

# Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie” Nicolae Testemițanu”

**Catedra Biochimie și Biochimie Clinică**

## **Metaloproteinazele – rolul în procesele tumorale**

Autor: Spoială Augustina

an. VI, gr. M1524

Coordonator: Doctor în științe medicale,  
conferențiar universitar,

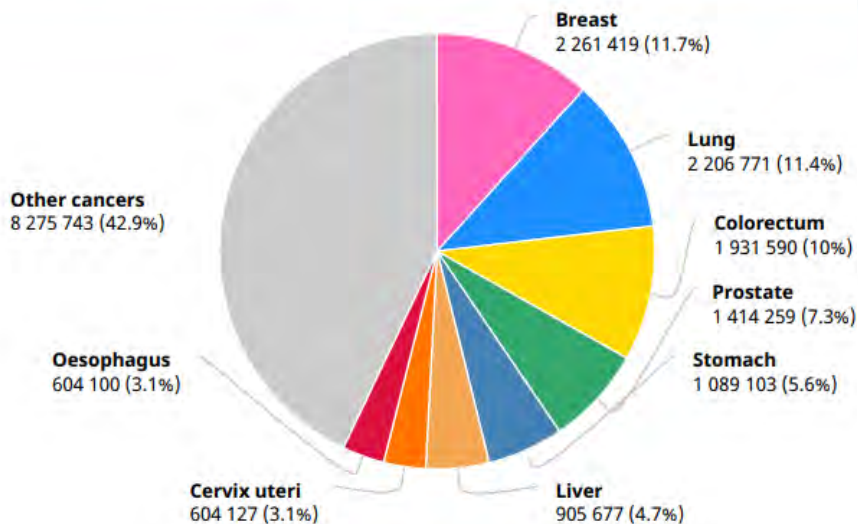
Ambros Ala

Chișinău, 2021



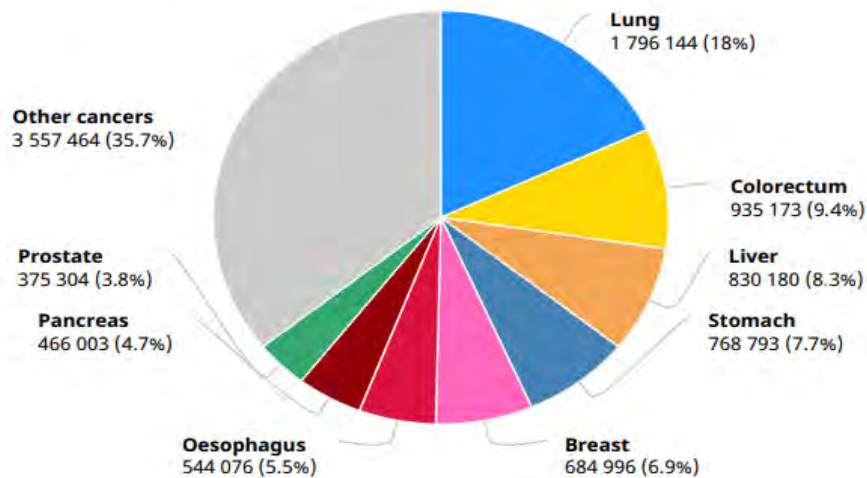
# Actualitatea

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



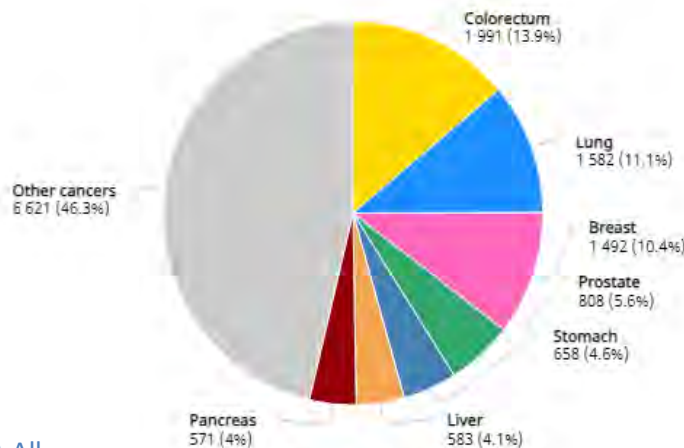
Total: 19 292 789 cases

Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



Total: 9 958 133 deaths

Estimated number of new cases in 2020, Republic of Moldova, both sexes, all ages



Total : 14 306



## Scop:

Elucidarea mecanismelor biochimice a implicării unor metaloproteaze în inițierea, dezvoltarea și progresia tumorală și potențialul lor rol în diagnosticul și terapia cancerului.

## Obiective:

Studierea caracteristicilor generale și a mecanismelor de acțiune ale diferitor clase de metaloproteaze.

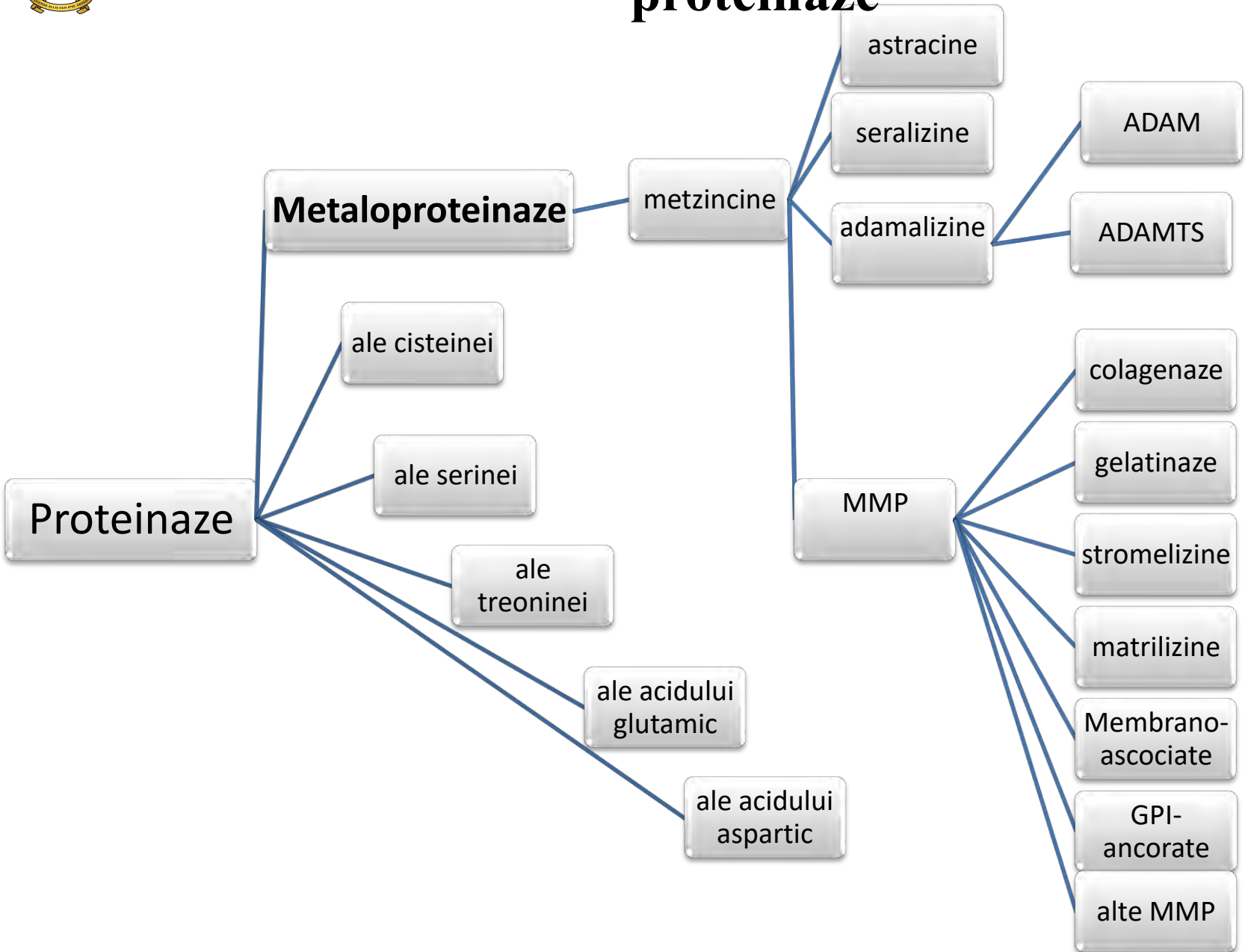
Elucidarea efectelor fiziologice și patologice ale metaloproteazelor în organism.

