



ASSOCIAÇÃO ENTRE AS METALOPROTEINASES DA MATRIZ E A EXPANSÃO TUMORAL

ASSOCIATION BETWEEN MATRIX METALLOPROTEINASES AND TUMOR EXPANSION

MV. MSc. Livia M. S. Semolin^{1*}, MV. PhD. Letícia A. Anai¹, MV. PhD. Thiago D. Munhoz², MV. PhD. Manuela C. Vieira³, MV. MSc. Giovanna R. Varallo¹, MV. PhD. Ivan R. M. Padua¹, Prof. Tit. Aureo E. Santana¹

¹Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – FCAV, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Jaboticabal, São Paulo, Brasil

²Faculdade Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

³Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT, Itapeva, São Paulo, Brasil

*E-mail: liviasemolin@yahoo.com.br

RESUMO

A disseminação das neoplasias pode estar associada a produção de enzimas proteolíticas que possuem a capacidade de degradar a membrana basal e a matriz extra-celular, permitindo o contato das células neoplásicas com o estroma e consequente penetração e infiltração celular, ocasionando metástases e crescimento tumoral. Dentre estas proteases, as metaloproteinases da matriz tipo 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9) possuem papel importante na expansão da massa tumoral, com suas expressões aumentadas nestes tecidos, proporcionalmente à agressividade da neoplasia. Desta forma a correlação destas proteases com a expansão tumoral, permite a utilização das mesmas como marcadores tumorais e indicadores prognósticos, com desenvolvimento de estudos sobre terapias capazes de interferir em sua expressão e, conseqüentemente, na progressão tumoral.

Palavras-chave: metástase, MMP-2, MMP-9, neoplasia, proteases.

ABSTRACT

The dissemination of tumors may be associated with production of proteolytic enzymes which have the ability to degrade the basement membrane and extracellular matrix, allowing contact of the neoplastic cells and the stroma and subsequent penetration and cellular infiltration, resulting in metastasis and tumor growth. Among these proteases, metalloproteinases type 2 and 9 (MMP-2 and MMP-9) play an important role in the expansion of the tumor mass, with its expression in these tissues increased in proportion to the aggressiveness of the neoplasm. Thus, these proteases correlation with tumor growth, enables the use such as tumor markers and prognostic indicators, with the development of studies on therapies that can interfere with its expression and, consequently, in tumor progression.

Keywords: metastasis, MMP-2, MMP-9, neoplasm, proteases.

INTRODUÇÃO

A capacidade de células malignas invadirem outros tecidos e órgãos é uma característica frequentemente relacionada com o prognóstico desfavorável nas neoplasias. Enzimas proteolíticas possuem fundamental importância na progressão do tumor por permitirem o acesso das células tumorais aos sistemas vascular e linfático, estabelecendo rotas para a disseminação tumoral (NABESHIMA et al. 2004; SAKATA et al. 2007; GOMES et al. 2009). Este acesso se deve à proteólise da membrana basal e da matriz extracelular, favorecendo tanto a nutrição do tumor e seu consequente crescimento, quanto a abertura de rotas para que as células neoplásicas atinjam outros órgãos à distância (HAYASHIBARA et al. 2002; SAKATA et al. 2007; JOBIM et al. 2008), permitindo sua penetração e infiltração (HIRATSUKA et al. 2002; GOMES et al. 2009). Dentre estas proteases, as metaloproteinases da matriz tipo 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9) possuem papel importante na expansão da massa tumoral, com suas expressões aumentadas nestes tecidos, proporcionalmente à agressividade tumoral (HAYASHIBARA et al. 2002; NAKAICHI et al. 2007; RIBEIRO et al. 2008).

O estudo da associação entre as metaloproteinases da matriz e o processo de expansão tumoral fornece informações relevantes quanto ao microambiente tumoral e os fatores que interferem no seu desenvolvimento, o que torna alvissareiro o desenvolvimento de pesquisas e revisões que esclareçam esta relação e permitam desenvolvimento de terapias capazes de interferirem nesse mecanismo de disseminação.

