

## РОЛЬ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2020 г. А. В. Летуновская<sup>1</sup> \*, Д. А. Олейников<sup>1</sup>, О. Я. Порембская<sup>2,3</sup>, Я. Г. Торопова<sup>1</sup> \*\*

<sup>1</sup>НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 194156 Россия

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197376 Россия

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, 191015 Россия

\*E-mail: anna491994@gmail.com

\*\*E-mail: toropova\_yag@almazovcentre.ru

Поступила в редакцию 15.08.2019 г.

После доработки 05.11.2019 г.

Принята к публикации 08.11.2019 г.

Внеклеточный или экстрацеллюлярный матрикс (ЕСМ) является не только структурной основой организации тканей, но и средой, в которой биохимические и биомеханические сигналы регулируют дифференциацию клеток и их миграцию. В ЕСМ модулируются иммунные реакции, инициируется ангиогенез, поддерживается коагуляционный гомеостаз. ЕСМ создает необходимое микроокружение не только нормальных, но и опухолевых клеток. Как генетические мутации являются условием образования злокачественных клеток, так происходящие в ЕСМ реакции обуславливают для этих клеток возможность их развития и метастазирования. Биохимические и биофизические сигналы ЕСМ модулируют пролиферацию, резистентность к внешним факторам, вызывающим гибель клеток, инвазию, иммунную толерантность и другие процессы. Молекулы адгезии, протеолитические ферменты и провоспалительные цитокины, секретируемые клетками опухоли и ее окружением, обеспечивают локальную структурную перестройку ЕСМ. Однако, помимо самого ЕСМ, условия для прогрессирования и метастазирования обеспечиваются паранеопластическими факторами, к которым относятся лейкоциты, тромбоциты и факторы системы коагуляции. Активируясь, они формируют премеастатическую нишу на ранних этапах перестройки ЕСМ и в дальнейшем обеспечивают необходимую защиту от иммунной системы при диссеминации опухоли. Многие современные работы основаны на оценке прогностического значения компонентов ЕСМ, уровней цитокинов, количества тромбоцитов, последствий их взаимодействий, стимуляции или подавления. В настоящей работе выполнен обзор литературных данных о роли ЕСМ, его компонентов и облигатного окружения в патогенезе метастазирования рака молочных желез, очерчены перспективы дальнейших исследований и направлений терапевтических подходов к лечению злокачественных новообразований молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, экстрацеллюлярный матрикс, металлопротеиназы

**DOI:** 10.31857/S0041377120020029

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, злокачественные новообразования являются второй по распространенности причиной смертности среди мирового населения. Несмотря на огромный прогресс в диагностике и лечении рака молочной железы, окончательное решение проблемы для пациентов с раком молочной железы отсут-

ствует. С учетом того, что высокий риск смертности в значительной степени связан с метастазированием опухоли, фармакологическое ингибирование миграции раковых клеток и инвазии является потенциальной стратегией лечения рака (Fan et al., 2018). Крайне ограниченные возможности фармакологического влияния на рост опухоли и метастазирование, на процессы ангиогенеза и систему гемостаза обусловлены многофакторностью регуляции опухолевого роста и защитными свойствами компонентов её клеточного окружения.

Экстрацеллюлярный матрикс (ЕСМ) представляет собой неклеточную составляющую, характеризующуюся скоплением структурных и функциональных молекул, необходимых для организации опухолевой ткани, её жизнеспособности и приобретения

**Принятые сокращения:** ЕСМ – экстрацеллюлярный матрикс, EGF – эпидермальный фактор роста, EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация, FGF – основной фактор роста фибробластов, IGF – инсулиноподобный фактор роста, MMP – матричные металлопротеиназы, NK – натуральные киллеры, PAI-1 – ингибитор активации плазминогена первого типа, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TFS – факторы транскрипции, TGF – трансформирующий фактор роста, TIMP – тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ, TNF – фактор некроза опухоли, VEGF – эндотелиальный фактор роста.

специфического фенотипа, который является неповторимым для каждой клеточной популяции. ЕСМ откликается на постоянно меняющиеся структурные, метаболические и функциональные потребности клеток (Karagiannis, Popel, 2007; Wiczorek et al., 2015). Качественный состав и количественное соотношение компонентов ЕСМ определяют его биохимические свойства и являются специфичными для различных тканей (Faurobert et al., 2015).

ЕСМ представлен внеклеточными коллагенами, неколлагеновыми гликопротеинами, гликозаминогликанами и протеогликанами. Он также включает в себе такие важные компоненты, как молекулы адгезии и факторы роста, хемокины и цитокины, обладающие провоспалительными и прокоагулянтными свойствами (Lopez-Otin et al., 2009, Herszényi et al., 2012). Базальная мембрана состоит из ламининов, энактина, коллагена IV и гепарансульфата, что обеспечивает закрепляющую поверхность для эпителиальных клеток. Базальная мембрана ЕСМ регулирует апико-базальную ориентацию клеток (Jodele et al., 2006).

ЕСМ не является неизменной структурой, в нем постоянно происходят сбалансированные процессы синтеза, секреции и деградации компонентов. При этом в ремоделировании ЕСМ участвует целый спектр ферментов, среди которых можно выделить гиалуронидазы, матриптазы, катепсины, гепараназа, метцинцины, сериновые и треониновые протеазы (Pellikainen et al., 2004). Совокупность процессов, происходящих в ЕСМ, является важным фактором биологического поведения опухолей (Gohring et al., 1998). Участвующие в формировании ЕСМ молекулы, в том числе MMP и тканевые ингибиторы MMP (TIMMP), могут влиять на неоангиогенез и клеточную пролиферацию (Fernández, Moses, 2006; Li et al., 2014).

Вместе с тем между клетками, в том числе опухолевыми, и их ЕСМ происходят взаиморегулирующие процессы. Ремоделирование ЕСМ, обусловленное прогрессирующим опухолем, характеризуется сменой химических и механических свойств окружающего матрикса (Larsen et al., 2006). Изменяется коллагеновый состав ЕСМ, уплотняется его строма, сокращаются фибриллы. Из-за использования опухолевыми клетками для инвазии и метастазирования протеолитических ферментов наблюдается постепенное разрушение матрикса (Sternlicht, Werb, 2001; Celià-Terrassa et al., 2012). Повреждение структуры ЕСМ приводит, в свою очередь, к реактивному росту опухолевых клеток вследствие переключения сигнальных внутриклеточных процессов и изменений клеточного цикла. Усиливается пролиферация, утрачивается нормальная тканевая архитектура, происходит локальная миграция опухолевых клеток и инвазия в окружающую стромальную ткань (Lambert et al., 2004).

Один из основных факторов, определяющих степень злокачественности опухоли – процесс эпите-

лиально-мезенхимальной трансформации (EMT), характеризующийся как утрата эпителиальными клетками эпителиального фенотипа и приобретение мезенхимального, ассоциированного со способностью к их миграции через базальную мембрану. EMT сопровождается потерей молекулы клеточной адгезии E-кадгерина, цитокератинов и увеличением экспрессии N-кадгерина, фибронектина и виментина (Wu et al., 2016). Белки ЕСМ обеспечивают биохимические сигналы для индуцирования EMT. В свою очередь, EMT становится индуктором метастазирования, запуская различные транскрипционные факторы, такие как факторы семейств Snail, ZEB1 и TWIST. Таким образом, трансформация играет важную роль в прогрессировании опухоли и метастазов, с участием различных факторов транскрипции (TFS) и сигнальных процессов (Nguyen, Bos, 2009; Curran, Murray, 2000; Singh, Settleman, 2010; Nilsson et al., 2011; Miyashita et al., 2015).

С начальных этапов EMT взаимодействие опухоли и ее окружения (главными из которых являются тромбоциты и лейкоциты) обеспечивает необходимую цитокиновую основу для EMT и создает преметастатическую нишу для опухолевых клеток (Meikle et al., 2016). Секретируемые опухолевыми клетками сигнальные молекулы, в том числе АДФ и тромбин, а также прямой межклеточный контакт активируют тромбоциты, привлекая их к поверхности опухоли (Meikle et al., 2016; Menter et al., 2017). Активированные тромбоциты, в свою очередь, секретируют трансформирующий фактор роста-beta (TGF-beta) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), стимулирующие EMT (Meikle et al., 2016). Гистологические исследования подтверждают агрегацию тромбоцитов на поверхности опухоли уже на ранних стадиях EMT (Miyashita et al., 2015). Удаление тромбоцитов в эксперименте позволяет уменьшить деградацию матрикса и редуцировать метастатический потенциал опухоли, что сопровождается снижением активности MMP2 и MMP9, ингибиторов активации плазминогена первого типа (PAI-1), эндотелиального фактора роста (VEGF), TGF-beta (Li et al., 2014).

На данный момент описать весь спектр функций молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, матричных металлопротеиназ (MMP), а также однозначно установить их взаимосвязь не представляется возможным. Главной причиной является их зачатую одновременное участие во многих процессах роста сосудов и тканей, метастазирования, нарушении системы гемостаза.

