

基质金属蛋白酶-10 在肺癌中作用的研究进展

黄思光, 覃建颖(综述), 曾建业(审校)

基金项目: 南宁市科学研究与技术开发计划项目(编号:20143320)

作者单位: 530031 南宁, 广西医科大学第三附属医院心胸外科

作者简介: 黄思光(1969-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 胸心血管外科疾病的诊治。E-mail: 1454458562@qq.com

[摘要] 肺癌已成为癌症死因的首位, 肺癌的生长、发展及转移必须要降解细胞外基质和基底膜, 而起主要作用的是基质金属蛋白酶(MMPs)。MMP-10 是 MMPs 的其中一种, 有研究表明, MMP-10 对肺癌的发生、发展及转移起着重要的作用。该文就 MMP-10 在肺癌中作用的研究进展作一综述。

[关键词] 肺癌; 基质金属蛋白酶-10

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)07-0713-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.07.38

Research progress of matrix metalloproteinase-10 in lung cancer HUANG Si-guang, QIN Jian-ying, ZENG Jian-ye. Department of Thoracic Surgery, the Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530031, China

[Abstract] Lung cancer has become the first leading cause of cancer death. Degradation of the extracellular matrix and the basement membrane, which depends on the matrix metalloproteinases(MMPs) is necessary for the formation, growth and metastasis of lung cancer. Many studies have confirmed that MMP-10, one of the MMPs, plays an important role in the above developing processes of lung cancer. In this paper, we review the research progress of MMP-10 in lung cancer.

[Key words] Lung cancer; Matrix metalloproteinase-10(MMP-10)

癌症是目前人类主要死亡原因之一, 而肺癌已成为癌症死因的首位, 约占所有癌症死因的 23%^[1]。由于大部分肺癌诊断时已为中晚期, 加上缺乏系统的治疗, 故目前肺癌的 5 年生存率仅为 15% 左右。因此探讨肺癌的发生、发展及转移一直是近年来研究的热点^[2]。恶性肿瘤具有浸润性和转移性, 肿瘤的转移涉及多种分子机制的参与, 包括肿瘤细胞的生长、毛血管的生成、细胞凋亡、细胞分化和局部浸润等。恶性肿瘤的生长、扩散及转移, 必须要降解细胞外基质和基底膜, 促进肿瘤毛血管的生成, 逃避免疫监视等, 体内大量的蛋白水解酶是降解细胞外基质的主要成分, 而起主要作用的是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)^[3]。MMPs 是一类具有广泛的底物特异性的锌离子依赖内切酶, 可对细胞外基质的不同结构进行降解, 主要由角质细胞和成纤维细胞分泌^[4]。MMPs 能够调节肿瘤微环境, 在大部分人类恶性肿瘤中过表达和被活化, 其对肿瘤的生长、分化、凋亡、转移及远处浸润起重要作用

用^[3]。到目前, 至少有 28 种不同类型的 MMPs 在光老化、伤口愈合、骨骼的生长和重铸、关节炎、炎症、血管形成及癌症中起着重要的作用^[5]。根据底物和组织结构的不同, MMPs 可分为 5 个主要不同的亚群, 即胶原酶类、明胶酶类、间质溶解素类、基质溶解素类和膜类。而间质溶解素类包括 3 种酶, 分别为 MMP-3(间质溶解素-1)、MMP-10(间质溶解素-2)和 MMP-11(间质溶解素-3)。有研究^[6]表明, MMP-10 对肺癌的发生、发展及转移起着重要的作用。本文就 MMP-10 在肺癌中作用的研究进展作一综述。

1 MMP-10 基因及分子结构

MMP-10 是在 1988 年被 Muller 等^[7]首次命名和发现的, 其基因位于人 11q22.3-q23 染色体上, cDNA 长度为 1 700 bp。MMP-10 由信号肽(signal sequence)、前肽结构域(pro-domain)、催化结构域(catalytic domain)、3x 型纤连蛋白重复区(3x FNII)、纤连蛋白 II 型模体(fibronectin type II motif)、连接器 1(linker 1)和血红素结合蛋白(Hpx)组成。锌结合模体在催化结构

