

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

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы (ММП), регуляция ММП, злокачественные новообразования, инвазия, метастазирование, прогностическая значимость.

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММП) ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ.

I. ХАРАКТЕРИСТИКА ММП, РЕГУЛЯЦИЯ ИХ АКТИВНОСТИ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Резюме. Рассмотрены и обобщены современные представления о классификации, структуре, функциях и регуляции матриксных металлопротеиназ, об их роли в прогрессирующей опухолевой процессу и прогностической значимости.

ВВЕДЕНИЕ

Матриксные металлопротеиназы (ММП) составляют семейство Zn-зависимых эндопептидаз, обладают способностью разрушать основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и играют важнейшую роль в процессах его регулируемой (физиологической) деградации, то есть в тканевом морфогенезе, репарации тканей, эмбриогенезе и ангиогенезе. Ряд патологических состояний — ревматоидный артрит, остеоартрит, периодонтит, язвенная болезнь, аутоиммунные заболевания, гипертония, а также опухолевая инвазия (ОИ) и метастазирование (М) развиваются с нарушением регуляции деградации ЭЦМ, а значит, с участием ММП.

М — многоступенчатый процесс, в ходе которого опухолевые клетки (ОК) диссеминируют из первичной опухоли к отдаленным вторичным органам и тканям [1]. ОК осуществляют свой метастатический потенциал благодаря присущим им специфическим характеристикам, которые позволяют отрываться от первичной опухоли, мигрировать и проникать в окружающие ткани, интраваскуляризоваться, циркулировать в сосудах, достигая тканей-мишеней М, экстравазировать и стабилизироваться в метастатический центр [2–5]. Каждая фаза метастатического каскада требует от ОК способности к выживанию и определенных коммуникативных свойств; каждую фазу проходит только часть ОК, и лишь немногие из них достигают отдаленных органов и тканей [6]. В процессе М ОК включаются в ряд взаимодействий с ЭЦМ непосредственно (как с таковым), с его протеинами, ассоциированными с ним факторами роста и цитокинами, базальными мембранами, клетками эндотелия, циркулирующими клетками крови, микроокружением вторичного сайта, где ОК в конечном итоге смешивают нормальные ткани и формируют метастазы. ММП рассматривают как критические молекулы, «ассистирующие» ОК на протяжении всего процесса М [7–10].

Из ранних работ по ММП и раку [11, 12] ясно видно взаимосвязь между ММП, деградацией ЭЦМ

и ОИ. Ингибирование ММП синтетическими или естественными ингибиторами связывают с ингибированием ОИ. Напротив, сверхэкспрессия ММП обычно приводит к расширению ОИ, что продемонстрировано гистологически, в модельных системах через выявление ОК в отдаленных местах М, а также *in vitro* методом инвазии в Matrigel или ЭЦМ [1]. Исследования 1980–1990 гг. в основном связывали ММП с ОИ, миграцией ОК, ремоделированием тканей в связи с распространением опухоли и только иногда — с М. Сегодня актуальным является ряд новых проблем. Например, ассоциирование ММП с ангиогенезом (который, будучи зависимым от активности ММП, является чувствительной мишенью для ингибиторов ММП); базисная роль специфических ММП в диссеминации опухоли; связь между ММП и появлением ОК в отдаленных органах и тканях. Исследования, характеризующие процесс М, в настоящее время осуществляются с использованием наиболее современных комплексных экспериментальных систем, включающих животные модели *in vivo* (трансгенные, генодефицитные, сингенные мыши с трансплантатами, мыши с человеческими ксенографтами) [13]. Отметим, что зачастую трудно сопоставимы данные, полученные на клеточных линиях *in vitro* и *in vivo* (особенно по изучению колонизации ОК в местах М). В основе изучения М в системах и моделях *in vivo* лежит исследование уровней ММП в опухоли и стромальных тканях и их взаимосвязи с уровнем М. Актуальными становятся исследования стромальных ММП и их участия во взаимодействии опухоль — строма [8, 9, 14].

Общая характеристика ММП. В настоящее время описаны > 20 ферментов, входящих в состав семейства ММП. На основании первичной структуры, субстратной специфичности и клеточной локализации их разделяют, как правило, на 5 основных подсемейств: коллагеназы (К), желатиназы (Ж), стромелизины (С), матрилизины и мембранно-связанные ММП (МС-ММП). Однако некоторые, недавно описанные и недостаточно изученные ММП, не от-

носятся ни к одному из названных подсемейств, а выделяют в отдельную группу «другие ферменты». Известны также 4 представителя семейства тканевых ингибиторов ММП (ТИММП).

Коллагеназы (К). К ним относятся ММП-1, -8 и -13. Наибольшее внимание исследователей направлено на изучение К-3 (ММП-13). Ее активность впервые была определена в карциноме молочной железы. Впоследствии было установлено, что многие типы опухолей продуцируют этот фермент, среди них хондросаркома [47], меланома [48, 49], эзофагальная [50] и уротелиальная карцинома [51], карцинома кожи [52], головы и шеи [53]. К-3 способна деградировать фибриллярные коллагены и проявлять желатиналитическую активность по отношению к фрагментам коллагена, образованным в результате коллагенолиза. Субстратная специфичность ММП-13 распространяется на протеогликаны, танасцин, фибронектин, фибриллин и коллагены IV, IX, X, XIV типа. Основная роль в продукции этого фермента отводится клеткам стромы, хотя в некоторых случаях его экспрессия отмечалась в эпителиальных ОК [54]. Показано, что комбинированное определение уровней активности ММП-13 и экспрессии p53 позволяет диагностировать М в лимфатические узлы сквамозной карциномы головы и шеи [55]. Уровень экспрессии ММП-13 в опухоли коррелирует с инвазивностью и прогнозом рака молочной железы [56].