Estimarea rolului metaloproteazelor în procesele tumorale.

Studierea perspectivelor de utilizare a metaloproteazelor ca biomarkeri de diagnostic și evoluție a cancerului, precum și identificarea posibilităților de utilizare a lor ca ținte terapeutice în patologia tumorală.



# Metaloproteinazele – cel mai numeros grup de proteinaze

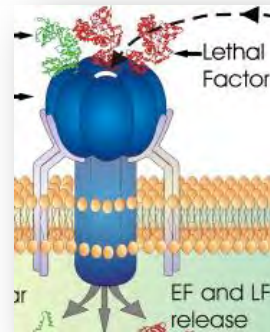




# Metaloproteinazele



Tetanos



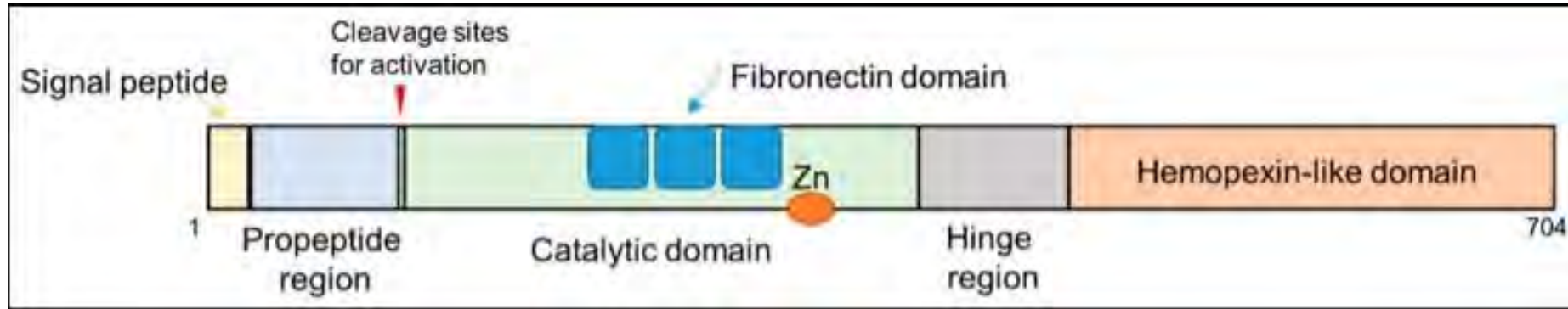
Antrax



Botulism



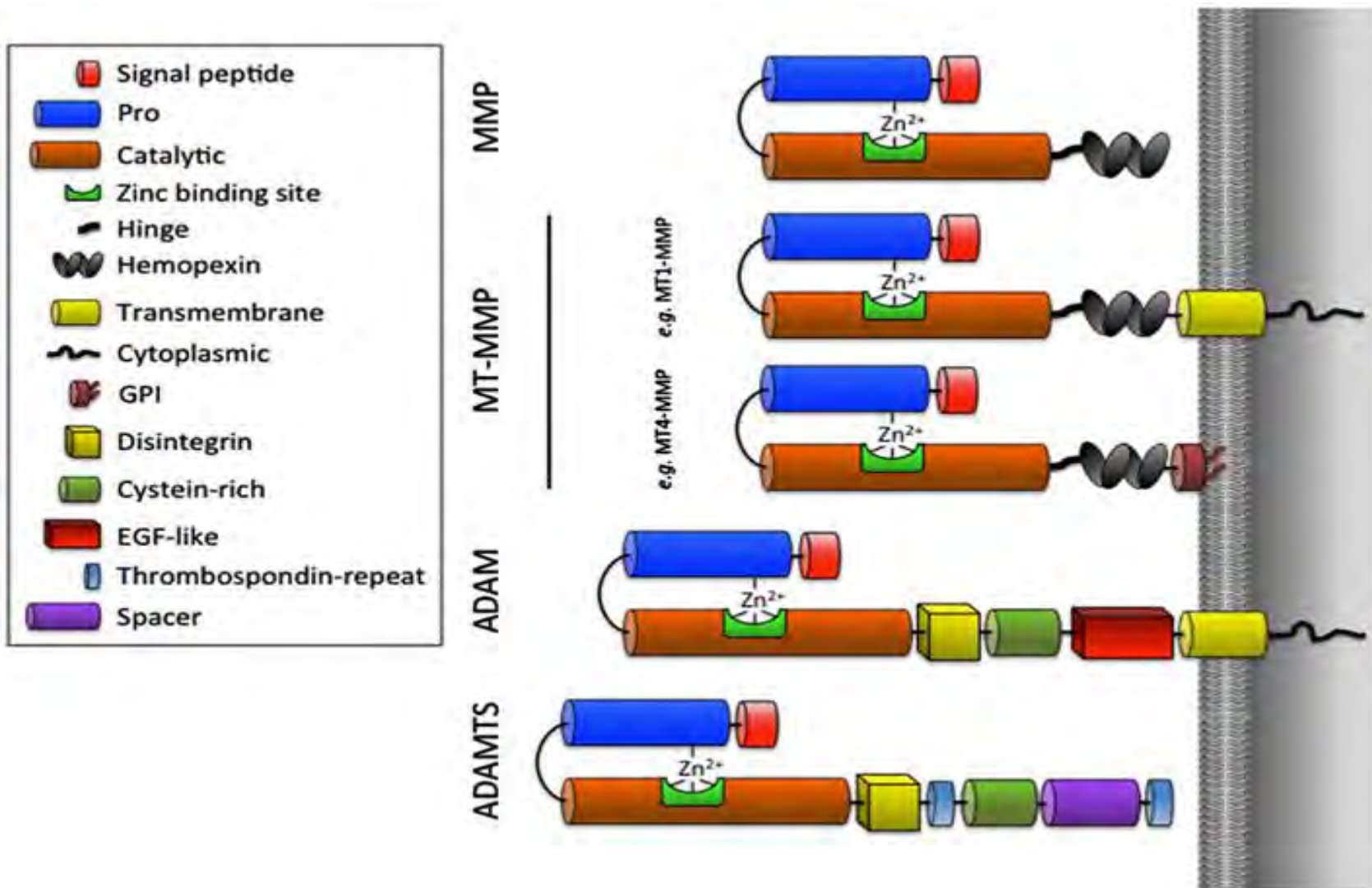
# Similitudini în structura MMP, ADAM, ADAMTS



- - peptida semnal
- - o propeptidă
- - un domeniu catalitic
- - un peptid linker
- - un domeniu asemănător hemopexinei

