

МАТРИКСНІ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ ТА ЇХ ІНГІБІТОРИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ

*Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Згідно даних канцер-реєстру за 2020 р., захворюваність на рак гортані (РГ) в Україні становить 4,1 на 100 тис. населення. Найчастіше на рак гортані страждають особи віком від 55 до 75 років. Рівень щорічної летальності при злоякісних новоутвореннях (ЗН) гортані становить 26,9%, 5-річна загальна виживаність хворих на рак гортані становить 63,9% [1, 2]. Таким чином, ЗН гортані характеризуються високим рівнем захворюваності та смертності, високими показниками занедбаності та щорічної летальності.

Аналіз сучасної літератури свідчить про те, що використання молекулярно-біологічних маркерів може покращити діагностику та підвищити ефективність лікування хворих на рак гортані. Отже, вивчення ролі різних маркерів для визначення прогнозу, агресивності та можливості виникнення рецидивів і метастазів захворювання сьогодні є актуальним. Серед таких маркерів є матриксні металопротеїнази (ММП) та їх тканинні інгібітори (ТІМП). Матриксні металопротеїнази відіграють важливу роль, впливаючи на ріст ракових пухлин, розщеплюючи різні специфічні субстрати (колаген, еластин, фібронектин, агтрекан, фібулін, ламінін, тенасцин, вітронектин, версикан, нідоген), та відіграють вирішальну роль в деградації базальної мембрани та компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ), який є важливим елементом клітинного мікрооточення і суттєво впливає на розвиток та регуляцію нормальних тканин та гомеостазу [3].

Патологічна зміни ПКМ сприяють розвитку онкологічних процесів, таких як рак та метастазування. Позаклітинний матрикс, ремодульований раком, регулює функцію імунних клітин. Зокрема, цитотоксичні імунні клітини, які переважно здійснюють імунну елімінацію, втрачають здатність пригнічувати пухлинні клітини в ремодельованому ПКМ через формування імуносупресивного середовища, яке діє як щит, що захищає виживання та прогресування пухлини та знижує ефективність імунотерапії. Таким чином, ПКМ діє як бар'єр для захисту раку від лікування та підтримує прогресування пухлини [4].

Виявлення змін у компонентах ПКМ має вирішальне значення для розуміння механізмів розвитку раку та його прогресування. У більшості пухлинних тканин ремодельовання ПКМ характеризується підвищеним синтезом і відкладенням колагену, що зазвичай супроводжується експресією ферментів ремодельовання, таких як матриксні металопротеїнази, лізілоксидаза (LOX), лізілоксидазоподібні білки (LOXL), WNT1-білки [5]. Деякі ферменти, такі як колаген, переробляють компоненти матриксу, що призводить до продукції та вивільнення біоактивних фрагментів [6]. Величина змін рівня експресії ММП у мікрооточенні пухлини відображає ступінь злоякісності пухлини.

Металопротеїнази

Сімейство цинк-залежних металопротеїназ (англ. – МР) включає матриксні мета-

лопротеїнази (ММП), дезінтегрин, металопротеїнази ADAM, а також дезінтегрин і металопротеїнази з мотивами тромбоспондину – ADAM-TS. На сьогодні виявлено понад 50 родин металопротеїназ. Інколи їх називають протеазами або пептидазами.

Металопротеїнази поділяються на металоендопептидази і металоекзопептидази. Металоекзопептидази відщеплюють одну або кілька амінокислот від N- або С-кінця поліпептиду, тоді як ендопротеази розщеплюють поліпептидний ланцюг посередині. Цим ферментам належить провідна роль у ремоделюванні позаклітинного матриксу, який утворює міжклітинну частину сполучної тканини та є динамічною структурою, роль якої полягає в регуляції функції клітин та встановленні специфічного мікросередовища.

ММП регулюють активність інших протеїназ, факторів росту, хемокінів і клітинних рецепторів, а також опосередковують низку біологічних активностей, до яких належать клітинна міграція, диференціювання, проліферація та виживання у різних формах клітинної функції. На сьогоднішній день у людей виявлено 23 різні ММП, 21 ADAM і 19 ADAM-TS. Металопротеїнази необхідні для виживання всіх живих істот і кодуються близько 2% генів у всіх організмів. Вони є виключно важливою групою ферментів у біології, медичних дослідженнях і біотехнологіях. На рис. 1 та 2 наведено класифікацію та структуру матриксних металопротеїназ [7, 8].

Різні матрикс-металопротеїнази виявляють різну субстратну специфічність, тому їх часто класифікують відповідно до дії на компоненти позаклітинного матриксу (табл.).

Всі ММП знаходяться між собою у складних функціональних взаємодіях. На рис. 3 наведено схему взаємної активації відомих металопротеїназ.

