

文章编号: 1672 - 058X(2009)05 - 0446 - 05

基质金属蛋白酶在肿瘤细胞侵袭和迁移中的作用

殷 菲, 尹 莉

(重庆工商大学 环境与生物工程学院, 重庆 400067)

摘 要:基质金属蛋白酶是一类锌离子依赖的、能够降解细胞外基质的内肽酶,它通过降解细胞外基质促进肿瘤细胞的侵袭和转移;现就基质金属蛋白酶在肿瘤细胞侵袭和转移过程中的作用以及基质金属蛋白酶与临床恶性肿瘤的相关性进行简单综述。

关键词:基质金属蛋白酶;肿瘤侵袭;肿瘤转移

中图分类号: Q279

文献标志码: A

基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 是一组结构上具有极大同源性、能够降解细胞外基质的内肽酶。近年研究发现,细胞外基质和基底膜降解是肿瘤侵袭和转移的关键环节,基质金属蛋白酶可通过调节细胞外基质和基底膜而影响肿瘤细胞的侵袭和扩散。从原位的增殖性肿瘤到侵袭转移癌的过程中,肿瘤细胞必须具备降解细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 的能力,而基质金属蛋白酶几乎能降解解除多糖外细胞基质的所有成分,因此 MMPs 成为近年来肿瘤侵袭和转移研究的热点。

1 MMPs 的结构及分类

自 1962 年 Gross J 等首次报道特异胶原降解酶 胶原酶并命名为 MMP-1 至今,按发现顺序已命名到 MMP-28。除个别被发现与已知的 MMPs 重复而被取消外,在 MMPs 家族中至少已发现 23 个成员^[1]。根据其底物的特异性,可将 MMPs 分为 5 大类: 间质胶原酶 (MMP-1、MMP-8、MMP-13); IV 型胶原酶 (MMP-2、MMP-9) 或称明胶酶 (明胶酶 2A、2B); 间质溶解素 (MMP-3、MMP-10、MMP-11) 和 MMP-7、MMP-12);

膜型基质蛋白酶 (MT-MMP, 即 MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17); 其他金属基质蛋白酶^[2]。随着人类基因测序的完成,人类 MMPs 家族根据其结构的差异可将 MMPs 划分为 3 类: 典型的 MMP 模型: 胶原酶 (MMP-1、MMP-8、MMP-13), 间质溶素 (MMP-3、MMP-10) 和四种其他具有共同结构特征的 MMPs 成员 (MMP-12、MMP-19、MMP-20、MMP-27)。 基质溶解因子 (缺乏血色素结合蛋白区域) (MMP-7、MMP-26) 明胶酶 (MMP-2、MMP-9)^[3]。

MMPs 是一组锌离子依赖性内肽酶,它们大小各异,底物不尽相同,其家族成员具有相似的结构,一般由 5 个功能不同的结构域组成: (1) 疏水信号肽序列; (2) 前肽区,主要作用是保持酶原的稳定。当该区域被外源性酶切断后, MMPs 酶原被激活; (3) 催化活性区,有锌离子结合位点,对酶催化作用的发挥至关重要; (4) 富含脯氨酸的铰链区; (5) 羧基末端区,与酶的底物特异性有关。其中酶催化活性区和前肽区具有高度

收稿日期: 2009 - 05 - 31; 修回日期: 2009 - 07 - 18。

作者简介: 殷菲 (1976 -), 女, 河北石家庄人, 博士, 副教授, 从事分子药理学研究。

保守性。MMPs成员在上述结构的基础上还各有特点:(1)除 MMP-27外,全都含有与血红素结合蛋白序列相似的羧基端片段;(2)除 MMP-17外,全都有信号肽序列;(3)MMP-2、MMP-9在其催化基团与活性部位功能区之间插有明胶结合区;(4)MT-MMPs,即 MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17,在羧基端有跨膜功能区^[4]。