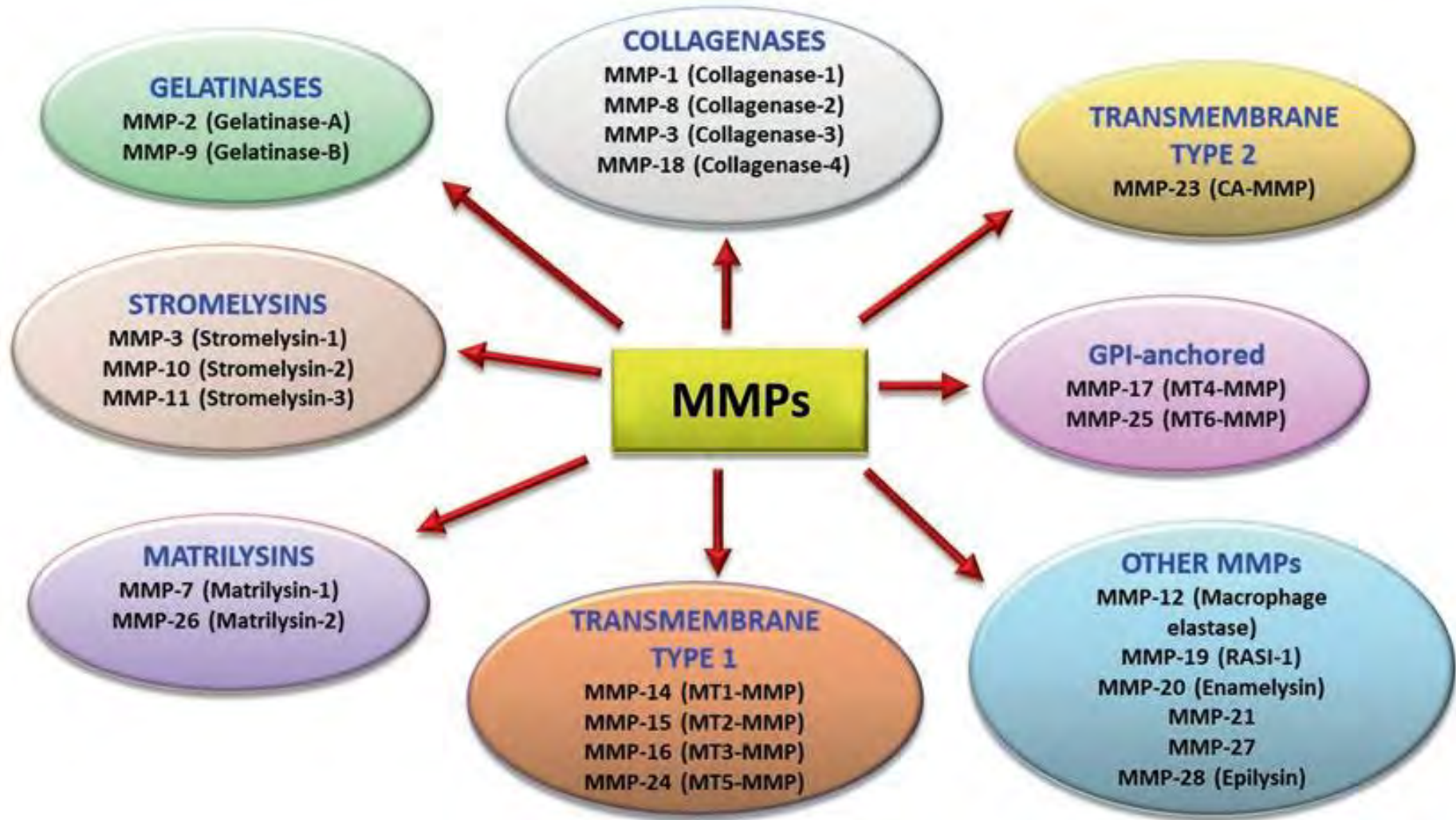


# Diferențele structurale între MMP, MT-MMP, ADAM-urilor și ADAMTS





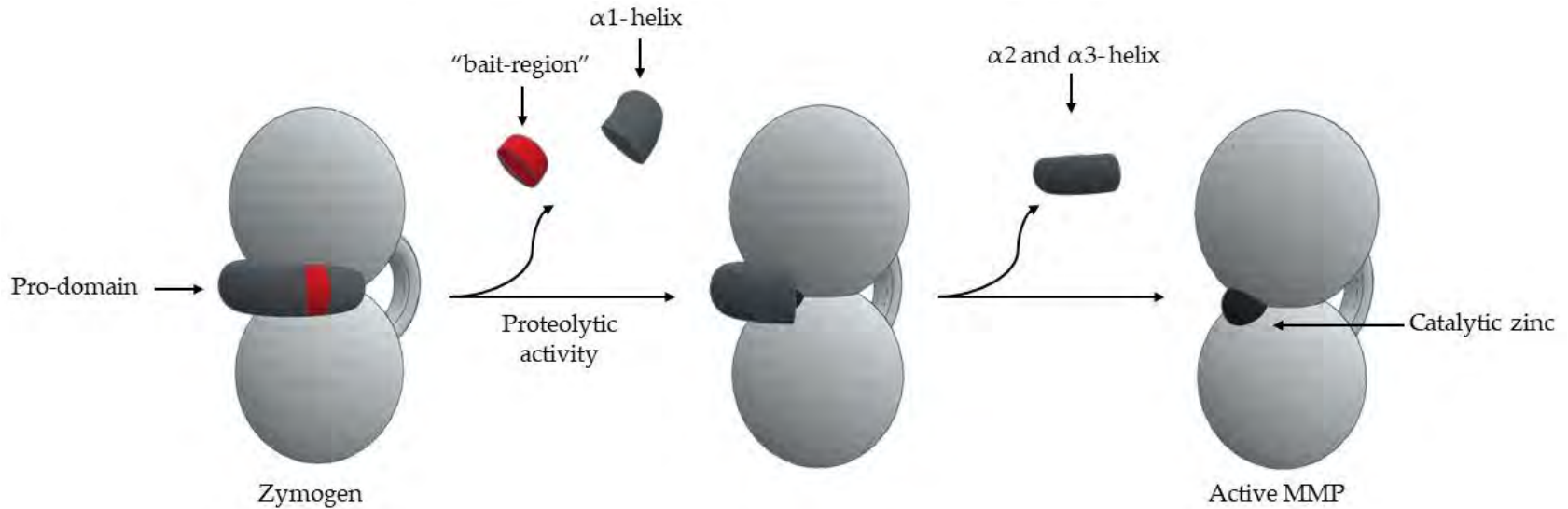
# Clasificarea MMP







# Activarea MMP



- Reprezentarea schematică a modului de activare a MMP



# Funcțiile MMP în organismul uman

Proliferare

Diferențiere

Aderență

Apoptoză

Migrație

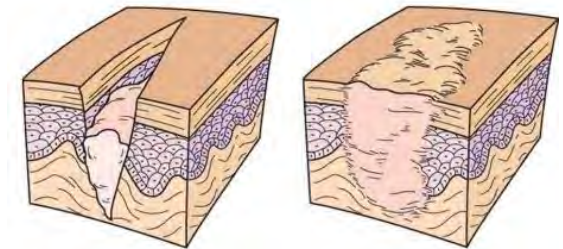
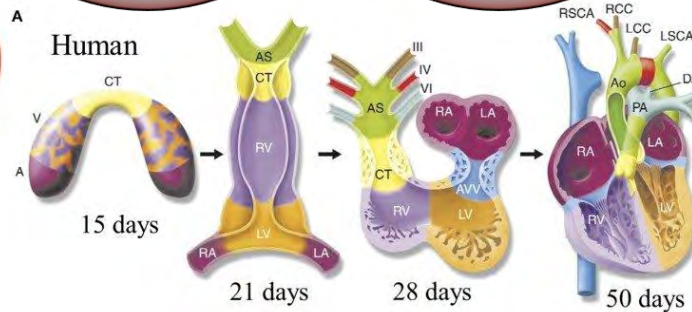
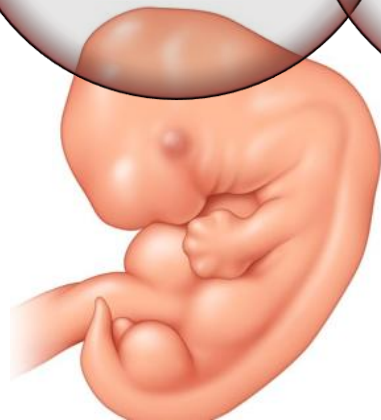
Embriogeneza