Одні ММП виділяються спеціальними клітинами у міжклітинний простір, інші ж фіксовані на клітинній мембрані таким чином, що каталітичний центр ферментів виступає в міжклітинний простір. Подібно до більшості ферментів, ММП синтезуються у формі неактивних проферментів, що зазнають активації до активних ферментів внаслідок відщеплення преактиваційного пептиду.

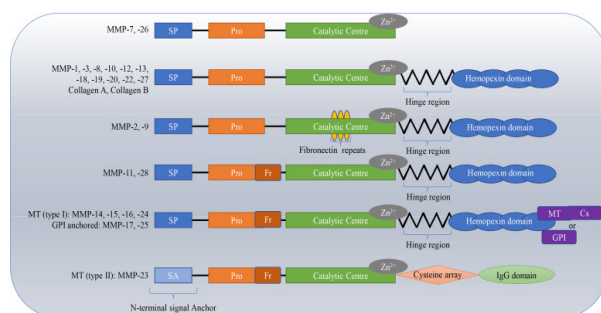


Рис. 1. Класифікація за доменною структурою матриксних металопротеїназ [7].

Гомологічні домени металопротеїназ включають домен сигнального пептиду (SP), пропептидний домен (Pro), каталітичний домен і шарнірну область або лінкерний пептид разом із доменом гомопексину. Шарнірна область приєднує каталітичний домен до домену гомопексину. Матрилізини не мають С-кінцевого гомопексин-подібного домену, пов'язаного шарнірною або лінкерною ділянкою; Желатинази мають спеціальні додаткові повтори фібронектину в каталітичному домені; МТ-ММП мають С-кінцевий трансмембранний домен з коротким цитоплазматичним хвостом: МТ, мембранного типу; Cs, цитозольний; GPI, глікозилфосфатидилінозит.

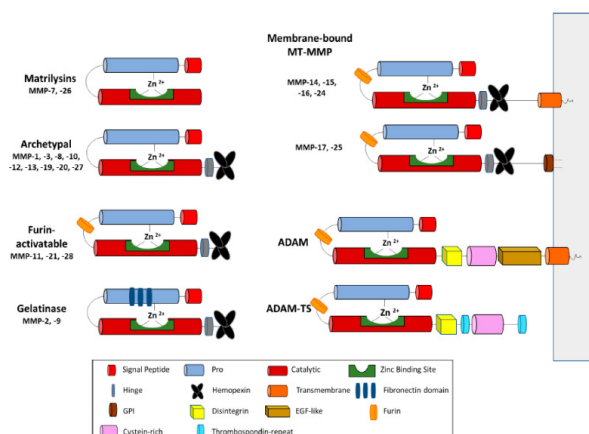


Рис. 2. Схематичне зображення будови матриксних металопротеїназ [8].

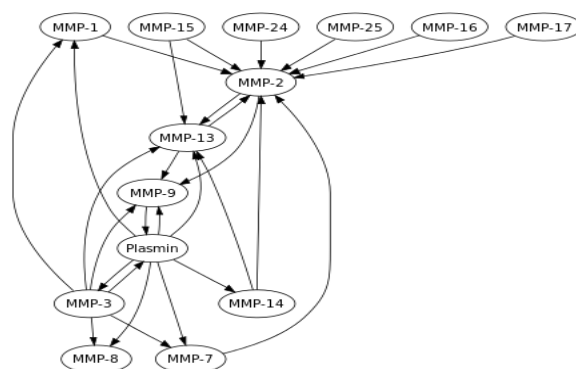


Рис. 3. Схема взаємної активації ММП.

Класифікація та функції матриксних металопротеїназ (ММП) [9]

Групи	Металопротеїнази	Субстанції
Матрилізини		
Найменший серед ММП, відсутність гомопексинового домену	ММП-7 (матрилізин, металоендопептидаза)	Колаген IV типу, глікопротеїни, желатин
Колагенази		
Містять гомопексиновий домен і пептидний зв'язок з каталітичним доменом	ММП-1 (інтерстиціальна колагеназа; колагеназа 1) ММП-2, ММП-9, фібрoneктин ММП-8 (колагеназа нейтрофілів; колагеназа 2) ММП-13 (колагеназа 3)	Колаген типу I, II, III, V, VII, VIII, X, желатин, IL-1b, ММП-2, ММП-9, фібрoneктин
Стромелізени		
Металопротеїнази строми	ММП-3 (стромелізін 1) ММП-10 (стромелізін 2) ММП-11 (стромелізін 3) ММП-18 (колагеназа 4)	Протеоглікани, фібрoneктин, ламінін, еластин, желатин, вітрoneктин, плазміноген, фібриноген, фібрин, колаген типу III, IV, V, антитромбін III, ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9, ММП-13
Желатинази		
Висока субстратна специфічність до денатурованого колагену та желатину	ММП-2 (желатиназа А; металопротеїназа 72 КДа) ММП-9 (желатиназа В; металопротеїназа 92 КДа)	Колаген типу I, IV, V, VII, X, желатин, еластин, ламінін
Мембранні ММП (ММП мембранного типу)		
(А) трансмембранні ММП	ММП-14 (MT1-ММП) ММП-15 (MT2-ММП) ММП-16 (MT3-ММП) ММП-24 (MT5-ММП)	Колаген типу I, II, III, желатин, еластин, ламінін, фібрoneктин, фібрин, проММП-2, -13
(В) ММП з прив'язкою до GPI	ММП-17 (MT4-ММП) ММП-25 (MT6-ММП)	
Інші ММП		
ММП, які не віднесені до жодної з попередніх груп	ММП-11 (стромелізін), ММП-12 (макрофагальна металоеластаза) ММП-19 ММП-20 (енамелізін) ММП-23 ММП-27 ММП-28 (епілізін)	Амелагенін, агрекани, еластин

