

Karolina Witek, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

Metaloproteiny jako nowy wskaźnik diagnostyczny nowotworów skóry

Streszczenie: Rak podstawnkomórkowy jest najczęściej występującym nowotworem skóry u ludzi rasy kaukaskiej. Wywodzi się on z warstwy komórek podstawnych naskórka oraz mieszków włosowych. BCC (*basal cell carcinoma*) charakteryzuje się powolnym wzrostem, zdolnością do naciekania i niszczenia okolicznych tkanek. Najczęściej nie daje przerzutów, dzięki czemu zakwalifikowany został do nowotworów miejscowo złośliwych. Najwięcej przypadków raka podstawnkomórkowego odnotowuje się u osób powyżej 60 roku życia.

Skumulowana ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe oraz oparzenia słoneczne w okresie dzieciństwa są głównymi czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju BCC. Kluczową rolę w rozwoju BCC odgrywają mutacje w genie Ras, P53, a także PTCH i SMO, które są głównymi regulatorami ścieżki szlaku sygnałowego Hedgehog.

Nie bez znaczenia w aspekcie podjęcia leczenia pacjentów z BCC jest właściwa diagnostyka. Niejednorodność komórek tworzących ogniska przerzutów nowotworowych, zróżnicowane umiejscowienie czy wielkość zmian nowotworowych, pozostająca poza czułością dostępnych metod diagnostyki obrazowej, to cechy rozróżnianych zmian nowotworowych przyczyniające się do wysokiej umieralności wśród pacjentów onkologicznych.

Nasilona miejscowa ekspresja MMPs (*matrix metalloproteinases*) uważana jest za nowy, istotny czynnik prognostyczny, który może decydować o wdrożeniu leczenia uzupełniającego. Poprawi to znacząco jakość odróżnienia tkanki guza od tkanki prawidłowej, co pozwoli zmniejszyć liczbę wznów nowotworowych. Dowiedzione różnice w zakresie aktywności MMPs pomiędzy tkankami zmienionymi nowotworowo a tkankami prawidłowymi, stają się punktem wyjścia do wyboru testów dla enzymów proteolitycznych, przebiegających równoległe z badaniami histopatologicznymi.

Słowa kluczowe: rak podstawnkomórkowy, promieniowanie ultrafioletowe, metaloproteiny

Abstract: Basal cell carcinoma is the most common malignant tumor among Caucasians. BCC rarely metastasizes but can be locally invasive and destructive to neighboring tissues. It is composed of cells that arise from the epidermis and its appendages. Basal cell carcinoma is mostly seen in elderly person, especially those over 60 years of age. Its frequency is slightly higher in males than in females.

Cumulative UV exposure and severe sunburn during childhood and adolescence are risk factors for basal cell carcinoma. The incidents of BCC also increases with Fitzpatrick skin type I and II, fair or red hair, blue eyes, exposures to trivalent arsenic and ionizing radiation. 90% of BCC occurs on sun-exposed areas such as the face, neck, ears and scalp. Tumor suppressor genes and oncogenes are two basis classes of genes that undergo mutations leading to BCC. Disruption of the Hedgehog signaling pathway, Ras genes and p53 suppressing functions are the most important in this tumor. It appears as a slowly growing, translucent papule or nodule. It shows a small capillaries filled with blood, known as telangiectasia. This painless change is in many cases ignored by patients, what significantly worsens the prognosis for further treatment.

Not without significance in the context of medical treatment of patients with BCC is correct diagnosis. Heterogeneity of cells forming metastatic cancer, differentiated location or tumor size is out of the sensitivity of diagnostic imaging methods available are the features of diffuse malignant contributing to high mortality among cancer patients.

Increased local expression of MMPs is considered to be a new important prognostic factor that can decide on the implementation of any therapy. This will improve the quality significantly distinguish tumor tissue from normal tissue, which will reduce the recurrence of cancer. Demonstrated differences in the activity of MMPs altered between tumor tissue and normal tissue, becomes the starting point for the selection of tests for proteolytic enzymes, running parallel with histopathology.

