

综述



陈婷, 博士, 副教授, 东华大学生物与医学工程学院副院长, 东华大学与生工生物联合创新中心主任。2002年在中国科学院上海生物化学与细胞学研究所(现为中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)进行博士后研究工作。2007年进入东华大学。2016年赴美国康奈尔大学进行访问学者工作。一直致力于活性多肽、蛋白酶的人工设计以及蛋白酶抑制剂的发现。研究方向为: 胰岛素等活性多肽的发现、胰岛素降解酶与活性分子作用机制研究、基质金属蛋白酶与肿瘤抑制剂的研发、具有与特异性序列识别作用的分子工具蛋白酶的研发、溶藻菌的活性物质研究以及老年痴呆鉴定试剂盒的研发等。

基质金属蛋白酶在癌症中的作用

张永红, 赵 奇, 陆昌瑞, 陈 婷*

(东华大学生物与医学工程学院, 上海 201619)

摘要: 癌症也称恶性肿瘤, 源于细胞的异常增殖, 具有侵袭与转移的特点, 对人类的生命安全造成了严重威胁。对肿瘤的早期切除和术后化疗与放疗等手段尽管有一定治疗效果, 但同时存在一定毒性和不良反应。因此, 探索新的肿瘤治疗方案尤为迫切。本文综述了基质金属蛋白酶家族在癌症中的作用, 及其作为抗肿瘤药物靶点的广阔应用前景。研究表明, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)家族在各种肿瘤微环境中表达量升高, 且因其对细胞外基质的切割作用, 成为促进肿瘤细胞的侵袭和转移的重要因素。目前, MMPs已成为抗肿瘤药物的热门靶点和肿瘤的生物标志物之一, 具有广泛的研究价值。

关键词: 癌症; 基质金属蛋白酶家族; 抗肿瘤药物; 抑制剂

Role of matrix metalloproteinases in cancer

ZHANG Yonghong, ZHAO Qi, LU Changrui, CEHN Ting*

(College of Biological Science and Medical Engineering, Donghua University, Shanghai 201619, China)

Abstract: Cancer, also known as malignant tumor, originates from abnormal cell proliferation, characterized by invasiveness and metastasis, posing a severe threat to human life safety. The early surgical removal of tumors and postoperative treatments such as chemotherapy and radiotherapy have certain therapeutic effects on cancer, but they also come with certain toxicity and side effects. Therefore, the exploration of new cancer treatment approaches is becoming increasingly urgent. This work reviews the role of the matrix metalloproteinases (MMPs) family in cancer, as well as the broad prospects of its use as a target for anti-

收稿日期: 2024-05-10

基金项目: 国家科技重大专项(民口)项目(2014ZX09J14103-09C-003); 上海市科学技术委员会自然科学基金项目(19ZR1471100); 上海市科学技术委员会国际合作计划项目(19410711000)

第一作者: E-mail: 2220830@mail.dhu.edu.cn

*通信作者: E-mail: chenting@dhu.edu.cn

tumor drugs. Research has shown that the MMPs family has elevated expression levels in various tumor microenvironments, and its ability to cleave the extracellular matrix is an important factor promoting the invasion and metastasis of cancer cells. MMPs have become a popular drug target for anti-cancer therapy and a biomarker for cancer, with a wide range of research value.

Key Words: cancer; matrix metalloproteinase family; anti-tumor drugs; inhibitors

癌症发生发展的过程复杂、诱发因素多样是目前全球公共卫生面临的严重问题之一。肿瘤细胞与成纤维细胞、内皮细胞等癌周细胞以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的相互作用均显著影响肿瘤细胞的生长、扩散和迁移^[1]。其中,细胞外基质作为肿瘤微环境的核心组成部分,对于肿瘤细胞的增殖和转移起着至关重要的控制作用。ECM主要成分为胶原蛋白、弹性蛋白、层黏连蛋白、纤维连接蛋白、蛋白聚糖、糖蛋白和多糖,成分间的相互交联对于组织发育、信号网络维持、细胞迁移和黏附起着关键作用^[2,3]。在恶性细胞入侵周围组织,进入血管系统,并在远处渗出过程中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)通过降解细胞外基质,促进了肿瘤细胞的扩散和转移。

1 基质金属蛋白酶的结构与功能

MMPs是一种锌和钙依赖的内肽酶,可以靶向和切割细胞外基质蛋白质。目前,在脊椎动物中共发现28种MMPs,其中在已知23种人类MMPs家族成员。根据底物的特异性,它们被分为六个亚类:胶原酶(collagenases)、明胶酶(gelatinases)、基质溶解素(stromelysins)、基质溶素(matrilysins)、膜型MMPs(membrane-type MMPs)以及其他类型的MMPs(other MMPs)。MMPs由多个结构域组成,除某些家族成员具有独特的结构特征外,MMPs的共有结构包括N端信号肽结构域、前肽结构域以及催化结构域(图1)。

MMPs的催化结构域通过一个灵活的铰链区与血卟啉样C端结构域相连,形成蛋白质互作的较大表面。这一互作表面在MMPs的定位、MMPs与底物相互作用、底物特异性等功能中十分重要。其中,催化结构域中的三个组氨酸残基与催化锌离子结合,具有高度保守性^[4]。有些MMPs在前肽结

构域中含有一个半胱氨酸残基与催化结构域中的活性锌离子相互作用,阻止其与底物进行结合,从而使MMPs处于非活性状态。要使底物进入催化位点,必须破坏这种相互作用,如在质膜上激活分泌型MMPs时,前肽结构域或被蛋白酶水解去除,或者通过半胱氨酸翻译后修饰解除半胱氨酸与催化锌离子的互作,从而激活MMPs^[5]。此外,MMPs的活性还受到多种调控机制的控制,包括自身抑制蛋白质的结合、细胞信号通路的激活、基因多态性以及细胞外基质的生理状态等,这些机制确保了MMPs在体内发挥正常功能^[6,7]。

