

Роль матриксной металлопротеиназы 7 при раке яичников (обзор литературы)

Р.И. Князев¹, И.И. Бокин¹, В.В. Баринов²

¹ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России;

Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

²ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Ростислав Игоревич Князев sluwba@mail.ru

Рак яичников является одним из наиболее агрессивных опухолевых заболеваний у женщин и стойко занимает одно из ведущих мест среди причин смертности от онкологической патологии репродуктивной системы. Несмотря на совершенствование способов профилактики, ранней диагностики, а также наличие в арсенале онкологов современных методов лечения, включающих хирургический, лучевой, лекарственный, в том числе таргетную и гормонотерапию, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. В связи с этим большое внимание уделяется поиску молекулярно-биологических механизмов, участвующих в канцерогенезе, а также разработке лабораторных тестов, позволяющих выявить больных на ранних стадиях опухолевого процесса, дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли, определить тактику лечения конкретного пациента и оценить прогноз. Одним из ключевых моментов этиопатогенеза рака яичников является взаимодействие опухолевой ткани с межклеточным веществом, распад протеинов которого в большинстве случаев контролируется протеолитическими ферментами. Матриксная металлопротеиназа 7 (ММП-7), или матрилизин, как и другие представители семейства ММП, проявляет протеолитическую активность в отношении компонентов межклеточного пространства, деградация которых лежит в основе механизмов инвазии и метастазирования опухолевых клеток. Матрилизин участвует также в регуляции биоактивных молекул, принимающих непосредственное участие в физиологии клетки. В обзоре кратко освещена роль ММП-7 при раке яичников.

Ключевые слова: рак яичников, канцерогенез, инвазия, метастазирование, межклеточное вещество, ферменты, матриксные металлопротеиназы, матрилизин, диагностика, прогноз

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-3-67-71

Role of matrix metalloproteinase 7 in ovarian cancer (review of literature)

R.I. Knyazev¹, I.I. Bokin¹, V.V. Barinov²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Ovarian carcinoma is one of the most aggressive cancer in women, and one of the leading causes of death from cancer of the reproductive system. Despite enhancement methods of prevention, early diagnosis, treatment, such as surgery, radiation, drugs, including targeted and hormone therapy, long-term results remain unsatisfactory. In this connection, much attention is paid to the search for molecular biological mechanisms involved in carcinogenesis and the development of laboratory tests for detecting patients at early stages of tumor process, to differentiate malignant and benign tumors, to determine the tactics of treatment of a particular patient, to assess the prognosis. One of the key aspects of the pathogenesis of ovarian cancer is the interaction of tumor tissue extracellular matrix, the protein degradation of which in most cases is controlled by proteolytic enzymes. Matrix metalloproteinase 7 (MMP-7), also known as matrilysin, like other members of the matrix metalloproteinase family, demonstrates proteolytic activity against components of the extracellular matrix, the degradation of which is the basis of cancer invasion and metastasis. Matrilysin is also involved in the regulation of activities of bioactive molecules associated with cell physiology. The overview briefly highlights the role of MMP-7 in ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, carcinogenesis, invasion, metastasis, extracellular matrix, enzyme, matrix metalloproteinase, matrilysin, diagnostics, prognosis

Изучение этиопатогенеза рака яичников (РЯ) сохраняет большую актуальность в связи с неуклонным ростом заболеваемости: в Российской Федерации за период с 2003 по 2013 г. прирост составил 9,15 %. Международным агентством по изучению рака в 2012 г. зарегистрировано 238 719 новых случаев заболевания РЯ и более 150 тыс. летальных исходов от него. На тер-

ритории Российской Федерации в 2013 г. выявлено 13 262 новых случаев РЯ [1, 2].