Morfogeneza

Homeostazia  
tisulară

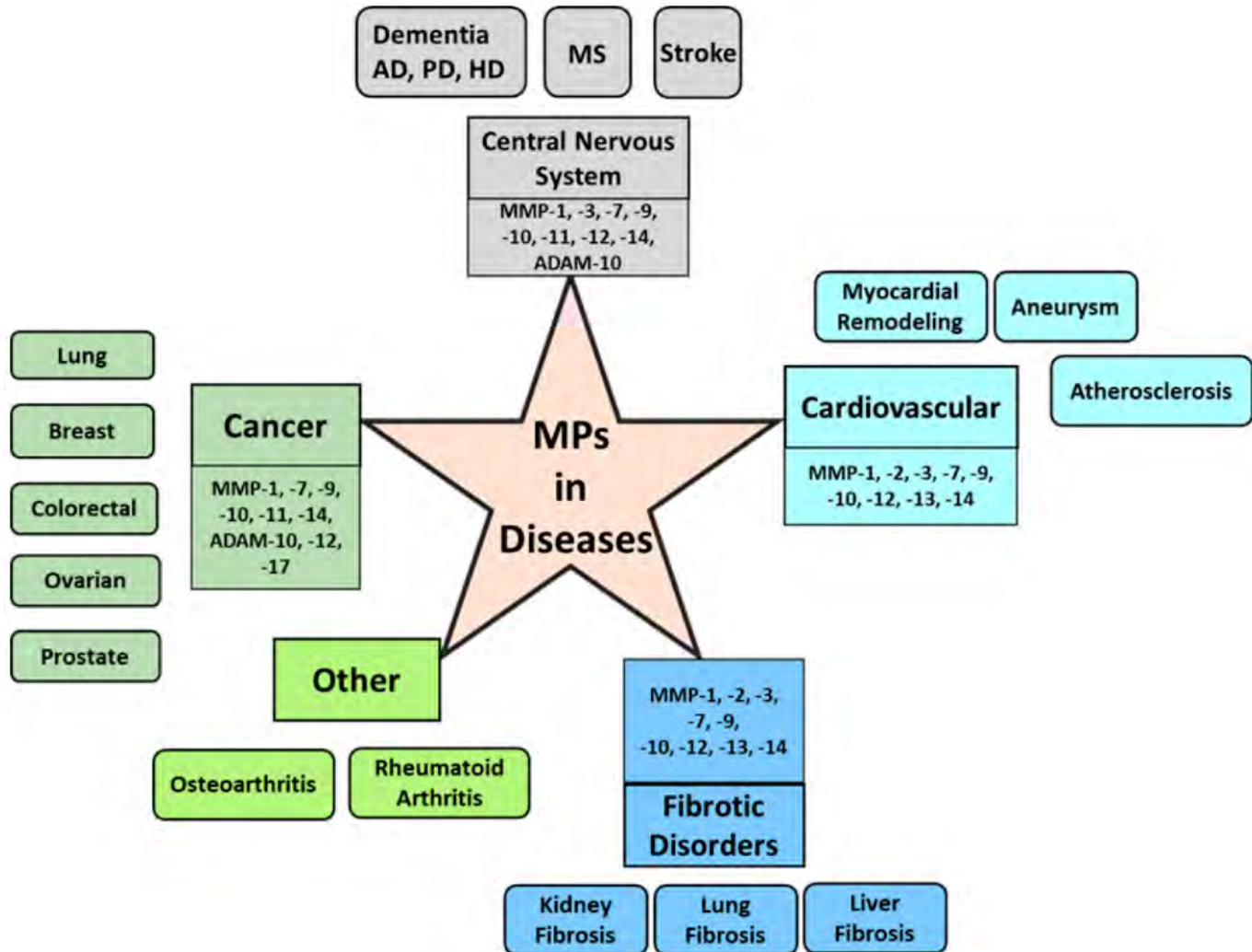
Vindecarea  
rănilor

Inflamație



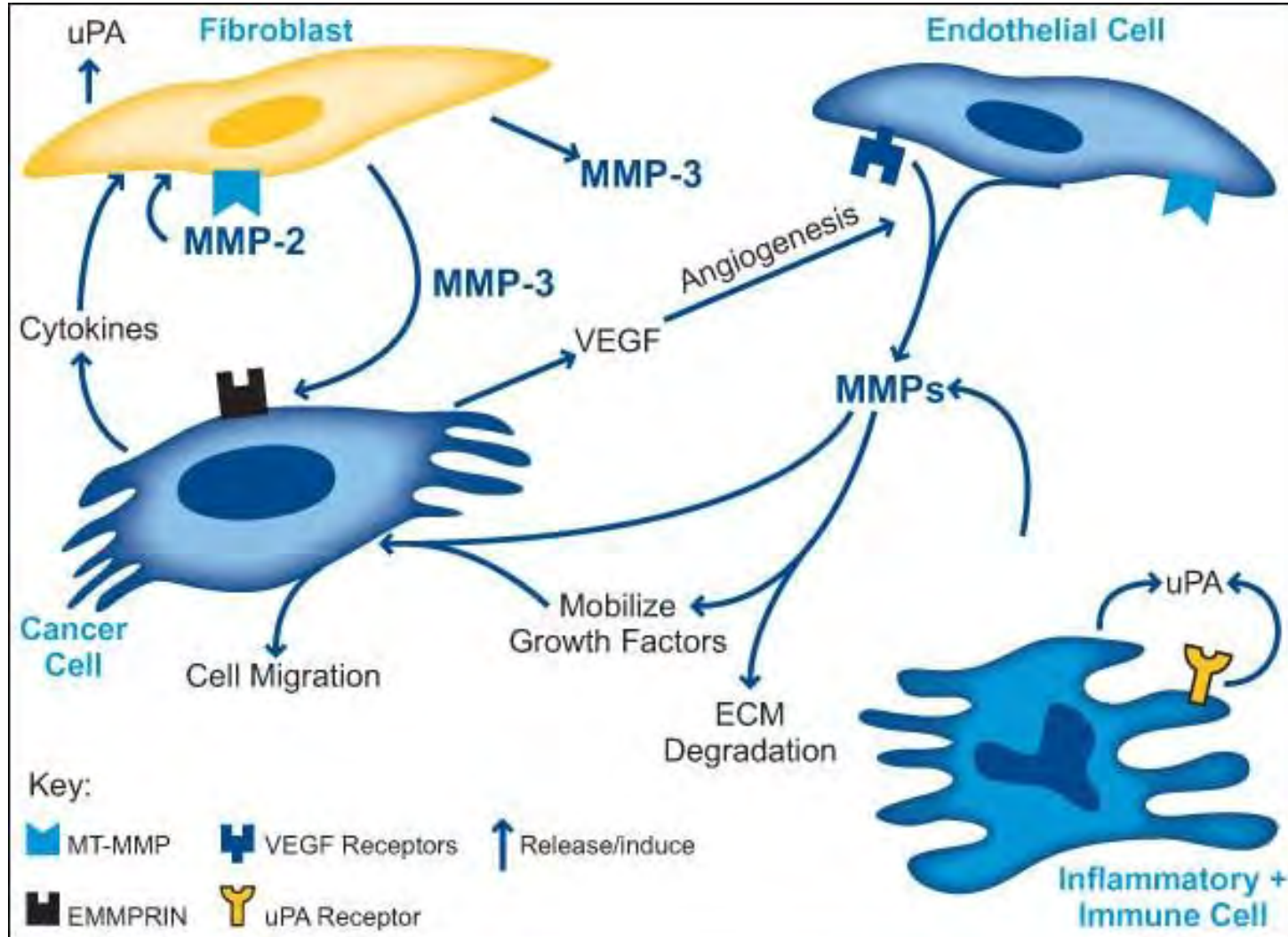


# Metaloproteaze și patologiile în care sunt cel mai frecvent implicate





# MMP și procesele tumorale





# Funcțiile bilaterale ale MMP

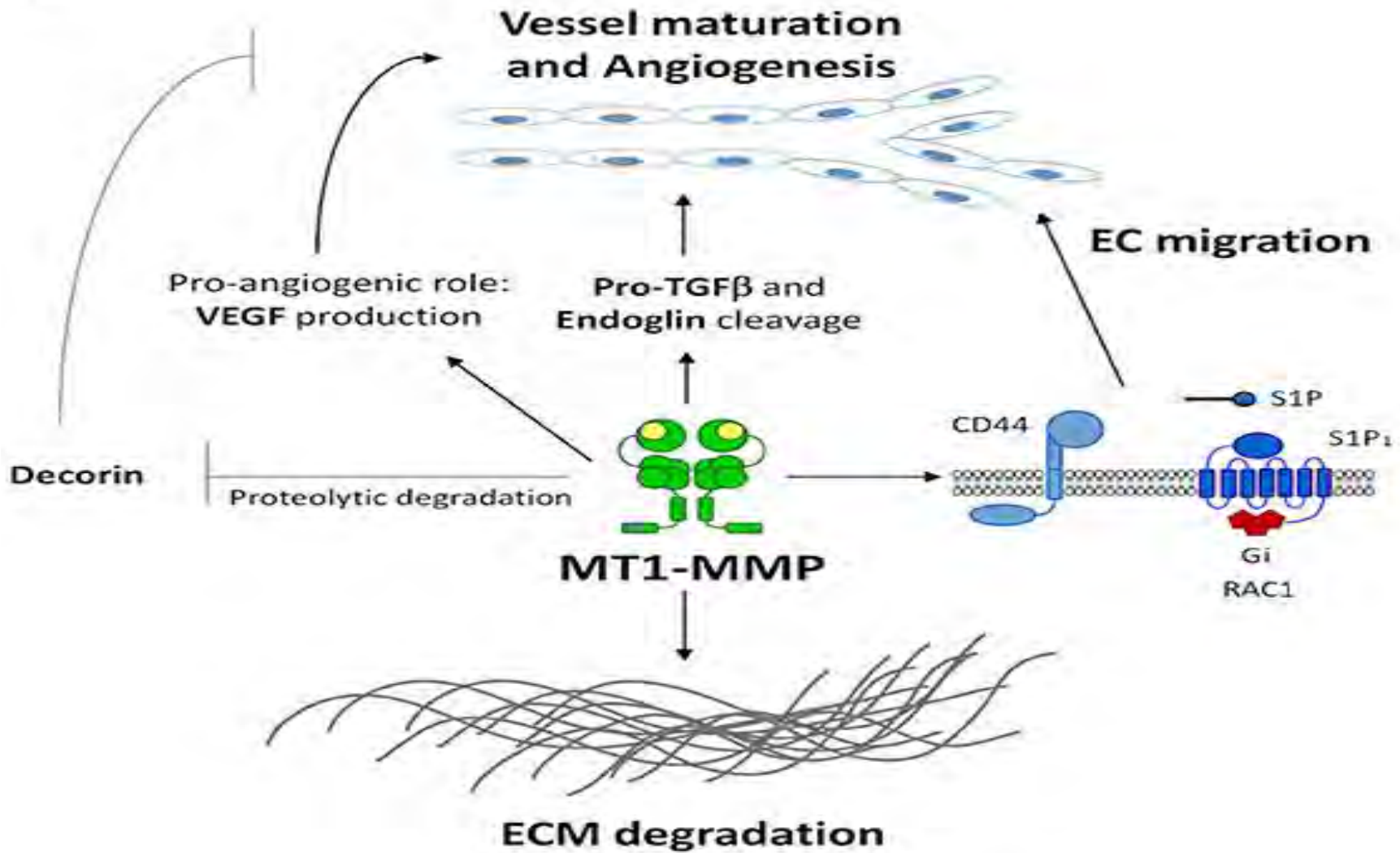
- Degradarea matricii extracelulare
- Inducerea insabilității genomice și deteriorarea ADN-ului
- Angiogeneza și limfangiogeneza ce întreține creșterea tumorală
  - Inducerea tranziției epitelio-mezenchimale
  - Participarea la procesele care asigură rezistența la *anoikis* (*apoptoză*)
- Susținerea creșterii și invaziei tumorale
- Implicarea în mecanisme de inhibare a sistemului imun

