

Participación de las metaloproteasas de matriz en la progresión del cáncer

GEORGINA GONZALEZ-ÁVILA* ☐

ADELITA GONZÁLEZ*

JAVIER DELGADO*

LUIS H. GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ†

* Laboratorio de Oncología Biomédica, Departamento de Investigación en Enfermedades Crónico-Degenerativas. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

† Departamento de Inmunogenética y Alergia, INER.

Trabajo recibido: 20-XI-2009; aceptado: 18-II-2010

Conflictos de intereses: ninguno

328

RESUMEN

Las metaloproteasas de matriz (MMPs) tienen una participación compleja en la progresión del cáncer. No sólo degradan la matriz extracelular, sino que están involucradas en la regulación del

Palabras clave: Angiogénesis, cáncer, metástasis, matrix metaloproteasas de matriz, MMPs, progresión del tumor.

Key words: Angiogenesis, cancer, metastasis, matrix metalloproteinases, MMPs, tumor progression.

microambiente de las células neoplásicas y en eventos tales como proliferación y diferenciación celular, apoptosis, migración celular, angiogénesis y evasión de la respuesta inmune. Además, se ha demostrado que las MMPs tienen un papel dual en el desarrollo de las metástasis, ya que también tienen efectos antitumorales y antimetastásicos. El origen celular de las MMPs determina el efecto que tendrán, ya sea prometastásico o protector, y su expresión por diferentes tipos celulares se encuentra asociada con una etapa específica durante la progresión del cáncer. Conocer más acerca de cómo participan las MMPs en un determinado paso de la formación de una colonia metastásica permitirá desarrollar nuevos marcadores para hacer un diagnóstico temprano, así como implementar terapias antimetastásicas más específicas.

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) have a complex role in cancer progression. These enzymes not just degrade extracellular matrix but are also involved in the regulation of the neoplastic cell microenvironment and in events such as cellular proliferation and differentiation, apoptosis, cellular migration, angiogenesis and immune response evasion. In addition, it has been demonstrated that MMPs have a dual role in metastasis development, since they have antitumoral and antimetastatic effects. The cellular origin of MMPs determines their effects, either pro-metastatic or protector, and their expression by different cell types is associated with a specific stage of cancer progression. Further knowledge on how MMPs participate in a certain step during metastasis onset would allow the development of new early diagnostic markers, as well as the implementation of more specific antimetastasis therapies.

INTRODUCCIÓN

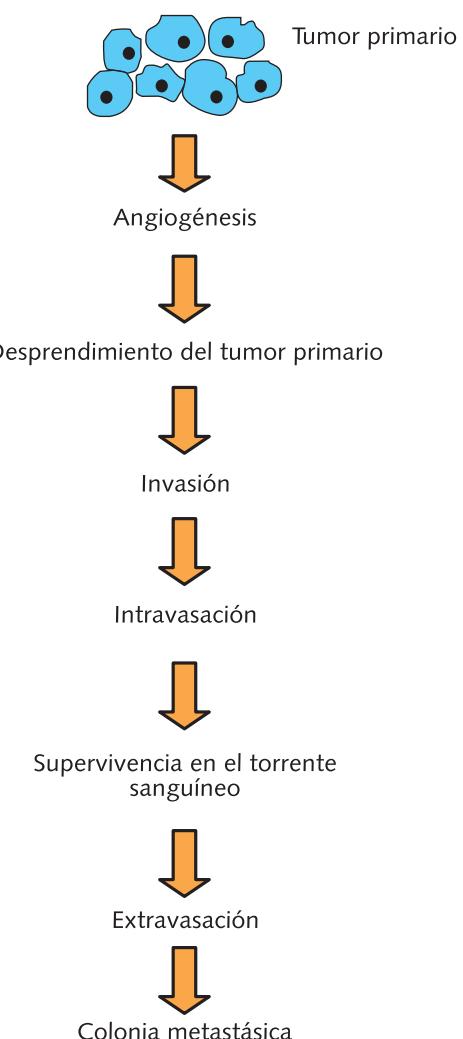
El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte en todo el mundo (1.3 millones de defunciones por año).¹ La mortalidad debida a esta enfermedad se puede atribuir en parte a la falta de un diagnóstico temprano, ya que es frecuente que el paciente recurra a la atención médica cuando ya existe invasión local y/o metástasis, siendo la metástasis la principal causa de muerte del paciente con cáncer. Debido a su importancia clínica, es necesario conocer los mecanismos celulares que ocurren en la formación de una metástasis y cuáles son las moléculas involucradas en este proceso, para así lograr establecer tanto un diagnóstico temprano como terapias blanco más específicas. El objetivo del presente trabajo es hacer una breve revisión de los pasos que constituyen la llamada cascada metastásica y analizar cómo intervienen en ella las metaloproteasas de matriz (MMPs).