2 MMPs在肿瘤的发生发展中的作用机制

目前已较清楚肿瘤侵袭、转移大致要经历的步骤,即:(1)原发灶瘤细胞突破基底膜侵入间质;(2)瘤细胞在间质中移行并接触脉管;(3)瘤细胞突破血管内皮及其下基底膜进入血流,并在血中存活;(4)瘤细胞穿出血管,在组织中存活、增殖,形成转移灶。据报道,MMPs在此过程中起着非常重要的作用,不但介导肿瘤细胞对宿主的包括基底膜在内的细胞外基质的降解,还控制肿瘤新生血管生成、影响细胞黏附分子的功能以及调控肿瘤细胞(原位及异位)的生长等。人们通过转基因技术证实,将基质溶素和 MT1-MMP完整 cDNA 导入无转移潜能或转移潜能较弱的细胞后,受染细胞的侵袭和转移能力大大提高;反之,将 MMP的反义核酸序列导入高侵袭转移潜能的细胞后,可使其侵袭转移表型减弱^[5]。

2.1 MMPs降解细胞外基质

由于Ⅳ型胶原是组成细胞外基质的基本骨架,而细胞外基质是肿瘤转移的主要屏障。Ⅳ型胶原酶,即明胶酶(MMP-2和 MMP-9)是到目前为止唯一能够降解Ⅳ型胶原的一种基质蛋白水解酶,它们能通过破坏基质的降解平衡而促进癌细胞突破基底膜和细胞外基质构成的组织学屏障,从而侵袭周围组织和转移至远处组织,因此明胶酶在肿瘤的侵袭和转移过程中具有十分重要的作用^[6]。

2.2 MMPs在新生血管形成中的作用

肿瘤血管生成的基本过程为:肿瘤细胞、间质细胞等释放血管生成因子激活原血管(毛细血管和毛细血管后微静脉)内皮细胞和周细胞产生血管生成表型,并使原血管通透性增高,细胞连接松弛,基底膜被降解而出现间隙,然后内皮细胞从中穿过到达周围组织,经过分裂、增殖形成新生血管芽;血管芽相互吻合成血管襻;周细胞和成纤维细胞合成基底膜覆盖新生血管芽形成新生血管,新生血管与原有血管连通形成血管网。内皮细胞要形成血管首先必须实现血管表型的转变和血管生成开关的激活,这些过程均需要 MMPs的参与。Fang等利用鼠骨肉瘤模型发现 MMP-2活性增高能促进血管生成表型的转变^[7]。Belbn等通过转基因动物胰腺细胞癌模型发现,MMP-9是血管生成开关激活必需的^[8]。内皮细胞在基础状态下处于休眠状态并与其的细胞外基质(包括基膜)及周围的内皮细胞相互连接。在血管生成过程,内皮细胞要穿过细胞外基质和基质外的纤维支架(由从血管渗出的纤维蛋白构成,起初支持内皮细胞和肿瘤细胞的迁移,后来阻碍内皮细胞的迁移)。但内皮细胞只能穿过已降解的细胞外基质和基质外的纤维支架。细胞外基质的降解依赖纤溶酶原/纤溶酶系统、组织蛋白酶和 MMPs的作用,其中主要是 MMPs。不同的 MMP降解细胞外基质的不同成分,各种 MMPs共同作用能降解细胞外基质所有成分。纤溶酶原/纤溶酶系统在生理状态下降解纤维支架,但在血管生成时不能发挥作用。Halberszadt等发现 MMP-1、MMP-2和 MMP-3能降解纤维支架^[9]。Lebng等研究发现 MMP-9也具有溶纤作用^[10]。MMPs还能通过对细胞因子、血管因子等的作用促进肿瘤血管生成。MMPs裂解肿瘤坏死因子-前体成为活性肿瘤坏死因子-,然后,迅速将其分解为无活性的小分子物质 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-11裂解胰岛素样生长因子结合蛋白-1(Insulin-like growth factor binding protein 1, IGFBP-1)、IGFBP-5使它们对胰岛素样生长因子的抑制作用消失^[11]。MMPs还能灭活白细胞介素-1^[12]。MMP-1和 MMP-3能促进与细胞膜结合的碱性成纤维细胞生长因子及内皮生长因子的释放^[13]。

2.3 MMPs调节细胞生长

肿瘤细胞的一个明显特征就是无限制的增殖,并逐渐侵袭附件的组织。研究证实,MMP-7能降解细胞膜上的 Fas配体,从而抑制 Fas介导的细胞凋亡,促进肿瘤生长^[14,15]。间质溶素 3(MMP-11)可能通过分解

