М. Сегодня создаются и совершенствуются экспериментальные модели, позволяющие изучать роль сверхэкспрессии ММП в стромальных и ОК первичной опухоли и вторичных сайтах М. Такие модели основаны на использовании трансгенных мышей, у которых экспрессия ММП осуществляется благодаря основным или тканеспецифическим промоторам, а также на использовании линий ОК, трансфецированных специфическими ММП-содержащими cDNA-конструкциями. Интересной генетической моделью с конститутивной сверхэкспрессией ММП являются интегрин- α -1-null-мыши, у которых повышенные уровни ММП-9 ассоциированы с генерированием ангиостатина, потенциального естественного ингибитора Анг [32, 33]. В противовес рассмотренной ранее содействующей роли высокой активности ММП-9 в прогрессировании опухолевого роста, при ортотопической имплантации клеток рака легкого интегрин- α -1-null-мышам наблюдали уменьшение количества, размеров и васкуляризации первичных опухолей, а также сокращение количества и размеров М в легких и в лимфатических узлах [140]. Эти парадоксальные результаты тем не менее соотносятся с упомянутой ранее способностью ММП-9 генерировать антиангиогенные ингибиторы. Так, снижение синтеза ангиостатина при фармакологической ингибции ММП доксициклином одновременно с инъекцией ОК приводит к усилению роста первичной опухоли и возрастанию метастатического потенциала [140]. В целом приведенные результаты демонстрируют, что ММП-9 может обеспечивать протекцию от прогрессирования опухолевого процесса, возможно, через генерирование антиангиогенного ингибитора ангиостатина, тормозящего Анг, рост первичной опухоли и М. Следует отметить, что прометастатическая роль сверхэкспрессии ММП базируется на множестве исследований *in vivo*, при которых ОК линий, сверхэкспрессирующих отдельные ММП, были имплантированы или введены внутривенно хозяевам дикого типа. Например, сверхэкспрессия МТ1-ММП в клетках карциномы легкого привела к трехкратному увеличению их колониеобразования в легких мышей после их внутривенного введения [135]. Трансфекция МТ1-ММП cDNA клеток глиомы увеличивала рост и васкуляризацию подкожных опухолей у мышей [90].

ММП-дефицит: ММП-null (knock-out) мыши. ММП-2 была одной из первых ММП, специфическая роль которой в опухолевом росте была показана на knock-out мышинных моделях. Дефицит ММП-2 приводит к супрессии опухоль-индуцированного Анг [14] и сокращению сосудистой структуры глио-

мы [141]. Важная роль стромальной ММП-2 в Анг была показана на различных моделях, включая кольцо аорты, ангиогенез сетчатки, неоваскуляризацию сосудистой оболочки глаза [142]. Недостаток ММП-2 приводит к сокращению количества метастатических колоний в легких при экспериментальном М после внутривенной инъекции клеток карциномы легких Льюис или меланомы [14]. Однако этот эффект ММП-2-дефицита на М не выявлен в ряде других экспериментов с использованием карциномы легких Льюис [143]. В отличие от ММП-2 дефицит ММП-9 демонстрирует значимый фактор ингибции на различных метастатических моделях. Проангиогенные аспекты действия ММП-9 весьма разнообразны, так, выше нами рассмотрены эффекты, изученные с использованием ММП-9-knock-out-мышей на М моделях и связанные с сокращением Анг. При экспериментальном метастазировании дефицит ММП-9 приводит к сокращению колониеобразования клеток карциномы легких и меланомы в легких, что демонстрирует таким образом вспомогательное действие стромальной ММП-9 на этапах М, следующих за ИВ [143, 144]. После трансплантации ММП-9-дефицитным реципиентам костного мозга дикого типа в качестве клеточного источника ММП-9 в местах экспериментального М были идентифицированы инфильтрирующие нейтрофилы; в то же время при использовании Rag-2-null-мышей, дефицитным по зрелым В- и Т-клеткам, опухоль-ассоциированные лимфоциты как источник ММП-9 не наблюдались [143].