EL PROCESO METASTÁSICO

Al inicio del proceso metastásico, las células neoplásicas se disocian del tumor primario e invaden el tejido adyacente, ya sea modificando la matriz extracelular (ME) hasta entrar en la circulación a través de un lecho vascular o linfático, o bien induciendo la neovascularización del tumor creciente (proceso de angiogénesis) (Figura 1).² Una vez en la circulación, estas células tienen que sobrevivir hasta extravasarse en un nuevo órgano.

En este trayecto desde el tumor primario hasta llegar a un nuevo tejido, la célula neoplásica interacciona constantemente con componentes de la ME. En este sentido, se consideraba que la participación de las MMPs en el proceso de metástasis se reducía a la degradación de la ME, permitiendo la movilidad de las células a través de esta matriz modificada y asociándose, por consiguiente, la actividad proteolítica con el potencial invasivo y metastásico de las células.^{3,4} Puesto que las MMPs no sólo metabolizan moléculas de la ME, se ha podido demostrar una mayor participación de estas enzimas en el proceso metastásico;⁵ más aún, estudios recientes confieren a las MMPs una función protectora antimetastásica en determinadas situaciones.⁶

Cascada de la metástasis



329

Figura 1. Cascada de la metástasis. Para que las células de un tumor primario proliferen se requiere de un aporte suficiente de nutrientes que se obtienen a través de la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Dependiendo del tipo de genes que se expresen, las células se desprenden de la masa tumoral y degradan la ME adyacente (invasión). Las células neoplásicas se movilizan hasta llegar a los vasos sanguíneos donde entran en la circulación (intravasación). En el sistema circulatorio tienen que sobrevivir al estrés mecánico y evadir la respuesta inmune. Al arribar a un lecho capilar adecuado, las células tumorales se adhieren a las células endoteliales y salen hacia el nuevo tejido (extravasación), donde se inicia el crecimiento de una nueva colonia metastásica.

METALOPROTEASAS DE MATRIZ: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Las MMPs son una familia de endopeptidasas dependientes de calcio y zinc capaces de degradar diferentes componentes de la ME,^{7,8} de las que hasta el momento se han identificado 23 variantes en humanos. Se clasifican de acuerdo con el sustrato que degradan y con la organización de sus dominios en colagenasas intersticiales, gelatinasas, estromelisinas, matrilisinas y MMPs asociadas a membrana (MT-MMPs) (Tabla I). Existen

siete MMPs que se consideran como un grupo aparte, aun cuando algunas de ellas presentan características similares a las estromelisinas (MMP-12, MMP-20 y MMP-27).⁹

La estructura básica de las MMPs consiste en un propéptido aminoterminal, un dominio catalítico que contiene un átomo de zinc, un péptido de unión y un dominio carboxiterminal parecido a la hemopexina que confiere especificidad a las MMPs por su sustrato (Figura 2).^{9,10}

Las MMPs son sintetizadas como preproenzimas, en las cuales el péptido señal se pierde en

Tabla I. Clasificación de las metaloproteasas de matriz humanas de acuerdo a su sustrato y organización de sus dominios.

Grupo	MMP	Nombre común	Sustratos conocidos
Colagenasas			
	MMP-1	Colagenasa intersticial-1	Colágenas I, II, III, VII, VIII, X, gelatina, agrecano, versicano, proteína de unión de proteoglicanos, caseína, ovostatina, inhibidor de α_1 -antitripsina/inhibidor de α_1 -proteasas, nidogen, serpinas, tenancina-C, α_1 -antiquimotripsina, entactina, L-selectina, IGFBP-3, IGPBP-5, IL-1 β , péptido recombinante de TNF α , SDF-1.
	MMP-8	Colagenasa-2 o de neutrófilo	Colágenas I, II, III, V, VII, VIII, X, gelatina, agrecano, laminina, nidogen, α_2 -antiplasmina, pro-MMP-8.
	MMP-13	Colagenasa-3	Colágenas I, II, III, IV, V, IX, X, XI, gelatina, agrecano, fibronectina, laminina, perlecano, tenancina, activador del plasminógeno-2, pro-MMP-9, pro-MMP-13, SDF-1.
Gelatinasas			
	MMP-2	Gelatinasa-A	Colágenas I, IV, V, VII, X, XI, XIV, gelatina, agrecano, elastina, fibronectina, laminina, nidogen, proteína de unión de proteoglicanos, versicano, forma activa de MMP-9 y MMP-13, FGF RI, IGF-BP3, IGF-BP5, IL-1 β , péptido recombinante de TNF- α , TGF- β .
	MMP-9	Gelaninasa-B	Colágenas IV, V, VII, X, XIV, fibronectina, laminina, nidogen proteína de unión de proteoglicanos, versicano, CXCL5, IL-1 β , IL-4, plasminógeno, pro-TNF α , SDF-1, TGF- β .
Estromelisinas			
	MMP-3	Estromelisina 1	Colágenas II, IV, IX, X, gelatina, agrecano, caseína, decorina, elastina, fibronectina, laminina, nidogen, α_1 -antiquimotripsina, inhibidor de α_1 -proteinasa, antitrombina III, E-caderina, fibrinógeno, IGF-BPE, L-selectina, ovostatina, pro-HB-EGF, pro-IL- β , pro-MMP-1, pro-MMP-8, pro-MMP-9, pro-TNF α , SDF-1.
	MMP-10	Estromelisina 2	Colágenas III, IV, V, gelatina, fibronectina, laminina, nidogen, pro-MMP-8, pro-MMP-10.
Matrilisinas			
	MMP-7	Matrilisina 1	Colágenas I, II, III, V, IV, X, agrecano, caseína, elastina, enactina, laminina, proteína de unión de proteoglicano, β_4 integrina, decorina, E-caderina, Fas-L, plasminógeno, pro-MMP-2, pro-MMP-7, pro-TNF α , transferán, sidecano.