Іон цинку утримується в каталітичному центрі за рахунок координаційних зв'язків із залишками гістидину, глутаміну, аспаргінової кислоти або лізину.

ММП беруть участь у загоєнні ран, регенерації епітелію, ангиогенезі та метастазуванні пухлинних клітин [10]. Вони відіграють значну роль у патогенезі артрити та інших запальних захворювань, серцево-судинних, неврологічних захворювань, раку. 16 представників цієї родини були ідентифіковані у людини шляхом клонування та секвенування [11, 12]. Крім того, ММП беруть участь в імунному захисті організму. Вони секретуються та активуються в імун-

них клітинах, збільшуючи експресію запальних цитокінів та хемокинів. ММП модулюють активність імунної системи, перешкоджаючи диференціюванню та функціональній активності імунокомпетентних клітин, рекрутуванню макрофагів та міграції нейтрофілів [7].

Важливу групу металопротеїназ утворюють ферменти, що сприяють вивільненню фактору некрозу пухлини- α (TNF- α), який індукуює захисні запальні реакції та вбиває пухлинні клітини. Розчинний TNF- α вивільняється зі зв'язаного на мембрані попередника за допомогою мембранної мультидоменної металопротеїнази TNF- α -

перетворюючого ферменту (ТАСЕ). Найчастіше вживана назва цього ферменту – ADAM. При недостатній визначеності субстратної специфічності застосовують загальний термін (ММП) [13].

ADAM металопротеїнази є трансмембранними білками, що беруть участь у протеолізі та клітинній адгезії. Ідентифіковано 40 генів цього сімейства, з яких 21 вважаються функціональними у людини. Основними субстратами для цих протеаз є ектодомени інших трансмембранних білків. До них належать проформи факторів росту, цитокіни, рецептори факторів росту, рецептори цитокінів і кілька різних типів молекул адгезії. Зміни експресії специфічних ADAM ферментів показані при різних захворюваннях, при чому найкраще досліджено їх роль у формуванні та прогресуванні раку. Встановлено, що різновиди цих ММП, такі як ADAM9, ADAM10, ADAM12, ADAM15 і ADAM17, відіграють роль у виникненні раку. Два з них – ADAM10 і ADAM17 сприяють прогресуванню раку шляхом вивільнення лігандів HER/EGFR. Вивільнені ліганди активують передачу сигналів HER/EGFR, що завершується збільшенням клітинної проліферації, міграції та виживання. Такі властивості дозволяють вважати, що окремі ADAM можуть бути потенційними біомаркерами при діагностиці раку, прогнозуванні перебігу та оцінці результату лікування. Показано, що певні селективні інгібітори ADAM, особливо проти ADAM10 і ADAM17, мають протиракову дію [13].

В зв'язку зі здатністю ММП брати участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу пухлин, їх визнано відповідальними за інвазію ракових клітин і розвиток метастазів. Ріст ракових клітин, диференціація, апоптоз, міграція та пухлинний ангіогенез також опосередковані ММП [8, 14]. На початкових стадіях прогресування раку їм належить значна роль внаслідок участі в індукції геномної нестабільності та пошкодженні ДНК [15], на пізніх же стадіях раку вони беруть участь в інвазії та метастазуванні [14, 16].

Епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) є критичним при пухлинній інвазії та метастазуванні. При цьому епітеліальні клітини змінюють властивості, набуваючи ознак мезенхімальних клітин, що включає

втрату полярності апікобазальних клітин через внутрішньоклітинну адгезію, підвищення їх рухливості та здатності до міграції [17]. Опосередкована матриксними металопротеїназами індукція ЕМП у цільових епітеліальних клітинах може призводити до прогресування раку [14]. Досліджено роль специфічних ММП та ADAM при раку молочної залози [14, 18, 19], легень [20, 21], простати [22, 23] та колоректальному раку [24], його прогресуванні, інвазії та метастазуванні [7, 14, 25, 26].