Key words: basal cell carcinoma, ultraviolet radiation, metalloproteins

Raki skóry stanowią aż 30% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory. Jednocześnie dane pokazują, że w ostatnich dziesięcioleciach liczba odnotowywanych przypadków zachorowań stale się zwiększa. Najczęściej diagnozowaną postacią *carcinoma cutis* jest rak podstawnokomórkowy (BCC), a następnie rak kolczystokomórkowy (SCC). Stosunek częstości występowania obu tych typów nowotworów dla populacji rasy białej określa się proporcją 5:1 lub 10:1. Pomimo tak dużej powszechności, pocieszający jest fakt, że są to nowotwory miejscowo złośliwe i rzadko dające przerzuty. Fakt ten nie wyklucza jednak możliwości naciekania pobliskich tkanek i niszczenia sąsiednich struktur wywołanych inwazją nowotworową. Opisane zjawiska stają się powodem poważnych defektów kosmetycznych, dlatego odciskają ważny ślad na dalszym życiu pacjentów, u których nastąpiła regresja choroby [2].

Rak podstawnokomórkowy wywodzi się z warstwy komórek podstawnych naskórka, a także z mieszków włosowych. Podobnie jak rak kolczystokomórkowy, należy do guzów typu płodowego – komórki ulegają różnicowaniu na poziomie komórek tworzących zawiązki przydatków ektodermy, co upodabnia go do guzów dysontogenetycznych. Rak podstawnokomórkowy może rozwijać się ze stanów przedrakowych lub też powstawać na uprzednio niezmienionej, zdrowej skórze. Do stanów przedrakowych stanowiących ważny punkt dla rozwoju tego guza zalicza się rogowacenie starcze i jego odmianę – róg skórny, schorzenia określane mianem skóry pergaminowatej oraz barwnikowej, uszkodzenie rentgenowskie skóry, a także rogowacenie chemiczne (arsenowe, dzieciowe).

BCC występuje przede wszystkim u ludzi rasy białej posiadających rude lub jasne włosy. Najczęściej indukowany jest przez promieniowanie ultrafioletowe, dlatego zwiększone ryzyko zachorowania wykazują osoby często przebywające na słońcu. Do istotnych czynników zaliczane są też osobnicze cechy fenotypowe, takie jak wiek oraz płeć. Udowodniono, że najwięcej przypadków raka podstawnokomórkowego występuje u osób w przedziale wiekowym 60–69 lat, czyli w 7. dekadzie życia. Zapadalność na raka pod-

stawnokomórkowego u osób poniżej 30. roku życia należy do rzadkości. Ponadto przeprowadzone badania wykazują, że częstość występowania tego nowotworu ma niewielki związek z płcią. Dane pokazują, że mężczyźni wykazują większe prawdopodobieństwo zachorowania na raka podstawnokomórkowego niż kobiety.

BCC jest nowotworem o łagodnym obrazie histologicznym, często niedającym dolegliwości przedmiotowych. W większości przypadków lokalizuje się na twarzy, a szczególnie w jej górnej części. Powstaje w skórze jako płaski lub zagłębiony w środku guzek o zwartej konsystencji. Widać w nim drobne naczynka wypełnione krwią określane mianem teleangiektazji. Ta niebolesna zmiana jest w wielu przypadkach ignorowana przez chorych, co istotnie pogarsza dalsze rokowania leczenia [3, 4, 15].