**Protumorale**

- Inhibarea proliferării celulare aberante prin blocarea G1/S a ciclului celular
- Reducerea unor factori de progresie tumorală
- Generarea de fragmente bioactive care inhibă angiogeneza (endostatina, angiostatina) în urma scindării altor compuși (colagen, plasminogen)

**Antitumorale**

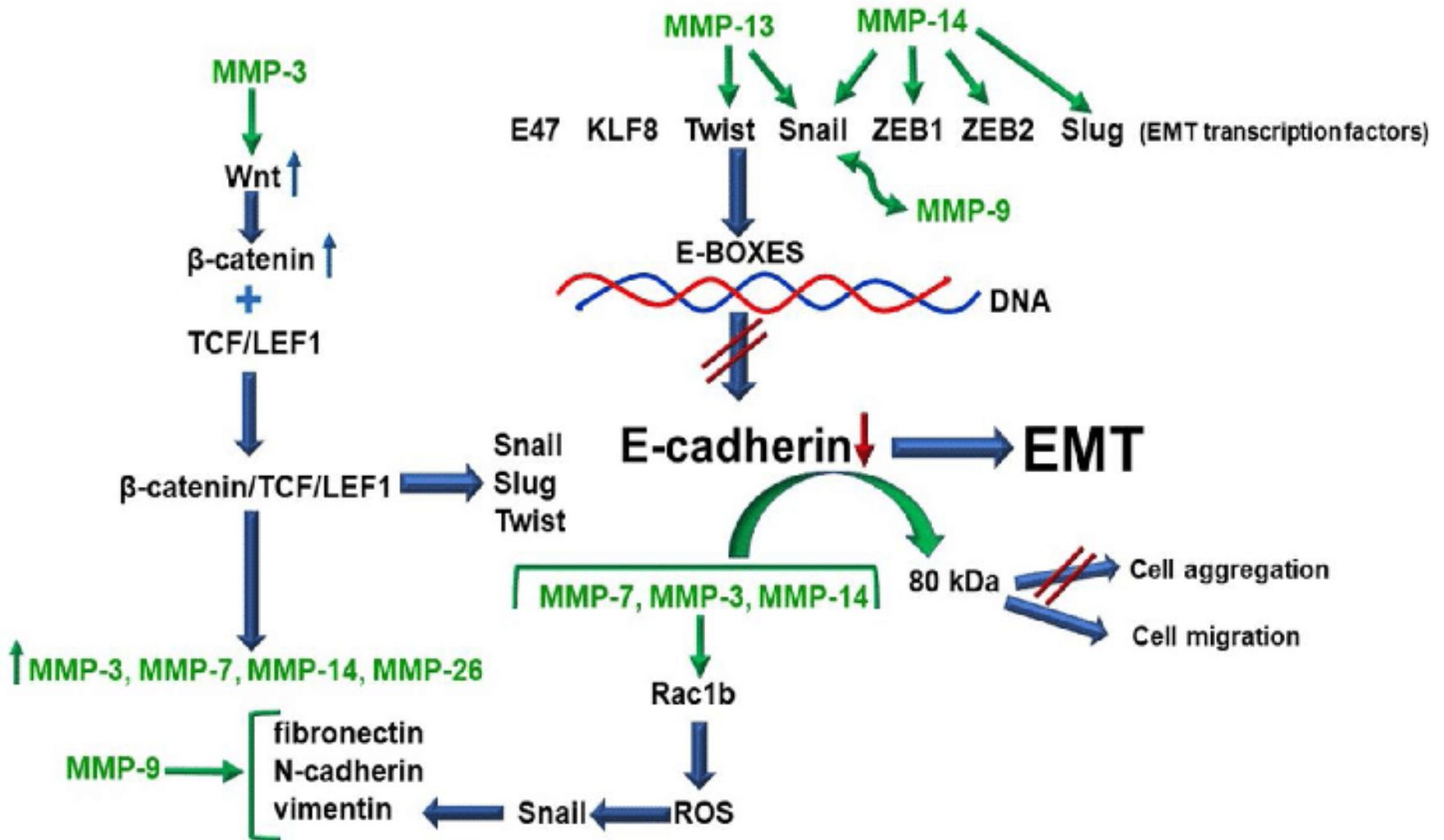
# Degradarea ECM



Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V., Lara-Riegos, J., ... Alvarez-Sánchez, M. E. (2019). Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Frontiers in Oncology*, 9. doi:10.3389/fonc.2019.01370



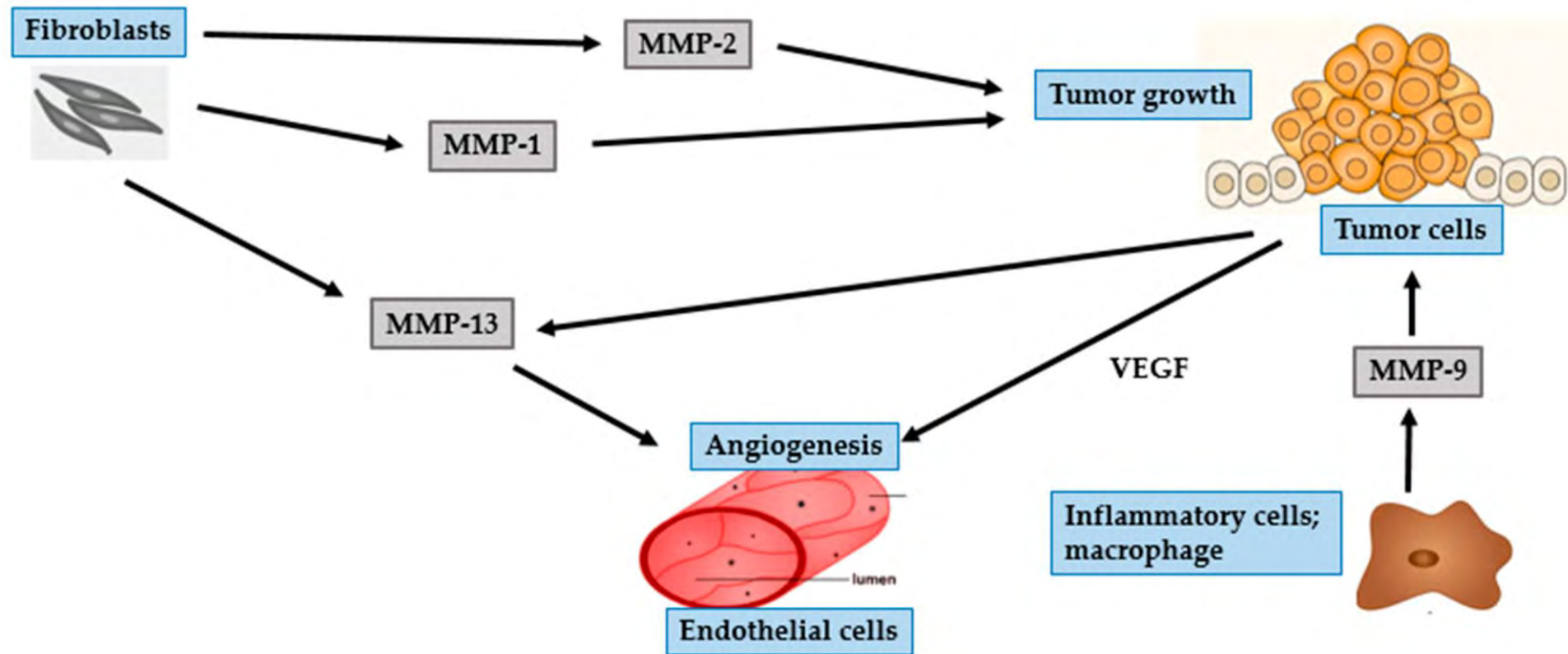
# Tranziția epitelio-mezenchimală



Georgina Gonzalez-Avila, Bettina Sommer, Daniel A. Mendoza-Posada, Carlos Ramos, A. Armando Garcia-Hernandez, Ramces Falfan-Valencia, Matrix metalloproteinases participation in the metastatic process and their diagnostic and therapeutic applications in cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 137, 2019, Pages 57-83, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.02.010>.