MMP-26	Matrilisina 1 endometasa	Colágena IV, gelatina, caseína, fibrinógeno, fibronectina, inhibidor de la β_1 -proteinasa.
MMP-11	Estromelisina 2	Laminina, α_1 -antitripsina, inhibidor de la α_1 -proteinasa, IGFP-1.
MMPs asociadas a membranas		
A) Transmembranales		
MMP-14	MT1-MMP	Colágenas I, II, III, gelatina, agrecano, proteoglicanos que contienen dermatan sulfato, fibrina, fibronectina, laminina, nidogen, perlecano, tenascina, vitronectina, $\alpha v \beta 3$ integrina, CD44, gC1qR, pro-MMP-2, pro-MMP-13, pro-TNF α , SDF-1, transglutaminasa tisular.
MMP-15	MT2-MMP	Colágena I, II, III, gelatina, agrecano, fibronectina, laminina, nidogen, perlecano, tenascina, vitronectina, pro-MMP-2, pro-MMP-13, transglutaminasa tisular.
MMP-16	MT3-MMP	Colágenas I, III, gelatina, agrecano, caseína, fibronectina, laminina, perlecano, vitronectina, pro-MMP-2, pro-MMP-13.
MMP-24	MT5-MMP	Gelatina, condroitín sulfato, dermatán sulfato, fibronectina, pro-MMP-2, pro-MMP-13.
B) Ancladas a la secuencia de glicosilfosfatidilinositol		
MMP-17	MT4-MMP	Gelatina, fibronectina.
MMP-25	MT6-MMP	Colágena IV, gelatina, fibrina, fibronectina, pro-MMP-2.
Otras MMPs		
MMP-12	Elastasa de macrófago	Elastina, plasminógeno.
MMP-19	RASI-I	Colágenas I, IV, gelatina, agrecano, caseína, fibronectina, laminina, nidogen, tenascina.
MMP-20	Enamelisina	Agrecano, amelogenina, proteína oligomérica de cartílago.
MMP-21	-----	Gelatina, α_1 -antitripsina
MMP-23	CA-MMP	Gelatina
MMP-27	-----	Gelatina, caseína
MMP-28	Epilisina	Caseína

331

Para nombrar a las MMPs se han utilizado 29 números. Es de notar que no todos ellos aparecen en la presente tabla. Los símbolos correspondientes a MMP-4, MMP-5 y MMP-6 son redundantes en humanos, por lo que ya no se usan. MMP-18 se encuentra sólo en *Xenopus laevis* y la correspondiente en humano ahora se identifica como MMP-19. MMP-22 o CMMP fue clonada originalmente en fibroblastos de embriones de pollo.^{9,10,53}

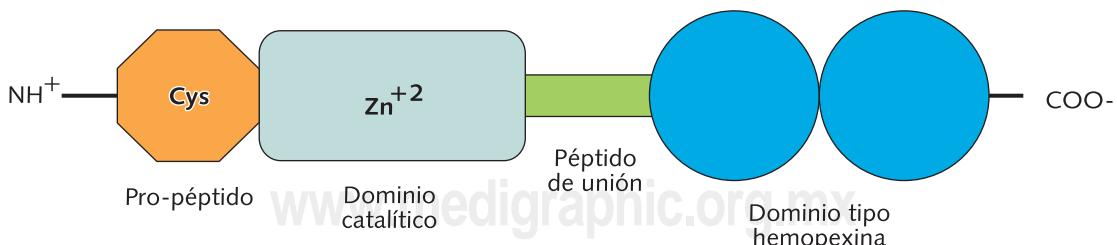


Figura 2. Estructura básica de las MMPs. Las MMPs contienen en su estructura molecular un propéptido aminoterminal, un dominio catalítico, un péptido de unión y un dominio tipo hemopexina en la región carboxilo-terminal. En el propéptido se encuentra un residuo de cisteína que está unido al zinc del sitio catalítico, lo que mantiene a la enzima en estado latente. Un cambio en la conformación de la enzima, o la remoción del propéptido, rompe la unión de la cisteína con el zinc y la enzima se activa. El dominio tipo hemopexina determina la afinidad de las MMPs por su sustrato. La MMP-7 y la MMP-26 carecen del péptido de unión y del dominio tipo hemopexina. La MMP-23 carece del péptido de unión.