2 MMPs在癌症发生发展中的作用

MMPs在癌症的发生发展过程中的重要作用体现在其直接参与多个重要过程,包括细胞外基质的重塑,细胞的迁移、增殖和侵袭,免疫应答调节以及血管生成的控制。肿瘤的生长和转移依赖于细胞与细胞、细胞与ECM的相互作用以及ECM的修饰^[8,9]。其中,MMPs通过其蛋白水解酶活性降解ECM成分,释放隐性表位或产生新表位,改变细胞与基质之间的相互作用,参与基底膜与癌细胞之间的信号传递,最终帮助原发性肿瘤细胞增殖和转移。目前,某些MMPs已被确定为乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌等多种癌症的生物标志物^[10]。

2.1 胶原酶

胶原酶包含MMP-1、MMP-8、MMP-13、MMP-18四个家族成员,他们在促进癌细胞侵袭与转移方面发挥重要作用。目前,研究较为广泛的是MMP-1,其转录活性增强,可以促进肿瘤细胞组织屏障的降解,破坏ECM,为肿瘤侵袭和转移提供条件(表1)。有研究表明,来自具有高转移潜能三阴性乳腺癌细胞的MMP-1可以促进低转移潜能转化细胞的远处转移,是一个潜在的分子标志物^[11]。同时,MMP-1也是众多调控因子下游重要

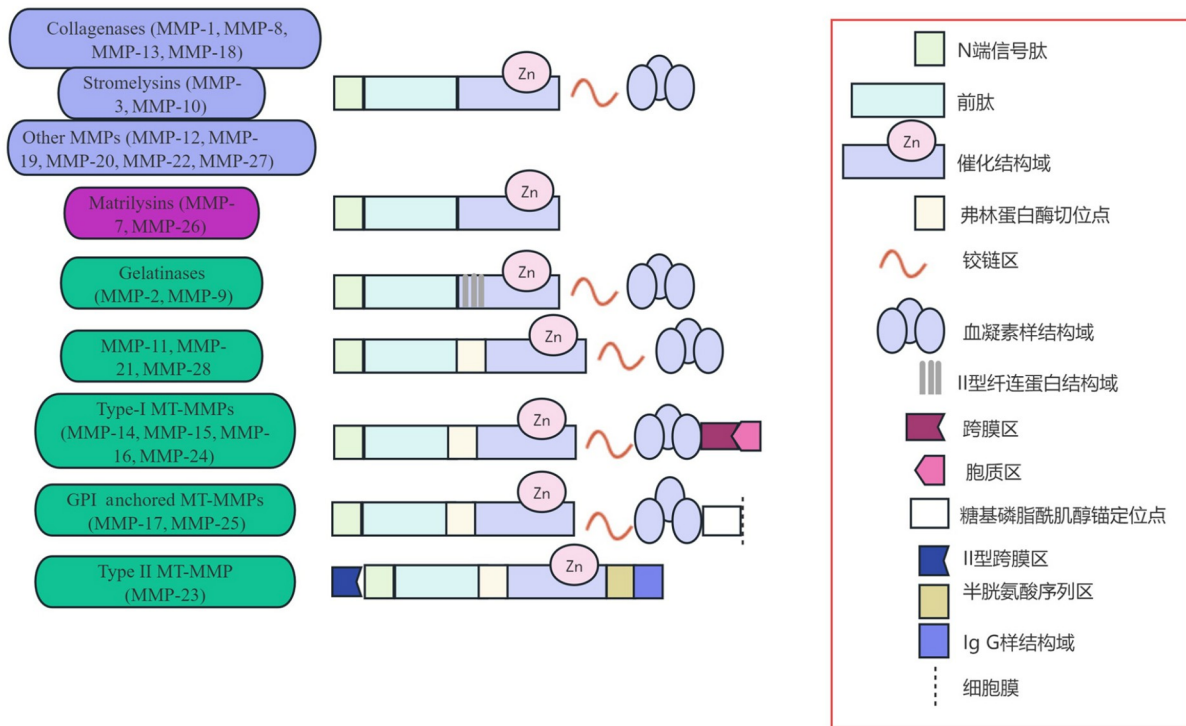


图1 基质金属蛋白酶分类及基本结构图

表1 胶原酶类MMPs的生理功能及其在相关癌症中的作用

名称	作用	酶切位点	相关癌症	作用机制
MMP-1	裂解 I 型胶原、II 型胶原和 III 型胶原并切割 VII 型胶原和 X 型胶原 ^[15,16]	-Gly-Ile- ^[17]	乳腺癌 ^[11] 、肺癌 ^[18] 、胃癌 ^[19] 、结肠癌 ^[20] 、胰腺癌 ^[21] 、口腔癌 ^[22] 等	促进侵袭、转移、炎症以及血管生成 ^[10]
MMP-8	能降解纤维状的 I 型胶原、II 型胶原和 III 型胶原 ^[23]	在三重螺旋结构域内裂解间质胶原 ^[23]	卵巢癌、肺癌、胃癌、肝癌和结直肠癌、黑色素瘤和头颈部癌症等 ^[24]	具有促炎和抗炎功能以及促和抗肿瘤功能 ^[10]
MMP-13	纤维胶原、纤连蛋白、三螺旋胶原 ^[25]	-	乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、食管癌和胃癌等 ^[10]	肿瘤血管生成、侵袭和转移中发挥重要作用 ^[10]
MMP-18	天然 I 型胶原和明胶 ^[26]	-	-	-

“-”表示相关研究较少，尚不明确。后文表格中该符号表示相同意义

的靶标，其表达受到细胞外调节蛋白激酶(ERK)和 p38 促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的调控。多种因子如表皮生长因子^[12]、CAMSAP2 等均可通过受体介导的 p38 MAPK 信号通路增强 MMP-1 的表达^[13]，进而引发多种肿瘤(胃癌、大肠癌)的发生和转移。此外，STAT3/RelB 的敲低会导致 MMP-1 表达量减少^[14]。目前，MMP-1 已成为癌症治疗中非常有潜力的靶点之一，是近年来癌症药物发现的新热点。