域内,而半胱氨酸开关模体(cystein switch motif)位于前肽结构域内,他们通过3个组氨酸结合为半胱氨酸-Zn+复合体,从而保持MMP-10酶原的失活状态。

2 MMP-10的产生及作用

MMP-10可由各种结缔组织和巨噬细胞产生^[8],肿瘤细胞也可分泌;Van Themsche等^[9]发现,人的T和B淋巴瘤细胞可分泌MMP-10,特别在白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-13(IL-13)的参与下;肺癌干细胞也可分泌^[7]。MMP-10可水解各种细胞外基质,包括聚蛋白多糖、粘层蛋白、纤连蛋白、明胶、胶原蛋白Ⅲ/Ⅳ/Ⅸ/X/XI、腱生蛋白、连蛋白等^[10];本身也是重要的活化因子,可活化proMMP-1、proMMP-7、proMMP-8、proMMP-9转换为相应的MMPs^[11]。有研究^[10]表明,MMP-10与血管的生成、动脉粥样硬化性血栓形成、皮肤创伤修复、细胞迁移及肿瘤的发生、发展有密切关系。Kadeh等^[12]发现皮肤基底细胞癌肿瘤上皮MMP-10表达要比鳞状细胞癌肿瘤上皮要高,并与预后有关;Mariya等^[13]研究了MMP-10在上皮性卵巢巢癌中过表达及其对肿瘤预后的影响;Du等^[14]探讨了MMP-10对膀胱癌的影响等。可见,MMP-10对肿瘤的发生、发展及转移也成为研究的热点。

3 MMP-10在肺癌中的分布及表达

2004年Gill等^[15]通过免疫组化法首次报道了在人类非小细胞肺癌(NSCLC)组织中MMP-10过表达,而正常肺组织表达量很低,两者比较差异有统计学意义;在不同组织学类型中,腺癌、鳞癌及大细胞癌,两者间表达差异无统计学意义;和别的MMP-10不同,活化的MMP-10主要表达于癌组织内,而不是周围的纤维母细胞,与其他研究结果一样^[16~18]。但Bodey等^[19]发现在30例肺腺癌患者中,MMP-10主要在癌细胞外基质表达。有研究进一步证实了MMP-10在癌症组织中的表达要高于癌旁组织^[20~25]。岳新召等^[20]研究还发现,MMP-10在癌灶中的表达与肿瘤微血管密度呈正相关,说明MMP-10与癌症中血管的生成可能有关,而肿瘤的生长与发展其血管生成是必备条件,两者之间的关系有待进一步研究。马中州等^[21]研究发现MMP-10主要表达于肺癌细胞胞质内,成纤维细胞及内皮细胞胞质也有表达。Zhang等^[25]运用PT-PCR法及免疫组化法研究发现,MMP-10mRNA在肺癌组织中的表达要低于癌旁正常组织,而MMP-10蛋白质的表达要高于癌旁组织,MMP-10mRNA的表达与MMP-10蛋白的表达呈正相关;这种基因和蛋白表达上的差异可能是

MMP-10基因活动频繁,被某种因子抑制或mRNA酶降解,需要更多研究探讨。闫明等^[24]运用免疫组化SP法发现MMP-10肿瘤间质细胞未见表达,癌旁正常组织也未见表达;在肺腺癌中高于鳞癌,差异有统计学意义。由上可知,MMP-10主要聚集于肺癌细胞内,癌细胞外基质无表达,癌旁周围肺表达量很低;而MMP-10mRNA在肺癌组织中的表达要低于癌旁正常组织,与MMP-10蛋白质的表达要高于癌旁组织相矛盾,需要更多的研究去探讨。