el momento de la traducción. El propéptido contiene una cisteína que interactúa con el zinc del sitio catalítico, lo que mantiene a la enzima en estado latente. La remoción del propéptido por acción de enzimas proteolíticas, como la plasmina, desestabiliza la unión zinc-cisteína a través de un cambio en la conformación de la proteína, lo que permite su activación completa.¹¹ La actividad de estas enzimas se encuentra regulada, en parte, por los inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMPs).^{12,13} Los TIMPs son una familia de cuatro proteínas de secreción que se unen al sitio catalítico de las MMPs en una relación estequiométrica de 1:1. Inhiben la actividad de MMPs solubles, asociadas a la membrana celular o que se encuentran unidas a la ME.

Además de su capacidad de inhibir la actividad de las MMPs, los TIMPs participan en la activación de estas enzimas al formar complejos con sus formas latentes. Tal es el caso del TIMP-2, que forma un complejo con pro-MMP-2 y MT1-MMP (MMP-14) para la activación de esta proenzima, y de TIMP-1, que participa en la activación de MMP-9 al formar el complejo de activación pro-MMP-9/MMP-3/TIMP-1 en el espacio extracelular.^{14,15} Los TIMPs tienen otras funciones en la regulación de procesos celulares, tales como la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis, la tumorogénesis y la metástasis. La activación o inhibición de estos eventos está en función del tipo de célula involucrada, la variante de TIMP y la concentración de éste.¹⁶

Invasión: modificación de la ME

El primer evento en la transición entre el estado benigno y una lesión considerada maligna, es la invasión de las células neoplásicas de la ME del intersticio o de la membrana basal (MB) subyacente a una masa tumoral.

Existen muchos estudios en donde se han identificado a las MMPs como las enzimas que modifican la ME. Estas enzimas son secretadas por las células neoplásicas y por las células del estroma en la zona de invasión del tumor.¹⁷ De hecho, existe en esta región una serie de mecanismos celulares que permiten la activación de estas enzimas, tales como la expresión de MT1-MMP que, como ya se señaló, activa a la pro-

MMP-2 al formar un complejo con esta proenzima y TIMP-2.¹⁸ También en esta zona de invasión existe un aumento en la unión de MMPs solubles, como MMP-2, MMP-7 y MMP-9, a las integrinas $\alpha v\beta 3$ o $\alpha 5\beta 1$ y a CD44, lo cual promueve su activación.¹⁹⁻²² Se ha demostrado una alta expresión de MT1-MMP y CD44 en los *lamelopodia* e *invadopodia*, que son estructuras presentes en las células neoplásicas activamente invasivas.²³⁻²⁵ En particular, se ha demostrado que la MT1-MMP está relacionada con el carácter invasivo tanto de las células neoplásicas como del estroma, ya que es capaz de degradar la colágena intersticial pericelular.²⁶

Contrariamente al papel proinvasivo, en el cual se ha involucrado a la MMPs en el proceso metastásico, en años recientes se ha demostrado que estas enzimas pueden tener un papel protector, tal como es el caso de MMP-8 de neutrófilo. En ratones con deficiencia de MMP, se ha visto que aumenta la incidencia de tumores en piel, la cual puede revertirse al hacer trasplantes de médula ósea en estos animales; con ello, se demostró que la MMP-8 derivada de estas células es suficiente para restaurar el efecto protector.²⁷ También se ha observado que células derivadas de cáncer de mama con un gran potencial metastásico tienen una expresión baja de MMP-8, y que células con baja capacidad invasiva tienen una expresión alta de esta enzima. La MMP-26 es otra enzima cuya expresión contribuye a un pronóstico favorable en pacientes con cáncer de mama, ya sea por su papel regulador de la expresión del receptor- β estrogénico o, como en el caso de MMP-8, por su contribución a la respuesta inflamatoria antitumoral. La MMP-11 también parece tener un efecto dual sobre la progresión del cáncer, ya que un aumento de ésta se asocia a un incremento de tumores primarios de mama, pero con una represión en el desarrollo de metástasis.