2.2 明胶酶

MMP-2 和 MMP-9 同属于明胶酶类，二者皆具

有纤连蛋白 II 型重复序列这一独特结构。两者长期以来一直与实体瘤的侵袭、转移和血管生成有关(表 2)^[27,28]。有研究表明，miR-145 通过调节 MMP-2/MMP-9 的表达，显著抑制卵巢细胞的增殖和侵袭^[29]。同样，研究发现，激活的 FAK 信号介导的 MMP-2 和 CD9-整联蛋白复合物分泌增加，这一现象是转移性结直肠癌高侵袭性的主要原因之一^[30]。比较下咽癌组织与癌周组织可以发现，癌组织中 MMP-2、MMP-9 表达明显增加，并随临床分期的增加而逐步增强，与下咽癌的发生发展、侵袭和转移密切相关，影响肿瘤的进展和转移^[31]。

表 2 明胶酶类MMPs的生理功能及其在相关癌症中的作用

名称	作用底物	酶切位点	相关癌症	作用机制
MMP-2	裂解 I 型明胶和IV型胶原、V 型胶原、VII型胶原、X型胶原 ^[39]	Pro-Gln-Gly- -Ile-Ala-Gly-Gln ^[39]	卵巢癌、宫颈癌、肝细胞癌、头颈部和甲状腺癌、鳞状细胞癌和胃癌 ^[40]	与肿瘤分期、淋巴浸润、淋巴结转移和复发有关 ^[40]
MMP-9	I 型和 V 型明胶以及 IV 型胶原和 V 型胶原蛋白 ^[41]	-Gly- -Leu- ^[41]	乳腺癌、肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、黑色素瘤和头颈部癌症等 ^[33]	促进侵袭、转移、炎症以及血管生成 ^[33]

除可通过ECM的分解促进转移和血管生成外，MMP-9与癌组织的免疫浸润也有关。免疫细胞的浸润可以影响癌症的转移和预后，因此，MMP-9可作为预测癌症预后和转移的生物标志物^[32]。评估MMP-9表达与肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性之间关系的研究发现，MMP-9也是泛癌预后的生物标志物^[33]，如宫颈癌^[34]、卵巢癌^[35,36]、胰腺癌^[37]和乳腺癌^[38]。

2.3 基质溶解素

基质溶解素(stromelysins)包含MMP-3与MMP-10。MMP-3除降解 II 型胶原蛋白等ECM成分外，还可以激活其他组织重塑所必需的基质金属蛋白酶，包括MMP-1、MMP-7和MMP-9(表3)。同时，MMP-3具有促进骨转移性前列腺癌的内在(肿瘤细胞增殖)和外在(血管生成)机制^[42]。此外，在乳腺癌诊断中，MMP-3可与MMP-1也常一同作为诊断的生物标志物^[43]。也有文献报道同一类别中，MMP-3和MMP-10在癌变过程不同阶段的细胞外基质重建过程中具有不同作用^[44]，因此，血浆中MMP-10和MMP-3与癌抗原联合检测可提高对乳腺癌的诊断^[45]。

2.4 基质溶素

目前研究认为，MMP-7可通过抑制癌细胞凋亡、减少细胞黏附诱导血管生成等多种机制调节癌症的发生发展，介导多种类型癌细胞的增殖、分化、转移和侵袭(表4)。在消化系统肿瘤^[48]、泌尿系统肿瘤^[49]和生殖系统肿瘤^[50]等系统肿瘤中均检测到MMP-7特异性表达。MMP-7在晚期胰腺癌和结肠癌中参与肿瘤细胞的侵袭过程^[51]。此外，MMP-7水平升高也是大肠癌、胃癌、前列腺癌和其他癌症存活率低的预后因素^[48]。

2.5 Furin-containing MMPs

这类MMPs在前肽的C末端具有类似弗林蛋白酶的前蛋白转化酶识别序列。膜型基质金属蛋白酶(MT-MMPs)包括Type-I MT-MMPs、Type- II MT-MMPs以及两种糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚定的基质金属蛋白酶(GPI Anchored MT-MMPs)^[55]。它们在细胞内被激活，活性酶在细胞表面表达。MT-MMPs具有膜锚定结构域并在细胞表面显示蛋白酶活性，因此它们是最优的细胞周期蛋白水解机器^[56]。

表 3 基质溶解素类MMPs的生理功能及其在相关癌症中的作用

名称	作用底物	酶切位点	相关癌症	作用机制
MMP-3	激活不同的分子，包括生长因子、纤溶酶原或其他基质金属蛋白酶，如MMP-9 ^[46]	P1'、P2'和P3'为疏水残基时优先裂解 ^[46]	结肠癌、宫颈癌、胶质母细胞瘤和肺癌等 ^[43]	在癌症中发挥促进或保护作用，这取决于肿瘤环境 ^[44]
MMP-10	可降解纤维黏连蛋白、型胶原型明胶、III 型明胶、IV 型明胶和 V 型明胶；对 III 型胶原、IV 型胶原和 V 型胶原作用较弱 ^[47]	-	头颈部癌症，食管和口腔鳞状细胞癌(SCC)以及皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌等 ^[45]	参与与肿瘤细胞团的生长和扩增相关的ECM的重塑 ^[44]

表 4 基质溶素类MMPs的生理功能及其在相关癌症中的作用

名称	作用底物	酶切位点	相关癌症	作用机制
MMP-7	降解各种ECM底物并切割非ECM蛋白等 ^[52]	-	食管、胃、胰腺、大肠癌和肝脏的侵袭性肿瘤 ^[48]	癌细胞的增殖、分化、转移和侵袭 ^[51]
MMP-26	IV 型胶原、纤连蛋白、纤维蛋白原、β-酪蛋白、I 型明胶和α-1蛋白酶抑制剂，还能激活原蛋白酶B ^[53]	-	子宫内膜癌、乳腺癌和前列腺癌 ^[53]	缺氧肿瘤坏死组织的破坏，新生血管形成和血管生成的抗肿瘤作用取决于癌症进展的阶段 ^[54]