Желатиназы (Ж). К подсемейству относятся ЖА (ММП-2, 72 кДа) и Ж В (ММП-9, 92 кДа). Ж могут расщеплять коллагены IV и V типа и эластин в составе базальных мембран и денатурированный коллаген (желатин), что позволяет им дополнять К в процессах деградации фибриллярных коллагенов. Кроме того, Ж гидролизуют коллагены других типов, а также ряд белков соединительнотканного матрикса [1]. Некоторые авторы предполагают, что гемопексиновый домен ММП-9 задействован в непротеолитических механизмах, обеспечивающих миграцию эпителиальных клеток [15]. Целый ряд экспериментальных данных свидетельствует о том, что Ж активно задействованы в процессах деградации базальных мембран, сопровождающих ОИ и М. Так, снижение экспрессии ММП-2 на уровне iРНК клетками рака поджелудочной железы ВхРС-3 приводило к снижению их инвазивности [16]. Высокие уровни экспрессии ММП-2 и -9 в опухоли ассоциированы с низкой степенью дифференциации и усилением прогрессирования карциномы ротовой полости [17], аденокарциномы легкого [18], мочевого пузыря [19] и карциномы яичника [20]. Для цервикального рака установлено, что сверхэкспрессия ММП-2 и -9 коррелирует с их высокой желатиналитической активностью, стадией заболевания, М в лимфатические узлы и рецидивированием [21]. Уровни данных энзимов (в плазме крови или в опухоли) сопоставимы с показателями ОИ и М рака прямой кишки [22] или карциномы эндометрия [23]

соответственно. Высокие уровни ММП-2 связывают с плохим прогнозом для больных раком молочной железы [24–26], желудка [27–29], поджелудочной железы [30–31], с меланомой [32]. Экспрессия ММП-9 коррелирует с расширением ОИ, М в лимфатические узлы и стадией заболевания при эзофагеальном раке [33]. ОИ и М гепатоцеллюлярной карциномы связывают со сверхэкспрессией ММП-9 ОК [34]. Экспрессия ММП-9 в опухоли может служить фактором прогноза фолликулярной лимфомы [35]. Уровни ММП-9 в сыворотке крови и опухолевой ткани коррелируют со стадией заболевания и М в лимфатические узлы пациентов со сквамозноклеточной карциномой головы и шеи [36].

Стромелизины (С). Особый интерес представляют С-1 и -2 (ММП-3 и -10), которые отличаются низкой субстратной специфичностью и участвуют в деградации многих белков ЭЦМ, включая протеогликаны и гликопротеины, такие как ламинин и фибронектин. Экспрессия ММП-3, как правило, легко индуцируется цитокинами, факторами роста и опухолевыми промоторами [37, 38]. Ее повышенная активность выявлена в тканях мелкоклеточного рака легкого [39], меланомы [40], уротелиального рака [41]. С-3 (ММП-11) имеет более высокую субстратную специфичность; его высокая активность наблюдается в инвазивных карциномах молочной железы [42], мелкоклеточном раке легкого [39].

Матрилизины. ММП-7 (матрилизин) играет существенную роль в ОИ и М, благодаря его способности разрушать коллаген IV типа, ламинин и энтактин базальных мембран, а также фибриллярную форму фибронектина, что имеет особое значение для миграции ОК. ММП-7 экспрессируется в эпителиальных опухолях гастроинтестинального тракта, карциноме предстательной и молочной железы [43]. Повышенная экспрессия фермента ассоциирована с плохим прогнозом для больных эзофагеальным раком [44]. Уровень ММП-7 в сыворотке крови больных раком яичника может служить показателем течения заболевания [45]. Блокируя специфические рецепторы интактного фибронектина, протеолитические фрагменты фибронектина могут ослаблять прикрепление ОК к соединительнотканной строме, способствовать их миграции [37]. ММП-26 (матрилизин-2) экспрессируется в эндометрии, плаценте, а также в раке легкого, карциноме предстательной и молочной железы [46].

Мембранно-связанные ММП (МС-ММП). Сегодня идентифицированы 6 МС-ММП: МТ1-ММП (ММП-14), МТ2-ММП (ММП-15), МТ3-ММП (ММП-16) и МТ5-ММП (ММП-24), связанные с клеточной мембраной трансмембранным доменом, а также МТ4-ММП (ММП-17) и МТ6-ММП (ММП-25), которые прикреплены к мембране клетки посредством концевой фрагмента GPI [57]. Функции и субстратная специфичность МС-ММП остаются в настоящее время во многом неясными. Известно, что они играют двойную роль

в регуляции процессов деградаци и ремоделирования матрикса. С одной стороны, они являются протеолитическими ферментами, субстратом для которых служит желатин, фибронектин, В-цепь ламинина, витронектин, некоторые протеогликаны и коллагены, с другой — они осуществляют активацию прожелатиназы А (про-ММП-2) и ММП-13 на поверхности клеток [58]. Показано, что экспрессия МС1-ММП в клетках опухоли желудка прямо коррелирует с активацией ММП-2, которая сопровождает процессы ОИ и М [59, 60]. Экспрессия МТ1-ММП наблюдается в клетках гепатоцеллюлярного рака [61], карциномы языка [62]. Важным представляется факт, что повышенная продукция про-ММП-2 и скорость ее активации в злокачественных опухолях мозга человека прямо коррелируют с экспрессией МТ1-ММП и МТ2-ММП [63]. Активацию прожелатиназы А в процессе роста опухолей мозга у человека способны осуществлять и недавно выявленные МТ5-ММП и МТ6-ММП [64].