Współczesne badania dotyczące przebiegu procesu kancerogenezy na poziomie molekularnym silnie podkreślają, że rak powstaje wówczas, gdy komórka wydostanie się spod kontroli mechanizmów decydujących o jej podziałach i lokalizacji. Przekształcenie komórki prawidłowej w nowotworową jest zjawiskiem wieloetapowym i najczęściej przebiega bardzo długo. Kancerogeneza jest konsekwencją pojawienia się mutacji w rozmaitych genach, których produkty są istotne dla prawidłowego przebiegu zjawiska wzrostu i proliferacji komórek, a także ich różnicowania i apoptozy. Jak już wcześniej zaznaczono, podstawową rolę w inicjacji powstawania nowotworów skóry pochodzenia naskórkowego odgrywa swoiste uszkodzenie DNA przez promieniowanie ultrafioletowe – przede wszystkim promieniowanie UV-B, gdyż w przeciwieństwie do promieniowania UV-C, jest ono tylko częściowo absorbowane przez warstwę ozonową atmosfery. W efekcie znaczna ilość tego promieniowania dociera na powierzchnię Ziemi, prowadząc do zaburzenia transkrypcji RNA oraz replikacji DNA komórek organizmów żywych, zahamowania syntezy protein, wyczerpania energetycznego oraz wspomnianych już mutacji genowych [9, 11]. W rozwoju i progresji raka podstawno- i kolczystokomórkowego istotne znaczenie mają mutacje zlokalizowane zarówno w obrębie protoonkogenów, jak i genów supresorowych.

Jedną z ważniejszych grup protoonkogenów o potwierdzonym znaczeniu w patogenezie raka podstawnokomórkowego jest rodzina genów Ras, do której należą H-ras, K-ras oraz N-ras. Ich produktami są białka o ciężarze cząsteczkowym 21 000 Daltonów, dlatego często określa się je jako białka p21ras. Spośród rodziny genów Ras najczęściej ujawniającą się mutacją w nowotworach skóry jest ta dotycząca genu H-ras. Defekt w tym genie prowadzi do wzmożonej aktywności proliferacyjnej keratynocytów i wynika z nadmiernej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Za słuszością

tego stwierdzenia przemawia fakt, że mutacje genu H-ras w nieczerniakowych nowotworach skóry powstają w okolicach ciała szczególnie narażonych na działanie światła słonecznego. Warto dodać, że u osób zamieszkujących obszary o małym nasłonecznieniu, mutacja ta stwierdzana jest w małym odsetku przypadków [1, 5, 6].

Do genów supresorowych mających udział w powstawaniu nieczerniakowych nowotworów skóry należy gen P53. Mutacje P53 stwierdza się w 90% przypadków SCC i 50% przypadków BCC. Prawidłowe białko p53, dzięki wiązaniu się z łańcuchem DNA odgrywa kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego, a tym samym jest zaangażowane w utrzymanie stabilności genetycznej komórki. Zaburzenia w prawidłowej strukturze DNA w nieczerniakowych nowotworach skóry najczęściej spowodowane są ekspozycją komórek na promieniowanie ultrafioletowe, co wzmaga ekspresję zmutowanego białka p53 [7, 17].

Przeprowadzone analizy materiału pobranego od chorych na raka skóry wykazały, że najczęstszym miejscem mutagenezy (*hot spot*) wywołanej przez promieniowanie słoneczne, są odcinki wolnej naprawy DNA, w tym kodony 175, 245, 248, 249, 282. Mutacje te prowadzą do zaburzenia aktywności powstającego na jego matrycy białka p53, a w konsekwencji powodują utratę jego zdolności do specyficznego wiązania się z cząsteczką DNA [3, 9].

W nieczerniakowych nowotworach skóry, oprócz mutacji zachodzących w genie p53, często stwierdza się zaburzenie funkcjonowania szlaku sygnałowego Hedgehog, który odgrywa kluczową rolę w regulacji prawidłowego rozwoju i proliferacji komórek [3, 13].

Oprócz wymienionych wcześniej czynników, w rozwoju i progresji nowotworów skóry istotną rolę odgrywają geny kodujące metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej [20]. Metaloproteiny (MMPs) są rodziną zależnych od cynku enzymów proteolitycznych, zdolnych do przebudowy i degradacji białek przestrzeni pozakomórkowej (*extracellular matrix* – ECM) i błony podstawnej naczyń. Enzymy te syntetyzowane są przez większość komórek organizmu, w tym leukocyty, makrofagi, komórki śródbłonna, fibroblasty, a w warunkach patologicznych także przez komórki nowotworowe.