Необходим поиск ключевых компонентов опухолевого микроокружения, сигнальных регуляторов, главных игроков рецепторного пула, которые могут стать точками приложения таргетной терапии, а также эффективного патогенетически обоснованного контроля системы гемостаза. Комплексная идентификация компонентов ЕСМ, изучение их взаимодействий и потенциальных механизмов сигнализа-

ции могут обеспечить стратегии разработки новых терапевтических вмешательств для лечения рака молочной железы (Pavuluri et al., 2019).

Несмотря на уже найденные и описанные, специфические для каждой неоплазии, ММР, их взаимосвязь с факторами роста сосудов и тканей, а также роль в распространении злокачественных клеток и их влияния на систему коагуляции, склонности к тромбообразованию до сих пор не определена. Исследование взаимосвязи компонентов микроокружения клеток и рецепторного аппарата эндотелия сосудов, а также роль их в эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЕСМ) при опухолевой патологии позволит составить более точное представление о механизме развития эндотелиальной дисфункции, процессах неоангиогенеза и установить понимание о патогенезе формирования предрасполагающих факторов метастатического процесса в организме. Впоследствии полученная информация может явиться основой для разработки препаратов таргетной терапии для лечения опухолевых заболеваний, эффективного контроля системы гемостаза, с целью контроля процесса неоангиогенеза в опухоли с минимальным токсическим воздействием на другие ткани организма.

В настоящей работе выполнен обзор литературных данных о роли ЕСМ, его компонентов и облигатного окружения в патогенезе метастазирования рака молочных желез, очерчены перспективы дальнейших исследований и направлений терапевтических подходов к лечению злокачественных новообразований молочной железы.

## РОЛЬ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА В ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследования, посвященные механизму распространения метастатической опухоли, подтвердили, что ЕСМ играет ключевую роль в многоступенчатом процессе инвазии и метастазирования (Page-McCaw et al., 2007).

Инвазия — ключевой момент для приобретения опухолевыми клетками метастатического фенотипа, который может рассматриваться как мишень фармакологического воздействия, направленного на профилактику метастазирования злокачественных новообразований молочных желез (Gerashchenko et al., 2019). Необходимым условием для инвазии трансформированных клеток молочной железы в соседнюю паренхиму является приобретение клетками подвижного, инвазивного фенотипа (Milsom et al., 2008; Stetler-Stevenson, 2008). Ориентация и напряжение структурных компонентов ЕСМ обуславливает его ригидность, задавая направление миграции опухолевых клеток. В этом процессе важную роль играют интегрины, которые являются трансмем-

бранными рецепторами. Реагируя на внешние сигналы, они функционируют как трансдьюсеры. Интегрины регулируют Rho- и GF-ERK-зависимый рост клеток, опосредовано влияют на активность ROCK и миозина. В результате формируется миозин-зависимая напряженность цитоскелета, повышается ригидность матрикса. В то же время ROCK нарушает клеточные соединения. Совокупность этих процессов приводит к миграции опухолевых клеток. При этом важное значение для реализации этого процесса придается фактору роста опухоли и ГТФазе (гуанозинтрифосфатаза) Rho и Rac (Nakopoulou et al., 2002).

Метастазирование опухоли молочной железы является динамичным и сложным процессом, который реализуется посредством таких процессов, как ЕМТ раковых клеток, местная инвазия первичной опухоли, интравазация опухолевых клеток в кровеносную систему, экстравазация и посев на пре-метастатической нише, и, наконец, распространение и рост вторичных очагов — чаще всего в легких и печени (Jena, Janjanam, 2018; Du Meng et al., 2019).

Внутри паренхимы ткани молочной железы метастазирование зависит от эффективной навигации через ткань к сосудистой сети, успешной инвазии в систему крово- и лимфообращения, посредством чего опухолевая клетка может распространяться по всему организму. Результатом является экстравазация на отдаленный участок ткани и колонизация (Stetler-Stevenson et al., 1996; Bonnans et al., 2014). Метастатический потенциал трансформированной клетки повышается благодаря изменениям ЕМТ (Bakin et al., 2000; Annes et al., 2003; Ota et al., 2009). В процессе инвазии и метастазирования, опухолевые клетки тесно взаимодействуют с базальной мембраной, что является первым шагом на пути метастазирования (Kamphaus et al., 2000; Perentes et al., 2011). Прикрепление реализуется соединением рецепторов поверхности опухолевых клеток с такими белками, как фибронектин и ламинин. Прикрепление опосредуется рецепторами поверхности опухолевых клеток, когда опухолевые клетки связываются с поверхностью базальной мембраны. Во время второй стадии происходит локальная дегградация базальной мембраны и ЕСМ протеиназами, секретлируемыми опухолевыми клетками. Такие протеиназы могут разрушать в первую очередь структурные коллагеновые белки ЕСМ. На третьем этапе миграции раковые клетки проникают через базальную мембрану, где произошел протеолиз. Направление миграции обусловлено хемотаксическими сигналами. Метастазирование осуществляется путем циклического повторения этих трех этапов (Dhanabal et al., 1999; Foda, Zucker, 2001; Shiomi, Okada, 2003; Ma et al., 2009; Fink, Boratynski, 2012; Li et al., 2013; Lodillinsky et al., 2016).

Для диссеминации опухоли формируется облигатное микроокружение, которое обеспечивается регуляцией ЕСМ в процессе ЕМТ. Основные задей-

ствованные в этом механизмы связаны с системой коагуляции, обеспечивающей выживание циркулирующих опухолевых клеток. По мере прогрессирования опухоли тесно переплетаются процессы деградации ЕСМ, активации тромбоцитов и компонентов системы коагуляции, обеспечивая тем самым взаимную регуляцию. ЕМТ сопряжена с повышением экспрессии тканевого фактора и микрочастиц на поверхности опухолевых клеток (Milsom et al., 2008). Тканевой фактор запускает коагуляционный каскад и связывается с активированным VII фактором коагуляции. Сформированный комплекс тканевой фактор+VIIa стимулирует несколько внутриклеточных сигнальных систем, которые усиливают ремоделирование цитоскелета, а также воздействуют на клеточный рост и пролиферацию (Jiang et al., 2008; Jia et al., 2012). Кроме того, комплекс тканевой фактор+VIIa играет важную роль в выживании опухолевых клеток, запуская в них антиапоптотические сигналы (Bystricky et al., 2017). Фибрин, формирующийся в процессе активации системы коагуляции, формирует защитную сетку на поверхности опухолевых клеток, предотвращающую воздействие на них натуральных киллеров (NK) (Bystricky et al., 2017). В процессе ЕМТ осуществляется взаимная активация опухолевых клеток с тромбоцитами, одним из механизмов которой является перенос микрочастицами мРНК к последним, что позволяет тромбоцитам осуществлять регуляцию микроокружения опухолевых клеток на расстоянии от первичного очага при метастазировании (Nilsson et al., 2011; Meikle et al., 2016). Тромбоциты играют также роль хемоаттрактантов для опухолевых клеток и стимулируют их адгезию к эндотелию (Orellana et al., 2015). Являясь компонентами двух систем — облигатным микроокружением опухоли и факторами системы коагуляции — активированные тромбоциты и тканевый фактор на поверхности опухолевых клеток ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания и высоким риском развития рак-ассоциированного тромбоза (Milsom et al., 2008).

#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ММР И ИХ ФУНКЦИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ММР — ферменты, продуцируемые несколькими тканями и клетками: соединительной тканью, провоспалительными и маточно-плацентарными клетками, включая фибробласты, остеобласты, эндотелиальные клетки, гладкие мышцы сосудов, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты и цитотрофобласты. Дермальные фибробласты и лейкоциты являются основными источниками ММР-2 (Saito et al., 2001; Yang et al., 2001), тогда как тромбоциты — источниками ММР-1, -2, -3 и -14 (Scorilas et al., 2001). В целом, ММР либо секретируются клетками, либо закреплены на плазматической мембране с помощью молекул протеогликанов, такими как гепарансульфат и глико-

заминогликаны. В патогенезе опухолевого процесса клетки должны секретировать протеазы или усиливать соответствующую активность протеазы и обладать способностью деградировать ЕСМ базальной мембраны и межклеточного ЕСМ.

Четыре категории протеолитических ферментов (цистеин-, серин-, аспарагиновые и металлопротеиназы) называются и классифицируются в соответствии с основным каталитическим компонентом (обычно аминокислотой) на их активном сайте (Polgar, 1990).

Протеолитические ферменты являются основными участниками распада и восстановления ЕСМ в различных физиологических и патологических процессах, таких как ремоделирование тканей, восстановление ран, воспалительные реакции, ангиогенез, деструктивные заболевания, а также инвазия опухолей и метастазы (Kessenbrock et al., 2013; Min et al., 2013).

ММР участвуют в процессах физиологического разрушения и ремоделирования тканей, включая инволюцию молочной железы, инволюцию предстательной железы, сперматогенез, овуляцию, эмбриональный морфогенез и чрезмерный рост нейритов (Ellerbroek, Stack, 1999). ММР играют роль в расщеплении коллагеновых белков ЕСМ, разрушении рецепторов клеточной поверхности (He et al., 2003; Shi et al., 2006; Mylona et al., 2007; Parri, Chiarugi, 2010; Kessenbrock et al., 2013; Min et al., 2013), а также продуцировании апоптотических сигналов, что ассоциируется с плохим клиническим прогнозом при различных типах рака (Keut et al., 1996).