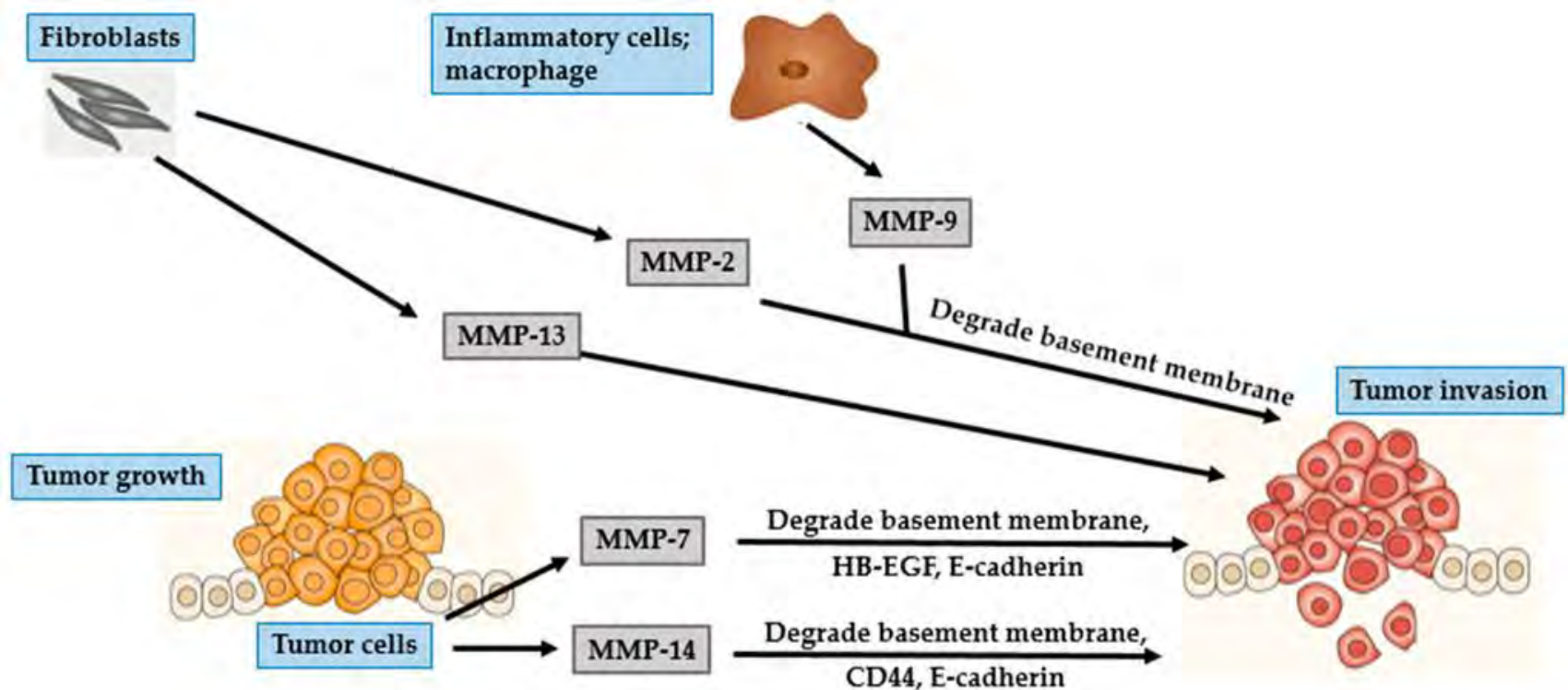
# Rolul MMP în creșterea tumorală a carcinomului bazocelular





