

基质金属蛋白酶对肿瘤细胞生物学行为调节

李秉慧*, 韩梅¹, 温进坤¹

(河北医科大学第四医院, 石家庄 050011; ¹河北医科大学基础医学研究所,
河北省医学生物技术重点实验室, 石家庄 050017)

摘要: 近年, 对于基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 与肿瘤发生发展的关系有了新的诠释, MMPs的功能已不仅限于通过降解细胞外基质来促进肿瘤的侵袭和转移, 它们还可通过水解生长因子、黏附分子、受体等非基质蛋白而触发一系列生物学效应, 调节肿瘤的生长、分化、凋亡以及肿瘤的血管生成和免疫逃避。重新认识MMPs的功能, 将有助于设计以MMPs为靶标的新型抗肿瘤药物。

关键词: 基质金属蛋白酶; 非基质蛋白; 肿瘤; 细胞生物学行为

中图分类号: Q737.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-9977(2004)03-276-05

肿瘤的形成与发展除与细胞自身基因突变所导致的原癌基因激活或抑癌基因失活有关外, 还受肿瘤细胞所处微环境变化的影响。细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 不仅是细胞赖以生存的场所, 而且是细胞与细胞之间自分泌和旁分泌调节的必经之路与缓冲地带^[1]。ECM成分作为维持细胞微环境内稳态的物质基础, 决定着胞外刺激信号的性质、强度与时空性。近年研究发现, ECM结构与组成成分的变化是其影响细胞功能的重要方式, 其变化受基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的调节。

MMPs 是一类 Zn^{2+} 依赖的蛋白水解酶, 在几乎所有肿瘤组织中均存在 MMPs 高表达及高活性的现象。以往认为, MMPs 主要通过使基质重构而促进肿瘤细胞的侵袭与转移, 但基于 MMPs 在肿瘤侵袭和转移中的作用而设计的药物却令人失望。近年, 随着对 MMPs 研究的不断深入, 特别是一些新的 MMPs 底物的发现, 人们对 MMPs 的功能产生了新的认识。本文综述了 MMPs 对肿瘤生物学行为调节的最新研究进展。

1 MMPs 底物和活性调节

MMPs 是一类内肽酶家族, 含有 24 个成员, 种属间具有同源性。根据结构特点可将 MMPs 归为 8 大类, 其中 5 类为分泌型, 3 类为膜型 (MT-MMP)。MT-MMPs 以共价方式结合于细胞膜上,

只能在胞膜部位发挥作用^[2]。分泌型 MMPs 既可存在于 ECM 之中, 也可通过与细胞膜上的整合素或 CD44 结合或通过细胞表面的肝素硫酸聚糖或 MMP 诱导剂等相互作用而定位在细胞表面。

1.1 MMPs 底物

传统观点认为, MMPs 的底物主要是 ECM 的结构成分。但是, 近年研究表明, MMPs 的作用已远远超出了这一范围。首先, 因为所有细胞膜上都存在能与 ECM 结构成分相结合的受体 (整合素), MMPs 水解 ECM 蛋白时, 势必会影响其与受体的相互作用及其所引发的信号转导^[3]。其次, MMPs 对 ECM 成分的降解, 不可避免的从底物分子中释放出一些具有功能的蛋白水解片段, 如层黏连蛋白 (laminin-5, LN-5) 和 IV 型胶原的部分水解产物具有启动细胞迁移的作用^[4,5]; 胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGF-BP) 和基底膜聚糖 (perlecan) 的部分水解可分别释放出 IGF 和成纤维细胞生长因子 (FGF)。

MMPs 除降解 ECM 结构成分外, 还参与释放以前体形式结合于细胞膜上的多种细胞因子和/或生长因子, 如 MMP-2 和 MMP-9 可使 TGF- β 从无活性的 ECM 复合物中水解释放出来, 以此调节 TGF- β 的生物可利用度^[6]。此外, 生长因子受体也是

MMPs的底物之一^[7], MMPs可催化生长因子受体的胞外区断裂, 所形成的胞外区片段作为诱骗受体与配基结合而阻断该信号途径。

细胞黏附因子是MMPs的另一类底物。E-钙黏素和CD44的肽链被MMPs水解后所释放出的胞外区片段可明显提高肿瘤细胞的侵袭能力^[8]。此外, MMPs前体和一些蛋白酶抑制剂如Serpin(丝氨酸蛋白酶抑制剂)也是MMPs的作用底物。总之, 所有存在于细胞膜上或ECM中的蛋白分子都有可能作为MMPs底物而被水解, 所生成的活性产物将会影响细胞信号转导及细胞功能。