2.5.1 MMP-11

MMP-11在几乎所有人类癌症中的广泛分布,成为目前研究最多的基质金属蛋白酶之一。MMP-11在肿瘤细胞、基质细胞及相邻微环境中均有表达,且对肿瘤有双重作用。一方面,MMP-11在肿瘤细胞早期的迁移和侵袭中,通过抑制细胞凋亡和促进癌细胞侵袭和迁移来促进肿瘤的发展。另一方面,在动物模型中,MMP-11对晚期肿瘤的生长和转移具有保护作用^[57]。MMP-11的过表达可能与ERK/MAPK和Akt的激活有关^[58]。

2.5.2 MMP-28

MMP-28不同于许多传统的MMPs,其主要在正常组织细胞如角质形成细胞、发育中的睾丸生殖细胞、肺、皮肤的基底层细胞中表达^[59]。在膀胱癌组织中,MMP-28的异常与尿路上皮癌的发生发展有关。已有研究表明,MMP-28通过诱导上皮细胞获得间充质表型来促进癌症的发展,这种间充质表型是TGF- β 依赖性侵袭性的拥有属性^[28]。目前,MMP-28表达的上调可作为诊断膀胱癌和预测肿瘤进展的有效指标之一。

2.5.3 Type-I MT-MMPs

大多数MMPs以酶原形式分泌,需要经蛋白酶切割而被激活。MMP-14是膜型基质金属蛋白酶(MT-MMP)亚家族的成员,具有跨膜结构域,激活

后并不分泌至细胞外基质^[60]。在不同癌症类型中MMP-14的表达量不同,与肝癌^[61]、乳腺癌^[62]相比,MMP-14在间充质肿瘤、黑色素瘤和脑肿瘤中表达量较高^[63]。此外,MMP-14是卵巢癌病理过程中的一个重要分子,在细胞增殖、侵袭、血管生成和转移中起作用^[64]。虽然,MMP-14参与的肿瘤细胞侵袭和转移更广泛,但缺少MMP-14也可能发生肿瘤细胞的侵袭,说明MMP-14的预后价值有限。但是鉴于MMP-14在晚期疾病中的广泛存在,某些新的靶向MMP-14药物依然在治疗中使用^[64]。

2.5.4 GPI anchored MT-MMPs

MMP-17(MT4-MMP)属于膜型基质金属蛋白酶(MT-MMPs),通过糖基磷脂酰肌醇基序锚定在细胞表面^[65]。MMP-17在乳腺癌^[66]和子宫内膜癌^[67]等妇科肿瘤中活性增加,并促进侵袭和转移表型,参与肿瘤细胞增殖^[68-70]。在缺氧介导的癌症转移中也具有促转移作用^[70]。

2.5.5 Type-II MT-MMPs

与其他基质金属蛋白酶不同,MMP-23是一种膜锚定的基质金属蛋白酶,缺乏N端前结构域(MMP-23-PD)中的酶抑制序列。同时,C端血卟啉样结构域被免疫球蛋白样细胞黏附分子结构域取代。Duane等^[5]指出,MMP-23可能在肿瘤诱导的免疫逃逸中发挥作用,黑色素瘤中MMP-23的表达代表

表 5 Furin-containing类MMPs的生理功能及其在相关癌症中的作用

名称	作用底物	酶切位点	相关癌症	作用机制
MMP-11	降解细胞外间质成分 ^[71]	—	乳腺癌、前列腺癌,胃癌、肺癌、口腔癌和头颈部癌等 ^[71]	血管生成、细胞迁移、细胞增殖、细胞凋亡和结缔组织降解 ^[57]
MMP-21	α -1-抗胰蛋白酶 ^[72]	—	胃癌、食管癌和结直肠鳞状细胞癌等 ^[73]	与胎儿发育、肿瘤进展、炎症和基质重塑有关 ^[73]
MMP-28	能降解酪蛋白	—	结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌和肺癌等 ^[28]	与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、血管浸润和远处转移 ^[28]
MMP-14	pro-MMP-2和 I 型胶原蛋白、II 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白	-Asn/Asp- -Leu-Gly- -Ile-Asn- -Phe-Gln- -Thr-	间充质肿瘤、黑色素瘤、脑肿瘤、肝肿瘤和乳腺癌等 ^[74]	促进癌细胞侵袭和转移 ^[64]
MMP-15	负责细胞外间质重塑 ^[75]	—	乳腺癌、宫颈癌和卵巢癌等 ^[76]	在癌细胞中是一种抗凋亡因子 ^[76]
MMP-16	III 型胶原和纤维连接蛋白	—	非小细胞肺癌、卵巢癌等 ^[77]	促进癌细胞的迁移和侵袭 ^[77]
MMP-24	ECM蛋白等	—	星形细胞瘤和胶质母细胞瘤等 ^[78]	一种转录共激活因子 ^[79]
MMP-17	明胶、纤维蛋白和纤维蛋白等 ^[56]	-Ala- -Gln-	乳腺癌、结肠和头颈部鳞状细胞癌等 ^[56]	促进侵袭和转移 ^[56]
MMP-25	明胶、IV 型胶原、纤连蛋白和纤维蛋白 ^[56]	—	间变性星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、结肠癌、前列腺癌等 ^[56]	促进局部肿瘤侵袭 ^[56]
MMP-23	割Kv1通道活性的上游调节因子等 ^[80]	—	乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤等 ^[80]	—

了一种新的生物标志物和可能的免疫治疗靶点。

2.5.6 其他MMPs

未分类的MMPs(如MMP-19、MMP-20、MMP-21、MMP-23、MMP-27、MMP-28)在多种肿瘤中发挥重要作用,可促进肿瘤的侵袭与转移等(表6)。目前,与其他MMPs相比,对这类MMPs的研究相对较少。

3 靶向MMPs的癌症治疗研究进展

在癌症的侵袭和转移中,MMPs的过度活化会导致癌细胞的侵袭和迁移。同时,MMPs对内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的特异性受体的降解促进血管生成,为肿瘤提供营养支持和生长环境,增加肿瘤的供血和生存机会。MMPs对ECM的降解产物也改变ECM的结构和组成,重塑肿瘤微环境,为肿瘤的生长和发展创造有利的条件。因此,靶向MMPs的药物发现是癌症治疗药物的一个重要研究热点。