4 MMP-10对肺癌患者预后的影响

肺癌的预后与肿瘤的类型、分化程度、淋巴结转移情况、临床分期、性别等关系密切。一般情况下,分化程度越低、有淋巴结转移、癌症晚期患者预后越差。可通过研究MMP-10与肿瘤的类型、分化程度、淋巴结转移情况、临床分期、性别的关系,探讨MMP-10对肺癌患者预后的影响。Kren等^[18]发现,肺癌恶性程度越高,MMP-10染色越深,并和淋巴结转移呈正相关。有研究发现MMP-10表达与肺癌分化程度、TNM分期、淋巴结转移有关,分化程度低、肺癌晚期、有淋巴结转移者MMP-10表达阳性率较高,与其组织学分类、年龄、性别、肿瘤大小、吸烟史无关^[20,22~24]。Frederick等^[17]还发现在肺癌患者中,MMP-10基因高表达的比低表达的预后差。由此可见,MMP-10在肺癌组织中表达越高,患者预后越差。其原因可能是MMP-10的作用,破坏了癌细胞外基质及基底膜,促进癌细胞浸润周围组织或脱落入血液循环,致癌细胞的远处转移,其机制有待更多研究去探索。

5 MMP-10对肺癌疾病进展的影响

Frederick等^[17]研究发现,在NSCLC细胞中,敲除MMP-10基因或使用MMP-10抑制剂,可抑制癌细胞的生长;还首次提出MMP-10是致癌基因PKC1等效应器;并论证了MMP-10在NSCLC的生长及浸润过程中不可或缺。同时Justilien等^[6]发现,肺癌干细胞高度表达MMP-10,而敲除MMP-10基因的肺癌干细胞生长及转移功能受到抑制。由此可见,MMP-10基因是肺癌发生、发展及转移必不可少的基因之一,为新靶向治疗提供了依据。目前对MMP-10基因是通过何种机制来影响肺癌的发生、发展研究甚少,Zhang等^[26]体外研究发现,在A549人肺腺癌细胞株中,IL-6细胞因子可通过JAK/STAT通路,主要是STAT,来促进细胞株MMP-10的聚集,但却使MMP-10mRNA的表达水平下降。MMP-10基因如何发挥对肺癌细胞的发生、发展及转移,需进一步研究

和探讨。

6 展望

在 MMPs 中, MMP-10 是近年来研究的热点,特别是在恶性肿瘤的研究方面。MMP-10 在皮肤基底细胞癌、卵巢癌、膀胱癌、食道癌、结肠癌、黑色素瘤、原发性乳腺癌、肾癌、前列腺癌、肺癌中均有研究^[12~15]。在肺癌的研究方面,大部分研究局限于临床标本中 MMP-10 的表达及其与临床预后的关系,发现 MMP-10 在肺癌癌灶中过表达,主要聚集于肺肿瘤细胞内,癌细胞外基质无表达,癌旁周围正常肺表达量很低;而 MMP-10mRNA 在肺癌组织中的表达要低于癌旁正常组织,与 MMP-10 蛋白质的表达要高于癌旁组织相矛盾,需要更多的研究去探讨。同时研究还发现 MMP-10 过表达提示肺癌预后不良,而其中的机制有待进一步研究。少量研究^[6,26]通过分子学机制阐述了 MMP-10 基因对肺癌的发生、发展及转移起到不可或缺的作用,为肺癌的靶向治疗提供了新的思路;但研究数少,其中机制也未能进一步探索,仍需更多研究证实。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- 2 黄东明, 冯国生. 分子靶向药物联合治疗 EGFR-TKIs 继发性耐药肺癌的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(8): 748-752.
- 3 Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(3): 161-174.
- 4 Ham SA, Yoo T, Hwang JS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor δ modulates MMP-2 secretion and elastin expression in human dermal fibroblasts exposed to ultraviolet B radiation[J]. J Dermatol Sci, 2014, 76(1): 44-50.
- 5 Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): E868.
- 6 Justilien V, Regala RP, Tseng IC, et al. Matrix metalloproteinase-10 is required for lung cancer stem cell maintenance, tumor initiation and metastatic potential[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35040.
- 7 Muller D, Quantin B, Gesnel MC, et al. The collagenase gene family in humans consists of at least four members Breathnach R[J]. Biochem J, 1988, 253(1): 187-192.
- 8 杨大运, 朱铁年, 孙志学. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在肺癌侵袭转移中的作用[J]. 国外医学(呼吸系统分册), 2003, 23(3): 135-137.
- 9 Van Themsche C, Alain T, Kossakowska AE, et al. Stromelysin-2 (matrix metalloproteinase 10) is inducible in lymphoma cells and accelerates the growth of lymphoid tumors in vivo[J]. J Immunol, 2004, 173(6): 3605-3611.

- 10 Sbardella D, Fasciglione GF, Gioia M, et al. Human matrix metalloproteinases: an ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(2): 119-208.
- 11 Nakamura H, Fujii Y, Ohuchi E, et al. Activation of the precursor of human stromelysin 2 and its interactions with other matrix metalloproteinases[J]. Eur J Biochem, 1998, 253(1): 67-75.
- 12 Kadeh H, Saravani S, Heydari F, et al. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-10 (MMP-10) in non-melanoma skin cancers of the head and neck[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(10): 867-871.
- 13 Mariya T, Hirohashi Y, Torigoe T, et al. Matrix metalloproteinase-10 regulates stemness of ovarian cancer stem-like cells by activation of canonical Wnt signaling and can be a target of chemotherapy-resistant ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(18): 26806-26822.
- 14 Du X, Lin BC, Wang QR, et al. MMP-1 and Pro-MMP-10 as potential urinary pharmacodynamic biomarkers of FGFR3-targeted therapy in patients with bladder cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(24): 6324-6335.
- 15 Gill JH, Kirwan IG, Seargent JM, et al. MMP-10 is overexpressed, proteolytically active, and a potential target for therapeutic intervention in human lung carcinomas[J]. Neoplasia, 2004, 6(6): 777-785.
- 16 Kerkelä E, Ala-aho R, Lohi J, et al. Differential patterns of stromelysin-2 (MMP-10) and MT1-MMP (MMP-14) expression in epithelial skin cancers[J]. Br J Cancer, 2001, 84(5): 659-669.
- 17 Frederick LA, Matthews JA, Jamieson L, et al. Matrix metalloproteinase-10 is a critical effector of protein kinase C α -Par6 α -mediated lung cancer[J]. Oncogene, 2008, 27(35): 4841-4853.
- 18 Kren L, Goncharuk VN, Krenová Z, et al. Expression of matrix metalloproteinases 3, 10 and 11 (stromelysins 1, 2 and 3) and matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) by cancer cells in non-small cell lung neoplasms. Clinicopathologic studies[J]. Cesk Patol, 2006, 42(1): 16-19.
- 19 Bodey B, Bodey B, Gröger AM, et al. Invasion and metastasis: the expression and significance of matrix metalloproteinases in carcinomas of the lung[J]. In Vivo, 2001, 15(2): 175-180.
- 20 岳新召, 张庆宪, 许爱国, 等. 非小细胞肺癌中基质金属蛋白酶 10 与 CD105 的表达及其意义[J]. 山东医药, 2009, 49(45): 13-15.
- 21 马中州, 黄壮士, 付东宏. 非小细胞肺癌中 MMP-10 和 TIMP-3 的表达[J]. 中国医药指南, 2009, 7(18): 41-42.
- 22 刘源, 王淑玲, 古兆森. AR, MMP-10 和 Bcl-2 在非小细胞肺癌中的表达[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(9): 972-974.
- 23 代岩. NGAL 和 MMP-10 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[D]. 郑州大学, 2010.
- 24 闫明, 王淑玲, 陈小兵, 等. 肺癌中 C-erbB-2 及基质金属蛋白酶-10 的表达[J]. 广东医学, 2010, 31(22): 2914-2916.
- 25 Zhang X, Zhu S, Luo G, et al. Expression of MMP-10 in lung cancer[J]. Anticancer Res, 2007, 27(4C): 2791-2795.
- 26 Zhang X, Yin P, Di D, et al. IL-6 regulates MMP-10 expression via JAK2/STAT3 signaling pathway in a human lung adenocarcinoma cell line[J]. Anticancer Res, 2009, 29(11): 4497-4501.

[收稿日期 2017-05-23][本文编辑 谭毅 蓝斯琪]