Badania struktury metaloprotein wykazały, że posiadają one budowę wielodomenową. W ich skład wchodzi peptyd sygnałowy, propeptyd oraz domena katalityczna. Metaloproteiny powstają w komórkach jako preproenzymy, a następnie wydzielane są w postaci proenzymów. Ich uwolnienie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej możliwe jest dzięki odcięciu domeny sygnałowej. Sekwencja propeptydu uniemożliwia aktywację cząstecz-

ki MMP, dzięki czemu poza komórką znajduje się ona w formie latentnej. W takim stanie cynk zablokowany jest wiązaniem koordynacyjnym utworzonym przez cysteinę znajdującą się w domenie sygnałowej N-końcowej części łańcucha białkowego. Wyjątek od tej reguły stanowią MT-MMPs, czyli metaloproteinazy typu błonowego. Po ich wydzieleniu pozostają one na powierzchni komórki i nie wykazują formy pro enzymatycznej [12, 18].

Uwalnianie metaloproteinaz w warunkach fizjologicznych może być regulowane na różne sposoby, główne z nich to transkrypcja genów przez czynniki wzrostu, cytokiny, estry forbolu oraz onkogeny, które powstają z protoonkogenów *fas* i *jun*. Spośród czynników wzrostu największy wpływ na sekrecję MMP posiada naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik martwicy nowotworu (TNF), interleukina 1 (IL-1) oraz hormony. Wszystkie te endogennie wydzielane substancje, jak również interakcje międzykomórkowe i oddziaływania komórek z macierzą zewnątrzkomórkową posiadają funkcję stymulującą wydzielanie MPPs [18]. W przypadku nowotworów istotną rolę w zwiększeniu poziomu metaloproteinaz odgrywają również czynniki nowotworowe, takie jak promieniowanie ultrafioletowe.

Aktywacja metaloproteinaz polega na usunięciu cysteiny z domeny zawierającej atom cynku, co prowadzi do zmiany konformacji cząsteczki [8, 12]. W efekcie następuje odszczepienie fragmentu N-terminalnego i odsłonięcie centrum aktywnego z jonami cynku. W takiej postaci metaloproteinazy są zdolne do pełnienia swoich regulacyjnych i strukturalnych funkcji w organizmie. W warunkach fizjologicznych biorą one aktywny udział m.in. w migracji komórek w czasie wzrostu, przebudowie tkanki podporowej, rozwoju szkieletu, angiogenezie, agregacji płytek krwi oraz gojeniu ran i tworzeniu blizn. Oprócz tego warunkują cykliczne zmiany w endometrium, regulują gospodarkę elektrolitową, a w rozwoju prenatalnym są ważnym czynnikiem wpływającym na embriogenezę. Aktywność metaloproteinaz ujawnia się jednak nie tylko w procesach fizjologicznych. Udowodniono, że odgrywają one kluczową rolę także w wielu stanach patologicznych, takich jak procesy zapalne, choroby degeneracyjne (choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne), choroby o podłożu immunologicznym (reumatoidalne zapalenie stawów). Wielu autorów podkreśla również udział metaloproteinaz w inicjacji rozwoju nowotworów, np. czerniaku złośliwym [14, 18].

Efektom enzymatycznego działania metaloproteinaz jest zaburzenie struktury macierzy międzykomórkowej, dzięki czemu zwiększona zostaje objętość przestrzeni pomiędzy komórkami. Białka macierzy pełnią bardzo

istotne funkcje nie tylko w prawidłowej organizacji mikroarchitektury tkanek, ale również biorą udział w przewodzeniu sygnałów ze środowiska zewnętrznego komórek do ich wnętrza, są ligandami integryn oraz komórkowych receptorów adhezyjnych. Dodatkowo wiążą one rozmaite substancje obecne w przestrzeni międzykomórkowej w postaci latentnej, w tym także czynniki wzrostu.