在癌症治疗中,抑制MMPs的活性被视为一种重要的策略。抑制MMPs可以有效干扰肿瘤的生长、侵袭和转移过程。目前已知的MMPs活性抑制机制包括:直接抑制酶、阻断MMPs前酶激活、在基因水平上抑制MMPs的合成。这些多层次、多靶点的抑制策略为癌症治疗提供了新的有效手段。

MMPs抑制剂可分为非选择性抑制剂和选择性抑制剂。前者通过竞争性结合MMPs活性位点同时抑制多种MMPs活性,后者选择性地抑制某一种或几种特定类型的MMPs。此外,根据来源不同,MMPs的活性抑制剂分为三大类:组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)、天然MMPs抑制剂和人工合成MMPs抑制剂。

3.1 TIMPs

内源性TIMPs家族包含四个成员,即TIMP1、TIMP2、TIMP3、TIMP4。TIMPs蛋白具有相似的结构,由氨基末端结构域和羧基末端结构域组成,MMPs不与TIMPs形成共价键,也不切割TIMPs,而是与TIMPs形成紧密的1:1复合物,抑制常数在亚纳摩尔范围内。其中,最紧密的相互作用涉及TIMP-2/MMP-2和TIMP-1/MMP-9。MMPs与TIMP的结合位置可能是MMPs的PEX结构域^[86]。这四种人源TIMPs是23种人源MMPs的广谱抑制剂,仅在抑制特异性上略有差异。其中,TIMP-1的抑制范围比其他三种TIMPs更受限制,对膜型MMPs、MMP-14、MMP-16和MMP-24以及MMP-19具有相对较低的亲和力^[86]。然而,由于TIMPs等内源性抑制剂拥有多样的生物学功能,加之蛋白质递送技术尚未成熟,这些内源性抑制剂在临床实践中的应用一直受到限制^[51]。

3.2 天然MMPs

天然产物因其卓越的生物和药理活性,为发现与筛选具有高选择性和特异性的MMPs抑制剂提供了巨大的潜力。现有研究表明,大黄素可诱导胰腺癌细胞凋亡,降低MMP-2、MMP-9的表达,抑制肿瘤生长^[87]。白藜芦醇是一种具有化学预防和抗癌作用的二苯乙烯结构的天然多酚,可以抑制MMP-2的表达,在抗胶质母细胞瘤治疗中有积极的作用^[88]。此外,姜黄素凭借其抑制MMPs的能力,有效抑制细胞增殖和血管生成,同时其在人体中展现出良好的耐受性,对克服化疗耐药性具有显著的潜在价值,尚需进一步通过深入的临床研究来证实和明确^[89]。大豆中的皂苷和异黄酮等已被证明为MMPs抑制剂^[90]。海洋生物资源中的糖类MMPIs、海洋黄酮类和多酚类MMPIs以及海

表6 其他MMPs的生理功能及其在相关癌症中的作用

名称	作用底物	酶切位点	相关癌症	作用机制
MMP-12	弹性蛋白、IV型胶原、纤连蛋白、层黏连蛋白-1、明胶、蛋白多糖和硫酸软骨素 ^[81]	-Ala- -Leu-、-Tyr- -Leu-	肠癌、胃癌、鼻咽癌和肺癌等 ^[81]	具有抗肿瘤作用取决于癌症进展的阶段 ^[81]
MMP-19	水解IV型胶原蛋白、层黏连蛋白、巢蛋白、纤连蛋白和I型明胶 ^[82]	-	鼻咽癌、乳腺癌、皮肤癌和结肠癌的肿瘤等 ^[83]	促进侵袭等 ^[83]
MMP-20	XVIII胶原等 ^[84]	-	牙源性肿瘤、喉鳞状细胞癌等 ^[84]	在淋巴结转移中发挥作用 ^[84]
MMP-22	-	-	-	-
MMP-27	-	-	腹主动脉瘤、黑色素瘤等 ^[85]	-

洋脂肪酸MMPIs等都是潜在有效的MMPs抑制剂^[90]。这些天然化合物的生物利用度高, 展现出良好的治疗和预防效果, 但其作为癌症治疗药物的可行性还需要更充分和全面的临床试验, 以验证其安全性和有效性。

3.3 人工合成

最早设计的化合物大多是针对多种MMPs的广谱抑制剂。例如, 基于底物类似物的MMPs肽类抑制剂(如batimastat、marimastat)以及MMPs活性部位的构象而设计的非肽类MMPs抑制剂(如prinomastat、tanomastat)等^[5]。由于存在口服生物利用度有限、体内疗效减弱以及对肌肉骨骼等不良影响, 这些化合物在后期临床试验中并不成功。

近年来, 结合生物信息学等方式获得的抑制剂具有较好的抑制效果。采用基于结构的综合方法, 利用芳基磺酰胺支架设计了一种新的强效抑制剂(化合物30)^[91]。Kaplancikli等^[92]设计和合成靶向MMPs的新型噻唑类抗癌药(化合物3)对多种MMPs具有抑制潜能。另有研究利用SAR矩阵方法开发了新的MMP-1抑制化合物(化合物5-7)^[93]、利用基于类驱动蛋白11(KIF11)类似物的结构-活性关系(SAR)转移法研发的新型MMP-1抑制剂^[94]等都展现了一定的抑制效果。本实验室基于已有的MMP-1荧光短肽筛选平台已获得多个噻二唑烷二酮类化合物, 体外实验体现出较好的抑制活性和特异性, 有望获得高度专一性且毒性低的MMP-1抑制剂分子。

4 结论

综上所述, MMPs在癌症治疗中的角色错综复杂。尽管通过抑制MMPs的活性可以有效干预肿瘤的发展和转移进程, 但是现有MMPs抑制剂的特异性问题尚未完全解决。对MMPs结构和功能的深入认识, 将进一步推动其特异性抑制剂的研发进程。目前, 结合生物信息学方法设计和研发的MMPs抑制剂已取得一定进展, 为后续靶向MMPs的癌症治疗提供了创新思路和方法。