ММР проявляют активность и по отношению друг к другу, факторам роста и цитокинам, таким как белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Sabeh et al., 2004). Способность ряда ММР стимулировать активность TGF- $\beta$  позволяет предполагать, что некоторые из них способны косвенно обеспечивать противоопухолевое воздействие (Peinado et al., 2007; Bourboulia, Stetler-Stevenson, 2010; Glentis et al., 2014). ММР избирательно деградируют различные компоненты ЕСМ и высвобождают факторы роста, цитокины и хемокины и расщепляют клеточные поверхностные белки (рецепторы цитокинов, молекулы адгезии клеток) (Liotta, Stetler-Stevenson, 1991; Herszényi et al., 2000, 2012).

ММР обычно экспрессируются в очень малых количествах, и их транскрипция регулируется либо положительно, либо отрицательно с помощью цитокинов и факторов роста, таких как воспалительные интерлейкины (IL-6, TNF) или TGF.

Положительная корреляция между прогрессированием опухоли молочной железы и экспрессией нескольких членов семейства ММР (ММР-1, ММР-2, ММР-7, ММР-9, ММР-11, МТ1-ММР) в опухолевых тканях была продемонстрирована как у человека, так и у животных (Ellerbroek, Stack 1999) (табл. 1).

MMP считаются основными протеазами, участвующими в миграции, инвазии и метастазировании раковых клеток (Kohrmann et al., 2009; Glentis et al., 2014), а также в опухолевом неоангиогенезе и нарушениях системы коагуляции (Lopez-Otin et al., 2009; Argoyo, Iruela-Arispe, 2010). Для усиления пролиферации и инвазии опухолевые клетки используют особый механизм активации TGF- $\beta$ , который также является основным индуктором EMT при карциномах. Было показано, что Snail1, фактор транскрипции, играющий критическую роль при индукции EMT, участвует в деградации ECM через MT1-MMP-зависимый механизм. Snail1 индуцирует неинвазивные клетки карциномы молочной железы для Vmby-регуляции экспрессии MT1-MMP и MT2-MMP, что приводит к увеличению распространения карциномы (Ota et al., 2009). TGF- $\beta$  также индуцирует ключевые транскрипционные регуляторы трансформации, включая членов семей Snail. Часто активация компонентов патогенеза рака, таких как RTK, Wnt и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), могут усиливать экспрессию MMP на уровне мРНК и белка (Stetler-Stevenson et al., 1993; Sternlicht, Werb, 2001; Clark et al., 2008). Вышеприведенные исследования показывают, что высвобождение факторов роста из ремоделированного ECM с помощью MMP создает положительный цикл обратной связи, который поддерживает характерный инвазивный фенотип раковых клеток.

Помимо этого, уровень экспрессии MMP-9 имеет положительную корреляцию с частотой венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при опухолях, что свидетельствует о его прокоагулянтной активности (Lopez-Otin et al., 2009). Одни MMP последовательно ингибируют неопластический процесс и метастазирование, другие могут проявлять или про- или противоопухолевое (противометастатическое) действие. Такое, казалось бы, парадоксальное действие как ингибирование роста опухоли описано для MMP-8 (Hamano et al., 2003; Li et al., 2013). Направление активности MMP зависит от типа опухоли и стадии заболевания, а также от активности опухолевого микроокружения (Ma et al., 2009; Li et al., 2013). Все эти данные подчеркивают сложный многофункциональный характер MMP и могут объяснять, почему их ингибирование не удается использовать для лечения опухолевых заболеваний, а в некоторых случаях оно может даже приводить к неблагоприятному исходу (Deryugina, Quigley, 2006; Savinov et al., 2006; Figueira et al., 2009; Bourboulia, Stetler-Stevenson, 2010; Hayden et al., 2011; Klein, Bischoff, 2011; Krantz et al., 2011; Chen et al., 2013; Lodillinsky et al., 2016).

Отношение активированных MMP к общим уровням неактивированных MMP, особенно MMP-2, также коррелировало с агрессивностью опухолей. Результаты многочисленных доклинических исследований позволили думать о возможности использования активированных MMP для предотвращения опухолевого

метастазирования (Stetler-Stevenson et al., 1996). Дополнительным обоснованием для этой теории явились данные экспериментов о негативном влиянии TIMMP на распространение метастазов (Baker et al., 2002).

В условиях опухоли MMP участвуют в ангиогенезе путем регулирования биодоступности сосудистого эндотелиального фактора роста (например, MMP-9) и расщепления связанных с ECM VEGF (MMPs-3, -7, -9) (Figueira et al., 2009). Мишенями для MMP являются связанные с ECM факторы, такие как IGF-1 и TGF- $\beta$ . Фибронектин-латентная форма TGF- $\beta$  высвобождается в активную форму в присутствии MMP-2 и MMP-9, и эта активация зависит от CD44 (Yu, Stamenkovic, 2000) (рис. 1).

MMP-3, -7, -9 могут регулировать биодоступность VEGF и расщеплять связанные с ECM VEGF, тем самым регулируя активность этого фактора (Murphy et al., 2003; Fingleton, 2011). Было обнаружено, что различные MMPs расщепляют связи между гепарином и факторами роста, такими как VEGF и основной фактор роста фибробластов (bFGF), что обуславливает образование новых кровеносных сосудов. Высвобождающиеся факторы роста при протеолизе ECM способствуют росту сосудов (Gomez et al., 1997).

Многие представители MMPs, включая MMP-3, MMP-7, MMP-9 (в присутствии гепарина) и MMP-19, могут взаимодействовать с VEGF (Lee et al., 2012). Следствием взаимодействия становится увеличение объема сосудов, их прорастание в ткани. Помимо роли в неоангиогенезе VEGF выступает в качестве одного из факторов индукции прокоагуляционного каскада, способствуя усиленному тромбообразованию (Lopez-Otin et al., 2009).

Регуляция MMP контролируется специфически эндогенными тканевыми ингибиторами, называемыми TIMMP. TIMMP связывают и подавляют ферментативно активные MMP в пропорции 1 : 1, тем самым контролируя их протеолитическую активность и ремоделирование ECM. TIMMP являются молекулами с двумя доменами, которые секретируются различными типами клеток и находятся в большинстве жидкостей организма, клеток и тканей (Notary et al., 2006). TIMMP способны ингибировать адамализины (ADAM и ADAMTS), которые также относятся к классу MMP (Mehner et al., 2014).

Семейство TIMMP состоит из четырех представителей (TIMMP-1–4), которые имеют высокое структурное сходство (Baker et al., 2002; Gonzalez et al., 2009; Mehner et al., 2014). TIMMP и MMP могут синтезироваться как в самих злокачественных клетках, так и в окружающей их строме. При этом как опухолевые, так и стромальные клетки могут одновременно воздействовать на экспрессию MMP. Дисбаланс между MMP и TIMMP является важным шагом в развитии злокачественных новообразований и имеет решающее значение на ранних стадиях прогресс-

Таблица 1. Роль ММР в патогенезе рака молочной железы

Вид ММР	Роль	Литературный источник
ММР-1	Является как положительным, так и отрицательным регулятором ангиогенеза, модулирует иммунный ответ. Разрушает перицеллюлярный ЕСМ.	Decock et al., 2008; Gifford, Itoh, 2019; Knapinska, Fields, 2019
ММР-2	Может осуществлять переход от протоковой карциномы <i>in situ</i> до инвазивной протоковой карциномы. Недостаток приводит к уменьшению сосудистой активности опухоли, к снижению уровня метастазирования в легкие и увеличению выживаемости. Положительная корреляция между прогрессированием опухоли и экспрессией.	Scorilas et al., 2001; Shi et al., 2006; Lopez-Otin, Matrisian, 2007; Erler, Weaver, 2009
ММР-3	Может стимулировать канцерогенез молочной железы, используя фенотипически нормальные эпителиальные клетки молочной железы. В молочной железе регулирует передачу сигналов Wnt и последующее увеличение количества стволовых клеток с помощью специфической способности связывать и инактивировать неканонический Wnt-лиганд Wnt5b. Были идентифицированы в опухолевых клетках/клетках-предшественников.	Sternlicht et al., 1999; Karnoub et al., 2007; Roy et al, 2009; Roycik et al., 2009; Kessenbrock et al., 2010; Correia et al., 2013; Radisky, Radisky, 2015
ММР-7	Недостаток приводит к уменьшению сосудистой активности опухоли, к снижению уровня метастазирования в легкие и увеличению выживаемости. Положительная корреляция между прогрессированием опухоли и экспрессией.	Scorilas et al., 2001; Erler, Weaver, 2009; Suojanen, Salo, 2009
ММР-8	Уровень ММР-8 положительно связан с вовлечением лимфатических узлов, но показана его отрицательная корреляция с риском отдаленного метастазирования. Может оказывать защитное действие от возникновения метастазов в лимфатических узлах.	Decock et al., 2007, 2015
ММР-9	Может ингибировать пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез путем продуцирования ангиостатина. Уровень повышается у пациентов с раком молочной железы и связан с плохими прогнозами. Является прогностической для более короткой выживаемости без рецидива. Наиболее выражена в агрессивных базальноподобных тройных отрицательных и HER2-позитивных молекулярных подтипах рака молочной железы. Недостаток приводит к уменьшению сосудистой активности опухоли, к снижению уровня метастазирования в легкие и увеличению выживаемости. Показано повышение концентрации у больных с венозными тромбозами на фоне злокачественных опухолей.	Masson et al., 1998; Lee et al., 2005; Shi et al., 2006; Noel et al., 2008; Paszek et al., 2005; Erler, Weaver, 2009; Suojanen et al., 2009; Puthenedam et al., 2011; Pickup et al., 2013; Willis et al., 2013
ММР-11	Может осуществлять переход от протоковой карциномы <i>in situ</i> до инвазивной протоковой карциномы. Облегчает развитие опухоли посредством ингибирования апоптоза. Экспрессируется стромальными фибробластоподобными клетками в опухолях агрессивных базальноподобных и HER2-позитивных подтипов. Участвует в прогрессировании и ранней инвазии опухолей клеток рака молочной железы. Показатели уровня ММР-11 могут быть прогностическими для оценки безрецидивного периода, как и специфическая экспрессия ММР-11 фибробластами или мононуклеарными воспалительными клетками. Связана с низкой общей выживаемостью. Коррелирует со стадией опухоли и наличием метастазов в лимфатических узлах.	Chambers, Matrisian, 1997; Stamenkovic, 2000; Scorilas et al., 2001; Maeshima et al., 2002; Gonzalez et al., 2007; Lopez-Otin, Matrisian, 2007; McGowan, Duffy, 2008; Erler, Weaver, 2009; Goyal et al., 2012
ММР-12	Может ингибировать пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез путем продуцирования ангиостатина.	Pittayapruek et al., 2016
ММР-13	Могут осуществлять переход от протоковой карциномы до инвазивной протоковой карциномы.	Lopez-Otin, Matrisian, 2007