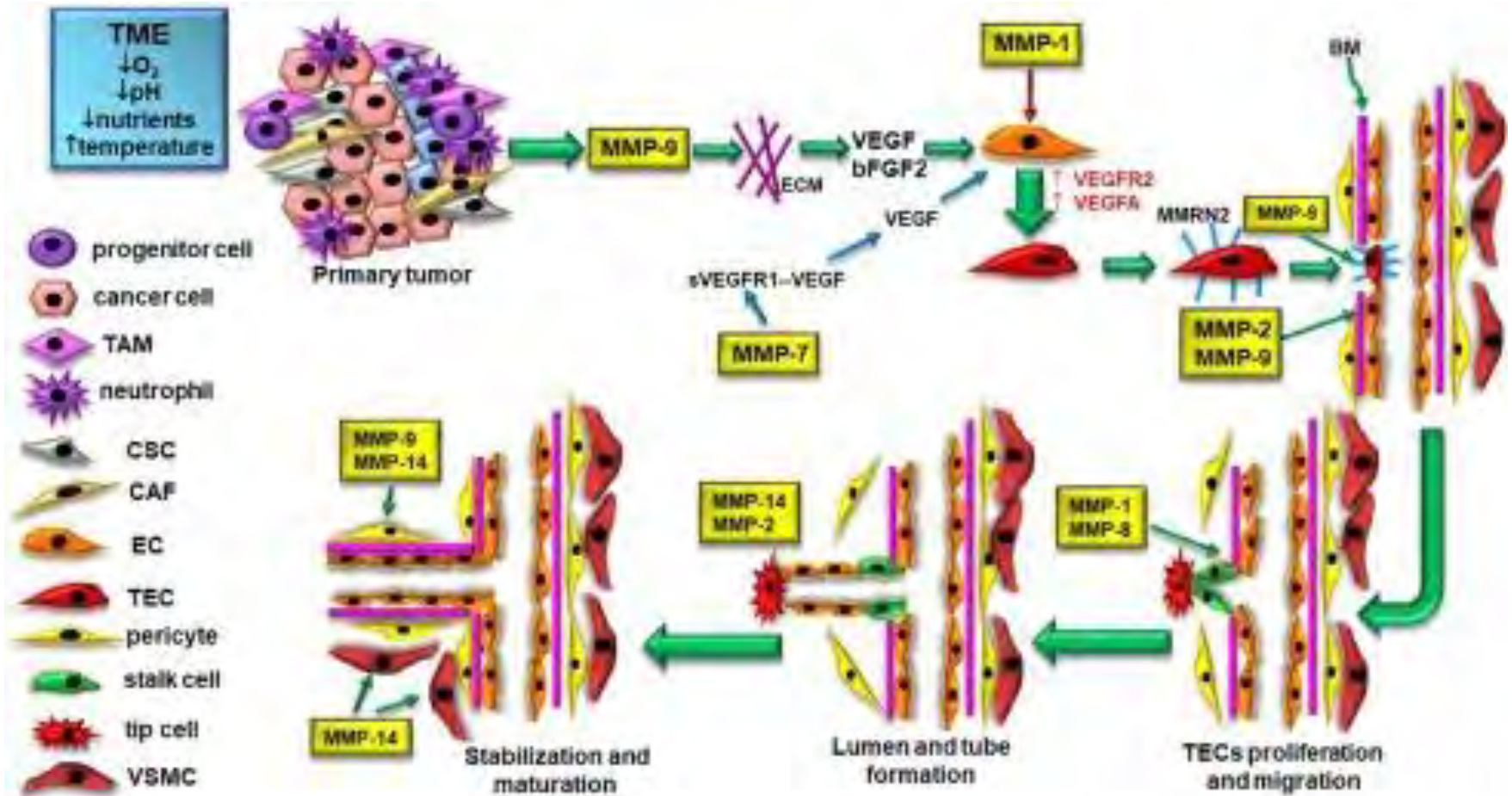


# Rolul MMP în invazia tumorală a carcinomului bazocelular





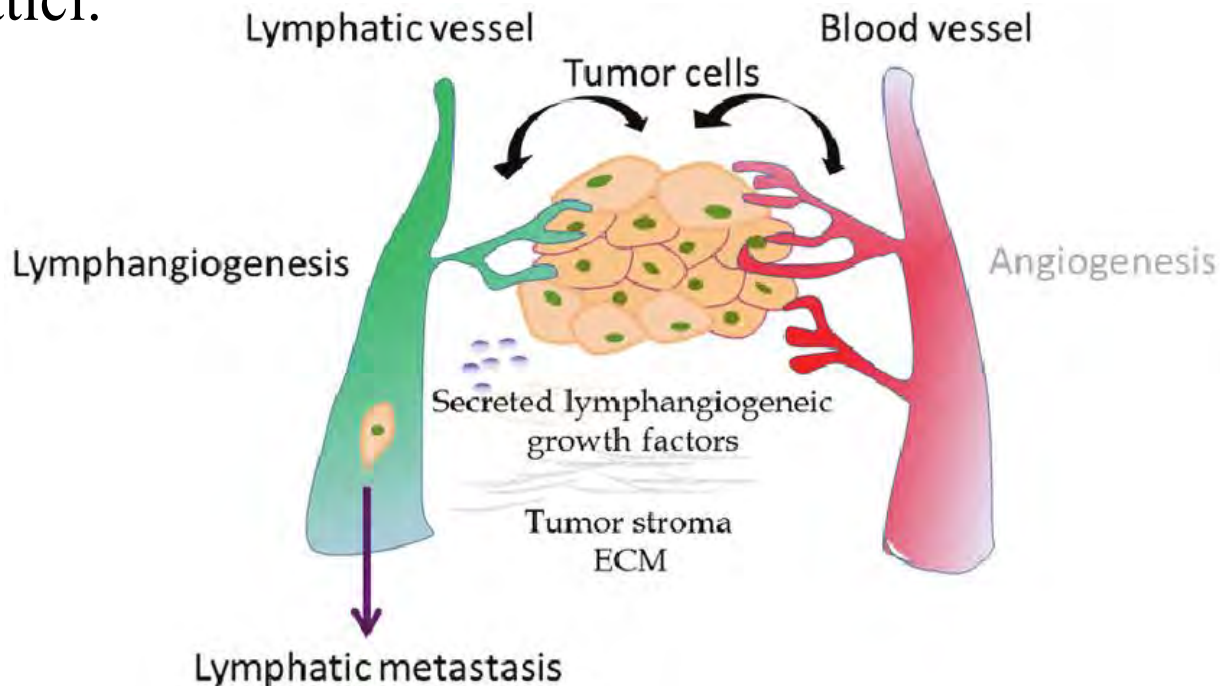
# Participarea MMP la angiogeneza tumorală





# Participarea MMP la limfangiogeneza tumorală

- Supraexpresia MMP-1, MMP-2 și -3 corelează cu invazia limfatică și cu metastazarea ganglionară.
- Inhibarea MMP -9 și -14 atenuază atât angiogeneza, cât și limfangiogeneza și reduce metastazarea în ganglionii limfatici.





# Perspectivă de tratament pentru a reduce efectele protumorale ale MMP

-- inhibarea activității MMP supraexpresate în anumite tumori, prin inhibitori sintetici ai MMP

-- creșterea concentrației locale de TIMP prin administrarea de proteine recombinante sau transferul de gene



# Inhibitorii sintetici ai MMP

**Ro 28-2653** în  
cancerul de  
prostată

- selectiv pentru MMP2, MMP9 și MT-1-MMP
- reduce greutatea tumorii până la 90%
- a prelungit semnificativ durata vieții șobolanilor

**KB-R7785** în  
adenocarcinomul  
de colon  
(C-26)

- acționează asupra MMP-1, MMP-3 și MMP-9,
- a suprimat cu 88,2% creșterea tumorii
- tumorile au progresat de aproape patru ori mai lent și au prezentat o densitate vasculară semnificativ mai mică.

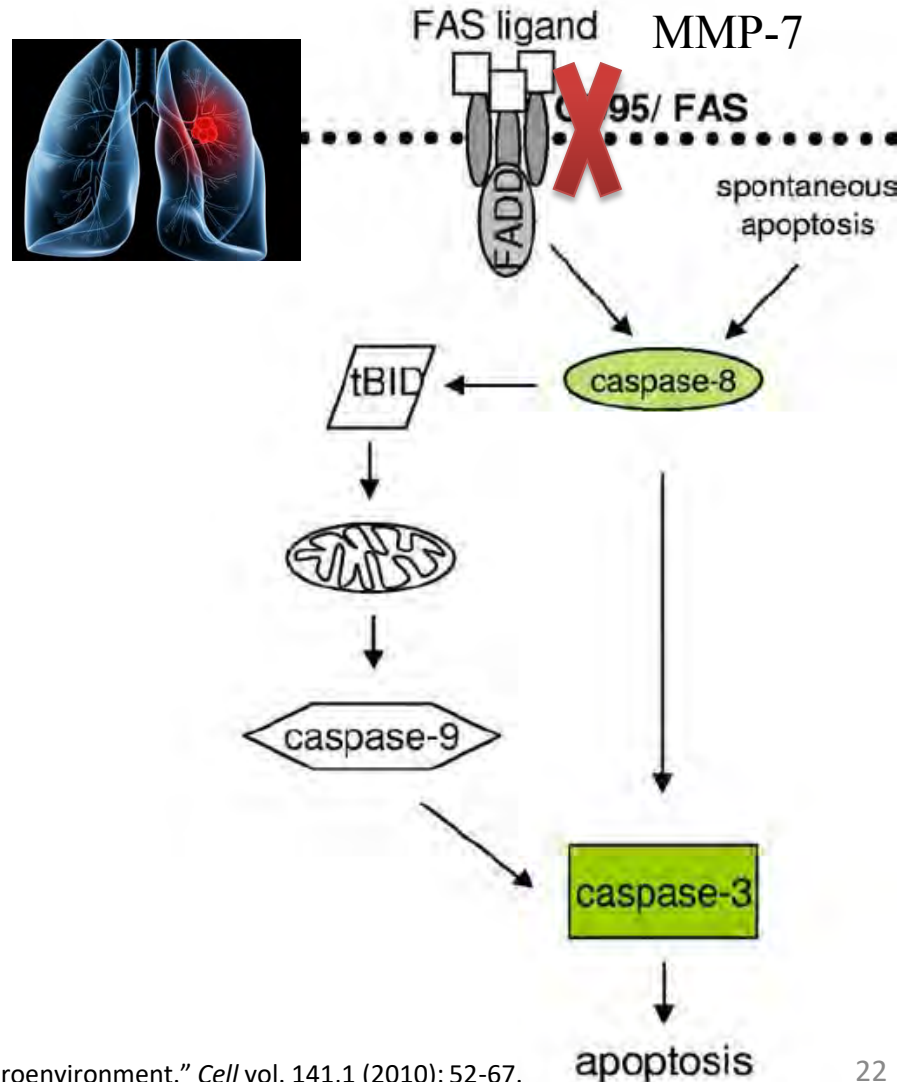
**Clorotoxina (CITx)**  
în glioblastom

- este MMP-2 selectivă
- prezintă activitate antiangiogenă și anti-invazivă
- determină o reducere a expresiei de MMP-2



# MMP-7 ca un marker predictiv pentru rezistența la chimioterapie

MMP-7 scindează ligandul FAS de pe suprafața celulelor canceroase tratate cu doxorubicină, împiedicând impactul chimioterapiei asupra tumorii.

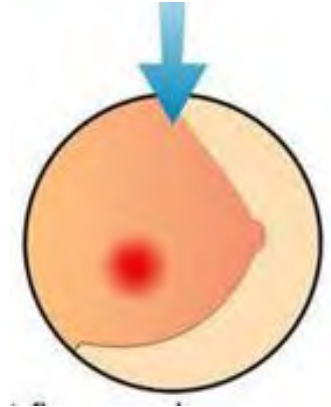




# Rolurile de protecție a unor MMP

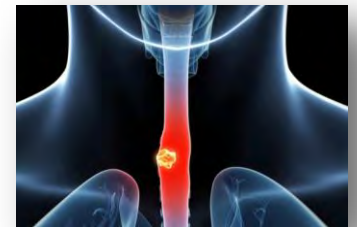
## **MMP-8 în cancerul de sân:**

- contribuie la creșterea aderenței celulelor mioepiteliale la ECM
- reduce expresia unor factori de progresie tumorală (VEGF-C, MMP-1)
- previne activarea TGF-beta



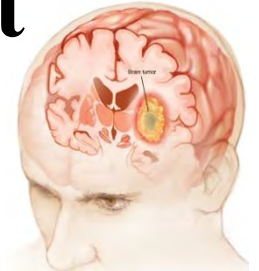
## **MMP-16 în cancerul esofagian:**

- previne proliferarea celulelor canceroase prin blocarea trecerii G1/S în ciclul celular
- expresia scăzută a ei corelează cu rate crescute de metastazare și supraviețuire mai mică de 5 ani la pacienți cu stadii avansate de cancer.