Клеточное происхождение и содействующий эффект стромальной ММП-9 по отношению к опухолевому росту и Анг были впервые показаны на спонтанных метастатических моделях карциномы поджелудочной железы [12]. ММП-9 была ассоциирована исключительно с проксимальными клетками образующихся сосудов. На модели спонтанной карциномы кожи показано, что ММП-позитивные ОК определяются у ММП-9-дефицитных мышей после трансплантации им клеток костного мозга, включая нейтрофилы, макрофаги и тучные клетки [115]. В экспериментах, в которых клетки карциномы яичника имплантировали перитонеально, развитие опухолей у ММП-9-knock-out-хозяев не зависело от уровней ММП-9, продуцированных ОК. Недостаток ММП-9 в стромальных клетках, напротив, приводил к сокращению туморогенности, размеров опухолей, снижению микрососудистой проницаемости и макрофагальной инфильтрации. Трансплантация костного мозга ММП-9-дефицитным хозяевам с ММП-9-позитивными клетками селезенки демонстрирует наличие ММП-9-позитивных макрофагов, приводя к выводу о том, что ОАМ являются важным источником этой желатиназы [145]. Показано также, что ММП-9-опосредованное высвобождение VEGF [12, 13] и привлечение перицитов [18, 146] представляются важными механизмами участия стромальной ММП-9 в опухолевой прогрессии.

ММП-дефицит: регуляция, снижающая уровни ММП в ОК. С целью снижения продукции ММП ОК широко используется регуляция ММП с помощью трансфекции mRNA или инфекции ретро- или аденовирусами. Использование таких ОК в модельных экспериментах *in vivo* позволяет изучать непосредственно функции каждой ММП, продуцируемой ОК. Специфическое торможение экспрессии ММП-9 с применением RNA-трансфекции в саркоме Эвинга показало, что ММП-9 является триггером переключения адгезивного и мигративного статусов ОК благодаря E-кадгерин-опосредованной регуляции адгезии типа клетка — клетка, ЭЦМ-опосредованного распространения клеток и сигнализации [147].

ВЫВОДЫ

1. ММП являются ферментами, функции которых направляют многочисленные модификации матрикса. Сегодня считается доказанным, что ММП могут быть участниками многих ремоделирующих процессов — как физиологических, так и патологических, включая ОИ и М.

2. Так как первичным опухолям необходимо достичь определенной критической массы для инвазивности и злокачественности, Анг характеризуется как один из важнейших механизмов опухолевого роста. Бесспорной есть критическая роль основных ММП, и в первую очередь ММП-9, в опухолеиндуцированном Анг, в связи с чем данный этап М каскада чувствителен к ИММП. В случае, когда удается добиться снижения активности ММП, происходит отмена ММП-опосредованного высвобождения проангиогенных факторов (например ММП-9-зависимого высвобождения VEGF). Первичными триггерами ММП-опосредованного Анг являются ОК, затем в продукцию проангиогенных ММП включаются резидентные стромальные клетки и лейкоциты, инфильтрирующие места формирования первичной опухоли.

3. Сверхэкспрессия отдельных ММП сопровождается увеличением туморогенности и инвазивности опухоли. Напротив, снижение активности ММП в ОК обычно приводит к торможению канцерогенеза и иногда — к сокращению М. Экспериментальные данные по моделированию экспрессии ММП в ОК подтверждены клиническими наблюдениями, демонстрирующими корреляцию между уровнями многих опухоль-ассоциированных ММП и прогрессированием роста различных типов опухолей.

4. По результатам клинических испытаний, на поздних стадиях метастатического каскада наблюдается низкая чувствительность к ИММП. Однако экспериментальные данные указывают скорее на комплексирование функций ММП *in vivo*, чем на то, что ММП являются неэффективными мишенями для противоопухолевой терапии.

5. ОК, мигрирующие от границы первичной опухоли, взаимодействуют с широким спектром факторов организма-хозяина, многие из которых вклю-

чены или прямо интегрированы в различные его физиологические системы. Отдельные ММП и их комбинации включены в гомеостаз многих тканей организма, что также затрудняет эффективное использование ИММП, когда их применяют на поздних стадиях развития опухолей. Поэтому создание нового класса ИММП, имеющих целью не только опухоль-специфические ММП, но и ММП в органоспецифических местах М, целенаправленно для каждой стадии опухолевой болезни, становится критически важным.