Поздняя диагностика РЯ ведет к поиску новых молекулярно-биологических механизмов, обуславливающих развитие и прогрессирование злокачественных новообразований женских половых органов. Изучаются процессы неоангиогенеза, апоптоза, кле-

точной дифференцировки и пролиферации. Одной из основных характеристик злокачественных клеток является их способность к инвазии, при которой происходит их выход за пределы базальной мембраны. Среди основных механизмов инвазии можно выделить действие литических ферментов, способствующих изоляции опухолевых клеток и ослаблению связей между нормальными клетками за счет разрушения внеклеточного материала нормальных тканей. Предполагается, что несовершенство взаимодействия опухолевых клеток способствует их подвижности и, следовательно, благоприятствует процессам инвазии и метастазирования, являющимся одними из главных механизмов распространения опухоли [3, 4].

Особый интерес вызывают взаимоотношения злокачественной клетки с межклеточным окружением. Известно, что экстрацеллюлярный матрикс является основой для поддержания и функционирования клеток. Клеточный рост и миграция зависят от взаимодействия опухолевых клеток с межклеточным веществом, которое регулируется балансом между продукцией и деградацией белков межклеточного пространства. Распад протеинов экстрацеллюлярного матрикса в большинстве случаев контролируется протеолитическими ферментами [5]. К этим энзимам можно отнести белки из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которые состоят как минимум из 25 цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в регуляции компонентов экстрацеллюлярного матрикса не только при физиологических, но и при патологических процессах, таких как рост и прогрессирование злокачественной опухоли. Способность ММП разрушать компоненты межклеточного пространства, включая базальную мембрану, является основой механизмов инвазии и метастазирования злокачественных клеток [6, 7]. Современные исследования свидетельствуют в пользу необходимости участия ММП для создания и поддержания микроокружения, которое способствует росту и ангиогенезу в первичной опухолевой и метастатической ткани [4, 8].

L. Liotta и соавт. еще в начале 80-х годов прошлого столетия отметили роль ММП в канцерогенезе, определив, что коллагеназа IV типа участвует в процессе инвазии и метастазирования меланомы [9]. Стало известно, что большинство ММП секретируются в основном индуцированными опухолевым окружением стромальными клетками, такими как стромальные фибробласты, макрофаги и эндотелиальные клетки [10].

Матрилизин, или ММП-7, — один из немногих представителей семейства ММП, секретируемый железистой тканью. Матрилизин экспрессируется в протоковом и железистом эпителии нормальных молочных желез, околоушных слюнных желез, печени, поджелудочной железы, простаты, перибронхиальных

желез и дыхательных путей легких. Предполагается, что ММП-7 вследствие своей способности разрушать компоненты межклеточного пространства может быть изначально вовлечена в процессы инвазии и метастазирования опухоли. В отличие от остальных белков своего семейства матрилизин экспрессируется в эпителиальном компоненте аденокарцином непосредственно опухолевыми клетками. Таким образом, секреция ММП-7 может рассматриваться в качестве биологического маркера агрессивности опухоли, а также быть потенциальной мишенью терапевтического воздействия [8].

Активность ММП регулируется на различных уровнях и зависит от онкогенов, факторов роста, цитокинов и гормонов. ММП-7 секретируется как профермент проматрилизин, активация которого происходит при помощи других металлопротеиназ, эндопротеиназ, плазмина и трипсина [7]. Матрилизин участвует в регуляции физиологических процессов клетки за счет возможности влиять на активность таких молекул, как цитокины, факторы роста и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии. Например, ММП-7 активирует трансформирующий фактор роста- β , тем самым способствуя опухолевой инвазии и ангиогенезу [5]. К таким биоактивным молекулам можно отнести также фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [11], гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста [12], Е-кадгерин [13], 4-интегрин [14]. Так, ММП-7 расщепляет наружный домен предшественника гепаринсвязывающего фактора роста, ингибируя апоптоз через активацию рецептора Erb4 [12]. ММП-7 способна также разрушить ФНО- α , который обладает проапоптотической активностью через связывание с рецептором ФНО 1-го типа, хотя его деградация матрилизином в 30 раз менее специфична, чем при конвертирующем ферменте ФНО [15]. Матрилизин также вовлечен в регуляцию системы инсулиноподобных факторов роста (ИФР), которая посредством своих митогенных и антиапоптотических эффектов играет немаловажную роль в канцерогенезе. Было доказано, что матрилизин разрушает все 6 видов белков, связывающих ИФР. Таким образом, увеличивается содержание компонентов системы ИФР, что приводит к росту и выживанию опухолевой клетки [7].