Таблица 1. Окончание

Вид ММР	Роль	Литературный источник
ММР-14	Может замедлять рост опухоли, инвазию, ангиогенез и метастазы в моделях опухолей ксенотрансплантата человека, продлевать выживаемость мышей. Экспрессия является предиктором плохого прогноза, особенно на уровне транскрипции. Является прогностическим фактором плохой выживаемости независимо от размера опухоли, типа, иммуногистохимических характеристик и состояния лимфатических узлов. Секрция ММР-14 мононуклеарными воспалительными клетками связана с высокой частотой отдаленных метастазов. Присутствие в опухолях связано с инвазией кровеносных сосудов, особенно в подгруппе тройных негативных опухолей молочной железы. Подавление экспрессии ММР-14 в опухолевых клетках нарушало инвазию в нескольких моделях внутривенного ксенотрансплантата базальноподобного рака молочной железы. Могут осуществлять переход от протоковой карциномы <i>in situ</i> до инвазивной протоковой карциномы. Ингибирование ММР-14 ограничивает гипоксию и метастазы в моделях трижды отрицательного рака молочной железы.	O'Reilly et al., 1997; Dhanabal et al., 1999; Hotary et al., 2003; Li et al., 2004; Lopez-Otin, Matrisian, 2007; Wang, Zhou, 2011; Goyal et al., 2012; Kessenbrock et al., 2013; Malaponte et al., 2015; Meikle et al., 2016
ММР-15	Экспрессия является предиктором плохого прогноза, особенно на уровне транскрипции. Экспрессия ММР-15 ассоциировалась с опухолями более высокой степени злокачественности.	Malaponte et al., 2015
ММР-19	Экспрессия меняется в доброкачественных эпителиальных клетках новообразований молочных желез.	Fingleton, 2011
ММР-26	Экспрессия ММР-26 регулируется эстрогеном в гормонально-регулируемых опухолях, включая рак молочной железы и эндометрия, а также в нормальных репродуктивных процессах и менструальном цикле. Повышенные уровни экспрессии обнаруживаются на ранних стадиях рака и связаны с более длительной общей выживаемостью. На более поздних стадиях прогрессирования опухоли уровни ММР-26 снижались.	Petitclerc et al., 2000; Li et al., 2004

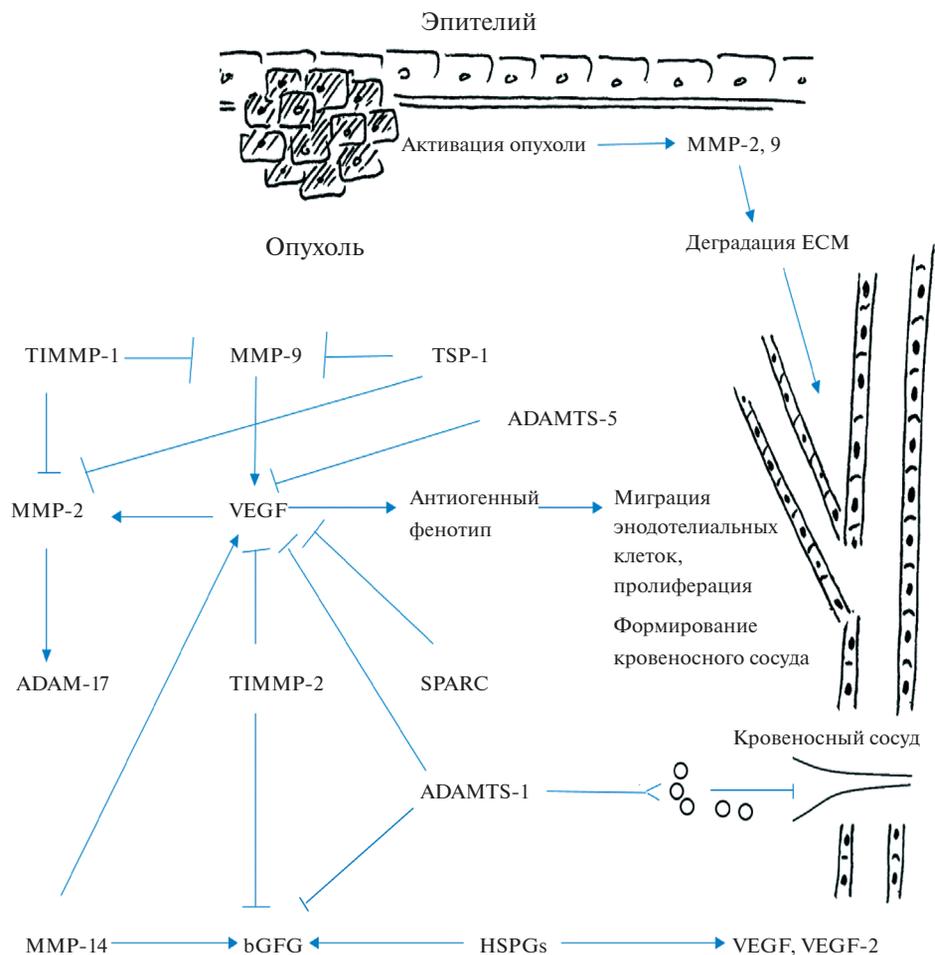
сирования опухоли. ТИММР могут демонстрировать комплексные и даже разнонаправленные эффекты при прогрессировании опухоли и метастазов. С одной стороны, они непосредственно регулируют и ингибируют ММР, с другой, опосредованно влияют на ангиогенез, подавляют апоптоз опухолевых клеток, способствуют росту опухоли и метастазированию (Hornebeck et al., 2005; Hotary et al., 2006; Bourbonliia, Stetler-Stevenson, 2010; Sun, 2010).

Из-за своей известной функции угнетения активности ММР, изначально предполагалось, что ТИММР обладает ингибирующими рост опухоли свойствами. Однако более поздние исследования показали, что ТИММР могут способствовать росту опухоли независимо от их воздействия на ММР, за счет стимуляции роста раковых клеток и подавления апоптоза (Boulday et al., 2004; Lee et al., 2005; Vigelow et al., 2009; Vonnans et al., 2014). В нескольких клинических исследованиях показано, что повышенные уровни некоторых ТИММР в опухолевой ткани или периферической крови связаны с плохим клиническим прогнозом при ряде злокачественных новообразований (Menter et al., 2017) (рис. 2).

Активация протеинов ЕСМ, производимых опухолевой тканью, позволяет связывать опухоль с окружающей ее средой. Регуляция ангиогенеза может происходить посредством активации ММР и деградации ЕСМ или через косвенный механизм. Это связано с взаимодействием между различными белками ЕСМ и про- или антиангиогенными факторами роста с целью изменения характера ангиогенеза. В конечном счете, экспрессия проангиогенного фактора роста может влиять на ангиогенный фенотип и способствовать прорастанию сосудов, для обеспечения опухоли необходимыми питательными веществами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ремоделирование ЕСМ играет важную роль в процессе роста и прогрессирования злокачественной опухоли молочной железы. Протеолиз компонентов ЕСМ является одним из ключевых этапов в этих процессах и обусловлен активностью протеолитических ферментов. Роль ММР как основного агента, обеспечивающего деградацию белков ЕСМ, хорошо известна, однако не является их единственной ролью. ММР участвуют в ремоделировании ЕСМ, расщепляя коллагеновые белки, связывают инте-



**Рис. 1.** Взаимосвязь белков экстрацеллюлярного матрикса и факторов роста (Campbell et al., 2010, OpenAccess). ↑ – индуцирующее действие, ⊥ – ингибирующая действие.