З'ясування ролі металопротеїназ у перебігу онкологічного процесу при багатьох злоякісних новоутвореннях належить до найактуальніших напрямків сучасної онкології завдяки участі цих ферментів у пухлинній трансформації, процесах інвазії та метастазування, доведених *in vitro* та *in vivo*. При канцерогенезі ММП впливають на різні шляхи передачі сигналу в клітині, основні компоненти міжклітинного матриксу, на міжклітинні взаємодії, а також на процеси продукції різних біологічно активних молекул [27].

Дія деяких ММП є двоспрямованою, що означає, що вони беруть участь у патогенезі злоякісних новоутворень, сприяючи їх росту та поширенню, а також можуть безпосередньо пригнічувати метастазування пухлини, діяти як пропухлинні, так і протипухлинні та нульові фактори [27]. Тому важко зробити загальний висновок щодо ролі всіх металопротеїназ без урахування параметрів, задіяних в моделі дослідження, до яких належать індивідуальний геномний профіль, протеомний профіль та умови дослідження. Деякі з відомих ММП, а саме ММП-9, ММП-14, ADAM-12 і ADAM-17 відіграють важливу роль у кількох типах раку.

Ми розглянемо участь окремих ММП в канцерогенезі деяких злоякісних новоутворень.

Желатинази ММП-2 (желатиназа А) і ММП-9 (желатиназа В) здатні розкласти колаген типу I, IV, V, VII, X, желатин, еластин, ламінін з базальних мембран і позаклітинного матриксу. При цьому у хворих зі злоякісними новоутвореннями може відбуватись прогресування пухлини, включаючи інвазію, метастазування, ріст і ангіогенез. Виділення тканиною пухлин ММП-2, ММП-9 і ММП-14 свідчить про підвищену

Желатинази ММП-2 та ММП-9 задіяні також в ангіогенезі новоутворень. Вважають, що ММП-9 запускає ангіогенний перемикач при канцерогенезі. Зокрема, показано, що під час канцерогенезу панкреатичних островців у трансгенних мишей ангіогенний перемикач активує нерухому мускулатуру судин. При цьому васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF) і його рецептори експресуються конститутивно. Синтетичний інгібітор (SU5416) сигналізації VEGF порушує ангіогенне перемикання та пригнічує ріст пухлини. Вміст ММП-2 та ММП-9 зростає при ангіогенних ураженнях. ММП-9 може перетворити нормальні островці на ангіогенні, вивільняючи VEGF. Існують дані, що ММП-9 є компонентом ангіогенного перемикача [28]. Інгібітори ММП зменшують ангіогенне перемикання, кількість і ріст пухлин, як і генетична абляція ММП-9. Відсутність ММП-2 не порушує індукцію ангіогенезу, але затримує ріст пухлини [29]. Окремі металопротеїнази, такі як ММП-3, ММП-7, ММП-9 і ММП-12, можуть генерувати ангіостатин з плазміногену. Тобто, експресія цих ферментів в навколопухлинній області може істотно обмежувати ангіогенез і пригнічувати ріст пухлини та інвазію [26].

Високий рівень активності ММП-9 виявлено у хворих на рак шлунка. Існує кореляційна залежність цього показника зі ступенем пухлинної прогресії, супутнього ангіогенезу та малігнізації. Крім ММП-9, пухлинні клітини шлунка експресують ММП-2, яка взагалі не визначається в нормальній тканині. Показано, що рівень експресії мРНК ММП-2 при високодиференці-

The diagram illustrates the signaling pathways involved in the regulation of matrix metalloproteinases (MMPs). The stimuli include Smoking, High glucose, Homocysteine, Hypoxia, Hemodynamic forces, Ang II, Inflammatory factors, and Estrogen. These stimuli activate various receptors (Nox1, Nox4, ERK, MAPK, NF-κB, AP-1, FoxO4) which then activate downstream signaling molecules (FoxO, NF-κB, AP-1, FoxO4) leading to the activation of MMPs. The MMPs are shown acting on a red structure representing the extracellular matrix.

Враховуючи підвищену експресію металопротіназ при різних формах злоякісних новоутворень та її кореляцію з агресивністю та метастазуванням, видається логічним введення до арсеналів протипухлинної терапії інгібіторів ММП. Такі препарати було синтезовано і перевірено *in vitro* та *in vivo*. До них належать низькомолекулярні інгібітори ММП – батимастат та маримастат [8,13]. Ці препарати мають гідроксаматну структуру, що імітує колаген. Це полегшує хелатування іонів цинку в активному центрі ММП, що сильно та специфічно пригнічує ММП. Батимастат був першим синтетичним інгібітором ММП, котрий було досліджено на людях зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях. Щоправда, його дія була обмежена надзвичайно поганою розчинністю у воді, що вимагало внутрішньоочеревиного введення препарату у вигляді емульсії. Маримастат належить до другого покоління інгібіторів ММП. На відміну від батимастата, він доступний пе-

рорально. Обидва інгібітори зараз проходять випробування I/II фази в США, Європі та Канаді.

Тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІМП)

Експресія ММП регулюється транскрипцією рівня цитокінів і факторів росту. Рівень їх активності може регулюватися активацією проферментів або пригніченням ендогенними природними інгібіторами. Тканинні інгібітори металопротеїназ забезпечують негативний контроль дії ММП. Цим ферментам притаманна подібність доменних структур, що забезпечують комплементарність до ТІМП. Блокування дії матриксних металопротеїназ відбувається за рахунок утворення стехіометричних нековалентних комплексів ТІМП [24].

Було клоновано та секвеновано чотири члени сімейства ТІМП, що пригнічували активність матриксних металопротеїназ за рахунок утворення міцних нековалентних асоціацій з активним центром ММП. Дотепер визначено чотири різні інгібітори протеїназ – ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3 і ТІМП-4. Серед них найбільш широко вивчено ТІМП-1 і ТІМП-2. Ці інгібітори є білками природного походження, чия дія підтримує баланс між руйнуванням і утворенням матриксу [8]. Дисбаланс між утворенням ММП та ТІМП може відігравати значну роль в інвазивному фенотипі злоякісних пухлин. Показано, що в експериментальних системах ТІМП-1 пригнічує індукований пухлиною ангиогенез. Проте ТІМП мало придатні для фармакологічного застосування через їх швидке виведення з організму. Вивчення ролі інгібіторів металопротеїназ виявило відсутність зв'язку між рівнями ТІМП-1 в сироватці крові хворих до лікування та первинною відповіддю на передопераційну радіохіміотерапію у пацієнтів з раком прямої кишки. Рівні ТІМП-1 виявились незалежним прогностичним фактором загальної виживаності цих хворих [31].

Досліджено зв'язок мікроРНК-19а та ТІМП-2 у хворих на рак гортані [32]. МікроРНК (міР) є невеликими некодуючими молекулами РНК, які діють як посттранскрипційні регулятори експресії генів і є важливими регуляторами процесів, пов'язаних з

раком. МіР-19а надекспресується при різних видах раку та причинно пов'язана з клітинною проліферацією та зростанням. Щоб визначити, чи відіграє міР-19а роль у розвитку плоскоклітинної карциноми гортані, використовувалась кількісна полімеразноланцюгова реакція (кПЛР) для виявлення експресії міР-19а в тканинах раку гортані (РГ). Показано, що міР-19а надекспресується при РГ і корелює з метастазами в шийні вузли, поганим диференціюванням пухлини та пізньою стадією раку. Згідно статистичного аналізу, вищий рівень міР-19а корелював зі зниженням загальної виживаності. При дослідженні *in vitro* показано, що пригнічення міР-19а антисенсовими олігонуклеотидами (ASO) призводить до апоптозу та зниженню клітинної проліферації в клітинах РГ. Крім того, зростання пухлинного ксенотрансплантату РГ значно пригнічувалось повторною ін'єкцією лентивірусу ASO-miR-19a.

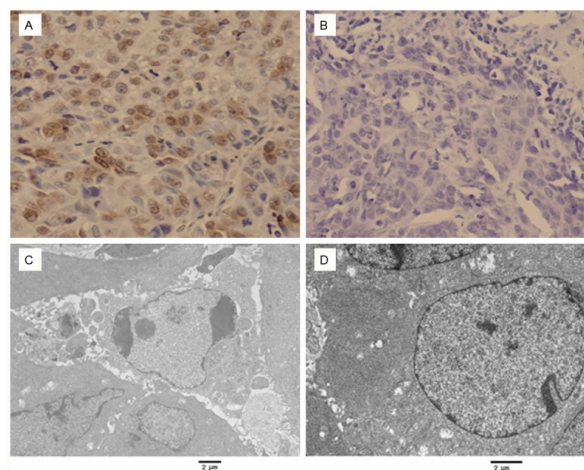


Рис. 5. Фарбування *in vivo* зрізів пухлини ксенотрансплантата Нер-2, оброблених ASO-miR-19a показує кількість апоптичних клітин (А), тоді як у пухлинах контрольної групи (В) не було виявлено жодних очевидних апоптичних клітин. Ультраструктура клітин LSCC (плоскоклітинного раку гортані) у ксенотрансплантатах Нер-2, оброблених ASO-miR-19a, показує апоптичні зміни (С), а в контрольних ксенотрансплантатах Нер-2 було виявлено нормальну мембрану, органели та морфологію ядра [32].

Фарбування за TUNEL-test та електронна мікроскопія також виявили підвищений апоптоз клітин в ксенотрансплантатах РГ, оброблених ASO-miR-19a. Крім того, як

кПЛР, так і вестерн-блот показали, що ASO-miR-19a може підвищувати експресію TIMP-2. Тобто, miR-19a пов'язана з сигнальним шляхом TIMP-2 в клітинах РГ. ASO-miR-19a збільшує експресію TIMP-2 у клітинах Нер-2. Дані кПЛР свідчать про підвищення рівня мРНК TIMP-2 після зниження регуляції miR-19a ($P < 0,01$) (рис. 5). За даними вестерн-блоту, рівень білка TIMP-2 також зростає після пригнічення miR-19a. У сукупності наведені дані свідчать про те, що miR-19a відіграє суттєву роль у прогресуванні РГ і може бути біомаркером або терапевтичною мішенню для пацієнтів з РГ [32].

Вважається, що оскільки TIMP пригнічують активність матриксних металопротеїназ, то вони здатні пригнічувати інвазію карциноми та метастазування. Показано зворотну кореляцію між експресією TIMP-2 у сублініях клітин рака стравоходу CE81T/VGH та інвазивною здатністю неопластичних клітин [27]. Крім того, показано, що фенотип MMP-11(+)/TIMP-2(-) може бути значущим прогностичним фактором для виживання без рецидивів захворювання пацієнтів з раком стравоходу [9].

Висновки

Доведено, що матриксні металопротеїнази, їх різновиди відіграють значну роль у організмі людини при фізіологічних та патологічних процесах, в тому числі на різних етапах канцерогенезу і при ангіогенезі. При злоякісних новоутвореннях вони мають двоспрямований вплив, можуть діяти як

пропухлинні, протипухлинні або нульові фактори.

Основна та переважна роль ММП в онкогенезі полягає в деградації компонентів ПКМ, що сприяє рекрутуванню стовбурових клітин/клітин-попередників та полегшенню міграції та інвазії епітеліальних клітин. Виявлено вплив ММП на проліферацію клітин та апоптоз. Підвищена експресія металопротеїназ ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-12, ММП-14, а також металопротеїназ ADAM9, ADAM10, ADAM12, ADAM15 і ADAM17 відіграє значну роль у виникненні раку. Вона корелює з агресивністю, метастазуванням і перебігом онкопроцесу.

Вивчення рівня експресії ММП та TIMP в тканинах та їх показників в крові хворих на злоякісні новоутворення різних органів і систем, в тому числі і раку гортані, свідчить про те, що ці протеази можуть бути біомаркерами диференціювання пухлин, метастазування та прогнозу перебігу захворювання.

Інгібітори ММП, які демонструють певний вплив на ослаблення патологічних змін, особливо інгібітори з підвищеною селективністю, вважаються корисними для терапії, націленої на ММП.

Доведено, що терапія, спрямована на ПКМ, ефективна у підтримці протиракового лікування, проте потребує подальшого вивчення. Більш ефективною стратегією боротьби зі злоякісними новоутвореннями стане комбінація протиракової терапії та лікування проти патологічних змін ПКМ.

Література

1. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Incidence, mortality, rates for activity of oncological service. Bulletin of national cancer Registry of Ukraine. Kyiv. 2022;23:129 p.
2. Allegra A, Alonci A, Alonci I, Campo S, Petrungaro A, Gerace D, et al. Circulating microRNAs: New biomarkers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer (Review). Int J Oncol. 2012 Dec;41(6):1897-912. doi: 10.3892/ijo.2012.1647.
3. Padežnik T, Oleksy A, Cokan A, Takač I, Sobočan M. Changes in the Extracellular Matrix in Endometrial and Cervical Cancer: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2023 Mar 13;24(6):5463. doi: 10.3390/ijms24065463.
4. Yuan Z, Li Y, Zhang S, Wang X, Dou H, Yu X, et al. Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. Mol Cancer. 2023 Mar 11;22(1):48. doi: 10.1186/s12943-023-01744-8.

5. Sangaletti S, Chiodoni C, Tripodo C, Colombo MP. The good and bad of targeting cancer-associated extracellular matrix. *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Aug;35:75-82. doi: 10.1016/j.coph.2017.06.003.
6. Karamanos NK, Theocharis AD, Neill T, Iozzo RV. Matrix modeling and remodeling: A biological interplay regulating tissue homeostasis and diseases. *Matrix Biol*. 2019 Jan;75-76:1-11. doi: 10.1016/j.matbio.2018.08.007.
7. He L, Kang Q, Chan KI, Zhang Y, Zhong Z, Tan W. The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis-associated cancer. *Front Immunol*. 2023 Jan 19;13:1093990. doi: 10.3389/fimmu.2022.1093990.
8. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*. 2020 May 25;9(5):1313. doi: 10.3390/cells9051313.
9. Groblewska M, Siewko M, Mroczko B, Szmitkowski M. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in the development of esophageal cancer. *Folia Histochem Cytobiol*. 2012 Apr 24;50(1):12-9. doi: 10.2478/18691.
10. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:928315. doi: 10.1155/2013/928315.
11. Giebler N, Zigrino P. A Disintegrin and Metalloprotease (ADAM): Historical Overview of Their Functions. *Toxins (Basel)*. 2016 Apr 23;8(4):122. doi: 10.3390/toxins8040122.
12. Kim I-S, Yang W-S, Kim C-H. Physiological Properties, Functions, and Trends in the Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Inflammation-Mediated Human Diseases. *Curr Med Chem*. 2023;30(18): 2075-2112. doi: 10.2174/0929867329666220823112731.
13. Duffy MJ, Mullooly M, O'Donovan N, Sukor S, Crown J, Pierce A, et al. The ADAMs family of proteases: new biomarkers and therapeutic targets for cancer? *Clin Proteomics*. 2011 Jun 9;8(1):9. doi: 10.1186/1559-0275-8-9.
14. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002 Mar;2(3):161-74. doi: 10.1038/nrc745.
15. Radisky ES, Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Radisky DC. Therapeutic Potential of Matrix Metalloproteinase Inhibition in Breast Cancer. *J Cell Biochem*. 2017 Nov;118(11):3531-48. doi: 10.1002/jcb.26185.
16. Yadav L, Puri N, Rastogi V, Satpute P, Ahmad R, Kaur G. Matrix metalloproteinases and cancer - roles in threat and therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(3):1085-91. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1085.
17. Scheau C, Badarau IA, Costache R, Caruntu K, Mihai GL, Didulescu AK, et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in the Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2019 Nov 26;2019:9423907. doi: 10.1155/2019/9423907.
18. Al-Raawi D, Abu-El-Zahab H, El-Shinawi M, Mohamed MM. Membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) correlates with the expression and activation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in inflammatory breast cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(4):265-75.
19. Mehner C, Hockla A, Miller, Ran S, Radisky DC, Radisky ES, et al. Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2014 May 15;5(9):2736-49. doi: 10.18632/oncotarget.1932.
20. Li X, Liu C, Ran R, Liu G, Yang Y, Zhao W, Xie X, Li J. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and lung cancer susceptibility: an updated meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2020 Mar;12(3): 349-62. doi: 10.21037/jtd.2020.01.25.
21. Stallings-Mann ML, Waldmann J, Zhang Y, Miller E, Gauthie ML, Visscher DW, et al. Matrix metalloproteinase induction of Rac1b, a key effector of lung cancer progression. *Sci Transl Med*. 2012 Jul 11;4(142):142ra95. doi: 10.1126/scitranslmed.3004062.
22. El-Chaer WK, Moraes CF, Nobrega OT. Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer from Circulating Matrix Metalloproteinases and Inhibitors. *J Aging Res*. 2018 Jul 10;2018:7681039. doi: 10.1155/2018/7681039.
23. Zhou H, Zhu X. Association between matrix-metalloproteinase polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis and systematic review. *Cancer Manag Res*. 2018 Nov 2;10:5247-5259. doi: 10.2147/CMAR.S177551.
24. Marshall DC, Lyman SK, McCauley S, Kovalenko M, Spangler R, Liu Ch, et al. Selective Allosteric Inhibition of MMP9 Is Efficacious in Preclinical Models of Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *PLoS One*. 2015 May 11;10(5):e0127063. doi: 10.1371/journal.pone.0127063.
25. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. 2010 Apr 2;141(1):52-67. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.015.
26. Hadler-Olsen E, Winberg JO, Uhlin-Hansen L. Matrix metalloproteinases in cancer: their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets. *Tumour Biol*. 2013 Aug;34(4):2041-51. doi: 10.1007/s13277-013-0842-8.
27. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci*. 2002 Oct 1;115(Pt 19):3719-27. doi: 10.1242/jcs.00063.

28. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu T, Itoh T, Tamiku K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol.* 2000 Oct;2(10):737-44. doi: 10.1038/35036374.
29. Ji F, Chen YL, Jin EY, Wang WL, Yang ZL, Li YM. Relationship between matrix metalloproteinase-2 mRNA expression and clinicopathological and urokinase-type plasminogen activator system parameters and prognosis in human gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2005 Jun 7;11(21):3222-6. doi: 10.3748/wjg.v11.i21.3222.
30. Zhang J-F, Zhang Y-P, Hao F-Y, Zhang C-X, Li Y-J, Ji X-R, et al. DNA ploidy analysis and expression of MMP-9, TIMP-2, and E-cadherin in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2005 Sep 28; 11(36):5592-600. doi: 10.3748/wjg.v11.i36.5592.
31. Oblak I, Velenik V, Anderluh F, Možina B, Ocvirk J, et al. The correlation between the levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma and tumour response and survival after preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer. *Radiol Oncol.* 2013 May 21;47(2):138-44. doi: 10.2478/raon-2013-0028.
32. Wu TY, Zhang TH, Qu LM, Feng J-P, Tian Lin-Li, Zhang B-H, et al. MiR-19a is correlated with prognosis and apoptosis of laryngeal squamous cell carcinoma by regulating TIMP-2 expression. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Dec 15;7(1):56-63.