Angiogénesis

La angiogénesis es un evento importante en la progresión del cáncer, ya que la formación de nuevos vasos sustenta el crecimiento de la masa tumoral y provee una vía hacia nuevos tejidos qué colonizar. Los estudios realizados sobre el

papel que juegan las MMPs han demostrado que estas enzimas no sólo propician un lugar para el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos al degradar los componentes de la ME, sino que mediante la degradación de ciertos sustratos se liberan, activan o generan moléculas que pueden actuar como inductores o inhibidores de la angiogénesis.²⁸ Una de esas moléculas es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), potente promotor de la angiogénesis que participa en el crecimiento, migración y supervivencia de células endoteliales, en el aumento de la permeabilidad vascular y en la movilización de las células precursoras de las células endoteliales, desde la médula ósea hacia la circulación.²⁹ El VEGF comprende una familia de seis péptidos diferentes conocidos como VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE y factor de crecimiento placentario. VEGFA tiene varias isoformas, dos de las cuales (VEGF₁₈₉ y VEGF₂₀₆) se encuentran embebidas en la ME y quedan libres al ser ésta degradada por MMP-2 y MMP-9.^{6,30} La MMP-9 tiene también un papel en el reclutamiento de pericitos y en la morfogénesis de los vasos sanguíneos.³¹ A pesar de estos efectos proangiogénicos, la MMP-9 de las células del estroma tiene una función antianangiogénica, ya que cuando metaboliza a la colágena tipo IV, produce un péptido inhibidor de la angiogénesis llamado tumstatina.³² Otra MMP que comparte esta actividad protectora es la metaloelastasa de macrófago, MMP-12, la cual genera la angiostatina, que es otro inhibidor de la angiogénesis; sin embargo, la MMP-12 proveniente de células neoplásicas favorece la neovascularización.^{33,34} Al parecer, el efecto de las MMPs sobre la angiogénesis está relacionado con su origen celular.

Apoptosis

Una vez que han migrado las células neoplásicas del tumor primario, la deficiencia de factores de crecimiento y citocinas, aunada a la degradación de la ME, puede inducir a las células a caer en apoptosis. Sin embargo existen moléculas que protegen a las células neoplásicas. Entre estos factores antiapoptóticos se incluyen MMP-7, MMP-9, MMP-10 y MMP-15.³⁵ Es interesante señalar el papel que tiene la MMP-3 que, por el contra-

rio, acelera el proceso de apoptosis, lo cual causa un efecto de protección antitumoral.³⁶

Intravasación, circulación, extravasación

No todas las células que se desprenden del tumor primario son metastásicas a pesar de tener la misma movilidad. Las células tumorales metastásicas se encuentran orientadas y polarizadas hacia los vasos sanguíneos, a diferencia de las células no metastásicas que, además de no poseer estas características, sufren apoptosis al intentar entrar a la circulación.³⁷

La intravasación de las células neoplásicas puede realizarse en un vaso sanguíneo neoformado en el tumor primario o en uno preexistente, aunque algunos trabajos señalan la utilización de un vaso neoformado, con base en el hecho de que en éstos no existe un flujo sanguíneo, ni continuidad de la membrana basal, ni de la capa de pericitos y de que existe dilatación del vaso.³⁸

La entrada de las células al torrente sanguíneo parece ser un paso limitante del proceso de metástasis, donde la degradación de la MB por enzimas como MMP-2 y MMP-9 juega un papel importante. Aunque en humanos se cuenta con poca información acerca de la actividad de estas MMPs asociada al mecanismo de intravasación, se ha detectado actividad de estas enzimas en la sangre de pacientes con cáncer.³⁹ La degradación de la MB no es lo único que hacen las MMPs en la intravasación celular; en modelos *in vitro*, los resultados parecen señalar que una disminución en la expresión de MMP-9 favorece la intravasación de las células neoplásicas, probablemente a través de sus efectos en la síntesis de endostatina y tumstatina.⁴⁰ La plasmina urokinasa (uPa, activador de MMPs), su receptor y MMP-1 también están involucrados en el mecanismo de intravasación.⁴¹

En la circulación las células tumorales pueden viajar solas, como agregados de células neoplásicas o asociadas a plaquetas, o a células endoteliales, y se ha sugerido que tienen mejor supervivencia las células que forman cúmulos. Aunque no están muy claros los mecanismos celulares involucrados en la asociación de diferentes células, se sabe que la inducción que ejercen las células neoplásicas sobre las plaquetas para formar ém-

bolos, al parecer depende de la actividad de MMPs, especialmente de la activación de MMP-2 a través de la MT1-MMP.³⁵ Contrariamente, en las células tumorales que son capaces de formar agregados con las células endoteliales, se ha encontrado una baja expresión de MMP-2.