DESENVOLVIMENTO

Metaloproteinases da matriz (MMPs) constituem uma família de endopeptidases zinco e cálcio dependentes, sintetizadas na maior parte sob a forma latente (pró-enzimas),

proteoliticamente clivadas e ativadas no espaço extracelular (HIDALGO e ECKHARDT, 2001; NAKAICHI et al. 2007; PENNANEN et al. 2007; SAKATA et al. 2007; JOBIM et al. 2008; RIBEIRO et al. 2008). As MMPs são produzidas por vários tipos de células, incluindo queratinócitos, fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, algumas células sinoviais e uma variedade de células malignas (NABESHIMA et al. 2004; JOBIM et al. 2008), com sua expressão gênica estimulada por citocinas como a interleucina-1, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator alfa de necrose tumoral e oncogenes celulares (JOBIM et al. 2008). Em um estudo realizado com linfoma não-Hodgkin humano, observou-se uma indução da síntese de metaloproteinases pelo aumento de interleucina-6 (IL-6), afetando negativamente a evolução clínica dos pacientes (KOSSAKOWSKA et al. 2000). Além disto, o microambiente tumoral formado por componentes da matriz extracelular como peptídeos, colágeno e elastina, induz a expressão das metaloproteinases pelas células tumorais e fibroblastos (JOHN e TUSZYNSKI, 2001).

A ativação extracelular da maioria das MMPs pode ser iniciada pela ação de outras MMPs ativadas ou por proteinases capazes de clivar a região da ligação peptídica específica, como a tripsina, catepsinas, elastases e ainda o sistema plasmina-plasminogênio (JOHN e TUSZYNSKI, 2001). O controle da atividade das MMPs é realizado fortemente por inibidores endógenos presentes no meio extracelular como a alfa-2-macroglobulina e a trombospondina 1 (STERNLICHT e WERB, 2001). Os inibidores teciduais de metaloproteinases, TIMPs, perfazem o grupo dos inibidores endógenos de MMPs mais estudado, capazes de inibi-las, em suas formas latentes e ativas, de forma reversível em uma proporção de 1:1, diferindo entre

si na expressão tecidual específica e na habilidade de inibirem diferentes MMPs (FERRARI et al. 2000; JOHN e TUSZYNSKI, 2001; STERNLICHT e WERB, 2001). Além disto, TIMPs possuem funções biológicas importantes como regulação do crescimento celular, apoptose e neovascularização (FERRARI et al. 2000).

Os níveis destas proteases são muito baixos ou não podem ser detectados em tecidos normais (HAZAR et al. 2004), porém estudos mais recentes têm demonstrado que há um aumento da expressão de MMPs no tecido pulmonar precedendo às metástases pulmonares de tumores primários, simulando o tropismo metastático do tumor, sempre precedido de um processo inflamatório e remodelamento de matriz extracelular (PAVELIC et al. 2011).

Pelo menos 26 diferentes MMPs já foram descritas (NEWMAN et al. 2008), diferindo entre si estruturalmente e em sua habilidade em degradar um grupo particular de proteínas da matriz extracelular, sendo que, juntas, podem degradar todos os seus componentes protéicos (RIBEIRO et al. 2008). As MMPs da classe das gelatinases, como as MMPs dos tipos 2 (MMP-2) e 9 (MMP-9), apresentam capacidade peculiar de degradar o colágeno tipo IV, que compõe a lâmina basal, sendo por isso provavelmente relevantes na aquisição do fenótipo invasivo das neoplasias malignas (HAYASHIBARA et al. 2002; NAKAICHI et al. 2007; RIBEIRO et al. 2008). Ademais, interagem com as moléculas de adesão celular, como a laminina-5 e a e-caderina, alterando a adesão entre as células tumorais e facilitando o movimento destas através da matriz extracelular (JOBIM et al. 2008).

A mensuração destas gelatinases circulantes no momento do diagnóstico tem demonstrado relevância no prognóstico das neoplasias. Da mesma forma, a expressão tecidual de MMP-2 e

MMP-9, em amostras de linfonodos em pacientes com linfoma, mostrou associação com menor resposta à quimioterapia, sobrevida e/ou período de remissão, tanto no cão quanto no homem (GENTILINI et al. 2005; PENNANEN et al. 2007; PENNANEN et al. 2008; RIBEIRO et al. 2008).

Os níveis de MMPs correlacionam-se com o tipo tumoral e comportamento biológico da neoplasia. Neoplasias produzem níveis mais elevados destas proteases em relação aos tecidos saudáveis ou mesmo inflamados, o mesmo podendo ser encontrado quando se compara neoplasias malignas e benignas, sarcomas e carcinomas, periferia e centro tumoral (LOUKOPOULOS et al. 2003).

Diferenciando de oncogenes clássicos, a síntese de MMPs nas neoplasias não é provocada por amplificação gênica ou mutações. Seu aumento nesses pacientes se deve a mudanças transcricionais, provavelmente resultado de ativação de oncogenes ou perda de supressores tumorais (EGEBLAD e WERB, 2002).