Metaloproteiny przez wpływ na organizację macierzy międzykomórkowej uczestniczą we wszystkich wyżej wymienionych procesach. Do rodziny metaloproteinaz należy 23 typów enzymów, z tym że 22 z nich występuje u człowieka. Metaloproteiny zostały oznaczone numerami od 1 do 28, jednak trzeba podkreślić, że nie przydzielono im liczb 4, 5, 6, 18 i 22. Spowodowane jest to duplikacją odkryć identycznych białek przez różnych naukowców w tym samym czasie [12].

Metaloproteiny w oparciu o swoistość substratów oraz różnice w strukturze czwartorzędowej łańcucha białkowego zostały podzielone na 5 grup. Pierwszą z nich stanowią kolagenazy, do których zalicza się MMP-1 oraz MMP-8. Enzymy te odpowiadają za degradację kolagenu typu I, II i III. Kolejną grupę tworzą żelatynazy (MMP-2 i MMP-9), które swoiście rozszczepiają kolagen typu IV w błonach podstawnych, kolagen typu V i VII, a także cząsteczkę żelatyny. Następne z nich czyli stromelizyny (3, 10, 11, 18) mają zdolność rozkładania składników białek przestrzeni pozakomórkowej: fibronektyny, lamininy, proteoglikanów oraz tak samo, jak żelatynazy, kolagenu typu IV w błonach podstawnych. Metaloproteiny błonowe, do których zalicza się MMP-14/MT1-MMP, MMP-15/MT2-MMP, MMP-16/MT3-MMP, MMP-17/MT4-MMP, aktywują niektóre prometaloproteiny, w tym MT1-MMP i MT2-MMP. Mogą one również degradować niektóre składniki EMC. Ostatnia grupa obejmuje nie wymienioną wcześniej metrylizynę, czyli MMP-7 oraz MMP-12 [14, 19].

Obniżenie aktywności metaloproteinaz można uzyskać na dwa różne sposoby, a mianowicie przez zablokowanie genów odpowiedzialnych za wytwarzanie określonych typów MMP lub aktywację genów kodujących tkanekowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPs). Obecnie znane są cztery rodzaje TIMPs i zalicza się do nich TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 oraz TIMP-4. Każdy z nich posiada w swojej strukturze dwie domeny. Domena N-terminalna jest identyczna we wszystkich wymienionych tu rodzajach inhibitorów. Dzięki niej TIMP wiąże się z centrum aktywnym metaloproteinaz i blokuje ich aktywność. Druga domena, obejmująca C-końcową część łańcucha białkowego, wpływa na połączenie się inhibitora z fragmentem podobnym do hemopeksyny metaloproteinaz. Wyjątek stanowi TIMP-2, który może blokować

MMP-2 i MMP-3 poprzez połączenie się z nimi właśnie tą domeną [10].

Funkcja regulacyjna tkankowych inhibitorów metaloproteinaz polega na hamowaniu degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej zarówno poprzez rozkład, jak i dezaktywację MMP. Badania wykazały, że w tkankach najpowszechniej występuje TIMP-1 i TIMP-2.

TIMP-1 jest rozpuszczalną glikoproteiną produkowaną przez większość komórek organizmu, a TIMP-2 to białko powstające wyłącznie przy udziale fibroblastów i komórek endotelialnych. Oprócz działania hamującego aktywność metaloproteinaz, oba te enzymy mają działanie angiogenne poprzez bezpośrednie blokowanie migracji i proliferacji komórek śródbłonna, a ponadto są promotorami wzrostu i hamują proces apoptozy. Niespecyficznymi, endogennymi inhibitorami metaloproteinaz są także 2-makroglobulina, α 1-antypryroteaza, czynnik wzrostu β (TGF- β), hormony steroidowe, a także cytokiny przeciwzapalne – interferon gamma (IFN- γ) i interleukina-4 (IL-4).