Dentro de la circulación, las células tumorales tienen que sobrevivir a la respuesta inmune. Mediante la utilización de MMP-9 y MMP-11, la célula neoplásica puede tener un efecto inmunosupresor que inhibe la proliferación de células T y la citotoxicidad de las células NK.^{42,43}

Las células neoplásicas, a través de la vía hematogena y de acuerdo con los diferentes patrones de circulación, llegan a redes capilares donde se adhieren a la pared vascular para iniciar el proceso de extravasación.^{2,44} La unión de las células tumorales a las células endoteliales es específica y está mediada por moléculas llamadas selectinas. También las integrinas que unen a las células con la ME participan en el arresto celular. La expresión de estas moléculas y sus receptores al parecer es órgano-específica, de ahí que un tumor primario dé lugar a metástasis sólo en ciertos órganos. Con la adherencia celular se inicia el proceso de extravasación, durante el cual la célula neoplásica tiene que atravesar la capa de células endoteliales y la MB que le da soporte. La migración transendotelial ocurre a través de huecos entre las células endoteliales.⁴⁵ Este aumento en la permeabilidad vascular al parecer está mediado por MMP-9, proveniente de las células del huésped, a través de su acción sobre VEGF.⁴⁶ La degradación de la barrera que representa la MB, constituida en gran parte por colágeno tipo IV, debe estar mediada también por MMP-9. Los estudios relativos a la participación de las MMPs en el proceso de extravasación aún son escasos, pero los datos que se tienen apuntan a que las enzimas que pudieran participar en este proceso no provienen de la célula tumoral, sino de neutrófilos y macrófagos, que son parte de la respuesta inflamatoria que acompaña a la progresión del cáncer.³⁵

ESTABLECIMIENTO DE UNA COLONIA METASTÁSICA

No todas las células que circulan y llegan a un sitio diferente sobreviven para formar un implante

metastásico. En experimentos con células de melanoma (B16F1), el 80% de las células inyectadas en un modelo murino pudieron llegar a la circulación hepática y extravasarse.⁴⁷ De esas células, 1 de cada 40 formó micrometástasis a los tres días, y sólo 1 de cada 100 pudo dar origen a tumores macroscópicos en 13 días. Recientemente se ha postulado que, para que las células neoplásicas puedan colonizar un nuevo tejido, se requiere de la creación de un nicho premetastásico formado por las células tumorales antes de su llegada. Las células neoplásicas liberan factores que estimulan la producción de fibronectina por parte de los fibroblastos del sitio de colonización, la cual servirá como sitio de anclaje para las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea VEGFR1-positivas; éstas, a su vez, servirán de soporte para la nueva colonia metastásica.⁴⁸ Estas células producen MMP-9, la cual participa en la degradación de la MB, permitiendo una extravasación más rápida de estas mismas células. Una vez que el microambiente ha sido dispuesto, las células neoplásicas salen del torrente sanguíneo al nuevo tejido, donde pueden permanecer como células solitarias, proliferar como micrometástasis preangiogénica, o bien producir metástasis macroscópicas vascularizadas. Las células solitarias pueden encontrarse en estado latente (*dormant*), en el cual no hay ni proliferación ni apoptosis. Las micrometástasis preangiogénicas también pueden permanecer en estado de latencia, pero en este caso los procesos de apoptosis y proliferación celular se encuentran activos, en equilibrio, sin que exista un incremento neto de su tamaño.⁴⁹ Células solitarias y micrometástasis no son generalmente detectables por métodos clínicos, y son resistentes a los fármacos quimioterapéuticos que afectan a las células en división. Hasta el momento se desconocen los mecanismos que propician su activación, aunque en estudios con células de carcinoma pulmonar de Lewis, células en estado latente se han activado al iniciarse el proceso de angiogénesis o con la resección quirúrgica del tumor primario.⁵⁰

CONCLUSIONES

Debido a la importancia que tienen las MMPs en el establecimiento de una colonia metastásica, se

ha considerado la utilización de las MMPs para el diagnóstico temprano y el seguimiento de la enfermedad.^{51,52}

Tradicionalmente se había considerado que la célula neoplásica adquiere la capacidad de producir metástasis debido a la activación de determinados genes en estadios tardíos, como parte de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, recientemente se ha propuesto que la capacidad de generar metástasis puede ocurrir al inicio de la tumorogénesis, lo que dependerá de la naturaleza de las mutaciones adquiridas durante la carcinogénesis. La expresión de cierto grupo de genes, entre ellos los que codifican para diferentes MMPs, induce la formación de un tumor primario que puede o no producir metástasis. Así p. ej., existen tumores de los cuales se cree que, debido a su tamaño reducido, podrían ser curables mediante su resección quirúrgica; sin embargo, estos tumores pueden ya haber iniciado el proceso de metástasis en el momento del diagnóstico. Estos conceptos implican modificaciones en las ideas preexistentes acerca de la progresión del cáncer y, en especial, acerca de la formación de una colonia metastásica.