参考文献

[1] Zong L, Xu H, Zhang H, et al. A review of matrix

- metalloproteinase-2-sensitive nanoparticles as a novel drug delivery for tumor therapy. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262: 130043
- [2] Li J, Xu R. Obesity-associated ECM remodeling in cancer progression. *Cancers*, 2022, 14(22): 5684
- [3] Sampaio Moura N, Schledwitz A, Alizadeh M, et al. Matrix metalloproteinases as biomarkers and therapeutic targets in colitis-associated cancer. *Front Oncol*, 2024, 13: 1325095
- [4] Laronha H, Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells*, 2020, 9(5): 1076
- [5] Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J*, 2021, 288(24): 7162-7182
- [6] Keskin ES, Keskin ER, Öztürk MB, et al. The effect of MMP-1 on wound healing and scar formation. *Aesth Plast Surg*, 2021, 45(6): 2973-2979
- [7] Mohammed SMA, Sabry HH, Ameen SG, et al. MMP-1 (519 A/G) and TIMP-1 (372 T/C) genes polymorphism in an Egyptian sample of Acne vulgaris patients. *J Cosmetic Dermatol*, 2022, 21(4): 1705-1711
- [8] Ikeda K, Kaneko R, Tsukamoto E, et al. Proteolytic cleavage of membrane proteins by membrane type-1 MMP regulates cancer malignant progression. *Cancer Sci*, 2023, 114(2): 348-356
- [9] Jonsson A, Falk P, Angenete E, et al. Plasma MMP-1 expression as a prognostic factor in colon cancer. *J Surg Res*, 2021, 266: 254-260
- [10] Roy R, Morad G, Jedinak A, et al. Metalloproteinases and their roles in human cancer. *Anatomical Record*, 2020, 303(6): 1557-1572
- [11] Zhu Y, Tao Z, Chen Y, et al. Exosomal MMP-1 transfers metastasis potential in triple-negative breast cancer through PAR1-mediated EMT. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(1): 65-81
- [12] Chen YJ, Liang L, Li J, et al. IRF-2 inhibits gastric cancer invasion and migration by down-regulating MMP-1. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(1): 168-177
- [13] Wang X, Liu Y, Ding Y, et al. CAMSAP2 promotes colorectal cancer cell migration and invasion through activation of JNK/c-Jun/MMP-1 signaling pathway. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16899
- [14] Jiang XF, Ding L, Tian Y, et al. Interaction of STAT3 and RelB modulates MMP-1 in colon cancer. *Chem-Biol Interact*, 2018, 293: 94-99
- [15] Clark IM, Cawston TE. Fragments of human fibroblast collagenase. Purification and characterization. *Biochem J*, 1989, 263(1): 201-206
- [16] Springman EB, Angleton EL, Birkedal-Hansen H, et al. Multiple modes of activation of latent human fibroblast

- collagenase: evidence for the role of a Cys73 active-site zinc complex in latency and a “cysteine switch” mechanism for activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(1): 364-368
- [17] Desrochers PE, Jeffrey JJ, Weiss SJ. Interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) expresses serpinase activity. *J Clin Invest*, 1991, 87(6): 2258-2265
- [18] Li Y, Huang H, Ye X, et al. RETRACTED ARTICLE: miR-202-3p negatively regulates MMP-1 to inhibit the proliferation, migration and invasion of lung adenocarcinoma cells. *Cell Cycle*, 2021, 20(4): 406-416
- [19] Ito K, Kitajima Y, Kai K, et al. Matrix metalloproteinase-1 expression is regulated by HIF-1-dependent and epigenetic mechanisms and serves a tumor-suppressive role in gastric cancer progression. *Int J Oncol*, 2021, 59(6): 102
- [20] Wu J, Wu G, Lv L, et al. MicroRNA-34a inhibits migration and invasion of colon cancer cells via targeting to Fra-1. *Carcinogenesis*, 2012, 33(3): 519-528
- [21] Xu X, Ji H, Guo Z, et al. Elevated serum MMP-1 associated with advanced disease stage and lymph node metastasis in patients with pancreatic carcinoma. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11): 5405-5417
- [22] Tsai TY, Kao HK, Huang Y, et al. Plasma matrix metalloproteinase-1 as a prognostic biomarker in oral cavity squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 3459-3468
- [23] Atanasova T, Stankova T, Bivolarska A, et al. Matrix metalloproteinases in oral health-special attention on MMP-8. *Biomedicines*, 2023, 11(6): 1514
- [24] Böckelman C, Beilmann-Lehtonen I, Kaprio T, et al. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 679
- [25] Shiomi T, Lemaître V, D'Armiento J, et al. Matrix metalloproteinases, a disintegrin and metalloproteinases, and a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs in non-neoplastic diseases. *Pathol Int*, 2010, 60(7): 477-496
- [26] Cossins J, Dudgeon TJ, Catlin G, et al. Identification of MMP-18, a putative novel human matrix metalloproteinase. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 228(2): 494-498
- [27] Liu L, Ye Y, Zhu X. MMP-9 secreted by tumor associated macrophages promoted gastric cancer metastasis through a PI3K/AKT/Snail pathway. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109096
- [28] Wang H, Wu J, Chen XP, et al. Expression and clinical significance of MMP-28 in bladder cancer. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 153303382097401
- [29] Wang M, Zhang S. MiR-145 on the proliferation of ovarian cancer cells by regulating the expression of MMP-2/MMP-9. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 67(6): 141-148
- [30] Kwon Y, Park SJ, Nguyen BT, et al. Multi-layered proteogenomic analysis unravels cancer metastasis directed by MMP-2 and focal adhesion kinase signaling. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17130
- [31] Song Z, Wang J, Su Q, et al. The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2021, 87(5): 521-528
- [32] Zeng Y, Gao M, Lin D, et al. Prognostic and immunological roles of MMP-9 in pan-cancer. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1-32
- [33] Zajkowska M, Zbucka-Krętowska M, Sidorkiewicz I, et al. Human plasma levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 and their applicability as tumor markers in diagnoses of cervical cancer based on ROC analysis. *Cancer Control*, 2018, 25(1): 107327481878935
- [34] Zajkowska M, Zbucka-Krętowska M, Sidorkiewicz I, et al. Plasma levels and diagnostic utility of macrophage-colony stimulating factor, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as tumor markers in cervical cancer patients. *Tumour Biol*, 2018, 40(7): 101042831879036
- [35] Reiner AT, Tan S, Agreiter C, et al. EV-associated MMP9 in high-grade serous ovarian cancer is preferentially localized to annexin V-binding EVs. *Dis Markers*, 2017, 2017: 1-9
- [36] Coticchia CM, Curatolo AS, Zurkowski D, et al. Urinary MMP-2 and MMP-9 predict the presence of ovarian cancer in women with normal CA125 levels. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(2): 295-300
- [37] Grünwald B, Vandooren J, Locatelli E, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as an activator of nanosystems for targeted drug delivery in pancreatic cancer. *J Control Release*, 2016, 239: 39-48
- [38] Dofara SG, Chang SL, Diorio C. Gene polymorphisms and circulating levels of MMP-2 and MMP-9: a review of their role in breast cancer risk. *Anticancer Res*, 2020, 40(7): 3619-3631
- [39] Collier IE, Wilhelm SM, Eisen AZ, et al. H-ras oncogene-transformed human bronchial epithelial cells (TBE-1) secrete a single metalloproteinase capable of degrading basement membrane collagen. *J Biol Chem*, 1988, 263(14): 6579-6587
- [40] Kaczorowska A, Miękus N, Stefanowicz J, et al. Selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-7) and their inhibitor (TIMP-2) in adult and pediatric cancer. *Diagnostics*, 2020, 10(8): 547

- [41] Takino T, Koshikawa N, Miyamori H, et al. Cleavage of metastasis suppressor gene product KiSS-1 protein/metastatin by matrix metalloproteinases. *Oncogene*, 2003, 22(30): 4617-4626
- [42] Frieling JS, Li T, Tauro M, et al. Prostate cancer-derived MMP-3 controls intrinsic cell growth and extrinsic angiogenesis. *Neoplasia*, 2020, 22(10): 511-521
- [43] Argote Camacho AX, González Ramírez AR, Pérez Alonso AJ, et al. Metalloproteinases 1 and 3 as potential biomarkers in breast cancer development. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 9012
- [44] Kudelski J, Młynarczyk G, Gudowska-Sawczuk M, et al. Enhanced expression but decreased specific activity of matrix metalloproteinase 10 (MMP-10) in comparison with matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in human urinary bladder carcinoma. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3683
- [45] Piskór BM, Przyłipiak A, Dąbrowska E, et al. Plasma level of MMP-10 may be a prognostic marker in early stages of breast cancer. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 4122
- [46] Ogata Y, Enghild JJ, Nagase H. Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. *J Biol Chem*, 1992, 267(6): 3581-3584
- [47] Bertini I, Calderone V, Fragai M, et al. Crystal structure of the catalytic domain of human matrix metalloproteinase 10. *J Mol Biol*, 2004, 336(3): 707-716
- [48] Liao HY, Da CM, Liao B, et al. Roles of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in cancer. *Clin Biochem*, 2021, 92: 9-18
- [49] Verma SP, Das P. Monensin induces cell death by autophagy and inhibits matrix metalloproteinase 7 (MMP7) in UOK146 renal cell carcinoma cell line. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54(10): 736-742
- [50] Basset P, Bellocq JP, Wolf C, et al. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature*, 1990, 348(6303): 699-704
- [51] Van Doren SR. MMP-7 marks severe pancreatic cancer and alters tumor cell signaling by proteolytic release of ectodomains. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(2): 839-851
- [52] Quantin B, Murphy G, Breathnach R. Pump-1 cDNA codes for a protein with characteristics similar to those of classical collagenase family members. *Biochemistry*, 1989, 28(13): 5327-5334
- [53] Piskór BM, Przyłipiak A, Dąbrowska E, et al. Plasma concentrations of matrilysins MMP-7 and MMP-26 as diagnostic biomarkers in breast cancer. *J Clin Med*, 2021, 10(7): 1436
- [54] Marchenko GN, Ratnikov BI, Rozanov DV, et al. Characterization of matrix metalloproteinase-26, a novel metalloproteinase widely expressed in cancer cells of epithelial origin. *Biochem J*, 2001, 356(3): 705-718
- [55] Singh R, Mandhani A, Agrawal V, et al. Positive correlation between matrix metalloproteinases and epithelial-to-mesenchymal transition and its association with clinical outcome in bladder cancer patients. *Cancer Microenviron*, 2018, 11(1): 23-39
- [56] Sohail A, Sun Q, Zhao H, et al. MT4-(MMP17) and MT6-MMP (MMP25), a unique set of membrane-anchored matrix metalloproteinases: properties and expression in cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(2): 289-302
- [57] Ma B, Ran R, Liao HY, et al. The paradoxical role of matrix metalloproteinase-11 in cancer. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111899
- [58] Fromigué O, Louis K, Wu E, et al. Active stromelysin-3 (MMP-11) increases MCF-7 survival in three-dimensional matrigel culture via activation of p42/p44 MAP-kinase. *Int J Cancer*, 2003, 106(3): 355-363
- [59] Lohi J, Wilson CL, Roby JD, et al. Epilysin, a novel human matrix metalloproteinase (MMP-28) expressed in testis and keratinocytes and in response to injury. *J Biol Chem*, 2001, 276(13): 10134-10144
- [60] Wali N, Hosokawa K, Malik S, et al. Centrosomal BRCA2 is a target protein of membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP). *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(4): 1148-1154
- [61] Shanbhogue AK, Prasad SR, Takahashi N, et al. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management. *Radiology*, 2011, 258(3): 673-693
- [62] Mylona E, Nomikos A, Magkou C, et al. The clinicopathological and prognostic significance of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-9 according to their localization in invasive breast carcinoma. *Histopathology*, 2007, 50(3): 338-347
- [63] Turunen SP, Tatti-Bugaeva O, Lehti K. Membrane-type matrix metalloproteases as diverse effectors of cancer progression. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(11): 1974-1988
- [64] Vos MC, van der Wurff AAM, van Kuppevelt TH, et al. The role of MMP-14 in ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 101
- [65] Yip C, Foidart P, Noël A, et al. MT4-MMP: the GPI-anchored membrane-type matrix metalloprotease with multiple functions in diseases. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 354
- [66] Truong A, Yip C, Paye A, et al. Dynamics of internalization and recycling of the prometastatic membrane type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP) in breast cancer cells. *FEBS J*, 2016, 283(4): 704-722
- [67] Zhang Y, Wang J, Fan Y, et al. MMP11 and MMP17 are