Другие ММП. Такие ферменты, как ММП-12, -7, -18, -23 и др., с учетом характерных структурных и/или функциональных свойств не могут быть отнесены ни к одному из перечисленных подсемейств и объединены в группу «другие ММП» [1].

Структура ММП. Все ММП синтезируются в виде профермента (про-ММП) и могут секретироваться в латентной форме. Активация профермента происходит с участием ряда протеаз вне клетки или на ее поверхности. Все ММП характеризуются наличием ионов цинка Zn^{2+} в активном центре и потребностью в ионах Ca^{2+} для стабилизации молекулы. Молекулы почти всех ММП содержат несколько различных доменов, каждый из которых отвечает за определенную функцию: сохранение в латентной форме, секрецию, субстратную специфичность и катализ. Кроме того, все ММП несут общую консервативную последовательность. Продомен, содержащий консервативную последовательность PRCGXPD, необходим для сохранения ММП в латентной форме и отщепляется в процессе активации профермента. Каталитический домен включает три консервативных остатка гистидина в комплексе с ионами Zn^{2+} . С-концевая часть молекулы включает гемопексиноподобный домен, отвечающий за субстратную специфичность и взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности [65, 66].

Механизмы регуляции активности ММП. Основу контроля активности ММП в ткани составляет регуляция синтеза, активации и ингибирования [37, 38]. Механизмы такой регуляции как в норме, так и при опухолевом росте остаются до конца не выясненными. Сегодня известны некоторые цитокины, гормоны, ферменты, транскрипционные факторы, продукты других генов (включая онкогены), влияющие на синтез и активацию ММП. Так, показано, что в регуляции экспрессии ММП-1, -2, -8, -11, -13, -14 на уровне РНК значительную роль играют фактор транскрипции AP-1, MAP-киназы [67–70],

протеин PEA-3 [71, 72], фактор транскрипции ETS [73–75], STAT [76], Sp-1 [77]. Экспрессия ММП-2 и -9 на уровне белков регулируется фосфолипазой A2 [78] и протеином RECK [79]. Показано, что активность Ж (ММП-2, -9) сокращается путем супрессии сигнального пути JNK1/2 и ингибиции активности NF-κB, AP-1 [80–82], тканевого активатора плазминогена [83], а также через $\alpha\beta_3$ -сигнальный путь [84]. Экспрессию ряда ММП связывают с экспрессией интерлейкинов (IL-6 [85], IL-1β [86], IL-17 [87]), с эндотелином-1 [88]. У больных раком предстательной железы коррелировали уровни экспрессии остеопонтина и ММП-9 в опухоли [89].

Многие ММП, секретируемые клеткой в латентной форме, активируются в перичеллюлярном пространстве с участием тканевых и сывороточных протеиназ, бактериальных протеиназ и других ММП. Так, в активации Ж (ММП-2, -9) принимают участие МС-ММП, а ММП-11, -23, -28 и МС-ММП активируются фуриновыми конвертазами [90–91]. Важную регуляторную функцию по отношению к ММП осуществляют гормоны. Так, в патогенезе абдоминальной аневризмы аорты эстроген играет роль ингибитора экспрессии ММП-2 и -9 [92]; снижение уровней андрогенов приводило к росту экспрессии этих ММП в опухолях предстательной железы крыс [93].

В ряде работ исследуются гипоксиязависимые механизмы регуляции ММП [94–96]. В наших исследованиях показано, что высокие уровни гипоксии сопровождалась высокими значениями активности Ж в опухоли и усилением М карциномы Льюис в легкие мышей [96]. В связи с вышесказанным представляет интерес регуляция активности ММП, в частности ММП-1, -2, -3, -9, как на уровне транскрипции, так и на уровне активации радикальными формами кислорода (РФК) и оксида азота (РФОА) [97–103]. В частности, полученные нами результаты свидетельствуют об активации ММП-2 и -9 в условиях клеточной гипоксии в опухоли посредством РФК и РФОА, продуцируемых нейтрофилами, у больных раком желудка [98]. Нами также показано наличие позитивной корреляции между уровнями генерирования РФК и РФОА, с одной стороны, и показателями активности ММП-2 и -9, с другой стороны, в стенке сосудов опухоли [104] и в нейтрофилах крови [105] у больных раком прямой кишки. Было предположение, что РФК и РФОА, являясь тиолмодифицирующими агентами, взаимодействуют с Zn^{2+} -Cys связью проферментов, в результате разрыва которой происходит активация латентных форм Ж [98].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИММП) регулируют как ферментативную активность ММП, так и их активацию *in vivo*. В условиях нормального протекания физиологических процессов поддерживается определенное равновесие между активностью ММП и их ингибиторов. Нарушение такого равновесия оказывает серьезное воздействие на ЭЦМ и влияет таким образом

на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию, дифференциацию [106, 107]. В настоящее время известны 4 члена семейства ТИММП. Все они имеют ряд одинаковых структурных особенностей [106]. В консервативной части молекулы находятся 12 остатков цистеина, которые образуют 6 дисульфидных мостиков. У всех ТИММП NH₂-концевой домен, необходимый для проявления ингибиторной активности, содержит консенсусную последовательность VIRAK. В ходе процессинга ТИММП происходит отщепление от молекулы пропептида лидерной последовательности из 29 аминокислотных остатков. ТИММП взаимодействуют с консервативной последовательностью ММП. Образование комплекса ТИММП с ММП происходит с помощью нековалентных связей, при диссоциации комплекса ингибитор и фермент высвобождаются в интактном виде [108, 109]. При ингибировании сначала происходит обратимое связывание ТИММП-1 с С-концевой последовательностью ММП-1, затем образуется прочный комплекс [110]. Для проявления ингибиторной активности ТИММП-1 важна последовательность между Cys3 и Cys13 N-концевого домена [110].