Metaloproteinazy wytwarzane są zarówno przez komórki zdrowe, jak i te zmienione nowotworowo. Wiąże się to z tym, że komórki nowotworowe syntetyzują specyficzny czynnik, który pobudza wytwarzanie MMP przez fibroblasty. Jest nim cząsteczka EMMPRIM (*extracellular matrix metalloproteinase inducer*), która znajduje się na powierzchni transformowanych komórek i oddziałując z znajdującymi się w pobliżu fibroblastami stymuluje syntezę kolagenazy, żelatynazy A oraz stromielizyny. Oprócz tego cząsteczka EMMPRIM zwiększa ekspresję aktywatorów prożelatynazy A, MT-1-MMP oraz MT-2-MMP w okolicy, gdzie zlokalizowane są komórki nowotworowe [18].

Zmiana pierwotnej aktywności metaloproteinaz w komórkach rakowych prowadzi do nadmiernej aktywacji proteolizy zewnątrzkomórkowej. Proces ten pozwala na inwazję nowotworu, ponieważ umożliwia pokonanie barier, jakie napotyka na swojej drodze komórki nowotworowe [19]. Tkankowe inhibitory metaloproteinaz mogą skutecznie hamować aktywność proteolityczną MMPs, a tym samym odgrywają ważną rolę w ustalaniu równowagi pomiędzy degradacją i syntezą macierzy zewnątrzkomórkowej. Wykazano, że nadmierne wydzielanie MMPs przez komórki nowotworów złośliwych stymuluje zwiększoną syntezę TIMPs i zapewnia utrzymanie prawidłowej struktury białek przestrzeni pozakomórkowej. Należy podkreślić, że funkcja tkankowych inhibitorów metaloproteinaz jest zachowana wyłącznie wtedy, gdy ich stosunek jest znacząco większy w porównaniu do MMPs. W sytuacji przeciwnej dochodzi do modulacji wzrostu komórek guza, jego migracji, inwazji okolicznych tkanek, tworzeniu przerzutów oraz nowych naczyń krwionośnych, czyli szeroko rozumianej progresji nowotworu. Ma to zwią-

zek nie tylko z wpływem metaloproteinaz na degradację białek przestrzeni zewnątrzkomórkowej, ale także zależnym od MMPs napływem czynników wzrostu i cytokin [14].

W progresji raka podstawnocomórkowego główną rolę odgrywają należące do grupy żelatynaz metaloproteinazy typu 2 oraz 9, a także ich inhibitory. Budowa tych enzymów ściśle wiąże się z pełnioną przez nie funkcją. W ich domenie katalitycznej obecny jest fragment powtarzających się sekwencji aminokwasów, który umożliwia połączenie się cząsteczki MMP-2 i MMP-9 z kolagenem i elastyną [18]. Dzięki zdolności tych enzymów do degradacji kolagenu typu IV, komórki nowotworowe mają możliwość migracji poza tkankę guza i tworzenia przerzutów odległych. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa MMP-9, która działa jako promotor inwazji nowotworu. Udowodniono, że jej zwiększona ekspresja koreluje ze stopniem zaawansowania raka podstawnocomórkowego i odpowiada za groźniejszy przebieg tej choroby. Oprócz tego istnieją również doniesienia o roli MMP-9 w procesie neoangiogenezy, gdyż bierze ona udział we wzroście komórek śródbłonna i aktywacji czynników proangiogennych. Funkcja ta jeszcze bardziej uwypukla istotną rolę metaloproteinazy 9 w indukcji wzrostu guza i progresji BCC [8, 12, 14].

Zarówno TIMP-1, jak i TIMP-2 mogą hamować aktywność MMP-2 oraz MMP-9 poprzez wiązanie się z rejonem aktywnym tych enzymów. Należy podkreślić, że TIMP-2 ma większe powinowactwo do MMP-2 i MMP-9 niż TIMP-1, a jego funkcja nie ogranicza się tylko do ochrony składników macierzy pozakomórkowej. Przyczynia się on również do hamowania wzrostu guza poprzez zamykanie jego struktury w sieci śródmiąższowego kolagenu, a także blokuje proces angiogenezy i tworzenie się przerzutów odległych.

Niedawno przeprowadzone badania procesu kancerogenezy na poziomie molekularnym dostarczyły dodatkowych informacji na temat roli TIMP-2. Udowodniono, że zwiększenie jego poziomu w tkance nowotworowej promuje rozwój i progresję nowotworu, a tym samym pogarsza rokowanie u chorych na raka podstawnocomórkowego. Należy podkreślić, że mechanizm tego zjawiska nadal pozostaje niejasny i wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań [14, 16].

Nie bez znaczenia w aspekcie podjęcia leczenia pacjentów z BCC jest właściwa diagnostyka. Niejednorodność komórek tworzących ogniska przerzutów nowotworowych, zróżnicowane umiejscowienie czy wielkość zmian nowotworowych pozostająca poza czułością dostępnych metod diagnostyki obrazowej to cechy rozsianych zmian nowotworowych przyczyniające się do wysokiej umieralności wśród pacjentów onkologicznych. Metaloproteina-

zy odgrywają rolę w wielu fizjologicznych i patologicznych procesach zachodzących w żywym organizmie. MMPs degradują składniki ECM, w tym białka kolagenowe, proteoglikany i lamininy, przez co umożliwiają migrację komórek, a także regulują strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej oraz utrzymanie prawidłowych funkcji komórek tkanki łącznej. Zaburzenie równowagi pomiędzy metaloproteinazami, a czynnikami je hamującymi leży u podstaw wielu schorzeń. Należy podkreślić udział tych enzymów w inwazji wielu nowotworów, czego dowodem jest wzrost aktywności metaloproteinaz, m.in. w raku piersi, macicy, prostaty, pęcherza moczowego, przelyku, jelita grubego czy skóry.

Metaloproteinazy odgrywają znaczącą rolę w progresji nowotworu. Pobudzają komórki nowotworowe do wzrostu przez wpływ na uwalnianie transmembranowych czynników wzrostu. MMPs mogą również hamować rozwój nowotworu przez wydzielania TGF- β . Dzięki trawieniu macierzy zewnątrzkomórkowej i połączeń międzykomórkowych metaloproteinazy umożliwiają komórkom nowotworowym migrację oraz inwazję. Niektóre MMPs mogą obniżać skuteczność przeciwnowotworowych reakcji immunologicznych przez niszczenie receptorów dla IL-2 na limfocytach T.

Metaloproteinazami uczestniczącymi w procesie angiogenezy są głównie: MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 trawiące kolagen typu IV. Proces ten jest konieczny do przerwania ciągłości błony naczyń krwionośnych. Przerwanie błony podstawnej naczyń pozwala na migrację komórek śródbłonna naczyń do macierzy pozakomórkowej. Tam w przygotowanej przez metaloproteinazy przestrzeni komórki śródbłonna naczyń mogą tworzyć nowe naczynia dla rosnącego guza. Z rozwojem guza nowotworowego, który wymaga nowych naczyń krwionośnych do swojego wzrostu musi być związana choć jedna z wymienionych metaloproteinaz.

Udział metaloproteinaz w rozroście nowotworów potwierdza wzrost wydzielania i aktywności metaloproteinaz niemal we wszystkich typach nowotworów u ludzi. Stwierdzenie podwyższonego poziomu MMP koreluje ze stopniem zaawansowania, wyższą inwazyjnością, szybkością dawania przerzutów odległych i krótszym okresem przeżycia chorego. Nasiloną miejscowa ekspresja MMPs uważana jest za nowy, istotny czynnik prognostyczny, który może decydować o wdrożeniu leczenia uzupełniającego. Istotne zatem jest poszukiwanie czynników promujących powstawanie przerzutów. Takimi markerami inwazyjności mającymi udział w procesie metastazy są metaloproteinazy.