Надійшла до редакції 08.06.2023

© Е.В. Лукач, М.Б. Самбур, Ю.О. Сережко, 2023

МАТРИКСНІ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ ТА ЇХ ІНГІБІТОРИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ

Лукач ЕВ, Самбур МБ, Сережко ЮО

*Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»*

Email: erwin@lukach.org

А н о т а ц і я

Згідно даних канцер-реєстру за 2020 р., захворюваність на рак гортані в Україні становить 4,1 на 100 тис. населення та характеризуються високим рівнем захворюваності, смертності та щорічної летальності. Звертає на себе увагу проблема зростання в останні роки кількості онкологічних хворих, що пов'язують з епідемією COVID-19, яка істотно вплинула як на патогенетичні механізми розвитку патології, так і особливості її клінічного перебігу, що, в свою чергу, обумовлює актуальність поглибленого вивчення різних елементів патогенезу злоякісних новоутворень та пошуку нових методів їх ранньої діагностики та ефективних підходів до лікування хворих.

У цьому огляді розглядаються результати досліджень ролі матриксних металопротеїназ (ММП) та їх інгібіторів в розвитку онкологічних процесів, зокрема їх значення для патогенезу раку, його прогресуванню та метастазуванню.

Показано, що ММП впливають на ріст ракових пухлин, розщеплюючи різні специфічні субстрати (колаген, еластин, фібронектин та ін.), чим відіграють вирішальну роль у деградації базальної мембрани та компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ), який є важливим чинником клітинного мікрооточення і відіграє суттєву роль у розвитку та регуляції нормальних тканин та гомеостазу. Розщеплюючи позаклітинний матрикс, ММП відіграють вирішальний вплив на формування, ремоделювання ПКМ та ангіогенез кровоносних судин за допомогою регуляції функцій або поведінки стовбурових/прогеніторних та судинних клітин, і тому їх визнано відповідальними за диференціацію, апоптоз, міграцію, пухлинний ангіогенез, ріст, інвазію та метастазування ракових клітин. Наведено численні стимули, які є факторами ризику захворювань, такі як окислювальний стрес, запальні фактори, гемодинамічні проблеми, гормони та гіпоксія, що провокують експресію та активацію ММП. Представлено дані про структуру та класифікацію ММП.

В огляді розглядаються дані про тканинні інгібітори ММП (TIMP), антитіла та хімічно синтезовані інгібітори ММП, які забезпечують негативний контроль дії ММП, демонструють певний вплив на ослаблення патологічних змін. Деякі з них можуть розглядатись як значущий прогностичний показник виживання без метастазування та рецидиву захворювання. Розглядається можливість їх використання в стратегії ефективної боротьби зі злоякісними новоутвореннями

Ключові слова: злоякісні новоутворення, матриксні металопротеїнази, позаклітинний матрикс, інгібітори матриксних металопротеїназ.

MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR INHIBITORS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER

Lukach EV, Sambur MB, Serezhko YuO

State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Sciences of Ukraine"

E-mail: erwin@lukach.org

Abstract

According to the cancer registry data for 2020, the incidence of laryngeal cancer in Ukraine is 4.1 per 100,000 populations and is characterized by a high level of morbidity, mortality and annual mortality. Attention is drawn to the problem of the growth of the number of cancer patients in recent years, which is associated with the epidemic of COVID-19, which had a significant impact on both the pathogenetic mechanisms of the development of pathology and the features of its clinical course, which in turn determines the relevance of in-depth study of various elements of the malignant neoplasms pathogenesis and the search for new methods of their early diagnosis and effective approaches to the treatment of patients.

This review examines the results of studies of the role of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors in the development of oncological processes, in particular, their importance for the pathogenesis of cancer, its progression and metastasis.

It has been shown that MMPs affect the growth of cancer tumors by cleaving various specific substrates (collagen, elastin, fibronectin, etc.), thereby playing a decisive role in the degradation of the basement membrane and components of the extracellular matrix (ECM), which is an important factor in the cellular microenvironment and plays a significant role in the development and regulation of normal tissues and homeostasis. By cleaving the extracellular matrix, MMPs play a crucial role in the formation, remodeling of ECM and angiogenesis of blood vessels by regulating the functions or behavior of stem/progenitor and vascular cells and are therefore recognized to be responsible for the differentiation, apoptosis, migration, tumor angiogenesis, growth, invasion and metastasis of cancer cells. Numerous stimuli that are disease risk factors, such as oxidative stress, inflammatory factors, hemodynamic problems, hormones, and hypoxia, that provoke the expression and activation of MMPs are presented. Data on the structure and classification of MMP are presented (given).

The review examines data on tissue MMP inhibitors (TIMPs), antibodies and chemically synthesized MMP inhibitors, which provide negative control of MMP action, demonstrate a certain effect on weakening pathological changes. Some of them can be considered as a significant prognostic indicator of survival without metastasis and disease recurrence. The possibility of their use in the strategy of effective fight against malignant neoplasms is considered.

Keywords: malignant neoplasms; matrix metalloproteinases, extracellular matrix, inhibitors of matrix metalloproteinases.