ММП и прогрессирование опухолевого процесса. Строгая корреляция между уровнями экспрессии ММП (протеинов и мРНК) в различных опухолях человека и плохим прогнозом представлена во многих работах [10, 111–122]. В целом ретроспективный анализ исследований экспрессии ММП у больных показывает, что наличие или повышение экспрессии многих ММП, включая ММП-1, -2, -3, -7, -9, -13, -14, в первичной опухоли и/или метастазах, позитивно ассоциировано с такими характеристиками, как низкая дифференцировка ОК, высокая инвазивность рака, метастатическая активность, плохой прогноз, сокращение времени жизни.

Генетически обусловленный дефицит ММП-8 у ММП-8-null-мышей [125], а также отсутствие экспрессии ММП-3 у ММП-3-knock-out-мышей [126] значительно увеличивает развитие опухолей кожи. Однако, напротив, клетки опухоли молочной железы человека с высокой способностью к М имеют значительно более низкий уровень экспрессии ММП-8 по сравнению с их неметастазирующим аналогом [123]. При перевивке мышам клеток рака молочной железы, обладающих повышенной в сравнении с исходными клетками инвазивностью, отмечали более интенсивное М в сочетании с более высокими уровнями ММП-1, но не ММП-2, -3, -5, -7, -9 [124]. В результате обследования 185 больных раком яичника не выявлена зависимость клинико-патологических параметров от уровня экспрессии ММП-2 и -9 в опухоли [127]. Не найдены корреляции между уровнями экспрессии ММП-1, -2, -3, -9, -11 в опухоли и продолжительностью жизни больных с лимфомой [128]. Экспрессия ММП-2, но не ММП-9 в опухоли может служить фактором прогноза для больных с меланомой [129].

В целом, несмотря на описанные случаи негативной корреляции (или отсутствием таковой) между экспрессией ММП и прогрессированием опухоли, данные об ассоциации высокой экспрессии ММП, с одной стороны, с плохим прогнозом заболевания и низкой выживаемостью пациентов, с другой, подтверждены для многих типов опухолей, включая рак поджелудочной железы, прямой кишки, молочной железы, меланомы, цервикальной карциномы [114, 115, 119, 130–134].

Для многих типов опухолей возрастание уровней Ж (ММП-2, -9) в плазме крови позитивно коррелирует с высокими показателями М и считается весомым прогностическим фактором [120, 134]. Так, высокие уровни ММП связывают с ускорением развития болезни, низкой общей выживаемостью и увеличением М у больных с меланомой [134]. В экспериментальных моделях спонтанного М карциномы молочной железы у крыс уровни ММП-9 в сыворотке и плазме крови ассоциированы с развитием и степенью М в легкие и лимфатические узлы [135]. В то же время присутствие ММП в виде проэнзима или в комплексе с ТИММП в плазме крови далеко не всегда коррелирует с прогрессированием процесса [136].

Известно, что сверхэкспрессия отдельных ММП нередко сопровождается повышением экспрессии ТИММП. В частности, экспрессия ММП-9 и ТИММП-1 одновременно возрастают в сыворотке крови пациентов с карциномой легкого [137]. Показано, что одновременное повышение экспрессии ТИММП-1 и -2 у больных с карциномой легкого коррелирует с другими плохими прогностическими факторами и прогрессированием заболевания [138]. В модельных системах сверхэкспрессия ТИММП в ОК приводила к уменьшению туморогенности, но не к ингибции М, как показано на культуре клеток метастазирующей меланомы, трансфицированных ТИММП-2 [139, 140]. Кроме того, при генетической сверхэкспрессии ТИММП-1 у мышей с опухолями кожи ингибируется активность Ж (ММП-2, -9) в строме опухоли, но не тормозится рост опухолей или их М [141]. Также сверхэкспрессия ТИММП-1 у мышей приводит к 50% увеличению количества агрессивных фиброматозных опухолей [142].

Таким образом, проблема координации возрастания ММП и их естественных ингибиторов сводится к вопросам: 1) в каких случаях возрастание уровней ММП является результатом повышения функциональной активности энзимов в процессе опухолевого роста, а в каких — результатом ответной дерегуляции на дерегуляцию экспрессии ТИММП; 2) где и как происходит активация про-ММП; 3) каким образом повышение активности ММП влияет на повышение уровней ТИММП?

Нельзя также не отметить, что комплексное изучение экспрессии ММП демонстрирует возрастание уровней некоторых ММП при сравнении ОК в культуре и гомологичной первичной опухоли, первичной опухоли и ее метастазов. Так, на ортотопической мы-

шиной модели показано, что экспрессия МТ1-ММП, ММП-2 и -9 в метастазах в лимфоузлы повышена по сравнению с таковой в первичной опухоли языка [143]. Высокий метастатический потенциал клеточной линии крысиной остеосаркомы ассоциирован со сверхэкспрессией ММП-9 [144]. Экспрессия и активация ММП-2 и МТ1-ММП позитивно коррелирует с прогрессией ксенографта меланомы человека [145].