# Proteazele ADAM mai frecvent implicate în tumori



**Cancerul colorectal**

ADAM-9,  
-10,-12, -15,-  
17,-18



**Cancerul pulmonar**

ADAM-8,-12,-  
17,28

**Tumorile cerebrale**

ADAM-17,  
ADAMTS-4,-5

**Cancerul mamar**

**Cancerul de prostată**



ADAM-8,-9,-11,-  
15,-17

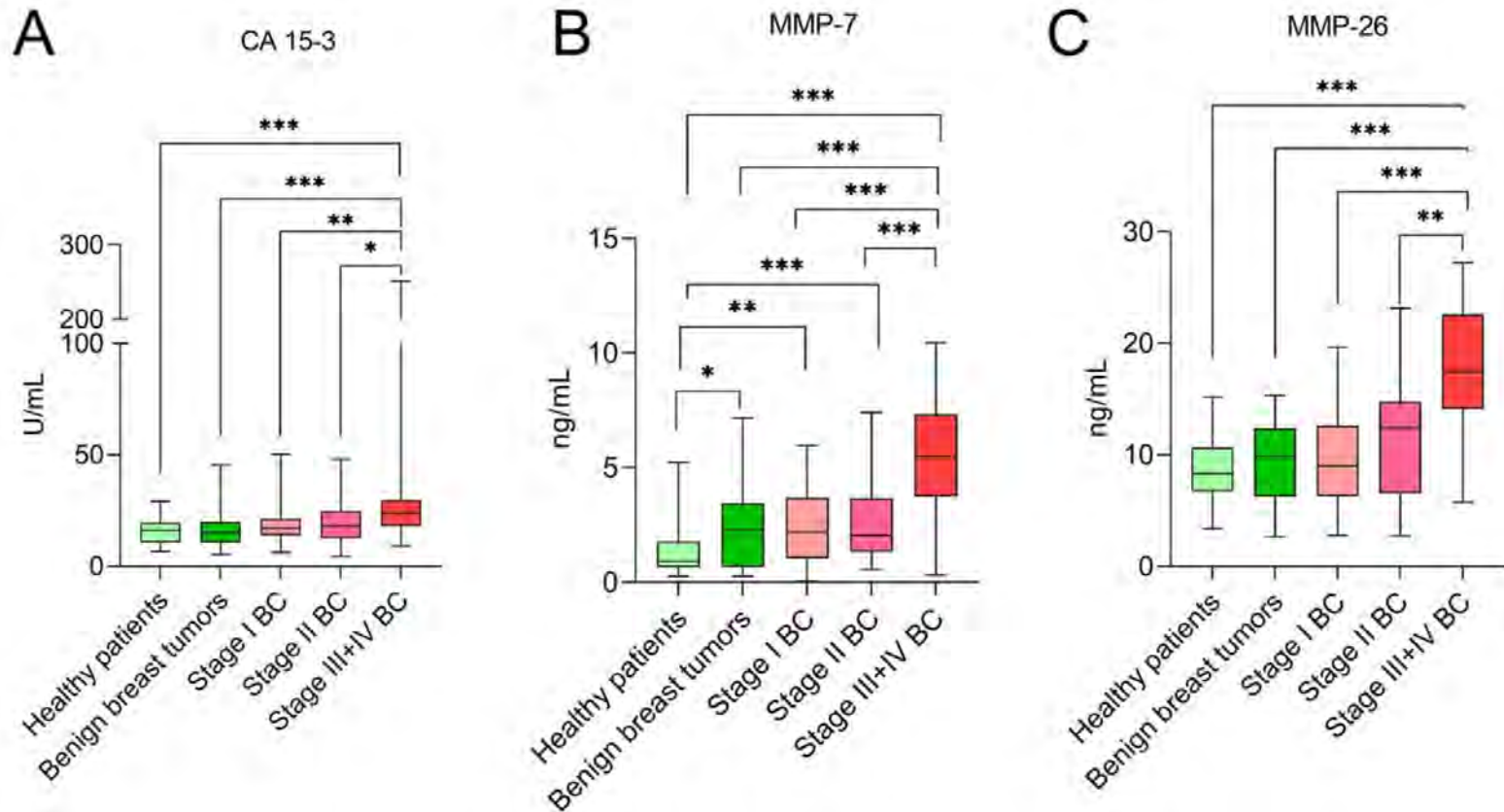
ADAM-8,-9,-11,-  
12,-15,-17







# Matrilizinele (MMP-7,-26) în diagnosticul cancerului de sân



Notă - Asteriscurile (\*) indică diferențe semnificative.



# Perspectivă de cercetare:

1. Dezvoltarea unor inhibitori MMP noi, specifici, inofensivi și eficienți, precum și a posibilității de direcționare a acestor inhibitori țintit asupra celulelor și microambientului canceros.



2. Perspectivă de dozare și administrare în îmbinare cu alți agenți anticanceroși, care vor ameliora pe viitor situația în tratamentul oncologic.



# Concluzii



1. Metaloproteazele reprezintă o subsubclasă imensă de proteaze, deși foarte similare structural, foarte variate în ceea ce privește localizarea celulară și tisulară, specificitatea față de substrat, reglarea și mediul în care își exercită multiplele funcții, care includ scindarea proteolitică a factorilor de creștere, reglarea activității altor proteaze, citokine, chemokine, receptori celulari.
2. În condiții fiziologice, metaloproteazele îndeplinesc roluri-cheie în homeostazia ECM. Excesul sau insuficiența lor determină implicarea lor în variate procese patologice (blocarea apoptozei celulelor tumorale, inducerea instabilității genomice și deteriorarea ADN, etc).



# Concluzii



3. MMP precum și ADAM și ADAMTS, participă de la fazele inițiale ale debutului cancerului (*creșterea rezistenței celulelor la apoptoză, promovarea creșterii tumorale prin distrugerea matricii în calea acesteia, participarea lor la vascularizarea tumorii*), până la stabilirea unei nișe metastatice într-un alt organ (influențând expresia proteinelor de adeziune și citoscheletice, a factorilor de creștere, a citokinelor).
4. Supraexpresia unor MMP în țesuturile tumorale corelează direct proporțional cu parametrii de progresie tumorală în diferite tipuri de tumori (*cerebrale: MMP-2,-9, -14, ADAM-4,-5,-17; pulmonare: MMP-7 (marker de răspuns la tratamentul chimioterapic) ADAM-8,-12,-17,-28; mamar: MMP-8, ADAM-8,-9,-11,-12,-15,-17,-28, MMP-7,-26; cancerul colorectal: ADAM-9,-10,-12,-15,-17; de prostată: ADAM-17; esofagian: MMP-16; hepatic: ADAM-17, etc...*), și se utilizează ca biomarkeri de diagnostic și de evoluție a cancerului, iar administrarea inhibitorilor acestor MMP au demonstrat eficacitate în studiile efectuate pe animale, și sunt în curs de studii clinice, pentru a fi stabilită utilitatea lor terapeutică.



**VĂ MULȚUMESC  
PENTRU  
ATENȚIE!**



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



INFORMĂȚIUNI ȘI COMUNICĂȚI

# CERTIFICAT

Se acordă  
**Augustina Spoială**  
pentru participare la

**CONGRESUL**  
CONSACRAT ANIVERSĂRII A 75-A  
DE LA FONDAREA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”



Chișinău, Republica Moldova

Rector

*E. Ceban*

**Emil Ceban,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
președinte al Comitetului  
organizatoric al Congresului

Prorector pentru activitate  
de cercetare

*S. Groppa*

**Stanislav Groppa,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
academician al AȘM,  
președinte al Biroului Comitetului  
științific al Congresului

Seria MMX Cod XX Nr. 10843

Manifestarea a fost cuantificată cu 30 de credite de educație medicală continuă,  
conform Dispoziției nr. 461d din 12.10.2020 a Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM.