

Relația dintre metaloproteinaze și răspunsul imun în cancer

Correlations between matrix metalloproteinases and immunity in cancer

Adina ZAMFIR-CHIRU-ANTON¹, Dan-Cristian GHEORGHE², L. NIȚU³, S.V.G. BERTEȘTEANU³

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „G. Alexandrescu”, București

²Spitalul Clinic de Copii „M.S. Curie”, București

³Spitalul Clinic „Colțea”, București

Notă. Autorii au avut o contribuție egală la realizarea acestui articol.

REZUMAT

Obiective. Se face o trecere în revistă a rolurilor jucate de metaloproteinaze în raport cu sistemul imun.

Material și metodă. Recenzia articolelor publicate pe această temă în perioada 2001-2014. Cercetarea s-a efectuat prin utilizarea bazelor de date PubMed și ScienceDirect.

Rezultate. Nu există o uniformitate în ceea ce privește materialul de studiu și metodele de cercetare. Nici baza clinică nu oferă o patologie uniformă pentru testarea acestor enzime.

Concluzii. Metaloproteinazele matriceale sunt enzime tisulare cu roluri multiple și încă incomplet elucidate. Legăturile dintre aceste enzime și sistemul imunitar pot reprezenta o sursă potențială în viitor pentru un posibil tratament eficient al unor variate tipuri tumorale.

Cuvinte cheie: metaloproteinaze matriceale, tumori

ABSTRACT

Objectives. We review the role of matrix metalloproteinases in correlation with the immune system.

Material and methods. Multiple review of published papers between 2011-2014, in PubMed and ScienceDirect databases.

Results. No consistent reproducibility of different researches exists, regarding the case material and methods used.

Conclusions. Matrix metalloproteinases are tissular enzymes with variate functions, still under research. The last years focus on the links between these compounds and the immune system. The ultimate goal would be an effective clinical treatment for various types of cancer.

Keywords: matrix metalloproteinases, tumors

Numeroase studii clinice au demonstrat implicarea unor enzime proteolitice zinc-dependente, cu rol principal în degradarea matricii extracelulare (denumite proteinaze matriceale) atât în

imunitatea dobândită, cât și în cea înăscută (1).

Imunitatea celulară înăscută este o primă linie în răspunsul de apărare al organismului

Adresă de corespondență:

Dr. Adina Zamfir-Chiru-Anton, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „G. Alexandrescu”, Bdul Iancu de Hunedoara nr. 30-32, sector 1, București

E-mail: zamfiradina@yahoo.com

împotriva injuriilor generate de neoplasm și este reprezentată de: celulele dendritice, natural killer, macrofagele, neutrofilele, bazofilele, eozinofilele și mastocitele.

S-au definit celulele santinelă, care există în toate țesuturile și care, în caz de injurie, eliberează mediatori solubili: citokine, chemokine, enzime proteolitice (MMP), radicali liberi de oxigen, biomediatori (histamine) (1). Acestea sunt: celulele dendritice, macrofagele și mastocitele.

Mecanismele de apărare antineoplazică a celulelor imunitare înăscute sunt diverse, acționând la diferite niveluri:

- distrucția ADN-ului tumoral prin eliberarea radicalilor de oxigen;
- promovarea angiogenezei prin secreția TNF, citokine, chemokine și MMP;
- inhibarea răspunsului imun antitumoral;
- inhibarea activității COX2;
- reglarea paracrină.

Imunitatea dobândită este mai puțin rapidă decât cea înăscută, acționând prin mecanisme mai complicate, reprezentate prin interacțiunea cu un antigen specific (prezentat de celule prezentatoare de antigen – APC), generând clone celulare denumite producătoare de anticorpi. Din această categorie a imunității dobândite fac parte: limfocitele B, limfocitele T helper (CD4 +), limfocitele T citotoxice (CD8 +).

Metaloproteinazele sunt enzime proteolitice zinc-dependente produse de celulele neoplazice, celulele stromale, limfocite, granulocite și monocite, celule vasculare. Au fost asociate cu inflamația acută și cronică (2). Reprezintă elemente importante în modularea răspunsului imun prin inhibarea activității citokinelor (acționând ca un receptor antagonist prin legarea la capătul N-terminal) sau activându-le (prin scindarea lor de la nivelul capătului C-terminal). Concentrațiile lor sunt frecvent corelate cu un prognostic rezervat și clone tumorale extrem de agresive, cu potențial mare de metastazare.

Rolul lor principal este acela de degradare a matricii extracelulare, a endoteliului membranei bazale, permițând extravazarea celulelor sistemului imun de la nivelul procesului inflamator și, implicit, metastazarea (3). Prezența lor necontrolată are ca și consecință o reacție inflamatorie cronică cu efect distructiv asupra țesutului și inițierea carcinogenezei. Studii utilizând fluorescența compară țesuturile normale cu cele neoplazice și au evidențiat clar stimularea activității MMP în țesutul canceros (4).

Prognosticul rezervat în cancer este adesea corelat cu infiltratul de neutrofile (1). PMN sunt atrase de prezența unor peptide generate prin

proteoliză (prin acțiunea MMP12) elastinei din componența matricii extracelulare (5). Celulele neoplazice pot exprima diferite tipuri de metaloproteinaze (MMP), ca și inhibitori naturali ai metaloproteinazelor (TIMP), în funcție de țesutul de origine.

Țesutul tumoral este alcătuit din celule transformate, vase de neoformație și alte tipuri de celule ca fibroblaști și celulele mioeloidice.

Procesul neoplazic are o dinamică asemănătoare unei reacții inflamatorii implicând angiogeneza, remodelarea matricii extracelulare și metastazarea.

Terapia antineoplazică a fost abordată și din punct de vedere al cascadei imunologice prin dezvoltarea unei imunități active anti-MMP2. Astfel, în studii clinice pe pui, s-a conceput o plasmidă AND codată (denumită c-MMP2) având ca scop producerea de anticorpi anti MMP (6). Rezultatele au fost încurajatoare, obținându-se inhibarea ambelor variante ale MMP2 (atât cea activă, cât și forma sa inactivă) la șoarecii imunizați. Acțiunea antineoplazică, dar și obținerea sintezei de anticorpi anti MMP2, au fost posibile doar în condițiile suprimării activității limfocitelor T CD4+ prin administrarea unor anticorpi monoclonali specifici și nu au oferit o protecție a gazdei în cazul variabilității tumorale. Nu același lucru este veridic în cazul imunității mediate prin intermediul celulelor T CD8+ sau natural killer.

Abordarea altor factori imunosupresivi, care modifică răspunsul imun al gazdei în condițiile neoplaziei, a evidențiat scăderea expresiei IL2 în infiltratul inflamator cu limfocite CD8+. Celulele neoplazice în cancerul cervical produc inactivarea pe suprafața celulelor T a receptorului pentru IL2 prin eliberarea de metaloproteinaze.

Exprimarea scăzută a receptorului IL2R alfa pe suprafața celulelor T activate, corelată cu o reactivitate slabă a acestora și ducând la imunosupresie, poate fi privită (7):

– ca o manifestare directă a celulelor neoplazice (prin eliberarea unor mediatori exogeni care inhibă sinteza lor, prin defecte de biosinteză sau prin clivarea rapidă în cadrul nucleului tumoral);

– ca un efect al acțiunii proteolitice a metaloproteinazelor. Astfel, s-a demonstrat că MMP9 duce la clivarea receptorului IL2. Metaloproteinaze ca MMP1, MMP2, MMP9 sunt exprimate intens la nivel tumoral, generând degradarea proteolitică a citokinelor TNF alfa, IL2, IL6 și a receptorilor lor. Pornind de la acest fapt s-au obținut inhibitori specifici ai MMP (allopurinaze) ce acționează competitiv la nivelul receptorilor

IL2alfa de pe suprafața celulelor T, ameliorând astfel funcția de proliferare a acestora.

Un alt element cheie în inflamație este TNF alfa. Acesta este exprimat pe suprafața celulelor T și macrofagelor în forma inactivă pro-TNF alfa. Activarea sa se realizează prin acțiunea proteolitică a mai multor elemente, printre care și diferite tipuri de MMP (8). TNF alfa este eliberat și de diferite tipuri de celule neoplazice în cantități mari, contribuind la proliferarea tumorală.

Roluri importante ale MMP în procesele de angiogeneză și metastazare din cadrul neoplaziilor au fost dovedite prin eliberarea ligandului solubil EGFR și creșterea concentrației de VEGF (9).

VEGF recrutează HPC (progenitorii hematopoietici) din măduva osoasă, dar și celulele inflamatorii, inițiind nișa premetastatică (10).

TGF beta are în mod normal un efect inhibitor tumoral prin mecanism de feedback pozitiv, dar și prin stimularea diferențierii. În condiții tumorale, TGF beta poate stimula însă proliferarea tumorală, asociată cu invazivitate și potențial de metastazare (11). Sursa pentru TGF beta o constituie matrixul extracelular, sub acțiunea metalloproteinazelor (12).

Astfel, metalloproteinazele sunt considerate a avea un rol „trigger” în mobilitatea celulelor

imune sau neoplazice. Luând în considerare aceste aspecte, s-au imaginat structuri monoclonale de anticorpi care vizează partea proteolitică a MMP, dar și domeniile necatalitice.

Au fost constatate concentrații mult scăzute ale inhibitorilor tisulari ai MMP și expresia lor diminuată a fost corelată cu un prognostic prost.

În aceste condiții, a fost investigată oportunitatea introducerii în terapia antineoplazică a inhibitorilor tisulari ai metalloproteinazelor. Studii au evidențiat că inhibitorii de sinteză ai MMP pot inhiba angiogeneza și proliferarea tumorală. Totuși, inhibitorii cu un spectru larg, cunoscuți sub denumirea de Marimastat, și analogul său, Batimastat, nu au avut succesul scontat în utilizarea lor în cadrul unor studii clinice (13).

În concluzie, problema terapiei antineoplazice rămâne deschisă cercetării, iar un element important îl constituie „desființarea” toleranței sistemului imun față de celulele proprii implicate în proliferarea tumorală.

Această lucrare a beneficiat de suport financiar prin proiectul „CERO – PROFIL DE CARIERĂ: CERCETĂTOR ROMÂN”, contract nr. POSDRU/ 159/ 1.5/S/135760, proiect cofinanțat din Fondul Social European, prin Programul Operațional Sectorial „Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013”.

BIBLIOGRAFIE

1. **de Visser K.E., Coussens L.M.** The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development. *Contrib Microbiol*, 2006. 13: p. 118-37.
2. **Parks W.C., Wilson C.L., Lopez-Boado Y.S.** Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2004. 4(8): p. 617-29.
3. **Erler J.T., et al.** Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell*, 2009. 15(1): p. 35-44.
4. **Littlepage L.E., et al.** Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression. *Cancer Res*, 2010. 70(6): p. 2224-34.
5. **Houghton A.M., et al.** Elastin fragments drive disease progression in a murine model of emphysema. *J Clin Invest*, 2006. 116(3): p. 753-9.
6. **Su J.M., et al.** Active immunogene therapy of cancer with vaccine on the basis of chicken homologous matrix metalloproteinase-2. *Cancer Res*, 2003. 63(3): p. 600-7.
7. **Sheu B.C., et al.** A novel role of metalloproteinase in cancer-mediated immunosuppression. *Cancer Res*, 2001. 61(1): p. 237-42.
8. **Manicone A.M., McGuire J.K.** Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin Cell Dev Biol*, 2008. 19(1): p. 34-41.
9. **Bergers, G., et al.** Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol*, 2000. 2(10): p. 737-44.
10. **Heissig B., et al.** Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell*, 2002. 109(5): p. 625-37.
11. **Massague J.** TGFbeta in Cancer. *Cell*, 2008. 134(2): p. 215-30.
12. **Tatti O., et al.** MT1-MMP releases latent TGF-beta1 from endothelial cell extracellular matrix via proteolytic processing of LTBP-1. *Exp Cell Res*, 2008. 314(13): p. 2501-14.
13. **Dove A.** MMP inhibitors: glimmers of hope amidst clinical failures. *Nat Med*, 2002. 8(2): p. 95.