Четкая взаимосвязь между уровнем экспрессии ММП и степенью малигнизации продемонстрирована на генетически измененных мышцах, у которых была спонтанная или химически индуцированная метастазирующая опухоль. У трансгенных мышечей ММП-9 экспрессировалась в повышенных количествах в инвазивной карциноме молочной железы, но не в карциноме *in situ* или при гиперплазии молочной железы [146]. Химически индуцированные опухоли кожи демонстрируют экспрессию ММП-9 только в инвазивной карциноме кожи, но не в папилломе и не в карциноме *in situ* [146]. У мышечей с панкреатической метаплазией ММП-7 не экспрессировалась в нормальной поджелудочной железе, но прогрессивно нарастала в процессе развития метаплазии [147].

Часто не находят корреляции между уровнями экспрессии ММП в первичной опухоли и метастазах. Так, уровень опухолевой или стромальной экспрессии ММП-2 и МТ1-ММП модельной метастазирующей спонтанной саркомы крыс различен в клетках крысиной саркомы в культуре, первичной опухоли и во вторичных сайтах М — как в печени, так и в селезенке и лимфатических узлах [148]. Метастазы в лимфатических узлах и легких из перевитой ММП-2/-9/-14-позитивной подкожной меланомы демонстрировали лишь экспрессию ММП-9, но не ММП-2 или -14 [149]. Кроме того, оказалось, что строма вторичных органов может быть основой метастатического роста ОК с различной экспрессией ММП в зависимости от способа введения. Так, клеточная линия ММП-9(+) меланомы дает ММП-9(+) спонтанные метастазы в легких из первичных подкожно перевитых опухолей, но ММП-9(-) экспериментальные метастазы в легких после внутривенных инъекций ОК [149]. Экспрессия ММП может варьировать в зависимости от микроокружения нормальных тканей, а определенная комбинация экспрессии различных ММП может быть предпочтительна для развития метастазов [150]. Эти и подобные данные отражают сложные молекулярные аспекты М и участия в нем ММП на каждом из этапов метастатического каскада.

Представляет интерес тот факт, что в комплексном анализе экспрессии генов, ассоциированных с опухолевой прогрессией, только некоторые ММП идентифицированы как ММП специфического опухолевого типа [151]. Некоторые ММП могут быть отнесены к опухолевому типу в зависимости от модельной системы. Так, в исследованиях на спонтанной карциноме молочной железы ММП-9 была определена как единственная,

экспрессия которой коррелирует с метастатическим потенциалом [152]. В то же время показано, что гены ММП-1 и -2 идентифицируются в системе генов, ассоциированных со способностью клеток рака молочной железы человека спонтанно метастазировать в легкие иммунодефицитных мышечей [153]. Показано также, что уровни экспрессии ММП в первичной опухоли и метастазах у животных с ксенографтами отличаются от профиля экспрессии ММП у пациентов в опухолях того же гистологического типа [154].

В целом, анализ экспрессии ММП с одной стороны, дает общее представление об их определенном значении в М опухоли, с другой — указывает, что прямая взаимосвязь между возрастанием экспрессии ММП, прогрессированием опухолевого процесса и М на данный момент не может считаться самоочевидной или установленной для всех типов опухолей и клинических ситуаций.

Представленные в работе результаты собственных исследований получены при поддержке гранта по теме «Молекулярні механізми росту і прогресії злоякісних новоутворень» (№ держреєстрації 0107U002242), выполняемой в рамках целевой программы НАН Украины «Фундаментальні основи геноміки і протеоміки».

ЛИТЕРАТУРА

1. Chambers AF, Matrisian LM. J Natl Cancer Inst 1997; **89**: 1260–70.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2000; **100**: 57–70.
3. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Nat Rev Cancer 2002; **2**: 563–72.
4. Pantel K, Brakenhoff RH. Nat Rev Cancer 2004; **4**: 448–56.
5. Geho DH, Bandle RW, Claire T, et al. Physiology (Bethesda) 2005; **20**: 194–200.
6. Hynes RO. Cell 2003; **113**: 821–3.
7. Sternlicht MD, Werb Z. Ann Rev Cell Dev Biol 2001; **17**: 463–516.
8. Egeblad M, Werb Z. Nat Rev Cancer 2002; **2**: 161–74.
9. Lynch CC, Matrisian LM. Differentiation 2002; **70**: 561–73.
10. Fingleton B. Front Biosci 2006; **11**: 479–91.
11. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, et al. Nature 1980; **284**: 67–8.
12. Liotta LA. Cancer Res 1986; **46**: 1–7.
13. Khanna C, Hunter K. Carcinogenesis 2005; **26**: 513–23.
14. Mueller MM, Fusenig NE. Nat Rev Cancer 2004; **4**: 839–49.
15. Dufour A, Sampson NS, Zucker S, et al. J Cell Physiol 2008; **217** (3): 643–51.
16. Zhi YH, Song MM, Wang PL, et al. World J Gastroenterol 2009; **15** (9): 1072–8.
17. Ikebe T, Shinohara M, Takeushi H, et al. Clin Exp Metastasis 1999; **17**: 315–23.
18. Kodate M, Kasai T, Hashimoto H, et al. Pathol Int 1997; **47**: 461–9.
19. Papathoma AS, Petraki C, Grigirakis A, et al. Anticancer Res 2000; **20**: 2009–13.
20. Schmalfeldt B, Prechtel D, Harting K, et al. Clin Cancer Res 2001; **7**: 2396–404.
21. Sheu B-C, Lien H-C, Ho H-M, et al. Cancer Res 2003; **63**: 6537–42.
22. Mook ORF, Frederiks WM, Van Noorden CJF. Biochim Biophys Acta 2004; **1705**: 69–89.
23. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; **139** (2): 226–32.

24. Ranuncolo SM, Armanasco E, Cresta C, *et al.* Int J Cancer 2003; **106** (5): 745–51.
25. Turpeenniemi-Hujanen T. Biochimie 2005; **87**: 287–97.
26. Talvensaari-Mattila A, Turpeenniemi-Hujanen T. Cancer Lett 2005; **217**: 237–42.
27. Grigioni WF, D'Errico A, Fortunato C, *et al.* Mod Pathol 1994; **7**: 220–5.
28. Sier CF, Kubben FJ, Ganesh S, *et al.* Br J Cancer 1996; **74**: 413–7.
29. Allgayer H, Babic R, Beyer BC, *et al.* Oncology 1998; **55**: 152–60.
30. Koshiba T, Hosotani R, Wada M, *et al.* Surg Today 1997; **27** (4): 302–4.
31. Koshiba T, Hosotani R, Wada M, *et al.* Cancer 1998; **82** (4): 642–50.
32. Väisänen A, Kallionen M, Taskinen PJ, *et al.* J Pathol 1998; **186**: 51–8.
33. Tanioka Y, Yoshida T, Yagawa T, *et al.* Brit J Cancer 2003; **89**: 2116–21.
34. Chen JS, Wang Q, Fu XH, *et al.* Hepatol Res 2009; **39** (2): 177–86.
35. Pennanen H, Kuittinen O, Soini Y, *et al.* Eur J Haematol 2008; **81** (4): 289–97.
36. Kondakova IV, Klishe EV, Savenkova OV, *et al.* Biomed Khim 2008; **54** (5): 555–60.
37. Westermarck J, Kahari V.-M. FASEB J 1999; **13**: 781–92.
38. Davidson B, Reich R, Risberg B, *et al.* Ark Patol 2002; **3**: 47–53.
39. Michael M, Babic B, Khokha R, *et al.* J Clin Oncol 1999; **17**: 1802–8.
40. Nikkola J, Vihinen P, Vlaykova T, *et al.* Int J Cancer 2002; **97**: 432–8.
41. Gojhi K, Fujimoto N, Fujii A, *et al.* Cancer Res 1996; **56**: 3196–8.
42. Chenard MP, O'Siorain L, Shering S, *et al.* Int J Cancer 1996; **69**: 448–51.
43. Saarialho-Kere U, Croush EC, Parks WC. J Invest Dermatol 1995; **105**: 190–6.
44. Polette M, Nawrocki-Raby B, Gilles C, *et al.* Oncol Hematol 2004; **49**: 179–86.
45. Acar A, Onan A, Coskun U, *et al.* Med Oncol 2008; **25** (3): 279–83.
46. Uria JA, Lopes-Otin C. Cancer Res 2000; **60**: 4745–51.
47. Uria JA, Jimenez MG, Balbin M, *et al.* J Biol Chem 1998; **272**: 9769–77.
48. Airola K, Karjnen N, Vaalamo M, *et al.* Br J Cancer 1999; **80**: 733–43.
49. Nikkola J, Vihinen P, Vlaykova T, *et al.* Int J Cancer 2002; **97**: 432–8.
50. Etoh T, Inoue H, Yochikawa Y, *et al.* Gut 2000; **47**: 50–6.
51. Boström PJ, Ravanti L, Reunanen N, *et al.* Int J Cancer 2000; **88**: 417–23.
52. Airola K, Johansson N, Karineimi A-L, *et al.* J Invest Dermatol 1997; **109**: 225–31.
53. Johansson N, Airola K, Karineimi A-L, *et al.* Am J Pathol 1997; **151**: 499–508.
54. Ala-aho R, Kahari V.-M. Collagenases in cancer. Biochimie 2005; **87**: 273–86.
55. Marcos CA, Martínez DA, de Los Toyos JR, *et al.* Otolaryngol Head Neck Surg 2009; **140** (3): 375–80.
56. Zhang B, Cao X, Liu E, *et al.* BMC Cancer 2008; **8**: 83.
57. Seiki M. APMIS 1999; **107**: 137–43.
58. Sounni NE, Noel A. Biochimie 2005; **87**: 329–42.
59. Mori M, Mimori K, Shiraishi T, *et al.* Int J Cancer 1997; **20**: 316–21.
60. Bango E, Yonemura Y, Endou Y, *et al.* Oncol Rep 1998; **51**: 483–8.
61. Määttä M, Soini Y, Liakka A, *et al.* Clin Cancer Res 2000; **6**: 2727–34.
62. Yoshizaki T, Maruyama Y, Sato H, *et al.* Int J Cancer 2001; **95**: 44–50.
63. Sakakibara M, Koizumi S, Saikawa Y, *et al.* Cancer 1999; **85**: 231–9.
64. Takino T, Koshikawa N, Miyamori H, *et al.* Oncogene 2003; **22**: 4617–26.
65. Vihinen P, Kahari V.-M. Int J Cancer 2002; **99**: 157–66.
66. DeClerck YA. Eur J Cancer 2000; **36**: 1258–68.
67. Westermarck J, Kähäri V.-M. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumour invasion. FASEB J 1999; **13**: 781–92.
68. Kurata H, Thant AA, Matsuo S, *et al.* Exp Cell Res 2000; **254**: 180–8.
69. Karin M, Liu Z-G, Zandi E. Cell Biol 1997; **9**: 240–6.
70. Wang J, Zhang Z, Xu K, *et al.* Int J Cancer 2008; **123** (6): 1311–7.
71. Shsrrocks AD, Brown AL, Ling Y, *et al.* Int J Biochem 1997; **29**: 1371–87.
72. Wasyluk C, Gutman A, Nicholson R, *et al.* EMBO J 1991; **10**: 1127–34.
73. Westermarck J, Seth A, Kähäri V.-M. Oncogene 1997; **14**: 2651–60.
74. Bolon I, Gouyer W, Devouassoux M, *et al.* Am J Pathol 1995; **147**: 1298–310.
75. Wernert N, Gilles F, Fafeur V, *et al.* Cancer Res 1994; **54**: 5683–8.
76. Korzus E, Nagase H, Rydell R, *et al.* J Biol Chem 1997; **272**: 1188–96.
77. Suske G. Gene 1999; **238**: 291–300.
78. Gorovetz M, Schwob O, Krinsky M, *et al.* Front Biosci 2008; **13**: 1917–25.
79. Clark JC, Thomas DM, Choong PF, *et al.* Cancer Metastas Rev 2007; **26** (3–4): 675–83.
80. Ho YT, Yang JS, Li TC, *et al.* Cancer Lett 2009; **269** (2): 228–35.
81. Lee KJ, Hwang SJ, Choi JH, *et al.* Cancer Lett 2008; **268** (2): 233–43.
82. Seomun Y, Kim JT, Joo CK. J Cell Biochem 2008; **104** (3): 934–41.
83. Huang FM, Yang SF, Chang YC. J Endod 2008; **34** (3): 291–4.
84. Gong W, Zhang GM, Liu Y, *et al.* Int J Cancer 2008; **123** (3): 702–8.
85. Abe M, Yokoyama Y, Syuto T, *et al.* Cell Tissue Res 2008; **333** (2): 281–8.
86. Furuyama A, Hosokawa T, Mochitate K. Matrix Biol 2008; **27** (5): 429–40.
87. Zhu X, Mulcahy LA, Mohammed RA, *et al.* Breast Cancer Res 2008; **10** (6): 95.
88. Tang XY, Liu Q, Dai DZ, *et al.* Pharmacol Rep 2008; **60** (4): 524–31.
89. Castellano G, Malaponte G, Mazzarino MC, *et al.* Clin Cancer Res 2008; **14** (22): 7470–80.
90. Velasco G, Pendás AM, Fueyo A, *et al.* J Biol Chem 1999; **274**: 4570–6.
91. Pei D, Weiss SJ. Nature 1995; **375**: 244–7.
92. Wu XF, Zhang J, Paskauskas S, *et al.* Am J Surg 2009; **197** (1): 49–54.
93. Limaye AM, Desai KV, Chavalmane AK, *et al.* Mol Cell Endocrinol 2008; **294** (1–2): 10–8.
94. Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. Neuroscience 2009; **158** (3): 983–94.
95. Miyazaki Y, Hara A, Kato K, *et al.* Int J Oncol 2008; **32** (1): 145–51.
96. Osinsky S, Ganusevich I, Bubnovskaya L, *et al.* Exp Oncol 2005; **27**: 202–5.
97. Zhang HJ, Zhao W, Wenkataraman S, *et al.* J Biol Chem 2002; **277**: 30271–82.