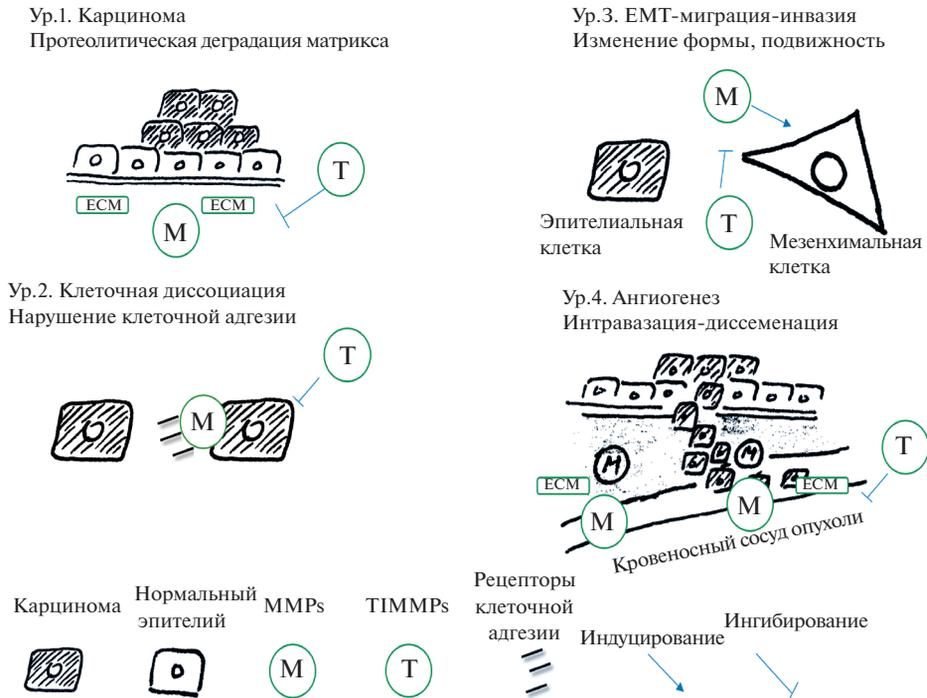
грины, способствуют высвобождению факторов роста с поверхности мембран, расщепляют молекулы клеточной адгезии (Ellerbroek, Stack, 1999). Кроме того, эти ферменты могут участвовать в пролиферации, миграции клеток и их апоптозе, оказывать опосредованное влияние на неопластический каскад. О разнообразии функций MMP свидетельствуют, например, данные исследования об участии MMP-3 в морфогенезе молочной железы, ответственным за который является домен гемопексина (Cheng et al., 2010).

Существует мнение, что сверхэкспрессия MMP связана с повышенным метастатическим потенциалом опухолей, и коррелирует с плохим прогнозом и низкой выживаемостью. Однако важно понимать, что синтез каждого отдельного типа MMP варьирует в зависимости от вида опухоли, стадии заболевания, и может различаться в популяциях пациентов. Методами идентификации MMP в проводимых исследованиях являются ПЦР, иммуноферментный или иммуногистохимический анализ, которые могут обладать различной чувствительностью и специфич-

ностью. Вариабельность данных прослеживается и в исследованиях, посвященных изучению сверхэкспрессии MMP, обусловленной полиморфизмами генов в популяции и различиями в экспрессии MMP в разных линиях раковых клеток молочных желез.

В настоящее время на экспериментальных моделях с использованием лабораторных животных (мышей) проводится большое количество исследований, направленных на изучение функции MMP. Результаты этих исследований подтверждают значимость различий в генетических основах и патофизиологических механизмах для MMP в разных подтипах рака.

Точное знание механизмов физиологических и патофизиологических процессов, происходящих в экстрацеллюлярном аппарате, ключевых звеньев формирования опухолевого микроокружения и метастатических ниш, возможно, позволит обнаружить ключевые этапы развития и прогрессирования опухолевого заболевания молочной железы, на которые можно осуществить фатальное, с точки зрения дальнейшей жизнедеятельности опухоли, воздействие.



**Рис. 2.** Роль MMP и TIMP в адгезии опухолевых клеток (по Bourbonliua, Stetler-Stevenson, 2010). Схематично представлены роли MMP и TIMP в модуляции клеточной адгезии на различных уровнях прогрессирования карциномы.

Уточнение аспектов физиологии эндотелиального гликокаликса при неоангиогенезе и тромбообразовании поможет в уточнении механизмов эндотелиальной дисфункции, сопровождающей любые патологические процессы в организме. Результаты таких исследований заложат основу разработки лекарственных средств, контролирующих, в том числе, неоангиогенез в опухолевой ткани как одно из звеньев опухолевого роста. Понимание всего разнообразия функций факторов гемостаза, компоненты которой являются участниками и регуляторами жизнедеятельности опухоли, а не только компонентами свертывающей системы, даст возможность воздействовать медикаментозно на диссеминацию опухоли молочной железы, предотвращая вместе с тем развитие тромбоэмболических осложнений заболевания.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (Государственное задание “Роль металлопротеиназ в патогенезе опухолевого процесса и активации системы гемостаза при опухолевом росте”).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В ходе подготовки работы авторы не проводили исследований с использованием животных или людей в качестве объектов.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Annes J.P., Munger J.S., Rifkin D.B. 2003. Making sense of latent TGFbeta activation. *J. Cell Sci.* V. 116. P. 217.
- Arroyo A., Iruela-Arispe M.L. 2010. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovasc. Res.* V. 86. P. 226.
- Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. 2002. Metalloproteinase inhibitors: Biological actions and therapeutic opportunities. *J. Cell Sci.* V. 115. P. 3719.
- Bakin A.V., Tomlinson A.K., Bhowmick N.A., Moses H.L., Arteaga C.L. 2000. Phosphatidylinositol 3-kinase function is required for transforming growth factor beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and cell migration. *J. Biol. Chem.* V. 275. P. 36803.
- Bigelow R., Williams B., Carroll J., Daves L., Cardelli J. 2009. TIMMP-1 overexpression promotes tumorigenesis of MDA-MB-231 breast cancer cells and alters expression of a subset of cancer promoting genes *in vivo* distinct from those observed *in vitro*. *Breast Cancer Res. Treat.* V. 117. P. 31.
- Bonnans C., Chou J., Werb Z. 2014. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* V. 15. P. 786.
- Boulday G., Fitau J., Coupel S., Soullillou J.P., Charreau B. 2004. Exogenous tissue inhibitor of metalloproteinase-1 promotes endothelial cell survival through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase Akt pathway. *Ann. NY Acad. Sci.* V.1030. P. 28.

- Bourboulia D., Stetler-Stevenson W.G.* 2010. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin. Cancer Biol.* V. 20. P. 161.
- Bystricky B., Reuben J.M., Mego M.* 2017. Circulating tumor cells and coagulation – Minireview. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* V. 114. P. 33.
- Campbell N.E., Kellenberger L., Greenaway J., Moorehead R.A., Linnerth-Petrik N.M., Petrik J.* 2010. Extracellular matrix proteins and tumor angiogenesis. *J. Oncol.* V. 2010. Article ID 586905. <https://doi.org/10.1155/2010/586905>
- Celià-Terrassa T., Meca-Cortés O., Mateo F., de Paz A.M., Rubio N., Arnal-Estapé A., Ell B.J., Bermudo R., Díaz A., Guerra-Rebollo M.* 2012. Epithelial-mesenchymal transition can suppress major attributes of human epithelial tumor-initiating cells. *J. Clin. Invest.* V. 122. P. 1849.
- Chambers A.F., Matrisian L.M.* 1997. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J. Natl. Cancer Inst.* V. 89. P. 1260.
- Chen Q.K., Lee K., Radisky D.C., Nelson C.M.* 2013. Extracellular matrix proteins regulate epithelial-mesenchymal transition in mammary epithelial cells. *Differentiation.* V. 86. P. 126.
- Cheng C.W., Yu J.C., Wang H.W., Huang C.S., Shieh J.C., Fu Y.P., Chang C.W., Wu P.E., Shen C.Y.* 2010. The clinical implications of MMP-11 and CK-20 expression in human breast cancer. *Clin. Chim. Acta.* V. 411. P. 234.
- Clark I.M., Swingle T.E., Sampieri C.L., Edwards D.R.* 2008. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* V. 40. P. 1362.
- Correia A.L., Mori H., Chen E.I., Schmitt F.C., Bissell M.J.* 2013. The hemopexin domain of MMP-3 is responsible for mammary epithelial invasion and morphogenesis through extracellular interaction with HSP90beta. *Genes Dev.* V. 27. P. 805.
- Curran S., Murray G.I.* 2000. Matrix metalloproteinases: Molecular aspects of their roles in tumour invasion and metastasis. *Eur. J. Cancer.* V. 36. P. 1621.
- Decock J., Hendrickx W., Thirkettle S., Gutiérrez-Fernández A., Robinson S.D., Edwards D.R.* 2015. Pleiotropic functions of the tumor- and metastasis-suppressing matrix metalloproteinase-8 in mammary cancer in MMTV-PyMT transgenic mice. *Breast Cancer Res.* V. 17. P. 38.
- Decock J., Hendrickx W., Vanleeuw U., Belle V.V., Van Huffel S., Christiaens M.-R., Shu Ye, Paridaens R.* 2008. Plasma MMP-1 and MMP-8 expression in breast cancer: Protective role of MMP-8 against lymph node metastasis. *BMC Cancer.* V. 8. P. 77.
- Decock J., Long J.R., Laxton R.C., X.-O. Shu, C. Hodgkinson, Hendrickx W., Pearce E. G., Gao Y. T., Pereira A. C., Paridaens R., Zheng W., Ye S.* 2007. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Res.* V. 67. P. 10214.
- Deryugina E.I., Quigley J.P.* 2006. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer metastasis reviews.* V. 25. P. 9.
- Dhanabal M., Ramchandran R., Waterman M.J.F., Lu H., Knebelmann B., Segal M., Sukhatme V.P.* 1999. Endostatin induces endothelial cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* V. 274. P. 11721.
- Dhanabal M., Volk R., Ramchandran R., Simons M., Sukhatme V.P.* 1999. Cloning, expression, and in vitro activity of human endostatin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 258. P. 345.
- Dong Z., Kumar R., Yang X., Fidler I.J.* 1997. Macrophage-derived metalloelastase is responsible for the generation of angiostatin in Lewis lung carcinoma. *Cell.* V. 88. P. 801.
- Ellerbroek S.M., Stack M.S.* 1999. Membrane associated matrix metalloproteinases in metastasis. *Bioessays.* V. 21. P. 940.
- Erler J.T., Weaver V.M.* 2009. Three-dimensional context regulation of metastasis. *Clin. Exp. Metastasis.* V. 26. P. 35.
- Fan L., Zhang Y., Zhou Q., Liu Y., Gong B., Lu J., Zhu H., Zhu G., Xu Y., Huang G.* 2018. Casticin inhibits breast cancer cell migration and invasion by down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway. *Biosci. Rep.* V. 38. <https://doi.org/10.1042/BSR20180738>
- Faurobert E., Bouin A.P., Albiges-Rizo C.* 2015. Microenvironment, tumor cell plasticity, and cancer. *Curr. Opin. Oncol.* V. 27. P. 64.
- Fernández C.A., Moses M.A.* 2006. Modulation of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase-4. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 345. P. 523.
- Figueira R.C., Gomes L.R., Neto J.S., Silva F.C., Silva I.D., Sogayar M.C.* 2009. Correlation between MMPs and their inhibitors in breast cancer tumor tissue specimens and in cell lines with different metastatic potential. *BMC Cancer.* V. 9. P. 20.
- Fingleton B.* 2011. MMP inhibitor clinical trials – the past, present, and future. In: *The cancer degradome - proteases and cancer biology.* New York: Springer. P. 759.
- Fink K., Boratynski J.* 2012. The role of metalloproteinases in modification of extracellular matrix in invasive tumor growth, metastasis and angiogenesis. *Postepy Hig. Med. Dosw.* V. 66. P. 609.
- Foda H.D., Zucker S.* 2001. Matrix metalloproteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis. *Drug Discov. Today.* V. 6. P. 478.
- Gerashchenko T., Novikov N., Krakhmal N., Zolotaryova S., Zavyalova M., Cherdyntseva N., Denisov E., Perelmuter V.* 2019. Markers of cancer cell invasion: Are they good enough? *J. Clin. Med.* V. 8. P. 1092.
- Gifford V., Itoh Y.* 2019. MT1-MMP-dependent cell migration: Proteolytic and non-proteolytic mechanisms. *Biochem. Soc. Transact.* V. 47. P. 811.
- Glentis A., Gurchenkov V., Matic Vignjevic D.* 2014. Assembly, heterogeneity, and breaching of the basement membranes. *Cell Adh. Migr.* V. 8. P. 236.
- Gohring W., Sasaki T., Heldin C.H.* 1998. TIMP1 R. Mapping of the binding of platelet-derived growth factor to distinct domains of the basement membrane proteins BM-40 and perlecan and distinction from the BM-40 collagen-binding epitope. *Eur. J. Biochem.* V. 255. P. 60.
- Gomez D.E., Alonso D.F., Yoshiji H., Thorgeirsson U.P.* 1997. Tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, regulation and biological functions. *Eur. J. Cell Biol.* V. 74. P. 111.
- Gonzalez L.O., Corte M.D., Junquera S., Gonzalez-Fernandez R., del Casar J.M., Garcia C., Andicochea A., Vazquez J., Perez-Fernandez R., Vizoso F.J.* 2009. Expression and prognostic significance of metalloproteinases and their inhibitors in luminal A and basal-like phenotypes of breast carcinoma. *Hum. Pathol.* V. 40. P. 1224.

- Gonzalez L.O., Pidal I., Junquera S., Corte M.D., Vazquez J., Rodriguez J.C., Lamelas M.L., Merino A.M., Garcia-Muniz J.L., Vizoso F.J. 2007. Overexpression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in mononuclear inflammatory cells in breast cancer correlates with metastasis-relapse. *Br. J. Cancer*. V. 97. P. 957.
- Goyal A., Poluzzi C., Willis C.D., Smythies J., Shellard A., Neill T. 2012. Endorepellin affects angiogenesis by antagonizing diverse vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2)-evoked signaling pathways: Transcriptional repression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and VEGFA and concurrent inhibition of nuclear factor of activated T cell 1 (NFAT1) activation. *J. Biol. Chem*. V. 287. P. 43543.
- Hamano Y., Zeisberg M., Sugimoto H. 2003. Physiological levels of tumstatin, a fragment of collagen IV  $\alpha$ 3 chain, are generated by MMP-9 proteolysis and suppress angiogenesis via  $\alpha$ V $\beta$ 3 integrin. *Cancer Cell*. V. 3. P. 589.
- Hayden D.M., Forsyth C., Keshavarzian A. 2011. The role of matrix metalloproteinases in intestinal epithelial wound healing during normal and inflammatory states. *J. Surg. Res*. V. 168. P. 315.
- He G.A., Luo J.X., Zhang T.Y., Wang F.Y., Li R.F. (2003). Canstatin-N fragment inhibits in vitro endothelial cell proliferation and suppresses in vivo tumor growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. V. 312. P. 801.
- Herszényi L., Lakatos G., Hritz I., Varga M.Z., Cierny G., Tulasay Z. 2012. The role of inflammation and proteinases in tuor progression. *Dig. Dis*. V. 30. P. 249.
- Herszényi L., Plebani M., Carraro P., de Paoli M., Roveroni G., Cardin R., Foschia F., Tulasay Z., Naccarato R., Farinati F. 2000. Proteases in gastrointestinal neoplastic disease. *Clin. Chim. Acta*. V. 291. P. 171.
- Hornebeck W., Lambert E., Petitfrère E., Bernard P. 2005. Beneficial and detrimental influences of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMMP-1) in tumor progression. *Biochimie*. V. 87. P. 377.
- Hotary K., Li X.Y., Allen E., Stevens S.L., Weiss S.J. 2006. A cancer cell metalloprotease triad regulates the basement membrane transmigration program. *Genes. Dev*. V. 20. P. 2673.
- Hotary K.B., Allen E.D., Brooks P.C., Datta N.S., Long M.W., Weiss S.J. 2003. Membrane type I matrix metalloproteinase usurps tumor growth control imposed by the three-dimensional extracellular matrix. *Cell*. V. 114. P. 33.
- Jena M.K., Janjanam J. 2018. Role of extracellular matrix in breast cancer development: A brief update. *F1000Research*. V. 7. P. 274.
- Jia Z.C., Wan Y.L., Tang J.Q., Dai Y., Liu Y.C., Wang X. 2012. Tissue factor/activated factor VIIa induces matrix metalloproteinase-7 expression through activation of c-Fos via ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathways in human colon cancer cell. *Int. J. Colorectal Dis*. V. 27. P. 437.
- Jiang X., Zhu S., Panetti T.S., Bromberg M.E. 2008. Formation of tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex induces activation of the mTOR pathway which regulates migration of human breast cancer cells. *Thromb. Haemost.* V. 100. P. 127.
- Jodele S., Blavier L., Yoon J.M., DeClerck Y.A. 2006. Modifying the soil to affect the seed: Role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev*. V. 25. P. 35.
- Kamphaus G.D., Colorado P.C., Panka D.J., Hopfer H., Ramchandran R., Torre A., Maeshima Y., Mier J.W., Sukhatme V.P., Kalluri R. 2000. Canstatin, a novel matrix-derived inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *J. Biol. Chem*. V. 275. P. 1209.
- Karagiannis E.D., Popel A.S. 2007. Identification of novel short peptides derived from the  $\alpha$ 4,  $\alpha$ 5, and  $\alpha$ 6 fibrils of type IV collagen with anti-angiogenic properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. V. 354. P. 434.
- Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., Sullivan A., Brooks M.W., Bell G.W., Richardson A.L., Polyak K., Tubo R., Weinberg R.A. 2007. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. V. 449. P. 557.
- Kessenbrock K., Dijkgraaf G.J., Lawson D.A., Littlepage L.E., Shahi P., Pieper U., Werb Z. 2013. A role for matrix metalloproteinases in regulating mammary stem cell function via the Wnt signaling pathway. *Cell Stem Cell*. V. 3. P. 300.
- Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. 2010. Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. V. 141. P. 52.
- Keyt B.A., Berleau L.T., Nguyen H.V. 1996. The carboxyl-terminal domain (111–165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J. Biol. Chem*. V. 271. P. 7788.
- Klein T., Bischoff R. 2011. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. *Amino Acids*. V. 41. P. 271.
- Knapinska A., Fields G. 2019. The expanding role of mt1-mmp in cancer progression. *Pharmaceuticals*. V. 12. P. 77.
- Kohrmann A., Kammerer U., Kapp M, Diel J., Anacker J. 2009. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer and breast cancer cell lines: New findings and review of the literature. *BMC cancer*. V. 9. P. 188.
- Krantz S.B., Shields M.A., Dangi-Garimella S., Cheon E.C., Barron M.R., Hwang R.F. 2011. MT1-MMP cooperates with Kras (G12D) to promote pancreatic fibrosis through increased TGF- $\beta$  signaling. *Mol. Cancer Res*. V. 9. P. 1294.
- Lambert E., Dassé E., Hays B., Petitfrère E. 2004. TIMMPs as multifactorial proteins. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. V. 49. P. 187.
- Larsen M., Wei C., Yamada K.M. 2006. Cell and fibronectin dynamics during branching morphogenesis. *Cell Sci*. V. 119. P. 3376.
- Lee M.S., Jung J.I., Kwon S.H., Lee S.M., Morita K., Her S. 2012. TIMMP-2 fusion protein with human serum albumin potentiates anti-angiogenesis-mediated inhibition of tumor growth by suppressing MMP-2 expression. *PLoS One*. V. 7. P. 35710.
- Lee S., Jilani S.M., Nikolova G.V., Carpizo D., Iruela-Arispe M.L. 2005. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J. Cell Biol*. V. 169. P. 681.
- Li H.C., Cao D.C., Liu Y., Hou Y.F., Wu J., Lu J.S., Di G.H., Liu G., Li F.M., Ou Z.L., Jie C., Shen Z.Z., Shao Z.M. 2004. Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat*. V. 88. P. 75.
- Li R., Ren M., Chen N., Luo M., Deng X., Xia J. 2014. Presence of intratumoral platelets is associated with tumor vessel structure and metastasis. *BMC Cancer*. V. 14. P. 167.
- Li W., Savinov A.Y., Rozanov D.V. 2004. Matrix metalloproteinase-26 is associated with estrogen-dependent malignancies and targets alpha1-antitrypsin serpin. *Cancer Res*. V. 64. P. 8657.

- Li Y., Liu H., Huang Y.Y. 2013. Suppression of endoplasmic reticulum stress-induced invasion and migration of breast cancer cells through the downregulation of heparanase. *Int. J. Mol. Med.* V. 31. P. 1234.
- Liotta L.A., Stetler-Stevenson W.G. 1991. Tumor invasion and metastasis: An imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res.* V. 51. P. 5054.
- Lodillinsky C., Infante E., Guichard A., Chaligne R., Fuhrmann L., Cyra J., Irondele M., Lagoutte E., Vacher S., Bonsang-Kitzis H., Glukhova M., Reyat F., Bieche I., Vincent-Salomon A., Chavrier P. 2016. P63/MT1-MMP axis is required for *in situ* to invasive transition in basal-like breast cancer. *Oncogene.* V. 35. P. 344.
- Lopez-Otin C., Matrisian L.M. 2007. Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat. Rev. Cancer.* V. 7. P. 800.
- Lopez-Otin C., Palavalli L.H., Samuels Y. 2009. Protective roles of matrix metalloproteinases: From mouse models to human cancer. *Cell Cycle.* V. 8. P. 3657.
- Ma X.J., Dahiya S., Richardson E. 2009. Gene expression profiling of the tumor microenvironment during breast cancer progression. *Breast Cancer Res.* V. 11. P. 102.
- Maeshima Y., Sudhakar A., Lively J.C. 2002. Tumstatin, an endothelial cell-specific inhibitor of protein synthesis. *Science.* V. 295. P. 140.
- Malaponte G., Signorelli S.S., Bevelacqua V. 2015. Increased levels of NF- $\kappa$ B-dependent markers in cancer-associated deep venous thrombosis. *PLoS One.* V. 10. e0132496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132496>
- Masson R., Lefebvre O., Noel A., Fahime M.E., Chenard M.P., Wendling C., Kebers F., LeMeur M., Dierich A., Foidart J.M., Basset P., Rio M.C. 1998. *In vivo* evidence that the stromelysin-3 metalloproteinase contributes in a paracrine manner to epithelial cell malignancy. *J. Cell Biol.* V. 140. P. 1535.
- McGowan P.M., Duffy M.J. 2008. Matrix metalloproteinase expression and outcome in patients with breast cancer: Analysis of a published database. *Ann. Oncol.* V. 19. P. 1566.
- Mehner C., Hockla A., Miller E., Ran S., Radisky D.C., Radisky E.S. 2014. Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer. *Oncotarget.* V. 5. P. 2736.
- Meikle C.K.S., Kelly C.A., Garg P., Wuescher L.M., Ali R.A., Worth R.G. 2016. Cancer and thrombosis: The platelet perspective. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 4. P. 147. <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00147>
- Meng D., Meng M., Luo A., Jing X., Wang G., Huang S., Luo M., Shao S., Zhao X., Liu R. 2019. Effects of VEGFR1+ hematopoietic progenitor cells on pre-metastatic niche formation and *in vivo* metastasis of breast cancer cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* V. 145. P. 411.
- Menter D.G., Kopetz S., Hawk E., Sood A.K., Loree J.M., Gressle P., Honn K.V. 2017. Platelet "first responders" in wound response, cancer, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* V. 36. P. 199.
- Milom C.C., Yu J.L., Mackman N., Micallef J., Anderson G.M., Guha A. 2008. Tissue factor regulation by epidermal growth factor receptor and epithelial-to-mesenchymal transitions: Effect on tumor initiation and angiogenesis. *Cancer Res.* V. 68. P. 10068.
- Min K.W., Kim D.H., Do S.I., Pyo J.S., Kim K., Chae S.W., Sohn J.H., Oh Y.H., Kim H.J., Choi S.H., Choi Y.J., Park C.H. 2013. Diagnostic and prognostic relevance of MMP-11 expression in the stromal fibroblast-like cells adjacent to invasive ductal carcinoma of the breast. *Ann. Surg. Oncol.* V. 20. P. S433.
- Miyamoto S., Yano K., Sugimoto S., Ishii G., Hasebe T., Endoh Y. 2004. Matrix metalloproteinase-7 facilitates insulin-like growth factor bioavailability through its proteinase activity on insulin-like growth factor binding protein 3. *Cancer Res.* V. 64. P. 65.
- Miyashita T., Tajima H., Makino I., Nakagawara H., Kitagawa H., Fushida S. 2015. Metastasis-promoting role of extravasated platelet activation in tumor. *J. Surg. Res.* V. 193. P. 289.
- Murphy G., Knauper V., Lee M.H., Amour A., Worley J.R., Hutton M., Atkinson S., Rapti M., Williamson R. 2003. Role of TIMMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases) in pericellular proteolysis: The specificity is in the detail. *Biochem. Soc. Symp.* V. 70. P. 65.
- Mylona E., Nomikos A., Magkou C., Kamberou M., Papassideri I., Keramopoulos A., Nakopoulou L. 2007. 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.* V. 50. P. 338.
- Nakopoulou L., Giannopoulou I., Stefanaki K., Panayotopoulou E., Tsirmpa I., Alexandrou P., Mavrommatis J., Katsarou S., Davaris P. 2002. Enhanced mRNA expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMMP-1) in breast carcinomas is correlated with adverse prognosis. *J. Pathol.* V. 197. P. 307.
- Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. 2009. Metastasis: From dissemination to organ-specific colonization. *Nat. Rev. Cancer.* V. 9. P. 274.
- Nilsson R.J.A., Balaj L., Hulleman E., van Rijn S., Pegtel D.M., Walraven M. 2011. Blood platelets contain tumor-derived RNA biomarkers. *Blood.* V. 118. P. 3680.
- Noel A., Jost M., Maquoi E. 2008. Matrix metalloproteinases at cancer tumor-host interface. *Semin. Cell Dev. Biol.* V. 19. P. 52.
- O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y. 1997. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell.* 88. P. 277.
- O'Reilly M.S., Wiederschain D., Stetler-Stevenson W.G., Folkman J., Moses M.A. 1999. Regulation of angiostatin production by matrix metalloproteinase-2 in a model of concomitant resistance. *J. Biol. Chem.* V. 274. P. 29568.
- Orellana R., Kato S., Erices R., Bravo M.L., Gonzalez P., Oliva B. 2015. Platelets enhance tissue factor protein and metastasis initiating cell markers, and act as chemoattractants increasing the migration of ovarian cancer cells. *BMC Cancer.* V. 15. P. 290.
- Ota I., Li X.Y., Hu Y., Weiss S.J. 2009. Induction of a MT1-MMP and MT2-MMP dependent basement membrane transmigration program in cancer cells by Snail1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 106. P. 20318.
- Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z. 2007. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* V. 8. P. 221.
- Parri M., Chiarugi P. 2010. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Commun. Signal.* V. 8. P. 23.
- Paszek M.J., Zahir N., Johnson K.R., Lakins J.N., Rozenberg G.I., Gefen A. 2005. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell.* V. 8. P. 241.