REFERENCIAS

- World Health Organization. *Cancer*. Fact sheet N° 297, February 2009. Accesible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>
- Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. *Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites*. Nat Rev Cancer 2002;2:563-572.
- Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. *Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications*. J Clin Oncol 2000;18:1135-1149.
- Cox G, O'Byrne KJ. *Matrix metalloproteinases and cancer*. Anticancer Res 2001;21:4207-4219.
- McCawley LJ, Matrisian LM. *Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore!* Curr Opin Cell Biol 2001;13:534-540.
- Martin MD, Matrisian LM. *The other side of MMPs: protective roles in tumor progression*. Cancer Metastasis Rev 2007;26:717-724.
- Woessner JF Jr. *MMPs and TIMPs-an historical perspective*. Mol Biotechnol 2002;22:33-49.
- Visse R, Nagase H. *Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry*. Circ Res 2003;92:827-839.
- Murphy G, Nagase H. *Progress in matrix metalloproteinase research*. Mol Aspects Med 2008;29:290-308.
- Somerville RP, Oblander SA, Apte SS. *Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks*. Genome Biol 2003;4:216. <http://genomebiology.com/2003/4/6/216>
- Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. *Regulation of matrix metalloproteinases: an overview*. Mol Cell Biochem 2003;253:269-285.
- Baker AH, Edwards DR, Murphy G. *Metalloproteinases inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities*. J Cell Sci 2002;115(Pt 19):3719-3727.
- Yu WH, Yu S, Meng Q, Brew K, Woessner JF Jr. *TIMP-3 binds to sulphated glycosaminoglycans of the extracellular matrix*. J Biol Chem 2000;275:31226-31232.
- Stetler-Stevenson WG. *Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention*. J Clin Invest 1999;103:1237-1241.
- Woessner JF, Nagase H. *Activation of the zymogen forms of MMPs*. In: Woessner JF, Nagase H, editors. *Matrix metalloproteinase and TIMPs*. New York, NY: Oxford University Press; 2000.p.72-76.
- Stetler-Stevenson WG. *Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities*. Sci Signal 2008;1:re6.
- Noël A, Jost M, Maquoi E. *Matrix metalloproteinases at cancer tumor-host interface*. Semin Cell Dev Biol 2008;19:52-60.
- Sato H, Takino T, Okada Y, et ál. *A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumor cells*. Nature 1994;370:61-65.
- Brooks PC, Strömbäck S, Sanders LC, et ál. *Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3*. Cell 1996;85:683-693.
- Bourguignon LY, Gunja-Smith Z, Iida N, et ál. *CD44v(3,8-10) is involved in cytoskeleton-mediated tumor cell migration and matrix metalloproteinase (MMP-9) association in metastatic breast cancer cells*. J Cell Physiol 1998;176:206-215.
- Wang XQ, Sun P, Paller AS. *Ganglioside GM3 inhibits matrix metalloproteinase-9 activation and disrupts its association with integrin*. J Bio Chem 2003;278:25591-25599.
- Yu WH, Woessner JF Jr, McNeish JD, Stamenkovic I. *CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling*. Genes Dev 2002;16:307-323.
- Nakahara H, Howard L, Thompson EW, et ál. *Transmembrane/cytoplasmic domain-mediated membrane type 1-matrix metalloprotease docking to invadopodia is required for cell invasion*. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94: 7959-7964.
- Chen WT, Wang JY. *Specialized surface protrusions of invasive cells, invadopodia and lamellipodia, have differential MT1-MMP, MMP-2, and TIMP-2 localization*. Ann N Y Acad Sci 1999;878:361-371.
- Mori H, Tomari T, Koshikawa N, et ál. *CD44 directs membrane-type 1 matrix metalloproteinase to lamellipodia by associating with its hemopexin-like domain*. EMBO J 2002;21:3949-3959.
- Hotary KB, Allen ED, Brooks PC, Datta NS, Long MW. *Membrane type I matrix metalloproteinase usurps tu-*

