

Матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 (MT4-ММП): роль и значение в патогенезе опухолевого роста

Т.С. Зубарева^{1,3}, Е.С. Миронова^{1,3}, До Нгок Хоп^{1,2,4}, Ю.С. Крылова^{1,5},
У.А. Новак-Бобарыкина², П.К. Яблонский^{1,2}, И.М. Кветной^{1,2}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

⁴Вьетнамская военно-медицинская академия, Ханой, Вьетнам

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Membrane-type matrix metalloproteinase 4 (MT4-MMP): role and significance in the pathogenesis of tumor growth

T. Zubareva^{1,3}, E. Mironova^{1,3}, Do Ngoc Hop^{1,2,4}, Yu. Krylova^{1,5},
U. Novak-Bobarykina², P. Yablonsky^{1,2}, I. Kvetnoy^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

³St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

⁴Dr. Vietnam Military Medical Academy, Hanoi, Vietnam

⁵Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Новообразования в целом, особенно злокачественные опухоли, занимают второе место в структуре заболеваемости человека и являются одной из основных причин смерти и инвалидизации населения. При всем разнообразии светооптических морфологических признаков, а также ультраструктурных, биохимических, иммунологических и генетических параметров развитие неопластических изменений в тканях и органах имеет свои особенности. Основным патофизиологическим признаком злокачественных новообразований является утрата зависимости от внешних регуляторов и автономный рост. В настоящее время возникновение и распространение в организме злокачественной клеточной трансформа-

ции связывают с нарушением регуляции механизмов контроля, обусловленной в основном изменениями в структурных компонентах генов, кодирующих синтез многих сигнальных молекул, осуществляющих координацию межклеточных и межтканевых коммуникаций. Разработка новых биологических маркеров опухолевого процесса является одной из приоритетных задач современной молекулярной медицины, так как успех в этом направлении несомненно позволит оптимизировать диагностику и повысить качество таргетного персонализированного лечения опухолей. Матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы рассматриваются в качестве одних из наиболее перспективных сигнальных молекул — биомаркеров опухолевого процесса, потому что они вовлечены

практически во все этапы возникновения и прогрессии злокачественных новообразований. Особенный интерес в инициации и развитии опухолей различной локализации вызывает матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 (MT4-ММП), или ММП-17 (альтернативное название), изучению роли которой в патогенезе онкологических заболеваний посвящен данный обзор.

Ключевые слова: матричные металлопротеиназы, MT4-ММП, ММП-17, опухолевый рост, карциномы, рак различной локализации

Summary

Neoplasms in general, especially malignant tumors, occupy the second place in the structure of human morbidity and are one of the main causes of death and disability of the population. With all the variety of light-optical morphological features, as well as ultrastructural, biochemical, immunological and genetic parameters, the development of neoplastic changes in tissues and organs has its own characteristics. The main pathophysiological sign of malignant neoplasms is the loss of dependence on external regulators and autonomous growth. Currently, the

emergence and spread of malignant cellular transformation in the body is associated with dysregulation of control mechanisms, mainly due to changes in the structural components of genes encoding the synthesis of many signaling molecules that coordinate intercellular and intertissue communications. The development of new biological markers of the tumor process is one of the priority tasks of modern molecular medicine, since success in this direction will undoubtedly optimize diagnostics and improve the quality of targeted personalized tumor treatment. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors are considered as one of the most promising signaling molecules — biomarkers of the tumor process, because they are involved in almost all stages of the onset and progression of malignant neoplasms. Of particular interest in the initiation and development of tumors of various localizations is the membrane-type matrix metalloproteinase 4 (MT4-MMP) or MMP-17 (alternative name), the role of which in the pathogenesis of oncological diseases is the subject of this review.

Key words: matrix metalloproteinases, MT4-MMP, MMP-17, tumor growth, carcinomas, cancer of various localizations

Введение

В основе биологической регуляции физиологических функций и поддержания гомеостаза многоклеточного организма лежит функциональное взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем, основанное на едином механизме сигнальной передачи и получения информации с помощью медиаторов межклеточных взаимодействий [1].

Регуляция гомеостаза представляет сложную многоуровневую систему, деятельность которой направлена на поддержание целостности организма и обеспечивает тонкую координацию процессов биосинтеза, обмена и воспроизведения генетической информации. В условиях физиологической нормы тканевой гомеостаз определяется поддержанием оптимального клеточного состава каждого из структурных компонентов ткани путем точной регуляции баланса между пролиферацией и программированной гибелью клеток [2].

По современным представлениям опухоль — это патологический процесс, или субстрат, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки. Таким образом, опухоль возникает в результате неконтролируемого деления клеток и их неспособности к самоуничтожению [3].

Новообразования в целом, особенно злокачественные опухоли, занимают второе место в структуре заболеваемости человека и являются одной из основных причин смерти и инвалидизации населения. При всем разнообразии светооптических морфологических признаков, а также ультраструктурных, биохимических, иммунологических и генетических параметров развитие неопластических изменений в тканях и органах имеет свои особенности. Основным патофизиологическим признаком злокачественных новообразований является утрата зависимости от внешних регуляторов и автономный рост [4].

В настоящее время возникновение и распространение в организме злокачественной клеточной трансформации связывают с нарушением регуляции механизмов контроля, обусловленной в основном изменениями в структурных компонентах генов, кодирующих синтез многих сигнальных молекул, в том числе матричных металлопротеиназ, осуществляющих координацию межклеточных и межтканевых коммуникаций [5].

Структура и функции семейства матричных металлопротеиназ

Матричные металлопротеиназы (ММП) — семейство внеклеточных протеиназ. Свое название ММП

получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса. ММП относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, так как содержат в активном центре Zn^{2+} [6, 7].

История открытия металлопротеиназ ведет начало с 1949 г. [8]. В настоящее время у человека обнаружено больше 20 ферментов этого семейства, которые подразделяют на 6 групп с учетом их структуры и типа субстрата: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и остальные ММП (таблица) [9–11]. Большинство ММП секретируется клетками в виде неактивных ферментов, в обычных условиях в тканях обнаруживаются незначительные количества ММП, при этом их активация приводит к протеолитическому разложению окружающих клетку белков [12]. Например, ММП-9 синтезируется как препроэнзим и выделяется в виде проэнзима с колебаниями молекулярной массы в диапазоне 91–96 кДа в зависимости от типа клеток [13].

По структуре ММП гомологичны друг другу, большинство из них имеют в своем составе 6 доменов: N-концевой сигнальный пептид, про-домен, каталитический домен, петлевой линкерный домен, гемопексиновый домен и трансмембранный домен (есть только у ММП мембранного типа) [10, 14].

Все ММП также были идентифицированы и разделены на две группы: первая включает растворимые ММП (ММП-1, -2, -3, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13, -19, -20, -21, -22, -27 и -28). Ко второй относятся ММП, связанные с мембраной трансмембранным доменом (ММП-14, -15, -16 и -24), гликозилфосфатидилинозитольным якорем (ГФИ) (ММП-17 и -25) или сигнальным пептидом на аминоконце (ММП-23А и -23Б) [15].

В организме человека ММП играют ключевую роль в обмене белков соединительной ткани и remodelировании клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазирования

Таблица

Система матриксных металлопротеиназ (модифицировано по [9–11])

Матриксные металлопротеиназы	Альтернативное название	Субстрат
<i>Коллагеназы</i>		
ММП-1	Интерстициальная коллагеназа	Коллаген I, II, III, VII, X, XI типов, агрекан, желатин, фибронектин, витронектин, ламинин, энтактин, тенасцин, верзикан, перлекан, проММП-1, проММП-2, проММП-9, α_2 -макроглобулин, proTNF, C1q, IGFBP, α_1 -антихимотрипсин
ММП-8	Нейтрофильная коллагеназа	Коллаген I, II, III, V, VII, VIII, X типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, α_2 -макроглобулин, C1q, ангиотензин I, ангиотензин II, фибриноген, брадикинин
ММП-13	Коллагеназа-3	Коллаген I, II, III, IV, VII, IX, X, XIV типов, агрекан, желатин, фибронектин, перлекан, проММП-9, α_2 -макроглобулин, C1q, фактор XII, фибриноген, α_1 -антихимотрипсин
<i>Желатиназы</i>		
ММП-2	Желатиназа А Коллагеназа IV типа	Коллаген I, II, III, IV, V, VII, X, XI типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, верзикан, α_2 -макроглобулин, проММП-1, проММП-2, проММП-9, проММП-13, proIL-1 β , proTGF- α , плазминоген, IGFBP-3/5, FGF-R1, CCL7, CXCL12
ММП-9	Желатиназа В	Коллаген IV, V, VII, X, XI, XIV типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, витронектин, верзикан, декорин, α_2 -макроглобулин, proIL-1 β , proTGF- α , IL-2Ra, ангиотензин I, ангиотензин II, плазминоген, CXCL6, CXCL8
<i>Стромелизины</i>		
ММП-3	Стромелизин 1	Коллаген II, III, IV, V, VII, IX, X, XI типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, перлекан, верзикан, проММП-1, проММП-3, проММП-7, проММП-8, проММП-9, проММП-13, α_2 -макроглобулин, proIL-1 β , proTNF- α , антитромбин-III, PAI-1, плазминоген, IGFBP-3, α_1 -антихимотрипсин
ММП-10	Стромелизин 2	Коллаген III, IV, V типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, проММП-1, проММП-7, проММП-8, проММП-9
ММП-11	Стромелизин 3	Коллаген IV типа, агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, α_2 -макроглобулин, α_2 -антиплазмин, PAI-2, IGFBP-1
<i>Митрилизины</i>		
ММП-7	Митрилизин-1	Коллаген I, IV, X типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, фибулин, верзикан, проММП-1, проММП-2, проММП-7, проММП-9, α_2 -макроглобулин, proTNF- α , плазминоген, α_4 -интегрин, про- α -дефензин, Fas-L

Матриксные металлопротеиназы	Альтернативное название	Субстрат
ММП-26	Митрилизин-2, эндометаза	Коллаген IV типа, фибронектин, желатин, витронектин, α_2 -антиплазмин, α_4 -интегрин, фибриноген, E-кадхерин, проММП-9, Fas-L
<i>Матриксные металлопротеиназы мембранного типа</i>		
ММП-14	MT1-ММП	Коллаген I, II, III типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, перлекан, проММП-2, проММП-13, α_2 -макроглобулин, proTNF- α , фактор XII, фибриноген, CD44
ММП-15	MT2-ММП	Коллаген I типа, фибронектин, желатин, ламинин, энтактин, тенасцин, перлекан, проММП-2, proTNF- α
ММП-16	MT3-ММП	Коллаген I, III типов, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, проММП-2, α_2 -макроглобулин
ММП-24	MT5-ММП	Фибронектин, желатин, хондроитина сульфат, проММП-2, N-кадхерин
<i>Матриксные металлопротеиназы, заякоренные с помощью гликозилфосфатидилинозитольного якоря</i>		
ММП-17	MT4-ММП	Желатин, фибриноген, proTNF- α
ММП-25	MT6-ММП, лейколезин	Коллаген IV типа, фибронектин, желатин, ламинин, хондроитина сульфат, дерматан-сульфат, α_2 -макроглобулин, проММП-2, фибриноген, proTNF- α
<i>Неклассифицированные матриксные металлопротеиназы</i>		
ММП-12	Металлоэластаза, макрофагальная эластаза	Коллаген I, IV, V типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, остеоонектин, α_2 -макроглобулин, proTNF- α , фактор XII, фибриноген, плазминоген
ММП-19	RASI-1	Коллаген IV типа, агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, олигомерный матриксный протеин хряща, энтактин, фибриноген
ММП-20	Энамилизин	Коллаген V типа, агрекан, амелогенин, олигомерный матриксный протеин хряща
ММП-21	XMMP	α_1 -Антитрипсин, желатин
ММП-23	–	Желатин
ММП-27	–	Желатин, казеин
ММП-28	Эпилизин	Казеин

[6, 16]. Эти вещества способны регулировать широкий спектр биологических реакций и нарушение баланса. Активно изучается роль ММП при ревматоидных артритах, остеоартритах, эндометриозе, аневризмах аорты, периодонтитах, аутоиммунных поражениях кожи, атероматозе, язвообразовании, глаукоме.

Функциональные активности ММП обуславливают их участие при разных патологических процессах: воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, инфекционных и онкологических заболеваниях [11, 17, 18]. Активность этих ферментов в тканях зависит от уровня активности их генов и от наличия непосредственных активаторов и ингибиторов ферментов в окружающей среде. Количество ММП зависит от уровня: 1 — экспрессии генов, кодирующих ММП; 2 — секреции и локализации самого фермента, 3 — активации ферментов путем отщепления про-домена; 4 — супрессии активности ММП посредством эндогенных тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) и других белков; 5 — деграда-

ции [11]. По последним данным определяются 4 разных варианта ТИМП (ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4), которые по-разному локализованы и экспрессированы в нормальных и опухолетрансформированных клетках. ТИМП-1 и ТИМП-2 растворимы и обнаружены во внеклеточном пространстве, а ТИМП-3 связан с компонентами экстраклеточного матрикса ЭЦМ. Каждый ТИМП специфически ингибирует свои ММП. Например, ТИМП-1 влияет преимущественно на ММП-9, ТИМП-2 — главным образом, на ММП-2, а ТИМП-3 как на ММП-2, так и на ММП-9 [19]. Деградация базальной мембраны и стромы — ключ, необходимый для начала инвазивного роста и способности к метастазированию. Повышенная активность ММП является характеристикой высокоинвазивных и метастазирующих опухолевых клеток. Степень деградации экстраклеточного матрикса, вероятно, зависит от баланса активных протеаз и их ингибиторов. Следовательно, ММП играют важную роль в опухолевом процессе любого генеза, обеспечивая лизис любого компонента экстраклеточного матрикса [12].

Накопленные данные свидетельствуют, что дисрегулируемая экспрессия и/или функция одной или нескольких рецепторных тирозинкиназ (РТК) способствуют развитию большинства злокачественных заболеваний у человека. Уникальный набор РТК, известный как рецепторы домена дискоидина (DDR), играет центральную роль в прогрессировании рака, регулируя взаимодействия опухолевых клеток с окружающей их коллагеновой матрицей. DDR — единственные РТК, которые специфически связываются с коллагеном и активируются им. DDR контролируют гомеостаз клеток и тканей, действуя как сенсоры коллагена, передавая сигналы, которые регулируют полярность клеток, морфогенез тканей и дифференцировку клеток. При раке DDR захватываются опухолевыми клетками, чтобы нарушить нормальную связь между клетками и матриксом и запустить промиграционные и проинвазивные программы [20]. В работе H.L. Fu и соавт. представлены описание и анализ шеддинга рецептора DDR1 матриксными металлопротеиназами мембранного типа [21]. Авторы предположили, что коллаген-зависимая активация DDR1 частично регулируется протеолитической активностью заякоренных в мембране коллагеназ, MT1-, MT2- и MT3-матричных металлопротеиназ. Эти коллагеназы расщепляют DDR1 и ослабляют индуцированное коллагеном I и IV фосфорилирование рецепторов. А ММП-1- и ММП-13-секретируемые коллагеназы и заякоренные гликозилфосфатидилинозитолом ММП мембранного типа не влияют на расщепление или активацию DDR1. Исследования ингибиторов металлопротеиназ показывают, что конститутивное отторжение эндогенного DDR1 в клетках рака молочной железы HCC1806 частично опо-

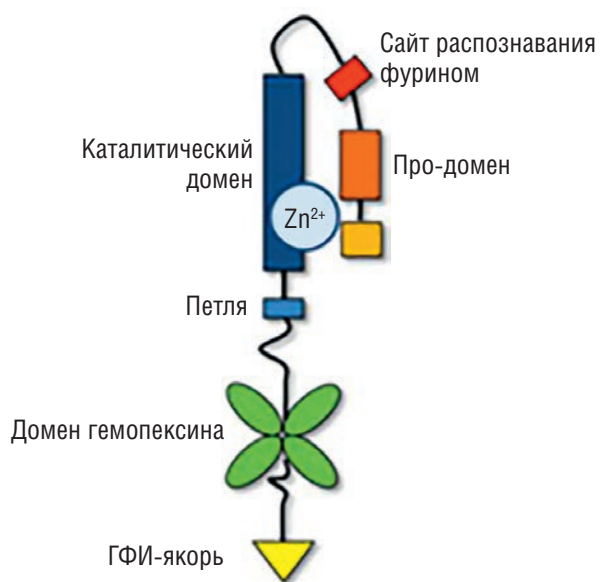


Рис. 1. Структура матричной металлопротеиназы мембранного типа 4 (адаптировано по [15])

средуется MT1-ММП, который также регулирует активацию рецепторов, индуцированную коллагеном. Роль коллагеназ ММП мембранного типа в регуляции расщепления и активации рецепторов DDR1 на границе клеточного матрикса также проиллюстрирована H.L. Fu и соавт. [21]. Гомеостаз между клетками и внеклеточной средой необходим для поддержания нормальной клеточной функции и обычно нарушается при патологических процессах. Клетки реагируют на сигналы окружающей среды через специфические рецепторы, которые активируются и передают сигналы в ответ на белки внеклеточного матрикса, в частности коллаген.

Таким образом, изучение биологической роли и основных механизмов регуляции активности этих ферментов при различных онкологических заболеваниях позволит не только расширить представления о патогенезе, но также обосновать и применять в медицинской практике новые методы диагностики и лечения.

Матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 и ее роль в патогенезе онкологических заболеваний

Матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 (MT4-MMP), или ММП-17 (альтернативное название), а также матричная металлопротеиназа мембранного типа 6 (MT6-MMP), или ММП-25 (альтернативное название) закреплены на плазматической мембране при помощи ГФИ, что опосредует уникальные свойства этих ферментов как регуляторов функциональных механизмов, которые отличают их от остальных членов семейства ММП [6, 22].

Структурные домены MT4-MMP включают пре-домен или сигнальный пептид (аминокислоты с 1 по 41), про-домен (42–128), каталитический домен с ионом цинка (129–297), линкер (298–333), содержащий последовательность фурина (R-X-K/R-R), домен гемопексина (334–535) и ГФИ, прикрепленный к мембране (рис. 1).

Большинство ММП синтезируются в виде неактивных зимогенов. Последняя форма поддерживается взаимодействием между ионом цинка, связанным с каталитическим доменом и сульфгидрильной группой цистеина в продоме. Для активации ММП требуется протеолитическое расщепление их продомена [15, 23]. В составе MT4-MMP, которая может быть активирована фурином, содержится консенсусная последовательность фурина (R-X-K/R-R) [15, 22]. Биосинтез ГФИ-белков, таких как MT4-MMP, следует уникальному механизму, который начинается в ЭПР и совершается в аппарате Гольджи. Последовательно зрелые ГФИ-белки транспортируются к цитоплазматической мембране эндоплазматическими везикулами. В ЭПР растущий белок присоединяется к предварительно сформиро-

ванному ГФИ, присутствующему во внутренней мембране ЭПР, посредством трансамидазы ГФИ. Затем предварительно сформированный ГФИ модифицируют, следуя различным этапам, для образования зрелой формы. Ацильная цепь удаляется ППГБ1 (присоединение пост-ГФИ к белкам 1-PGAP1), а фосфатная цепь этаноламина высвобождается ППГБ5. После доставки в аппарат Гольджи ненасыщенная кислота заменяется насыщенной жирной кислотой под действием PGAP3 и PGAP2, как показано на рис. 2 [24]. Ремоделирование жирных кислот важно для включения ГФИ-заякоренных белков в липидные рафты, наделяя их способностью взаимодействовать с конкретными компонентами среды рафта и разрушать их. Во время этого процесса МТ4-ММП также N-гликозилируется по сайту Asn318. В то время как МТ4-ММП колокализуется с кавеолином-1, основным структурным белком, связанным с липидными рафтами в клетках млекопитающих, интернализация МТ4-ММП не зависит от пути кавеолина-1 [15, 25] (см. рис. 2).

МТ4-ММП была открыта более 10 лет назад, однако по сравнению с другими МТ-ММП относительно мало исследований было посвящено ее свойствам. Сообщается, что МТ4-ММП экспрессируются в высокой концентрации в опухолевых клетках человека и ассоциированы с прогрессией опухолевого процесса.

A. Paue и соавт. использовали ксенотрансплантаты *in vivo* и трехмерные многоклеточные сфероиды *in vitro*, встроенные в матригель, и показали, что МТ4-ММП способствует пролиферации опухолевых клеток, индуцируя активацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и передачу сигналов. МТ4-ММП способствует пролиферации опухолевых клеток *in vivo* в трехмерной модели клеточной культуры. МТ4-ММП проявляет свой митогенный эффект, который связан с повышенной инактивацией белка ретинобластомы *in vivo* в трехмерной модели культуры, через передачу сигналов EGFR. Эти результаты не только идентифицируют неожиданную роль МТ4-ММП в пролиферации опухоли, но также устанавливают функциональную связь между МТ4-ММП и EGFR. Исходя из вышеизложенных фактов следует, что МТ4-ММП действует как положительный модификатор EGFR внешней передачи сигналов и обе молекулы участвуют в регуляции пролиферации опухолевых клеток [26].

Повышенная экспрессия МТ4-ММП выявлена в некоторых линиях клеток рака молочной железы, причем данная металлопротеиназа усиливает рост опухоли и стимулирует развитие метастазов в легких. Ультроструктурный анализ перичитов сосудов опухоли, экспрессирующей МТ4-ММП в больших количествах, показал, что перичиты имеют неправильную форму, увеличенный объем цитоплазмы и плохую связь с

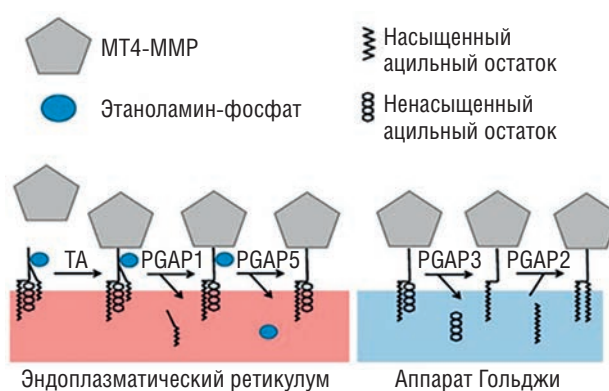


Рис. 2. Биосинтез гликозилфосфатидилинозитольного якоря на МТ4-ММП (адаптировано по [15])

эндотелиальными клетками. Таким образом, предполагается, что МТ4-ММП может влиять на ангиогенез. Отмечено, что МТ4-ММП активирует про-ММП-2. Уровень экспрессии гена, кодирующего МТ4-ММП, повышен в хрящевой ткани при остеоартрите. Определенную роль, совместно с другими протеиназами, МТ4-ММП играет в протеазном каскаде овуляции, что было продемонстрировано на мышинной модели [15].

Транскрипт МТ4-ММП обнаружен также при других онкологических заболеваниях. Вклад МТ4-ММП в развитие опухоли был исследован при раке желудка, раке толстой кишки, раке головы и шеи и при раке молочной железы и опухоли легкого.

МТ4-ММП при раке желудка

Y. Wang и соавт. исследовали экспрессию транскриптов и белков МТ4-ММП в 42 случаях, включая рак желудка и нормальные ткани и в 40 случаях атрофического гастрита. В результате показано, что различия в экспрессии МТ4-ММП между нормальными тканями и случаями атрофического гастрита не существует. Однако его экспрессия выше у пациентов с раком желудка, чем в нормальных тканях и при атрофическом гастрите. Авторы пришли к выводу, что существует связь экспрессии МТ4-ММП с глубиной инвазии опухоли, метастазами в лимфоузлы и вовлечением в патологический процесс серозных клеток у пациентов с раком желудка [27].

МТ4-ММП при раке толстой кишки

МТ4-ММП экспрессируется в липидных рафтах высокометастатической клеточной линии НМ-7, но не в исходной линии низкометастатических клеток LS174Т, что указывает на роль МТ4-ММП в метастатическом распределении рака толстой кишки [28]. Напротив, кавеолин-1 не экспрессируется вообще в клетках НМ-7 и слабо экспрессируется в цитозольной фракции клеток LS174Т. Восстановление экспрессии кавеолина-1 в НМ-7 ингибирует экспрессию МТ4-ММП

в липидных рафтах, подавляя метастатический фенотип клеток рака толстой кишки. Хотя роль кавеолина-1 в транспортировке МТ4-ММП была исключена [25], влияние кавеолина-1 на экспрессию МТ4-ММП можно объяснить другими механизмами, включая регуляцию транскрипции или трансляции МТ4-ММП, или высвобождение МТ4-ММП из мембраны протеазами или фосфолипазами, каждая из которых может регулироваться активностью кавеолина-1 [28].

МТ4-ММП при меланоме

В своем исследовании В. Hieronimus и соавт. анализировали разные линии опухолевых клеток человека, а также гомогенаты тканей с помощью вестерн-блоттинга и количественной ПЦР на экспрессию МТ4-ММП. Органеллы клеток SK-Mel-28 разделяли с использованием непрерывных градиентов йодиксанола. Гликозилирование белка SK-Mel-28 изучали с помощью глюкозидаз и сайт-направленного мутагенеза кДНК МТ4-ММП перед трансфекцией. Ученые обнаружили, что МТ4-ММП высоко экспрессируется в клеточных линиях меланомы человека, а также в образцах кожи и тканей меланомы. Обнаружены три формы МТ4-ММП с молекулярными массами 45 кДа, 58 кДа и 69 кДа. Вдобавок они демонстрировали, что форма 58 кДа является зрелым белком в клеточной мембране, а форма 69 кДа является его предшественником, обнаруженным во внутриклеточных компартаментах. Формы 69 кДа подвергаются расщеплению фурином в аппарате Гольджи. Кроме этого, они также идентифицировали Asn318 как единственный сайт N-гликозилирования МТ4-ММП. Более того, авторы предлагают использовать метастатические клетки меланомы в качестве модели для изучения МТ4-ММП, ее экспрессии, различных форм, внутриклеточной локализации, соотношения предшественник/продукт [29].

МТ4-ММП при раке молочной железы

А. Cervantes-Garduño и соавт. исследовали экспрессию МТ4-ММП в клетках MDA-MB-231, и профиль экспрессии мРНК, модулируемый металлопротеиназой, с использованием микроматриц мРНК. В результате сверхэкспрессия МТ4-ММП в клетках рака молочной железы индуцировала модуляцию 65 мРНК, которые были связаны с изменением путей, зависимых от p53, TGF- β , MAPK, ErbB и Wnt, а также таких процессов, как клеточный цикл, апоптоз и очаговая адгезия. Некоторые из активированных мРНК были связаны с худшим прогнозом у пациентов. Таким образом, авторы приходят к заключению, что в клетках рака молочной железы сверхэкспрессия МТ4-ММП модулирует экспрессию мРНК, участвующих в нескольких биологических процессах, связанных с образованием и прогресси-

рованием опухоли и имеющих клиническое значение [30]. Р. Foidart и соавт. обнаружили доказательства для МТ4-ММП-опосредованных проангиогенных и метастатических эффектов. В противоположность этому, МТ4-ММП оказывает митогенное действие на клетки тройного негативного рака молочной железы, которые не зависят от его протеолитической активности [31]. Действительно, МТ4-ММП стимулирует пролиферацию клеток, взаимодействуя с EGFR и усиливая его активацию в ответ на его лиганды, эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор роста опухоли (TGF) [26]. Экспрессия МТ4-ММП была идентифицирована как биомаркер ответов пациентов с тройным негативным раком молочной железы на химиотерапию и на комбинацию препаратов против EGFR, которые участвуют в клеточном цикле [30]. Эти данные подчеркивают клиническую значимость использования оси МТ4-ММП/EGFR для выбора пациентов, которым могут быть полезны определенные комбинации таргетных терапий.

МТ4-ММП в процессе образовании опухолей легкого

Показана повышенная экспрессия МТ4-ММП в некоторых линиях клеток рака молочной железы, причем данная металлопротеиназа усиливает рост опухоли и стимулирует развитие метастазов в легких. МТ4-ММП также обнаруживается в эозинофилах, лимфоцитах, моноцитах и макрофагах человека, что позволяет предположить роль этой протеазы в воспалении. МТ4-ММП вносит свой вклад в сопутствующие патологии, такие как артрит и атеросклероз, а также аневризмы с угрозой расслоения грудной аорты, что свидетельствует об ее участии в механизмах воспаления и ангиогенеза [15]. Последние процессы могут быть факультативно вовлечены в образование опухолей легкого.

Несмотря на то, что матричные металлопротеиназы участвуют в ремоделировании различных видов сосудов, представления об их иммунной регуляторной роли при атеросклерозе еще ограничены. С. Clemente и соавт. указали, что у мышей с дефицитом МТ4-ММП проявляется повышенная адгезия макрофагов к воспаленной брюшине, а также встречаются более крупные липидные отложения и инфильтрация макрофагами в атеросклеротических бляшках. Также продемонстрировано, что у таких мышей нарушения активности МТ4-ММП приводят к большему количеству патрулирующих моноцитов, свободных и прикрепленных к воспаленному эндотелию. Отсутствие МТ4-ММП в патрулирующих моноцитах приводит к накоплению макрофагов Mafb⁺AIM⁺ в зарождающихся атеросклеротических бляшках. МТ4-ММП-nullMafb⁺AIM⁺ перитонеальные макрофаги экспрессируют более высокий AIM и рецептор-скация-

венджер CD36. Они более устойчивы к апоптозу и активно связывают acLDL, что способствует развитию атеросклероза. Наоборот, ингибирование CCR5 уменьшает эти эффекты, препятствуя усиленному привлечению патрулирующих моноцитов MT4-MMP-null к ранним атеросклеротическим поражениям, тем самым блокируя накопление Mafb+AIM+ макрофагов и ускорение атеросклероза. Эти результаты С. Clemente и соавт. показывают, что коррекция экспрессии MT4-MMP может представлять собой новую стратегию для повышения активности патрулирования моноцитов при раннем воспалении [32].

С другой стороны, V. Chabottaux и соавт. изучили механизм, с помощью которого MT4-MMP экспрессируется клетками опухоли молочной железы, способствуя метастатическому распространению в легкие. Исследователи применили экспериментальные (внутривенные) и спонтанные (подкожные) модели метастазирования в легкие с использованием клеток аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-231, сверхэкспрессирующих или не экспрессирующих MT4-MMP. В результате было обнаружено, что MT4-MMP не влияет на колонизацию лимфатических узлов или экстравазацию клеток из кровотока, но увеличивает стадию интравазации, ведущую к метастазированию. Ультраструктурные и флуоресцентные микроскопические наблюдения показали, что MT4-MMP индуцирует изменения в архитектуре кровеносных сосудов опухоли, а также индуцирует ангиогенный переключатель в каталитически-зависимый путь. MT4-MMP также стимулирует клеточную пролиферацию опухоли за счет усиления передачи сигналов EGFR, для чего не нужна металлопротеиназная активность. Исходя из этого, авторы предполагают, что MT4-MMP способствует метастазированию в легкие, нарушая целостность сосудов опухоли и тем самым облегчая интравазацию опухолевых клеток [33].