- potential biomarkers for uterine corpus endometrial carcinoma prognosis. *Clin Transl Oncol*, 2023, 26(3): 653-663
- [68] Kajita M, Kinoh H, Ito N, et al. Human membrane type-4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP) is encoded by a novel major transcript: isolation of complementary DNA clones for human and mouse MT4-MMP transcripts. *FEBS Lett*, 1999, 457(3): 353-356
- [69] Xiao C, Wang Y, Cheng Q, et al. Increased expression of MMP17 predicts poor clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients. *Medicine*, 2022, 101(34): e30279
- [70] Yan X, Cao N, Chen Y, et al. MT4-MMP promotes invadopodia formation and cell motility in FaDu head and neck cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(4): 1009-1014
- [71] Hsin CH, Chou YE, Yang SF, et al. MMP-11 promoted the oral cancer migration and FAK/Src activation. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32783-32793
- [72] Marchenko GN, Marchenko ND, Strongin AY. The structure and regulation of the human and mouse matrix metalloproteinase-21 gene and protein. *Biochem J*, 2003, 372(2): 503-515
- [73] Baskaran A, Santhadevy A, Vezhavendhan N, et al. Expression of matrix metalloproteinase-21 in oral squamous cell carcinoma. *Cureus*, 2023, 15(1): e34256
- [74] Stasiak M, Boncela J, Perreau C, et al. Lumican inhibits SNAIL-Induced melanoma cell migration specifically by blocking MMP-14 activity. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150226
- [75] D'ortho M -, Will H, Atkinson S, et al. Membrane-type matrix metalloproteinases 1 and 2 exhibit broad-spectrum proteolytic capacities comparable to many matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem*, 1997, 250(3): 751-757
- [76] Abraham R, Schäfer J, Rothe M, et al. Identification of MMP-15 as an anti-apoptotic factor in cancer cells. *J Biol Chem*, 2005, 280(40): 34123-34132
- [77] Li Z, Guo Y, Jiang H, et al. Differential regulation of MMPs by E2F1, Sp1 and NF-kappa B controls the small cell lung cancer invasive phenotype. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 276
- [78] Hagemann C, Anacker J, Haas S, et al. Comparative expression pattern of matrix-metalloproteinases in human glioblastoma cell-lines and primary cultures. *BMC Res Notes*, 2010, 3(1): 293
- [79] Sugimoto W, Itoh K, Hirata H, et al. MMP24 as a target of YAP is a potential prognostic factor in cancer patients. *Bioengineering*, 2020, 7(1): 18
- [80] Moogk D, da Silva IP, Ma MW, et al. Melanoma expression of matrix metalloproteinase-23 is associated with blunted tumor immunity and poor responses to immunotherapy. *J Transl Med*, 2014, 12(1): 342
- [81] Liu L, Sun J, Li G, et al. Association between MMP-12-82A/G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 11896-11904
- [82] Stracke JO, Hutton M, Stewart M, et al. Biochemical characterization of the catalytic domain of human matrix metalloproteinase 19. *J Biol Chem*, 2000, 275(20): 14809-14816
- [83] Bister VO, Salmela MT, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Differential expression of three matrix metalloproteinases, MMP-19, MMP-26, and MMP-28, in normal and inflamed intestine and colon cancer. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(4): 653-661
- [84] Väänänen A, Tjäderhane L, Eklund L, et al. Expression of collagen XVIII and MMP-20 in developing teeth and odontogenic tumors. *Matrix Biol*, 2004, 23(3): 153-161
- [85] Eichberger J, Weber F, Spanier G, et al. Loss of MMP-27 predicts mandibular bone invasion in oral squamous cell carcinoma. *Cancers*, 2022, 14(16): 4044
- [86] Murphy G. Tissue inhibitors of metalloproteinases. *Genome Biol*, 2011, 12(11): 233
- [87] Lin SZ, Wei WT, Chen H, et al. Antitumor activity of emodin against pancreatic cancer depends on its dual role: promotion of apoptosis and suppression of angiogenesis. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42146
- [88] Dionigi L, Ragonese F, Monarca L, et al. Focus on the use of resveratrol as an adjuvant in glioblastoma therapy. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(18): 2102-2108
- [89] Kunnumakkara AB, Guha S, Krishnan S, et al. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear Factor-κB-regulated gene products. *Cancer Res*, 2007, 67(8): 3853-3861
- [90] Thomas NV, Monica Diyya AS, Kim SK, et al. Bioactives from marine organisms and their potential role as matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(41): 3351-3362
- [91] Mondal S, Adhikari N, Banerjee S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: a minireview. *Eur J Med Chem*, 2020, 194: 112260
- [92] Kaplancikli ZA, Altıntop MD, Atli O, et al. Synthesis and evaluation of a new series of thiazole derivatives as potential antitumor agents and MMP inhibitors. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2017, 17(5): 674-681
- [93] Umedera K, Yoshimori A, Bajorath J, et al. Design of MMP-1 inhibitors via SAR transfer and experimental validation. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 20915
- [94] Asawa Y, Yoshimori A, Bajorath J, et al. Prediction of an MMP-1 inhibitor activity cliff using the SAR matrix approach and its experimental validation. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14710