- mor growth control imposed by the three-dimensional extracellular matrix.* Cell 2003;114:33-45.
27. López-Otín C, Matrisian LM. *Emerging roles of proteases in tumour suppression.* Nat Rev Cancer 2007;7:800-808.
 28. Jodele S, Blavier L, Yoon JM, DeClerck YA. *Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression.* Cancer Metastasis Rev 2006;25:35-43.
 29. Hicklin DJ, Ellis LM. *Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis.* J Clin Oncol 2005;23:1011-1027.
 30. Berghers G, Brekken R, McMahon G, et al. *Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis.* Nat Cell Biol 2000;2:737-744.
 31. Chantrain CF, Shimada H, Jodele S, et al. *Stromal matrix metalloproteinase-9 regulates the vascular architecture in neuroblastoma by promoting pericyte recruitment.* Cancer Res 2004;64:1675-1686.
 32. Hamano Y, Zeisberg M, Sugimoto H, et al. *Physiological levels of tumstatin, a fragment of collagen IV alpha3 chain, are generated by MMP-9 proteolysis and suppress angiogenesis via alphaV beta3 integrin.* Cancer Cell 2003;3:589-601.
 33. Dong Z, Kumar R, Yang X, Fidler IJ. *Macrophage-derived metalloelastase is responsible for the generation of angiostatin in Lewis lung carcinoma.* Cell 1997;88:801-810.
 34. Kerkelä E, Ala-aho R, Klemi P, et al. *Metalloelastase (MMP-12) expression by tumour cells in squamous cell carcinoma of the vulva correlates with invasiveness, while that by macrophages predicts better outcome.* J Pathol 2002;198:258-269.
 35. Deryugina EI, Quigley JP. *Matrix metalloproteinases and tumor metastasis.* Cancer Metastasis Rev 2006;25:9-34.
 36. Vincenti MP, Brinckerhoff CE. *Signal transduction and cell-type specific regulation of matrix metalloproteinase gene expression: can MMPs be good for you?* J Cell Physiol 2007;213:355-364.
 37. Wyckoff JB, Jones JG, Condeelis JS, Segall JE. *A critical step in metastasis: in vivo analysis of intravasation at the primary tumor.* Cancer Res 2000;60:2504-2511.
 38. Amoh Y, Li L, Yang M, et al. *Hair follicle-derived blood vessels vascularize tumors in skin and are inhibited by Doxorubicin.* Cancer Res 2005;65:2337-2343.
 39. Hrabec E, Strek M, Nowak D, Hrabec Z. *Elevated level of circulating matrix metalloproteinase-9 in patients with lung cancer.* Respir Med 2001;95:1-4.
 40. Nyberg P, Heikkilä P, Sorsa T, et al. *Endostatin inhibits human tongue carcinoma cell invasion and intravasation and blocks the activation of matrix metalloproteinase 2, -9, and -13.* J Biol Chem 2003;278:22404-22411.
 41. Ossowski L. *Invasion of connective tissue by human carcinoma cell lines: requirement for urokinase, urokinase receptor, and interstitial collagenase.* Cancer Res 1992;52:6754-6760.
 42. Sheu BC, Hsu SM, Ho HN, Lien HC, Huang SC, Lin RH. *A novel role of metalloproteinase in cancer-mediated immunosuppression.* Cancer Res 2001;61:237-242.
 43. Kataoka H, Uchino H, Iwamura T, Seiki M, Nabeshima K, Kono M. *Enhanced tumor growth and invasiveness in vivo by a carboxyl-terminal fragment of alpha1-proteinase inhibitor generated by matrix metalloproteinases: a possible modulatory role in natural killer cytotoxicity.* Am J Pathol 1999;154:457-468.
 44. Steeg PS. *Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges.* Nat Med 2006;12:895-904.
 45. Weis S, Cui J, Barnes L, Cheresh D. *Endothelial barrier disruption by VEGF-mediated Src activity potentiates tumor cell extravasation and metastasis.* J Cell Biol 2004;167:223-229.
 46. Lee S, Jilani SM, Nikolova GV, Carpizo D, Irueala-Arispe ML. *Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinase regulates bioavailability and vascular patterning in tumors.* J Cell Biol 2005;169:681-691.
 47. Koop S, MacDonald IC, Luzzi K, et al. *Fate of melanoma cells entering the microcirculation: over 80% survive and extravasate.* Cancer Res 1995;55:2520-2523.
 48. Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. *Preparing the "soil": the premetastatic niche.* Cancer Res 2006;66:11089-11093.
 49. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, et al. *Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases.* Am J Pathol 1998;153:865-873.
 50. Holmgren L, O'Reilly M, Folkman J. *Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression.* Nat Med 1995;1:149-153.
 51. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. *Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications.* J Clin Oncol 2000;18:1135-1149.
 52. Cox G, O'Byrne KJ. *Matrix metalloproteinases and cancer.* Anticancer Res 2001;21:4207-4219.
 53. Woessner JF Jr. *MMPs and TIMPs—an historical perspective.* Mol Biotechnol 2002;22:33-49.

✉ Correspondencia:

Dra. Georgina González-Ávila,
Laboratorio de Oncología Biomédica,
Departamento de Investigación en
Enfermedades Crónico-Degenerativas.
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia
Sección XVI. México, D.F., 14080
Teléfono: 01-(5255) 5666-45-39,
extensión 5287; fax 01-(5255)
5665-46-23.
Correo electrónico:
gonzalezavila@yahoo.com