По данным из различных исследований показывались важные роли других подгрупп ММП в образовании и прогрессии рака легкого. Например, M. Tanaka и соавт. выделили новый родственный ген MT-MMP размером 3,3 Кб из библиотеки кДНК легких мыши, используя кДНК человека MT1-MMP в качестве зон-

да. Расчетная последовательность белка показывает 87% гомологии с человеческим MT2-MMP и 52, 50 и 29% с MT1-MMP, MT3-MMP и MT4-MMP соответственно. Следовательно, считается, что этот ген является мышинным гомологом человеческого MT2-MMP. Моноклональное антитело, индуцированное против синтетического пептида, распознало мышинный белок MT2-MMP как белок 70 кДа. Подобно MT1- и MT3-MMP, мышинный MT2-MMP вызывал активацию прожелятиказы А при котрансфекции в клетки COS-1 [34].

H. Li и соавт. определяли миграцию клеток и потенциал инвазии *in vitro* в модели рака легкого у самок мышей в возрасте 4–6 нед с помощью камер Transwell. На основании полученных данных авторы постулируют, что микро-РНК-21 способствует пролиферации клеток рака легких, подавляя апоптоз этих клеток с помощью сигнального пути АКТ/Р-АКТ/расщепленной каспазы 3/ММП-2/ММП-9 [35].

Несмотря на достаточно активное изучение роли MT4-MMP в пульмонарном канцерогенезе, представления о ее роли в развитии рака легкого пока еще достаточно противоречивы и недостаточны по сравнению с информацией о других ММП.

Заключение

Разработка прогностических биохимических маркеров для оптимизации скрининга онкологических больных с высоким риском возникновения метастазов и рецидивов является одной из самых актуальных проблем современной молекулярной медицины.

В этой связи пристальное внимание исследователей обращено на матриксные металлопротеиназы в силу присущих им биологических свойств.

Среди всего разнообразного семейства ММП в настоящее время большой интерес вызывает MT4-MMP как многообещающий молекулярный маркер опухолевой прогрессии.

Дальнейшее расширение исследований в этом направлении открывает новые перспективы для детального выяснения роли ММП как возможных онкомаркеров и мишеней таргетной противоопухолевой терапии.

Список литературы

1. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021; 11 (2): 1–15. doi: 10.1002/brb3.1960.
2. Meizlish M.L., Franklin R.A., Zhou X., Medzhitov R. Tissue Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev. Immunol.* 2021; 39: 557–581. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053734.
3. Terrén I., Borrego F. Role of NK Cells in Tumor Progression. *Exp. Suppl.* 2022; 113: 169–187.
4. Xu J., Liao K., Yang X. et al. Using single-cell sequencing technology to detect circulating tumor cells in solid tumors. *Mol. Cancer* 2021; 20 (1): 104. doi: 10.1186/s12943-021-01392-w.
5. Niland S., Riscanevo A.X., Eble J.A. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23 (1): 146. doi: 10.3390/ijms23010146.
6. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней* 2012; 61 (1): 113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S.,

- Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Jurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2012; 61 (1): 113–125 (In Russ.).
7. Itoh Y., Kajita M., Kinoh H. et al. Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP, MMP-17) is a glycosylphosphatidylinositol-anchored proteinase. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274 (48): 34260–34266. doi: 10.1074/jbc.274.48.34260.
 8. Zitka O., Kukacka J., Krizkova S. et al. Matrix metalloproteinases. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17 (31): 3751–3768. doi: 10.2174/092986710793213724.
 9. Ганусевич И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. II. Участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей. *Онкология* 2010; 12 (2): 108–117 [Ganusevich I. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in malignant neoplasms. II. Participation of MMPs in angiogenesis, invasion and metastasis of tumors. *Oncologiya* 2010; 12 (2): 108–117 (In Russ.)].
 10. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика 2019; 2: 3–16 [Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2019; 2: 3–16 (In Russ.)].
 11. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины* 2017; 4 (45): 266–279 [Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskii D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskii N.E. Classification, regulation of activity, genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in normal and pathological conditions. *Almanah klinicheskoy mediciny* 2017; 4 (45): 266–279 (In Russ.)].
 12. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал* 2003; 2: 62–70 [Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzov E.L. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Sibirsky onkologicheskoy jurnal* 2003; 2: 62–70 (In Russ.)].
 13. Ries C., Pitsch T., Mentel R. et al. Identification of a novel 82 kDa proMMP-9 species associated with the surface of leukaemic cells: (auto-) catalytic activation and resistance to inhibition by TIMP-1. *Biochemical Journal* 2007; 405 (3): 547–558. doi: 10.1042/BJ20070191.
 14. Lauer-Fields J.L., Juska D., Fields G.B. Matrix metalloproteinases and collagen catabolism. *Biopolymers* 2002; 66 (1): 19–32. doi: 10.1002/bip.10201.
 15. Yip C., Foidart P., Noël A., Sounni N.E. MT4-MMP: The GPI-anchored membrane-type matrix metalloprotease with multiple functions in diseases. *International journal of molecular sciences* 2019; 20 (354): 1–13. doi: 10.3390/ijms20020354.
 16. Rodgers U.R., Kevorkian L., Surridge A.K. et al. Expression and function of matrix metalloproteinase (MMP)-28. *Matrix Biology* 2009; 28(5): 263–272. doi: 10.1016/j.matbio.2009.04.006.
 17. Ou Y., Bi R. Meta-analysis on the relationship between the SNP of MMP-2-1306 C>T and susceptibility to breast cancer. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020; 24(3): 1264–1270. doi: 10.26355/eurev_202002_20181.
 18. Radunovic M., Nikolic N., Milenkovic S. et al. The MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms and susceptibility to salivary gland cancer. *J. BUON* 2016; 21 (3): 597–602.
 19. Лесниченко И., Грицаев С., Капустин С. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкозогенезе и прогностическое значение. *Вопросы онкологии* 2011; 3 (57): 286–294. [Lesnichenko I., Gritsaev S., Kapustin S. Matrix metalloproteinases: characteristics, role in leukemia and prognostic value. *Voprosy onkologii* 2011; 3 (57): 286–294 (In Russ.)].
 20. Valiathan R.R., Marco M., Leitinger B., Kleer C.G., Fridman R. Discoidin domain receptor tyrosine kinases: new players in cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews* 2012; 31 (1): 295–321. doi: 10.1007/s10555-012-9346-z.
 21. Fu H.L., Sohail A., Valiathan R.R. et al. Shedding of discoidin domain receptor 1 by membrane-type matrix metalloproteinases. *Journal of Biological Chemistry* 2013; 288 (17): 12114–12129. doi: 10.1074/jbc.M112.409599.
 22. Sohail A., Sun Q., Zhao H. et al. MT4-(MMP17) and MT6-MMP (MMP25), A unique set of membrane-anchored matrix metalloproteinases: properties and expression in cancer. *Cancer and Metastasis reviews* 2008; 27 (2): 289–302. doi: 10.1007/s10555-008-9129-8.
 23. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual review of cell and developmental biology* 2001; 17: 463–516. doi: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.
 24. Udenfriend S., Kodukula K. How glycosyl-phosphatidylinositol-anchored membrane proteins are made. *Annual review of biochemistry* 1995; 64 (1): 563–591. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.003023.
 25. Truong A., Yip C., Paye A. et al. Dynamics of internalization and recycling of the prometastatic membrane type 4 matrix metalloproteinase (MT 4-MMP) in breast cancer cells. *The FEBS journal* 2016; 283 (4): 704–722. doi: 10.1111/febs.13625.
 26. Paye A., Truong A., Yip C. et al. EGFR activation and signaling in cancer cells are enhanced by the membrane-bound metalloprotease MT4-MMP. *Cancer research* 2014; 74 (23): 6758–6770. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2994.
 27. Wang Y., Yu S-J, Li Y-X, Luo H-Sh. Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-17 and-25 in gastric cancer. *Oncology letters* 2015; 9 (2): 671–676. doi: 10.3892/ol.2014.2747.
 28. Nimri L., Barak H., Graeve L., Schwartz B. Restoration of caveolin-1 expression suppresses growth, membrane-type-4 metalloproteinase expression and metastasis-associated activities in colon cancer cells. *Molecular carcinogenesis* 2013; 52 (11): 859–870. doi: 10.1002/mc.21927.
 29. Hieronimus B., Pfohl J., Busch C., Graeve L. Expression and characterization of membrane-type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP) and its different forms in melanoma. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2017; 42 (1): 198–210. doi: 10.1159/000477311.
 30. Cervantes-Garduño A., Zampedri C., Espinosa M. et al. MT4-MMP modulates the expression of miRNAs in breast cancer cells. *Archives of medical research* 2018; 49 (7): 471–478. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.02.001.
 31. Foidart P., Yip C., Radermacher J. et al. Expression of MT4-MMP, EGFR, and RB in Triple-Negative Breast Cancer Strongly Sensitizes Tumors to Erlotinib and Palbociclib Combination Therapy. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (6): 1838–1850. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1880.
 32. Clemente C., Rius C., Alonso-Herranz L. et al. MT4-MMP deficiency increases patrolling monocyte recruitment to early lesions and accelerates atherosclerosis. *Nature communications* 2018; 9 (1): 1–16. doi: 10.1038/s41467-018-03351-4.
 33. Chabottaux V., Ricaud S., Host L. et al. Membrane-type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP) induces lung metastasis by alteration of primary breast tumour vascular architecture. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13 (9B): 4002–4013. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00764.x.

34. Tanaka M., Sato H., Takino T. et al. Isolation of a mouse MT2-MMP gene from a lung cDNA library and identification of its product. FEBS letters 1997; 402 (2-3): 219–222. doi: 10.1016/s0014-5793(96)01537-2.
35. Li H., Zhao J., Jia X. et al. miR-21 promotes growth, invasion and migration of lung cancer cells by AKT/P-AKT/cleaved-caspase 3/MMP-2/MMP-9 signaling pathway. International journal of clinical and experimental pathology 2020; 13 (4): 692–700.

Поступила в редакцию 12.04.2022 г.

Сведения об авторах:

Зубарева Татьяна Станиславовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: tz66@bk.ru; ORCID 0000-0001-9518-2916;

Миронова Екатерина Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: katerina.mironova@gerontology.ru; ORCID 0000-0001-8134-51044;

До Нгок Хон — аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: dongochophvqu@gmail.com; ORCID 0000-0002-6467-2629;

Крылова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: emerald2008@mail.ru; ORCID 0000-0002-8698-7904;

Новак-Бобарыкина Ульяна Александровна — аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: ulyana.boba0304@mail.ru; ORCID 0000-0002-6984-2148;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор Санкт-Петербургского государственного университета, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643;

Кветной Игорь Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7302-5581.



XI КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ
ФТИЗИАТРОВ

2022

24–25 ноября 2022 года

www.nasph.ru

Конгресс входит в «План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2022 год» в соответствии с приказом МЗ РФ № 1216 от 30.12.2021 г.