6. Изучение ингибиции ММП *in vivo* должно перейти от стадии рутинной верификации эффективности ингибиторов в первичной опухоли к исследованию их действия в местах М. Новые технологии должны облегчить селекцию ИММП со специфическими, предопределенными характеристиками, а также повысить возможности визуализации индивидуальной ИВ и ЭВ. Все вышесказанное может в будущем сделать регуляцию активности ММП в ОК и/или в опухолевом микроокружении реальной мишенью для противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hanahan D, Folkman J. Cell 1996; **86**: 353–64.
2. Stetler-Stevenson WG. J Clin Invest 1999; **103**: 1237–41.
3. Bergers G, Benjamin LE. Nat Rev Cancer 2003; **3**: 401–10.
4. Martin MD, Matrisian LM. Cancer Metastasis Rev 2007; **26**: 717–24.
5. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; **8**: 221–33.
6. Lopez-Otin C, Bond JS. J Biol Chem 2008; **283**: 30433–7.
7. Fingleton B. Front Biosci 2006; **11**: 479–91.
8. Bjorklund M, Koivunen E. Biochim Biophys Acta 2005; **1755**: 37–69.
9. Rundhaug JE. J Cell Mol Med 2005; **9**: 267–85.
10. Handsley MM, Edwards DR. Int J Cancer 2005; **115**: 849–60.
11. Chantrain CF, Henriot P, Jodele S, et al. Eur J Cancer 2006; **41**: 1988–96.
12. Bergers G, Brekken R, McMahon G, et al. Nat Cell Biol 2000; **2**: 737–44.
13. Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. J Clin Invest 2004; **114**: 623–33.
14. Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, et al. Cancer Res 1998; **58**: 1048–51.
15. Chetty C, Lakka SS, Praveen B, et al. Cancer Res 2008; **68** (12): 4736–45.
16. Genis L, Gálvez BG, Gonzalo P, et al. Cancer Metastasis Rev 2006; **25**: 77–86.
17. Alfranca A, López-Oliva JM, Genis L, et al. Blood 2008; **112** (4): 1120–8.
18. Jodele S, Chantrain CF, Blavier L, et al. Cancer Res 2005; **65**: 3200–8.
19. Jodele S, Blavier L, Yoon JM, et al. Cancer Metastasis Rev 2006; **25**: 35–43.
20. Grunewald M, Avraham I, Dor Y, et al. Cell 2006; **124**: 175–89.
21. Rafii S, Lyden D. Science 2008; **319**: 163–4.
22. Seandel M, Butler J, Lyden D, et al. Cancer Cell 2008; **13**: 181–3.
23. Nozawa H, Chiu C, Hanahan D. Proc Natl Acad Sci USA 2006; **103**: 12493–8.
24. Du R, Lu KV, Petritsch C, et al. Cancer Cell 2008; **13**: 206–20.