98. Burlaka AP, Sidorik EP, Ganusevich II, *et al.* Exp Oncol 2006; **28** (1): 49–53.
99. Xiong W, Mactaggart J, Knispel R, *et al.* Atherosclerosis 2009; **202** (1): 128–34.
100. Lee KJ, Hwang SJ, Choi JH, *et al.* Cancer Lett 2008; **268** (2): 233–43.
101. Yu F, Kamada H, Niizuma K, *et al.* J Neurotrauma 2008; **25** (3): 184–95.
102. Shin MH, Moon YJ, Seo JE, *et al.* Free Radic Biol Med 2008; **44** (4): 635–45.
103. Dandapat A, Hu CP, Chen J, *et al.* Biochem Biophys Res Commun 2008; **366** (4): 871–7.
104. Burlaka AP, Sidorik EP, Ganusevich II, *et al.* Exp Oncol 2006; **28** (4): 323–5.
105. Бурлака АП, Сидорик ЄП, Ганусевич ІІ та ін. Укр журн гематол трансфузіол 2008; **2** (8): 38–44.
106. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Biochim Biophys Acta 2000; **1477**: 267–83.
107. Kähäri V-M, Saarialho-Kere U. Ann Med 1999; **31**: 34–45.
108. Greene J, Wang M, Liu YE, *et al.* J Biol Chem 1996; **271**: 30375–80.
109. Gomis-Rüth FX, Maskos K, Betz M, *et al.* Nature 1997; **389**: 77–81.
110. Murphy G, Houbrechts A, Cockett MI, *et al.* Biochemistri 1991; **30**: 8097–102.
111. Lochter A, Sternlicht MD, Werb Z, *et al.* Ann NY Acad Sci 1998; **857**: 180–93.
112. Almholt K, Johnsen M. Recent Results Cancer Res 2003; **162**: 31–42.
113. Kerkela E, Saarialho-Kere U. Exp Dermatol 2003; **12**: 109–25.
114. Mook OR, Frederiks WM, Van Noorden CJ. Biochim Biophys Acta 2004; **1705**: 69–89.
115. Wagenaar-Miller RA, Gorden L, Matrisian LM. Cancer Metastas Rev 2004; **23**: 119–35.
116. Folgueras AR, Pendas AM, Sanchez LM, *et al.* Int J Dev Biol 2004; **48**: 411–24.
117. Sounni NE, Noel A. Biochimie 2005; **87**: 329–42.
118. Vihinen P, Ala-aho R, Kahari VM. Curr Cancer Drug Target 2005; **5**: 203–20.
119. Hofmann UB, Houborn R, Brocker EB, *et al.* Biochimie 2005; **87**: 307–14.
120. Bjorklund M, Koivunen E. Biochim Biophys Acta 2005; **1755**: 37–69.
121. Ala-aho R, Kahari VM. Biochimie 2005; **87**: 273–86.
122. Figueira RC, Gomes LR, Neto JS, *et al.* BMC Cancer 2009; **9**: 20.
123. Agarwal D, Goodison S, Nicholson B, *et al.* Differentiation 2003; **71**: 114–25.
124. Okuyama N, Matsumine A, Kosugi R, *et al.* Oncol Rep 2008; **20** (6): 1497–504.
125. Balbin M, Fueyo A, Tester AM, *et al.* Nat Genet 2003; **35**: 252–7.
126. McCawley LJ, Crawford HC, King LE, *et al.* Cancer Res 2004; **64**: 6965–72.
127. Lin CK, Chao TK, Yu CP, *et al.* APMIS 2009; **117** (3): 162–75.
128. Meneses-García A, Betancourt AM, Abarca JH, *et al.* World J Surg Oncol 2008; **6**: 114.
129. Väisänen AH, Kallioinen M, Turpeenniemi-Hujanen T. Hum Pathol 2008; **39** (3): 377–85.
130. Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ, *et al.* Eur J Cancer 2005; **41**: 2213–36.
131. Turpeenniemi-Hujanen T. Biochimie 2005; **87**: 287–97.
132. Zucker S, Vacirca J. Cancer Metastasis Rev 2004; **23**: 101–17.
133. Tien YW, Lee PH, Hu RH, *et al.* Clinical Cancer Research 2003; **9**: 4891–6.
134. Nikkola J, Vihinen P, Vuoristo MS, *et al.* Clin Cancer Res 2005; **11**: 5158–66.
135. Nakajima M, Welch DR, Wynn DM, *et al.* Cancer Res 1993; **53**: 5802–7.
136. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. J Cell Sci 2002; **115**: 3719–27.
137. Jumper C, Cobos E, Lox C. Respir Med 2004; **98**: 1173–7.
138. Kallakury BV, Karikhalli S, Haholu A, *et al.* Clin Cancer Res 2001; **7**: 3113–9.
139. Montgomery AM, Mueller BM, Reisfeld RA, *et al.* Cancer Res 1994; **54**: 5467–73.
140. Mueller BM. Curr Top Microbiol Immunol 1996; **213**: 65–80.
141. Rhee JS, Diaz R, Korets L, *et al.* Cancer Res 2004; **64**: 952–61.
142. Kong Y, Poon R, Nadesan P, *et al.* Cancer Res 2004; **64**: 5795–803.
143. Dasgupta S, Bhattacharya-Chatterjee M, O'malley BW, *et al.* J Cell Biochem 2005; **98**: 420–5.
144. Kido A, Tsutsumi M, Iki K, *et al.* Cancer Lett 1999; **137**: 209–16.
145. Hoffman UB, Westphal JR, Becker JC, *et al.* J Pathol 2000; **191**: 245–56.
146. Kupferman ME, Fini ME, Muller WJ, *et al.* Am J Pathol 2000; **157**: 1777–83.
147. Crawford HC, Scoggins CR, Washington MK, *et al.* J Clin Invest 2002; **109**: 1437–44.
148. Donadio AC, Durand S, Remedi MM, *et al.* Exp Mol Pathol 2005; **79**: 259–64.
149. Hoffman UB, Eggert AA, Blass K, *et al.* Cancer Res 2003; **63**: 8221–5.
150. Shiraga M, Yano S, Yamamoto A, *et al.* Cancer Res 2002; **62**: 5967–73.
151. Chu JH, Sun ZY, Meng XL, *et al.* Cancer Lett 2005; **143**: 288–95.
152. Yang J, Mani SA, Donaher JL, *et al.* Cell 2004; **117**: 927–39.
153. Minn AJ, Gupta JP, Siegel PM, *et al.* Nature 2005; **436**: 518–24.
154. Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, *et al.* In vivo 2000; **14**: 675–82.

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES (MMP) IN MALIGNANCIES. I. MMP CHARACTERISTICS, REGULATION, AND PROGNOSTIC VALUE

I.I. Ganusevich

Summary. *Present-day ideas dealing with classification, structure, functions, and regulation of matrix metalloproteinases are reviewed and summarized. Special emphasis is put on their role in tumor progression and prognostic value.*

Key Words: matrix metalloproteinases (MMPs), MMPs regulation, malignancies, invasion, metastasizing, prognostic value.

Адрес для переписки:

Ганусевич І.І.
03022, Київ, ул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології НАН України
E-mail: iganus2000@yahoo.com