胰岛素样生长因子结合蛋白,释放胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 而抑制肿瘤细胞凋亡^[16]。因此,调节 MMPs 介导的细胞的生长可能是抗肿瘤治疗的一个重要策略。

3 MMPs与临床恶性肿瘤的相关性

3.1 骨肿瘤

Harisi 等将人骨肉瘤细胞系 OSCORT 移至含 ECM 的三维凝胶培养基中,发现 MMP-9 的表达增强^[17]。通过酶谱法检测人骨肉瘤细胞系 (OHS, KPDX, U2OS 及 SaOS) 在培养基中均分泌 MMP-2,将体外骨肉瘤细胞系侵袭力和明胶酶活性相比,显示侵袭力最强细胞系分泌最高水平的 MMP-2 和 MMP-9。在研究的细胞系中只有 U2OS 分泌 MMP-9,结果 U2OS 也表现出最强侵袭力^[18]。在一项 13 例儿童骨肉瘤的研究中,化疗前大多数骨肉瘤细胞中均可检测到 MMP-9,而在治疗之后染色阳性细胞减少。此外免疫组化分析人骨肉瘤活检组织显示 MMP-9 在骨肉瘤增殖中较 MMP-2 有更强的活性。Matsunaga 等研究骨肉瘤细胞系 (OHS) 发现,转移相关蛋白 S100A4 在一些肿瘤转移中发挥作用也是通过调节 MMP-2 的活性来实现的^[19]。Perigny 等在研究骨肉瘤经化疗及手术后发现,当骨肉瘤细胞系暴露于间质细胞衍生因子 -1 (SDF-1) 时, MMP-9 含量增多,说明 MMP-9 可能参与这种优先转移过程^[6]。因此, MMPs 尤其是明胶酶 MMP-9、MMP-2 在骨肉瘤的侵袭过程中有十分重要的作用。

3.2 消化系统肿瘤

对胃癌与 MMP-2 表达的相关性研究提示, MMP-2 高表达的胃癌患者预后较差, MMP-2 表达的检测有助于胃癌病期进展的评估。Shinozaki 等研究发现, MMP-2 与肿瘤的血管侵袭密切相关,认为 MMP-2 前体的激活是胃癌细胞扩散的关键环节^[20]。Nomura 等检测了大量的临床样本证实,胰腺癌和壶腹癌中 MMP-2 水平明显高于在其他组织中的表达;并且在胰腺癌和壶腹癌恶性上皮细胞的免疫反应性明显高于基质组织,同时 MMP-2 免疫反应性的增加与肿瘤的分化程度呈正相关^[21]。Kuniyasr 等研究认为,在人胰腺癌周围组织中 MMP-2 的表达有显著的预后意义。研究人员等利用明胶酶图检测了 13 例正常胰腺组织、14 例慢性胰腺炎组织和 33 例胰腺癌组织中 MMP-2 的潜伏和激活的形式,并用 Western blot 进一步分析证实,在所有的胰腺癌,慢性胰腺炎和正常组织中都检测到了 MMP-2 的潜伏形式,胰腺癌中 MMP-2 活性形式在所有组织中全部表达 (33/33),其激活率明显高于慢性胰腺炎和正常组织中的激活率。pT3 期肿瘤中的激活率显著高于 pT1 期肿瘤。在胰腺癌组织中那些有局部淋巴结转移和远处转移的组织中 MMP-2 的激活率也显著高于没有转移的组织。在 6 个月内复发的病人 MMP-2 的激活率也显著高于没有转移的组织。在 6 个月内复发的病人 MMP-2 的活化率显著高于 6 个月内没有复发的病人^[22,23]。这些研究结果表明, MMP-2 的激活在胰腺癌侵袭和转移中有重要作用。