25. Ardi VC, Van den Steen PE, Opdenakker G, *et al.* J Biol Chem 2009; **284**: 25854–66.
26. Mott JD, Werb Z. Curr Opin Cell Biol 2004; **16**: 558–64.
27. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Cancer Res 2005; **65**: 3967–79.
28. Hamano Y, Kalluri R. Biochem Biophys Res Commun 2005; **333**: 292–8.
29. Hamano Y, Zeisberg M, Sugimoto H, *et al.* Cancer Cell 2003; **3**: 589–601.
30. Ferreras M, Felbor U, Lenhard T, *et al.* FEBS Lett 2000; **486**: 247–51.
31. Heljasvaara R, Nyberg P, Luostarinen J, *et al.* Exp Cell Res 2005; **307**: 292–304.
32. Pozzi A, Moberg PE, Miles LA, *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 2000; **97**: 2202–7.
33. Pozzi A, LeVine WF, Gardner HA. Oncogene 2002; **21**: 272–81.
34. Rao BG. Curr Pharm Des 2005; **11**: 295–322.
35. Vihinen P, Ala-aho R, Kahari VM. Curr Cancer Drug Targets 2005; **5**: 203–20.
36. Joyce JA. Cancer Cell 2005; **7**: 513–20.
37. Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Science 2002; **295**: 2387–92.
38. Overall CM, Lopez-Otin C. Nat Rev Cancer 2002; **2**: 657–72.
39. Molina JR, Reid JM, Erlichman C, *et al.* Anticancer Drugs 2005; **16**: 997–1002.
40. Ludwig T. Bioessays 2005; **27**: 1181–91.
41. Matter H, Schudok M. Curr Opin Drug Discov Devel 2004; **7**: 513–35.
42. Brown S, Meroueh SO, Fridman R, *et al.* Curr Top Med Chem 2004; **4**: 1227–38.
43. Mannello F, Tonti G, Papa S. Curr Cancer Drug Targets 2005; **5**: 285–98.
44. Kruger A, Arlt MJ, Gerg M, *et al.* Cancer Res 2005; **65**: 3523–6.
45. Ikejiri M, Bernardo MM, Bonfil RD, *et al.* J Biol Chem 2005; **280**: 33992–4002.
46. Skotnicki JS, DiGrandi MJ, Levin JI. Curr Opin Drug Discov Devel 2003; **6**: 742–59.
47. Shinoda K, Shibuya M, Hibino S, *et al.* Int J Oncol 2003; **22**: 281–8.
48. Mendes O, Kim HT, Stoika G. Clin Exp Metastasis 2005; **22**: 237–46.
49. Fujino H, Kondo K, Ishikura H, *et al.* Mol Cancer Ther 2005; **4**: 1409–16.
50. Bergers G, Javaherian K, Lo KM, *et al.* Science 1999; **284**: 808–12.
51. Ogata Y, Matono K, Nakajima M, *et al.* Int J Cancer 2006; **118**: 215–21.
52. Bonfil RD, Sabbota A, Nabha S, *et al.* Int J Cancer 2005; **115**: 829–33.
53. Saghatelyan A, Jessani N, Joseph A, *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 2004; **101**: 10000–5.
54. Kruger A, Soelzl R, Sopov I, *et al.* Cancer Res 2001; **61**: 1272–5.
55. Lynch CC, Matrisian LM. Differentiation 2002; **70**: 561–73.
56. Lochter A, Sternlicht MD, Werb Z, *et al.* Ann NY Acad Sci 1998; **857**: 180–93.
57. Ala-aho R, Kahari VM. Biochimie 2005; **87**: 273–86.
58. Van Kempen LC, Ruiter DJ, Van Muijen GN, *et al.* Eur J Cell Biol 2003; **82**: 539–48.
59. Stamekovic I. Semin Cancer Biol 2000; **10**: 415–33.
60. Hojilla CV, Mohammed FF, Khokha R. Br J Cancer 2003; **89**: 1817–21.
61. Gorovetz M, Schwob O, Krinsky M, *et al.* Front Biosci 2008; **13**: 1917–25.
62. Dell'Aica I, Caniato R, Biggin S, *et al.* Clin Chim Acta 2007; **381** (1): 69–77.
63. Zhi YH, Song MM, Wang PL, *et al.* World J Gastroenterol 2009; **15** (9): 1072–8.
64. Wolf K, Wu YI, Liu Y, *et al.* Nat Cell Biol 2007; **9**: 893–904.
65. Packard BZ, Artym VV, Komoriya A, *et al.* Matrix Biol 2009; **28**: 3–10.
66. Sabeh F, Shimizu-Hirota R, Weiss SJ. J Cell Biol 2009; **185**: 11–9.
67. van Kempen LC, de Visser KE, Coussens LM. Eur J Cancer 2006; **42**: 728–34.
68. Marconi C, Bianchini F, Mannini A, *et al.* Clin Exp Metastasis 2008; **25** (3): 225–31.
69. Zhu X, Mulcahy LA, Mohammed RA, *et al.* Breast Cancer Res 2008; **10** (6): 95.
70. Tjiu JW, Chen JS, Shun C, *et al.* J Invest Dermatol 2009; **129**: 1016–25.
71. Lutgendorf SK, Lamkin DM, Jennings NB, *et al.* Clin Cancer Res 2008; **14** (21): 6839–46.
72. Hoffman UB, Eggert AA, Blass K, *et al.* Cancer Res 2003; **63**: 8221–5.
73. Sato H, Takino T, Okada Y, *et al.* Nature 1994; **370**: 61–5.
74. Strongin AY, Collier I, Bannikov G, *et al.* J Biol Chem 1995; **270**: 5331–8.
75. Brooks PC, Aimes RT, Sanders LC, *et al.* Cell 1996; **85**: 683–93.
76. Bourguignon LY, Gunja-Smith Z, Iida N, *et al.* J Cell Physiol 1998; **176**: 206–15.
77. Yu Q, Stamenkovic I. Genes Dev 2000; **14**: 163–76.
78. Fridman R, Toth M, Chvyrkova I, *et al.* Cancer Metastasis Rev 2003; **22**: 153–66.
79. Bjorklund M, Heikkila P, Koivunen E. J Biol Chem 2004; **279**: 29589–97.
80. Wang XQ, Sun P, Paller AS. J Biol Chem 2003; **278**: 25591–9.
81. Yu WH, Woessner JF, McNeish JD, *et al.* Genes & Development 2002; **16**: 307–23.
82. Shiomi T, Inoki I, Kataoka F, *et al.* Lab Invest 2005; **85**: 1489–506.
83. Stulten CH, DaCosta BS, Arany PR, *et al.* J Cell Sci 2005; **118**: 2143–53.
84. Dong Z, Nemeth JA, Cher ML, *et al.* Int J Cancer 2001; **93**: 507–15.
85. Boire A, Covic L, Agarwal A, *et al.* Cell 2005; **120**: 303–13.
86. Hotary KB, Allen ED, Brooks PC, *et al.* Cell 2003; **114**: 33–45.
87. Sabeh F, Ota I, Holmbeck K, *et al.* J Cell Biol 2004; **167**: 769–81.
88. Itoh Y, Seiki M. J Cell Physiol 2006; **206**: 1–8.
89. Ha HY, Moon HB, Nam MS, *et al.* Cancer Res 2001; **61**: 984–90.
90. Deryugina EI, Soroseanu L, Strongin AY. Cancer Res 2002; **62**: 580–8.
91. Hernandez-Barrantes S, Bernardo M, Toth M, *et al.* Semin Cancer Biol 2002; **12**: 131–8.
92. Zhai Y, Hotary KB, Nan B, *et al.* Cancer Res 2005; **65**: 6543–50.
93. Condeelis J, Segall JE. Nat Rev Cancer 2003; **3**: 921–30.
94. Condeelis J, Singer R, Segall JE. Annu Rev Cell Dev Biol 2005; **21**: 612–9.
95. Lee KJ, Hwang SJ, Choi JH, *et al.* Cancer Lett 2008; **268** (2): 233–43.
96. Yodkeeree S, Garbisa S, Limtrakul P. Acta Pharmacol Sin 2008; **29** (7): 853–60.
97. Dufour A, Sampson NS, Zucker S, *et al.* J Cell Physiol 2008; **217** (3): 643–51.
98. Mitsiades N, Yu WH, Poulaki V, *et al.* Cancer Res 2001; **61**: 577–81.
99. Meyer E, Vollmer JY, Bovey R, *et al.* Cancer Res 2005; **65**: 4261–72.
100. Abraham R, Schafer J, Rothe M, *et al.* J Biol Chem 2005; **280**: 34123–32.
101. Folgueras AR, Pendas AM, Sanchez LM, *et al.* Int J Dev Biol 2004; **48**: 411–24.

102. **Pepper MS.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 1104–17.
103. **Pepper MS, Tille JC, Nisato R, et al.** *Cell Tissue Res* 2003; **314**: 167–77.
104. **Cambers AF, Groom AC, MacDonald IC.** *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 563–72.
105. **Pantel K, Brakenhoff RH.** *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 448–56.
106. **Wyckoff JB, Jones JG, Condeelis JC, et al.** *Cancer Res* 2000; **60**: 2504–11.
107. **Kim J, Yu W, Kovalski K, et al.** *Cell* 1998; **94**: 353–62.
108. **Zijlstra A, Mellor R, Panazarella G, et al.** *Cancer Res* 2002; **62**: 7083–92.
109. **Deryugina EI, Zijlstra A, Partridge J, et al.** *Cancer Res* 2005; **65**: 10959–69.
110. **Xue C, Wyckoff J, Liang F, et al.** *Cancer Res* 2006; **66**: 192–7.
111. **Amoh Y, Li L, Yang M, et al.** *Cancer Res* 2005; **65**: 2337–43.
112. **Yamauchi K, Yang M, Jiang P, et al.** *Cancer Res* 2005; **65**: 4246–52.
113. **Tsuji K, Yamauchi K, Yang M, et al.** *Cancer Res* 2006; **66**: 303–6.
114. **Coussens LM, Werb Z.** *Nature* 2002; **420**: 860–7.
115. **Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, et al.** *Cell* 2000; **103**: 481–90.
116. **Kataoka H, Uchino H, Iwamura T, et al.** *Am J Pathol* 1999; **154**: 457–68.
117. **Hawinkels LJ, Zuidwijk K, Verspaget HW, et al.** *Eur J Cancer* 2008; **44** (13): 1904–13.
118. **Liotta LA, Kleinerman J, Saidel GM.** *Cancer Res* 1976; **36**: 889–94.
119. **Sugino T, Yamaguchi T, Ogura G, et al.** *BMC Med* 2004; **2**: 9–16.
120. **Yui S, Tomita K, Kudo T, et al.** *Cancer Sci* 2005; **96**: 560–70.
121. **Sugino T, Kusakabe T, Hoshi N, et al.** *Am J Pathol* 2002; **160**: 1973–80.
122. **Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW.** *Br J Pharmacol* 2004; **143**: 819–26.
123. **Santos-Martínez MJ, Medina C, Jurasz P, et al.** *Thromb Res* 2008; **121** (4): 535–42.
124. **Alonso-Escolano D, Strongin AY, Chung AW, et al.** *Br J Pharmacol* 2004; **141**: 241–52.
125. **Dashevsky O, Varon D, Brill A.** *Int J Cancer* 2009; **124** (8): 1773–7.
126. **Gassmann P, Enns A, Haier J.** *Onkologie* 2004; **27**: 577–82.
127. **Hood JD, Cheresch DA.** *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 91–100.
128. **Mook OR, Van Marle J, Vreeling-Sindelarova H, et al.** *Hepatology* 2003; **38**: 295–304.
129. **Al Mehdi AB, Tozawa K, Fisher AB, et al.** *Nat Med* 2000; **6**: 100–2.
130. **Wyckoff J, Wang W, Lin EY, et al.** *Cancer Res* 2004; **64**: 7022–9.
131. **Voura EB, Jaiswal JK, Mattoussi H, et al.** *Nat Med* 2004; **10**: 993–8.
132. **Weis S, Cui J, Barnes L, et al.** *J Cell Biol* 2004; **167**: 223–9.
133. **Lee S, Jilani SM, Nikolova GV, et al.** *J Cell Biol* 2005; **169**: 681–91.
134. **Geho DH, Bandle RW, Claire T, et al.** *Physiology (Bethesda)* 2005; **20**: 194–200.
135. **Tsunezuka Y, Kinoh H, Takino T, et al.** *Cancer Res* 1996; **56**: 5678–83.
136. **Koop S, MacDonald IC, Luzzi K, et al.** *Cancer Res* 1995; **55**: 2520–3.
137. **Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, et al.** *Am J Pathol* 1998; **153**: 865–73.
138. **Wylie S, MacDonald JC, Varghese HJ, et al.** *Clin Exp Metastas* 1999; **17**: 111–7.
139. **Cockett MI, Murphy G, Birch ML, et al.** *Biochem Soc Symp* 1998; **63**: 295–313.
140. **Chen X, Su Y, Fingleton B, et al.** *Clin Exp Metastas* 2005; **22**: 185–93.
141. **Takahashi M, Fukami S, Iwata N, et al.** *Pharmacol Res* 2002; **46**: 155–63.
142. **Berglin L, Sarman SI, Steen B, et al.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; **44**: 403–8.
143. **Acuff HB, Carter KJ, Fingleton B, et al.** *Cancer Res* 2006; **66**: 259–66.
144. **Itoh T, Tanioka M, Matsuda H, et al.** *Clin Exp Metastas* 1999; **17**: 177–81.
145. **Huang S, Van Arsdall M, Tedjarati S, et al.** *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 1134–42.
146. **Chantrain CF, Shimada H, Jodele S, et al.** *Cancer Res* 2004; **64**: 1675–86.
147. **Sanceau J, Truchet S, Bauvois B.** *J Biol Chem* 2003; **278**: 36537–46.

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES (MMPs) IN MALIGNANCIES. II. PARTICIPATION OF MMPs IN ANGIOGENESIS, INVASION AND METASTASIS OF TUMORS

I.I. Ganusevich

Summary. *Data of mechanisms of actions of metalloproteinases in progression of tumor processes and based on them methods of target anticancer therapy are systemized and summarized.*

Ключевые слова: matrix metalloproteinases, malignant tumors, invasion, metastasizing, angiogenesis, target therapy.

Адрес для переписки:

Ганусевич И.И.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии НАН Украины

E-mail: iganus2000@yahoo.com