ММП-7 — это цинкзависимая металлопротеиназа, одной из характеристик которой является способность активировать предшественники ММП. Так, F. Wang и соавт. продемонстрировали, что ММП-7 индуцирует инвазию раковых клеток линии DOV 13 и активирует предшественник ММП-2 [16].

Высокая концентрация ММП-7 наблюдается при многих злокачественных новообразованиях. Была доказана гиперэкспрессия матрилизина при раке органов желудочно-кишечного тракта, таких как пи-

щевод [17], желудок [18], толстая кишка [19–21], печень [22] и поджелудочная железа [23]. ММП-7 также секретируется при злокачественных опухолях таких локализаций, как легкое [24], кожа [25], молочная железа [26], простата [27], тело матки [28], голова и шея [29] и др.

В работах последних лет была продемонстрирована потенциальная диагностическая роль матрилизина при РЯ. Среди исследуемых ММП-2, -7 и -9 только уровень ММП-7 в ткани аденокарциномы яичников был достоверно выше по сравнению с пограничными и доброкачественными опухолями. Матрилизин показал себя как наиболее перспективный маркер для дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных новообразований яичников [30].

Гиперэкспрессия матрилизина при злокачественных опухолях яичников подтверждена в экспериментальных работах. Так, на примере клеточной линии РЯ DOV 13 авторы показали достоверно более высокие уровни экспрессии ММП-7 при аденокарциноме, чем в здоровой ткани яичника [16].

Роль ММП-7 в диагностике РЯ оценили также F. Zohny и соавт. [31]. В их работе определен уровень ММП-7 в сыворотке крови совместно с опухолевым маркером СА-125, который уже показал свою диагностическую и прогностическую значимость. В исследовании были включены 78 женщин, у 51 из них был диагностирован РЯ, у 27 — доброкачественные опухоли. Было показано, что сывороточные уровни СА-125 и ММП-7 существенно выше в группе женщин, страдающих РЯ, чем в группе больных с доброкачественными опухолями и группе контроля.

Изучив исходные сывороточные концентрации ММП-7 у 28 больных РЯ, А. Асаг и соавт. продемонстрировали более высокие уровни матрилизина при РЯ, чем в группе здоровых женщин. Авторы также заключают, что среди больных аденокарциномой яичников самый высокий уровень ММП-7 был зарегистрирован при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. Однако концентрация матрилизина в этом исследовании не зависела от степени дифференцировки опухоли и стадии [32].

F. Zohny и соавт. приводят аналогичные данные: исследователи не выявили достоверной разницы сывороточных уровней ММП-7 при различной распространенности процесса, степени дифференцировки опухолевых клеток и гистологических типах РЯ [31].

С другой стороны, в работе Н.В. Левкиной и соавт. показано, что сывороточные концентрации ММП-7 положительно коррелируют не только со стадией заболевания, но и с опухолевым маркером СА-125, размером первичной опухоли (по данным ультразвукового исследования), наличием и характером имплантационных метастазов и объемом асцита [30].

Особый интерес представляет работа J. Brun и соавт., которые при помощи иммуногистохимического исследования определили уровень эпителиальной и стромальной экспрессии ММП-7 в опухолевой ткани яичников. Было показано, что эпителиальная экспрессия ММП-7 выше при серозных опухолях, чем при муцинозных. Однако при оценке стромальной экспрессии уровень матрилизина был выше при муцинозных, чем при серозных новообразованиях. Авторами также установлено, что в группе серозных опухолей уровень эпителиальной экспрессии ММП-7 был ниже при злокачественных, чем при доброкачественных и пограничных новообразованиях яичников [33].

Имеются работы, которые указывают на роль матрилизина не только в отношении выявления больных РЯ, но также и в наблюдении данной группы больных в целях раннего обнаружения рецидива заболевания и мониторинге эффективности лечения. Так, А. Асаг и соавт. отметили достоверное снижение уровней матрилизина в сыворотке крови после операции [32].