3.3 生殖系统肿瘤

Davies 研究表明,膀胱癌组织中 MMP-2 mRNA 主要位于间质细胞而不是肿瘤上皮细胞, MMP-2 表达水平与肿瘤分化程度及浸润深度密切相关^[24]。Talvensaari-Mattila 等发现 MMP-2 阳性者生存期明显短于阴性者,认为 MMP-2 阳性为乳腺癌患者低生存率的独立预后因素。在一些纤维腺病和非浸润型良性肿瘤组中也能测到 MMP-2,且表达水平与肿瘤分级有相关性^[25]。有文献表明,某些癌基因也能增加 MMP-8 在乳腺肿瘤中的表达。转染了 HER-2neu 和 c-ras 的细胞,能诱导 MMP-2 的合成和更强的侵袭能力。

3.4 呼吸系统肿瘤

在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中, MMP-9 和 TMP-1 二者在腺癌中表达显著高于鳞癌,这种差异能说明临床上肺腺癌往往较鳞癌预后差,且腺癌易早期转移的特性;在 TNM 高分化期肺癌中 TMP-1 过度表达,说明在肺癌的进展期 MMP-9 和 TMP-1 新的平衡关系重新建立;另外 TMP-1 在对增高的 MMP-9 局部反应的同时,

也通过与活化的 MMP-1、MMP-3 和 MMP-8 结合来抑制三者的作用,癌变时此三者表达的增加也可能引起 MMP-1 的增高^[26]。因此,检测肺癌组织中 MMP-9 可作为判断肺癌恶性程度、转移及预后的指标。

4 结 语

综上所述,MMPs 是一类与肿瘤的侵袭和扩散关系密切的蛋白水解酶。目前的研究结果也提示,人们可通过阻断 MMPs 的作用来抑制肿瘤的侵袭与转移,从而达到控制和治疗肿瘤的目的。现在已开发出多种基质金属蛋白酶抑制剂,这些抑制剂在动物实验中能很好地抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长。但在临床实验中出现了许多不良反应,这限制了基质金属蛋白酶抑制剂的进一步应用。因此,基质金属蛋白酶抑制剂与肿瘤更精确的适应性研究是目前迫切需要解决的问题。

参考文献:

- [1] KHASICOV P Z, PODOBED O V, GRACHEVA T S, et al Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumor invasion and metastasis[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2003, 68 (7): 711 - 717
- [2] RYDLOVA M, HOLUBEC L, LUDV IKOVA M, et al Biological activity and clinical implications of the matrix metalloproteinases [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28 (2B): 1389 - 1397
- [3] FOLGUERAS A R, PENDAS A M, SANCHEZ L M, et al Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies[J]. *Int J Dev Biol*, 2004, 48 (5 - 6): 411 - 424
- [4] DAV DSON B, REICH R, R ISBERG B, et al The biological role and regulation of matrix metalloproteinases (MMP) in cancer [J]. *Ark Patol*, 2002, 64 (3): 47 - 53
- [5] VAN V E, CROUCHER P I, RAEVE D H, et al Multifunctional role of matrix metalloproteinases in multiple myeloma: a study in the 5T2MM mouse model[J]. *Am J Pathol* 2004, 165 (3): 869 - 878
- [6] PER IGYM, BA RATI I, HARVEY I, et al Role of immunohistochemical overexpression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-11 in the prognosis of death by ovarian cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129 (2): 226 - 231
- [7] FANG W, LI H, KONG L, et al Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in tumor invasion and metastasis: serial studies on MMPs and TMPs[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2003, 35 (4): 441 - 443
- [8] BELLON G, MARTNY L, ROB NET A. Matrix metalloproteinases and matrikines in angiogenesis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004, 49 (3): 203 - 220
- [9] HALBERSZTADT A, HALON A, PAJAK J, et al The role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis[J]. *Ginekol Pol*, 2006, 77 (1): 63 - 71
- [10] L N M L, CHUNG J G, LU Y C, et al Rhein inhibits invasion and migration of human nasopharyngeal carcinoma cells in vitro by down-regulation of matrix metalloproteinases-9 and vascular endothelial growth factor[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45 (6): 531 - 537
- [11] KONDRATIEV S, GNEPP D R, YAKREV ICH E, et al Expression and prognostic role of MMP2, MMP9, MMP13, and MMP14 matrix metalloproteinases in sinonasal and oral malignant melanomas[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39 (3): 337 - 343
- [12] NAKA T, KUESTER D, BOLTZE C S, et al Expression of matrix metalloproteinases - 1, - 2, and - 9; tissue inhibitors of matrix metalloproteinases - 1 and - 2; cathepsin B; urokinase plasminogen activator; and plasminogen activator inhibitor, type I in skull base chordoma[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39 (2): 217 - 223
- [13] NAKOPOULOU L, GIANNOPOULOU I, LAZAR ISA A, et al The favorable prognostic impact of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases - 1 protein overexpression in breast cancer cells[J]. *Apmis*, 2003, 111 (11): 1027 - 1036
- [14] AASUTA R. MMP-7 regulation of apoptosis via Fas pathway in human airway epithelial cells[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008, 46 (1): 65
- [15] R ICC DL IA, SECCO D V, CESAR IS D P, et al Presence of membrane and soluble forms of Fas ligand and of matrix metalloproteinases in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123 (12): 2711 - 2717