Em estudos com tumores humanos observou-se que algumas metaloproteínas são produzidas pela própria célula tumoral, porém outras MMPs (incluindo as MMPs 2 e 9) são sintetizadas também pelas células do estroma, estimuladas pelo tumor de forma parácrina pela secreção de interleucinas, interferon e fatores de crescimento, e posteriormente recrutadas para a superfície da célula neoplásica (EGEBLAD e WERB, 2002).

Evidências têm demonstrado ainda que a angiogênese anormal, influenciada pela ativação de metaloproteínas e fatores angiogênicos, além de seu papel bem conhecido no crescimento de tumores sólidos e metástases, também está

criticamente envolvida em enfermidades hematológicas, tais como mieloma múltiplo, leucemia, síndrome mielodisplásica e linfoma não-Hodgkin humano (MOELLER et al. 2001; GENTILINI et al. 2005).

Desta forma, a emergente e crescente quantidade e qualidade de dados, sinaliza que as metaloproteínas, principalmente as gelatinases, e seus inibidores, associadas com a progressão tumoral e agressividade natural, servem como indicadores prognóstico em diversos tipos de tumores, com desenvolvimento de estudos sobre terapias capazes de interferir em sua expressão e, conseqüentemente, na expansão tumoral.

REFERÊNCIAS

- Egeblad M, Werb Z. 2002. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature Reviews Cancer*. 2:161-174.
- Ferrari FG et al. 2000. Tissue inhibitors of metalloproteinases: regulation and biological activities. *Clinical and Experimental Metastasis*. 18:111-120.
- Gentilini F et al. 2005. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and plasma activity of matrix metalloproteinase (MMP) 2 and 9 in lymphoma-affected dogs. *Leukemia Research*. 29: 1263-1269.
- Gomes EGA et al. 2009. Correlation between the immunohistochemical expressions of MMP-1, MMP-7 and VEGF and prognostic factors in colorectal adenocarcinoma. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 24(4):303-310.
- Hayashibara T et al. 2002. Matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor: a possible link in adult T-cell leukaemia cell invasion. *British Journal of Haematology*. 116:94-102.
- Hazar B et al. 2004. Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Clinical Practice*. 58(2):139-143.
- Hidalgo M, Eckhardt SG. 2001. Development of Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 93(3):178-193.
- Hiratsuka S et al. 2002. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. *Cancer Cell*. 2:289-300.

Jobim FC et al. 2008. Expressão da MMP-9 e do VEGF no câncer de mama: correlação com outros indicadores de prognóstico. *Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia*. 30(6):287-293.

John A, Tuszynski G. 2001. The Role of Matrix Metalloproteinases in Tumor Angiogenesis and Tumor Metastasis. *Pathology oncology research*. 7(1):14-23.

Kossakowska AE et al. 2000. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors – expression, role and regulation in human malign non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia Lymphoma*. 39(5-6):485-93.

Loukopoulos P. et al. 2003. Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Involvement in Canine Tumors. *Veterinary Pathology*. Australia. 40:382-394.

Moeller TM et al. 2001. Angiogenesis in hematologic malignancies. *Ann Hematol*. 80: 695-705.

Nabeshima K. et al. 2004. Emmprin, a cell surface inducer of matrix metalloproteinases (MMPs), is expressed in T-cell lymphomas. *Journal of Pathology*. 202:341-351.

Nakaichi M. et al. 2007. Activity of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in canine oronasal tumors. *Research in Veterinary Science*. 82:271-279.

Newman RG et al. 2008. The cloning and expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 in normal canine lymph nodes and in canine lymphoma. *Research in Veterinary Science*. 84:206-214.

Pavelic SK et al. 2011. Metastasis: new perspectives on an old problem. *Molecular Cancer*. 10(22): 1-14..

Pennanen H. et al 2007. Plasma MMP-2-TIMP-2 complex levels measured during follow-up predict a risk of relapse in patients with malignant lymphoma. *European Journal of Haematology*. 80:46-54.

Pennanen H. et al. 2008. Prognostic significance of p53 and matrix metalloproteinase-9 expression in follicular lymphoma. *European Journal of Haematology*. 81:289-297.

Ribeiro RIMA et al. 2008. Expressão de metaloproteínas da matriz e de seus inibidores teciduais em carcinomas basocelulares. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 44(2):115-121.

Sakata K. et al. 2007. The enhanced expression of the matrix metalloproteinase 9 in nasal NK/T-cell lymphoma. *Biomedcentral Cancer*. 7 (229) 8 p.

Sternlicht MD, Werb Z. 2001. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual Reviews*. 17:463-516.