В работе, выполненной М. Schummer и соавт., для установления раннего возврата болезни использовали определение сывороточных уровней ММП-7, СА-125 и HE-4 в наблюдении больных РЯ после хирургического и комбинированного лечения: HE-4 у 5 из 23 больных стал единственным маркером, повышение уровня которого наблюдали до развития рецидива заболевания. У 1 больной установлено повышение содержания только матрилизина перед возвратом роста опухоли [34].

Представляется интересным изучение прогностической значимости уровней матрилизина, определенных в ткани аденокарциномы яичников. В этих целях М. Silanpaa и соавт. иммуногистохимическим методом определили экспрессию ММП-7 на 288 образцах ткани аденокарциномы яичников, полученных после хирургического лечения. Установлено, что низкие уровни матрилизина коррелируют с высокой степенью злокачественности РЯ, распространенностью опухолевого процесса и, как следствие, большой остаточной опухолью после циторедуктивной операции. При многофакторном анализе показано, что высокая концентрация ММП-7 является фактором благоприятного прогноза, при этом увеличиваются общая и безрецидивная выживаемости данной категории больных [35]. Однако J. Brun с соавт., изучив уровни ММП-2, -7 и -9, МТ1-ММП, а также их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов в опухоли при распространенном РЯ, не выявили их прогностической значимости [36].

Таким образом, несомненна роль протеолитической активности матрилизина, являющейся неотъемлемой частью процессов опухолевой инвазии и метастазирования. ММП-7 уже проявила себя в диагностике новообразований яичников, оценке распространенности

опухолевого процесса, мониторинге эффективности лечения, а также продемонстрировала свою прогностическую значимость в наблюдении больных РЯ. Неод-