- Pavuluri S., Sharp J., Lefevre C., Nicholas K.* 2019. The effect of mammary extracellular matrix in controlling oral and mammary cancer cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* V. 1. P. 57.
- Peinado H., Olmeda D., Cano A.* 2007. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: An alliance against the epithelial phenotype? *Nat. Rev. Cancer.* V. 7. P. 415.
- Pellikainen J.M., Ropponen K.M., Kataja V.V., Kellokoski J.K., Eskelinen M.J., Kosma V.M.* 2004. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in breast cancer with a special reference to activator protein-2, HER2, and prognosis. *Clin. Cancer Res.* V. 10. P. 7621.
- Perentes J.Y., Kirkpatrick N.D., Nagano S., Smith E.Y., Shaver C.M., Sgroi D., Garkavtsev I., Munn L.L., Jain R.K., Boucher Y.* 2011. Cancer cell-associated MT1-MMP promotes blood vessel invasion and distant metastasis in triple-negative mammary tumors. *Cancer Res.* V. 71. P. 4527.
- Petitclerc E., Boutaud A., Prestayko A.* 2000. New functions for non-collagenous domains of human collagen type IV. Novel integrin ligands inhibiting angiogenesis and tumor growth in vivo. *J. Biol. Chem.* V. 275. P. 8051.
- Pickup M.W., Laklai H., Acerbi I., Owens P., Gorska A.E., Chytil A., Aakre M., Weaver V.M., Moses H.L.* 2013. Stromally derived lysyl oxidase promotes metastasis of transforming Growth factor-beta deficient mouse mammary carcinoma. *Cancer Res.* V. 73. P. 5336.
- Pittayapruek P., Meephansan J., Prapapan O., Komine M., Ohtsuki M.* 2016. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* V. 17. P. 6.
- Polgar L.* 1990. Common feature of the four types of protease mechanisms. *Biol. Chem.* V. 371. P. 327.
- Puthenedam M., Wu F., Shetye A., Michaels A., Rhee K.J., Kwon J.H.* 2011. Matrilysin (MMP-7) cleaves gelactin-3 and inhibits wound healing in intestinal epithelial cells. *Inflamm. Bowel Dis.* V. 17. P. 260.
- Radisky E.S., Radisky D.C.* 2015. Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. *Front. Biosci.* V. 20. P. 1144.
- Roy R., Yang J., Moses A.M.* 2009. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer. *J. Clin. Oncol.* V. 27. P. 5287.
- Roycik M.D., Fang X., Sang Q.X.* 2009. A fresh prospect of extracellular matrix hydrolytic enzymes and their substrates. *Curr. Pharm. Des.* V. 15. P. 1295.
- Sabeh F., Ota I., Holmbeck K., Birkedal-Hansen H., Soloway P., Balbin M., Lopez-Otin C., Shapiro S., Inada M., Krane S., Allen E., Chung D., Weiss S.J.* 2004. Tumor cell traffic through the extracellular matrix is controlled by the membrane-anchored collagenase MT1-MMP. *J. Cell Biol.* V. 167. P. 769.
- Saito S., Trovato M.J., You R., Lal B.K., Fasehun F., Padberg F.T., Hobson R.W., Duran W.N., Pappas P.J.* 2001. Role of matrix metalloproteinases 1, 2, and 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in chronic venous insufficiency. *J. Vasc. Surg.* V. 34. P. 930.
- Savinov A.Y., Remacle A.G., Golubkov V.S.* 2006. Matrix metalloproteinase 26 proteolysis of the NH<sub>2</sub>-terminal domain of the estrogen receptor beta correlates with the survival of breast cancer patients. *Cancer Res.* V. 66. P. 2716.
- Scorilas A., Karameris A., Arniogiannaki N., Ardavanis A., Basilopoulos P., Trangas T., Taliari M.* 2001. Overexpression of matrix-metalloproteinase-9 in human breast cancer: A potential favourable indicator in node-negative patients. *Br. J. Cancer.* V. 84. P. 1488.
- Shi H., Xu J.M., Hu N.Z., Wang X.L., Mei Q., Song Y.L.* 2006. Transfection of mouse macrophage metalloelastase gene into murine CT-26 colon cancer cells suppresses orthotopic tumor growth, angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Lett.* V. 233. P. 139.
- Shiomi T., Okada Y.* 2003. MT1-MMP and MMP-7 in invasion and metastasis of human cancers. *Cancer Metastasis Rev.* V. 22. P. 145.
- Singh A., Settleman J.* 2010. EMT, cancer stem cells and drug resistance: An emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene.* V. 29. P. 4741.
- Stamenkovic I.* 2000. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *Semin. Cancer Biol.* V. 10. P. 415.
- Sternlicht M.D., Lochter A., Sympson C.J., Huey B., Rougier J.P., Gray J.W., Pinkel D., Bissell M.J., Werb Z.* 1999. The stromal proteinase MMP-3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. *Cell.* V. 98. P. 137.
- Sternlicht M.D., Werb Z.* 2001. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* V. 17. P. 463.
- Stetler-Stevenson W.G.* 2008. The tumor microenvironment: Regulation by MMP-independent effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2. *Cancer Metastasis Rev.* V. 27. P. 57.
- Stetler-Stevenson W.G., Aznavoorian S., Liotta L.A.* 1993. Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis. *Annu. Rev. Cell Biol.* V. 9. P. 541.
- Stetler-Stevenson W.G., Hewitt R., Corcoran M.* 1996. Matrix metalloproteinases and tumor invasion: From correlation and causality to the clinic. *Semin. Cancer Biol.* V. 7. P. 147.
- Sun J.* 2010. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase are essential for the inflammatory response in cancer cells. *J. Signal Transduct.* V. 2010: 985132. <https://doi.org/10.1155/2010/985132>
- Suojanen J., Salo T.* 2009. Selective inhibition of matrix metalloproteinase-14 blocks tumor growth, invasion, and angiogenesis. *Cancer Res.* V. 69. P. 1517.
- Suojanen J., Salo T., Koivunen E., Sorsa T., Pirilä E.* 2009. A novel and selective membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) inhibitor reduces cancer cell motility and tumor growth. *Cancer Biol. Ther.* V. 8. P. 2362.
- Wang Y., Zhou B.P.* 2011. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer progression and metastasis. *Chin. J. Cancer.* V. 30. P. 603.
- Wen W., Moses M.A., Wiederschain D., Arbiser J.L., Folkman J.* 1999. The generation of endostatin is mediated by elastase. *Cancer Res.* V. 59. P. 6052.
- Wieczorek E., Jablonska E., Wasowicz W., Reszka E.* 2015. Matrix metalloproteinases and genetic mouse models in cancer research: A mini-review. *Tumour Biol.* V. 36. P. 163.
- Willis C.D., Poluzzi C., Mongiat M., Iozzo R.V.* 2013. Endorepellin laminin-like globular 1/2 domains bind Ig3-5 of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 and block pro-angiogenic signaling by VEGFA in endothelial cells. *FEBS J.* V. 280. P. 2271.
- Wu Y., Sarkissyan M., Vadgama J.V.* 2016. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer. *J. Clin. Med.* V. 5. P. 13.
- Yang W., Aii S., Gorrin-Rivas M.J.* 2001. Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer.* V. 91. P. 1277.

Yu Q., Stamenkovic I. 2000. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev.* V. 14. P. 163.

## THE ROLE OF THE EXTRACELLULAR MATRIX IN BREAST CANCER PATHOGENESIS

A. V. Letunovskaja<sup>a, \*</sup>, D. A. Oleinikov<sup>a</sup>, O. Y. Porembskaya<sup>b, c</sup>, and Y. G. Toropova<sup>a, \*\*</sup>

<sup>a</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, 194156 Russia

<sup>b</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, 197376 Russia

\*e-mail: anna491994@gmail.com

\*\*e-mail: toropova\_yag@almazovcentre.ru

Extracellular matrix (ECM) is a structural basis for tissue spatial organization and serves as a regulation environment, providing biochemical and biomechanical mediators necessary for differentiation and migration of the cells. The ECM is responsible for modulation of immune reactions, angiogenesis initiation and coagulation homeostasis maintenance. The ECM provides crucial microenvironment for both normal and neoplastic cells. Like the genetic modifications of neoplastic cells are the reason for malignancy, ECM coupling alterations control most of the behavioral aspects of neoplastic cells, including their development and metastasis. The biochemical and biomechanical mediators of ECM modulate proliferation, resistance to factors promoting cell death, invasion, immune tolerance, etc. Adhesion molecules, proteolytic enzymes and proinflammatory cytokines produced by neoplastic cells are responsible for local ECM remodeling. In addition to ECM, conditions for progression and metastasis are supported by paraneoplastic factors that involve leukocytes, thrombocytes, and coagulation factors. They form a premetastatic niche in the early stages of ECM remodeling and further protect cells from immune system during tumor dissemination. Nowadays data from ECM studies are accentuated on the prognostic value of ECM components or their individual stimulation/inhibition. In this review, we discuss modern data about the role of EMC in the neoplastic pathogenesis, as well as research perspectives and possible directions of therapeutic approaches for complex treatment of breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, extracellular matrix, metalloproteinases