Dowiedzione różnice w zakresie aktywności MMPs pomiędzy tkankami zmienionymi nowotworowo a tkankami prawidłowymi, stają się punktem

wyjścia do wyboru testów dla enzymów proteolitycznych, przebiegających równolegle z badaniami histopatologicznymi. Możliwe zatem będzie powstanie systemu klasyfikacji zmian histopatologicznych, obejmujący również zmiany molekularne dotyczące ekspresji mRNA, białek i aktywności dla MMPs. Poprawi to znacząco jakość odróżnienia tkanki guza od tkanki prawidłowej, co pozwoli zmniejszyć liczbę wznów nowotworowych.

Bibliografia

1. Bartczak M. et al., Status genu K-RAS jako czynnik prognostyczny i produkcyjny w raku jelita grubego, *Journal of Oncology* 2010, 60, 2: 147–156.
2. Bilewicz R., Przypadek zaawansowanego raka kolczystokomórkowego okolicy skroniowej, *Przegl Dermatol* 2009, 96: 221–225.
3. Bologna J.N., Jorizzo J.L., Rapini R.P., *Dermatology*, Mosby 2003, 525–530, 1663–1668.
4. Deja M., Analiza częstości występowania poszczególnych typów histologicznych raka podstawnkomórkowego skóry, umiejscowienia zmian oraz wieku i płci pacjenta, *Post Dermatol i Alerg* 2004, XXI.
5. Domagała W., Molekularne podstawy kancerogenezy i ścieżki sygnałowe niektórych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, *Pol Przegl Neurol* 2007, 3, 3: 127–140.
6. Eide M.J. et al., Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort, *Arch Dermatol* 2011, 147 (12): 1379–1384.
7. Epstein R.J., *Biologia molekularna człowieka*, Czelej, Lublin 2005, 372–376, 440–441.
8. Groblewska M., Mroczo B., Szmitkowski M., Rola wybranych metaloproteinaz i ich inhibitorów w rozwoju raka jelita grubego, *Post Hig Med Dosw (online)* 2010, 64: 22–30.
9. Kaszuba A., Zieliński K.W., *Choroby i nowotwory skóry wywołane promieniowaniem ultrafioletowym*. Wydawnictwo Adi, Łódź 2006, 11–17, 29.
10. Kołomecki K., Hamowanie funkcji metaloproteinaz – możliwości zastosowania klinicznego, *Onkol Pol* 2000, 3, 3: 163–167.
11. Kordek R. et al., *Onkologia*, Medical Press 2003, 1, 10–13.
12. Kwiatkowski P., Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w procesie inwazji nowotworu, *Pol Ann Med* 2008, 15 (1): 43–50.
13. Lesiak A., Sysa-Jędrzejewska A., Narbutt J., Rola ścieżki przekazywania sygnału *sonic hedgehog* w procesie skórnej kancerogenezy, *Pol Merk Lek* 2010, XXIX, 170, 141.
14. Łukaszewicz-Zajac M., Mroczo B., Szmitkowski M., Znaczenie metaloproteinaz oraz ich inhibitorów w raku żołądka, *Post Hig Med Dosw (online)* 2009, 63: 258–265, 15.

16. O'Grady A. et al., Differential expression of matrix metalloproteinase MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1 and TIMP-2 in non-melanoma skin cancer: implications for tumor progression, *Histopat* 2007, 51: 793–804.
17. Pietruszewska W., Gryczyński M., Wybrane aspekty apoptozy i proliferacji komórkowej raka krtani, *Otarynolaryng* 2002, 1, 1: 151–160; *Alergol* 2009, XXVI, 2: 71–73.
18. Śliwowska I., Kopczyński Z., Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej – charakterystyka biochemiczna i kliniczna wartość oznaczania u chorych na raka piersi, *Wsp Onkol* 2005, 9, 8: 327–335.
19. Wlazlak E. et al., Ekspresja metaloproteinaz MMP-1, MMP-9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteinazy TIMP-1 w przypadkach raka endometrium oraz rozrostów błony śluzowej jamy macicy, *Przegl Menopauz* 2006, 6: 363–366.
20. Wyględowska-Kania A. et al., Badania molekularne nieczerniakowych nowotworów skóry, *Post Nauk Med* 2012, 752–757.