- (MMP-7) activity in normal and abnormal human semen[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20 (10): 2814 - 2820
- [16] HU IW, ROWAN A D, CAWSTON T. Insulin-like growth factor 1 blocks collagen release and down regulates matrix metalloproteinase - 1, - 3, - 8, and - 13 mRNA expression in bovine nasal cartilage stimulated with oncostatin M in combination with interleukin 1alpha[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60 (3): 254 - 261
- [17] HARISIR, DUDAS J, TMAR F, et al. Antiproliferative and antimigratory effects of doxorubicin in human osteosarcoma cells exposed to extracellular matrix[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25 (2A): 805 - 813
- [18] BJORNLAND K, FLATMARK K, PETTERSEN S, et al. Matrix metalloproteinases participate in osteosarcoma invasion[J]. *J Surg Res*, 2005, 127 (2): 151 - 156
- [19] MATSUNAGA Y, KODA M, MURAWAKI Y. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in hepatocellular carcinoma tissue, compared with the surrounding non-tumor tissue[J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 2004, 115: 143 - 150
- [20] SHINOZAKI Y, AKUTSU-SHIGENO Y, NAKAJIMA-KAMBE T, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase - 2 activity by siderophores of *Pseudomonas* species[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2004, 64 (6): 840 - 847
- [21] NOMURA H, SATO H, SEIKIM, et al. Expression of membrane-type matrix metalloproteinase in human gastric carcinomas[J]. *Cancer Res*, 1995, 55 (15): 3263 - 3266
- [22] HOSOTANIR, KAWAGUCHIM, MASUIT, et al. Expression of integrin alphaVbeta3 in pancreatic carcinoma: relation to MMP-2 activation and lymph node metastasis[J]. *Pancreas*, 2002, 25 (2): 30 - 35
- [23] KOSHIBA T, HOSOTANIR, WADAM, et al. Involvement of matrix metalloproteinase-2 activity in invasion and metastasis of pancreatic carcinoma[J]. *Cancer*, 1998, 82 (4): 642 - 650
- [24] DAVIS V, PERSDSKAAR, BACA-REGEN L, et al. Matrix metalloproteinase-2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (10): 1625 - 1633
- [25] TALVENSAARIM A, PAAKKO P, TURPEENIEMIH T. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) is associated with survival in breast carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89 (7): 1270 - 1275
- [26] DRACP, KLEN J, TICHY T, et al. Prognostic impact of matrix metalloproteinases 2, 9, and 11 in stromal cells stage I non-small cell lung cancer[J]. *Cas Lek Cesk*, 2007, 146 (1): 45 - 47

Effects of matrix metalloproteinase on the invasion and metastasis of antitumor

YIN Fei, YIN Li

(College of Environment and Bioengineering, Chongqing Technology and Business University,
Chongqing 400067, China)

Abstract: Matrix metalloproteinases (MMPs) are zinc-dependent endopeptidases, which are capable of degrading all kinds of extracellular matrix proteins. For their pivotal roles on the tumor invasion and metastasis, MMPs are becoming the key point for the research of antitumor compounds. Here, we try to summarize the development about the role of MMPs in the tumor invasion and metastasis.

Key words: matrix metalloproteinase; tumor invasion; tumor metastasis

责任编辑:田 静