нозначность результатов исследований по изучению ММП-7 в опухолевой ткани, а также в сыворотке крови больных РЯ представляется весьма интересной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 12 с. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 12 p. (In Russ.)].
2. International agency for research on cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
3. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol* 2012;14(8):777–83.
4. Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell* 2011;147(5):992–1009.
5. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;141(1):52–67.
6. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных. Клинические перспективы. Лабораторная служба 2013;1:25–38. [Kushlinsky N.E., Gerstein E.S. Research of matrix metalloprotease and its tissue inhibitors in tumors and peripheral blood of oncologic patients. Clinical prospects. *Laboratory Service* 2013;1:25–38. (In Russ.)].
7. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1135–49.
8. Moss L.A.S., Jensen-Taubman S., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis. *Am J Pathol* 2012;181(6):1895–9.
9. Liotta L.A. Tumor invasion and metastases – role of the extracellular matrix: Rhoads Memorial Award lecture. *Cancer Res* 1986;46(1):1–7.
10. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. Вестник РАМН 2013;5:16–27. [Gerstein E.S., Kushlinsky N.E. Clinical prospects of the research, associated with protease tumors and its inhibitors at oncologic patients. *Vestnik RAMN = RAMS Herald* 2013;5:16–27. (In Russ.)].
11. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med* 2010;10(4):369–73.
12. Yu W.H., Woessner J.F. Jr, McNeish J.D., Stamenkovic I. CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. *Genes Dev* 2002;16(3):307–23.
13. Zhao H., Yang Z., Wang X. et al. Triptolide inhibits ovarian cancer cell invasion by repression of matrix metalloproteinase 7 and 19 and upregulation of E-cadherin. *Exp Mol Med* 2012;44(11):633–41.
14. Rims C.R., McGuire J.K. Matrilysin (MMP-7) catalytic activity regulates β -catenin localization and signaling activation in lung epithelial cells. *Exp Lung Res* 2014;40(3):126–36.
15. Mohan M.J., Seaton T., Mitchell J. et al. The tumor necrosis factor- α converting enzyme (TACE): a unique metalloproteinase with highly defined substrate selectivity. *Biochemistry* 2002;41(30):9462–9.
16. Wang F., So J., Reierstad S., Fishman D.A. Matrilysin (MMP 7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase. *Int J Cancer* 2005;114(1):19–31.
17. Bavi P.P., Bu R., Uddin S., Al-Kuraya K.S. MMP7 Polymorphisms-A new tool in molecular pathology to understand esophageal cancer. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17(5):299–300.
18. Sentani K., Matsuda M., Oue N. et al. Clinicopathological significance of MMP-7, laminin γ 2 and EGFR expression at the invasive front of gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2014;17(3):412–22.
19. Clapper M.L., Hensley H.H., Chang W.C. et al. Detection of colorectal adenomas using a bioactivatable probe specific for matrix metalloproteinase activity. *Neoplasia* 2011;13(8):685–91.
20. Pryczynicz A., Gryko M., Niewiarowska K. et al. Immunohistochemical expression of MMP-7 protein and its serum level in colorectal cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2013;51(3):206–12.
21. Xing X.J., Gu X.H., Ma T.F. Relationship of serum MMP-7 levels for colorectal cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol* 2014;35(10):10515–22.
22. Hirashita T., Iwashita Y., Ohta M. et al. Expression of matrix metalloproteinase-7 is an unfavorable prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Jo Gastrointest Surg* 2012;16(4):842–8.
23. Fukuda A., Wang S.C., Morris J.P. et al. Stat3 and MMP7 contribute to pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and progression. *Cancer Cell* 2011;19(4):441–55.
24. Кисарова Я.А. Активность матриксных металлопротеаз у мышей при развитии и метастазировании аденокарциномы легких Льюис. Бюллетень СО РАМН 2010;4:154–8. [Kisarova Y.A. Activity of matrix metalloproteases at mice at the development and dissemination of Lewis lungs adenocarcinoma. *Bulleten' SO RAMN = Bulletin of SB RAMS* 2010;4:154–8. (In Russ.)].
25. Kivisaari A.K., Kallajoki M., Mirtti T. et al. Transformation specific matrix metalloproteinases (MMP) 7 and MMP 13 are expressed by tumour cells in epidermolysis bullosa associated squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2008;158(4):778–85.
26. Bucan V., Mandel K., Bertram C. et al. LEF 1 regulates proliferation and MMP 7 transcription in breast cancer cells. *Genes Cells* 2012;17(7):559–67.
27. Littlepage L.E., Sternlicht M.D., Rougier N. et al. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression. *Cancer Res* 2010;70(6):2224–34.
28. Yurkovetsky Z., Ta'asan S., Skates S. et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. *Gynecol Oncol* 2007;107(1):58–65.
29. Stokes A., Joutsa J., Ala-Aho R. et al. Expression profiles and clinical correlations of degradome components in the tumor microenvironment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010;16(7):2022–35.
30. Левкина Н.В. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ у больных раком яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. С. 103–10. [Levkina N.V. Clinical value of matrix metalloproteinases at patients with ovarian cancer. PhD thesis. Moscow, 2011. Pp. 103–10. (In Russ.)].
31. Zohny S.F., Fayed S.T. Clinical utility of circulating matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), CC chemokine ligand 18 (CCL18) and CC chemokine ligand 11 (CCL11) as markers for diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Med Oncol* 2010;27(4):1246–53.
32. Acar A., Onan A., Coskun U. et al. Clinical significance of serum MMP-2

and MMP-7 in patients with ovarian cancer. *Med Oncol* 2008;25(3): 279–83.

33. Brun J.L., Cortez A., Commo F. et al. Serous and mucinous ovarian tumors express different profiles of MMP-2, -7, -9, MT1-MMP, and TIMP-1 and -2. *Int J Oncol* 2008;33(6):1239–46.

34. Schummer M., Drescher C., Forrest R. et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA-125. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):65–9.

35. Sillanpää S.M., Anttila M.A., Voutilainen K.A. et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 7 in epithelial ovarian cancer

and its relation to β -catenin expression. *Int J Cancer* 2006;119(8):1792–9.

36. Brun J.L., Cortez A., Lesieur B. et al. Expression of MMP-2, -7, -9, MT1-MMP and TIMP-1 and -2 has no prognostic relevance in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2012;27(4): 1049–57.