1.2 MMPs 活性调节

MMPs活性调节主要表现在两个方面, 一个是酶原的激活, 另一方面是受MMPs抑制剂的调节。MMPs是以无活性的酶原(pro-MMPs)形式被细胞合成并分泌至细胞外或结合于细胞表面^[9]。大多数pro-MMPs是由细胞外已活化的MMPs或其他丝氨酸蛋白酶的作用而激活。但也有例外, 如MMP-11、MMP-28和MT-MMPs可在胞浆中被细胞内的丝氨酸蛋白酶所激活。

以MMP-2活化为例, 在细胞表面, 该酶的活化过程是一个由MMP-14(MT1-MMP)和金属蛋白酶-2组织抑制剂(TIMP-2)共同参与的多步骤连续反应。首先是TIMP-2分别与MMP-14的氨基端和pro-MMP-2的羧基端结合, 以使MMP-14与pro-MMP-2彼此靠近; 然后, MMP-14将pro-MMP-2中的前体部分肽序列水解掉, 剩余的前体肽再被已活化的MMP-2切除后才可使其完全活化^[10]。由此可见, TIMP-2是MMP-2活化所必需的。此外, pro-MMP-2也可被MMP-15激活, 但该过程不需要TIMP-2参与。

MMPs活性受内源性抑制剂的严格控制。血浆中存在的MMPs抑制剂主要是 α -2巨球蛋白, 后者通过与MMPs结合形成复合物后被清道夫受体(scavenger receptor)所清除, 血小板反应蛋白-2也可以同样方式清除MMP-2^[11]。但是, 血小板反应蛋白-1却可促进MMP-2和-9的活化。MMPs的内源性组织抑制剂有TIMP-1、-2、-3和-4, 它们通过1:1的比例与MMPs结合而可逆抑制MMPs的活性。此外, 一些与TIMPs具有相似结构的肽段也可抑制MMPs活性, 这类抑制剂包括前胶原蛋白C末端片段、IV型胶原NCI结构域以及近年发现的唯一一种膜结合MMP抑制剂RECK(reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs)。

2 MMPs 与肿瘤发生发展的关系

肿瘤动物模型为MMPs参与肿瘤发展提供了实验证据。在肿瘤移植试验中, 相对良性的移植瘤细胞可因MMPs的高表达而获得恶性的性质。相反, 高度恶性的移植瘤细胞也可因MMPs表达或催化活性降低而减弱其侵袭力。例如, MMP-1或MMP-7过表达的小鼠易患肿瘤的危险性明显增加, 乳腺组织中的MMP-3、-14的表达可提高自发性乳腺癌的发病率^[12]。MMP-9缺陷的小鼠不易患鳞状上皮癌, 将可表达MMP-9的骨髓细胞植入这种小鼠体内后, 又使其恢复患鳞癌的风险^[13]。

2.1 肿瘤组织中 MMPs 的来源

肿瘤组织中的MMPs主要有三个来源, 即肿瘤细胞、基质细胞(成纤维细胞和浸润的炎性细胞)和癌旁组织, 不同来源的MMPs以自分泌或旁分泌的方式调节肿瘤的生物行为。在肿瘤组织中, 除少数几种MMPs(如MMP-7)只能由肿瘤细胞合成外, 其余大部分MMPs则主要是由肿瘤组织中的基质细胞合成的。肿瘤中的基质细胞具有不同于正常成纤维细胞的特性, 其分泌的MMPs同样影响肿瘤细胞的侵袭力, 如MMP-11缺陷的成纤维细胞丧失对移植至体内的乳腺癌细胞增殖的支持作用。如果将肿瘤细胞静脉注射至MMP-2或MMP-9缺陷的小鼠体内, 则难以形成转移肿瘤结节, 其成瘤性明显低于无缺陷的正常小鼠。肿瘤细胞分泌的一些细胞因子, 如白介素、干扰素和生长因子, 可以旁分泌方式刺激基质细胞表达MMPs^[9], 而基质细胞释放的MMPs又可被募集到肿瘤细胞表面, 例如乳腺癌中的MMP-2虽然是由基质细胞表达和分泌的, 但是在癌细胞和基质细胞膜上都发现有MMP-2的存在。因此, 在肿瘤组织中, 无论来源于何种细胞的MMPs, 其对肿瘤行为的影响是相似的。

2.2 肿瘤组织中 MMPs 的表达调节

在几乎所有人类肿瘤中都存在MMPs表达升高或活性增强现象。高活性MMPs可使肿瘤进展加快, 侵袭与转移能力增强, 患者生存期缩短。但也有例外, 少数病例显示, 特定的MMPs表达可能会有一个良好的预后, 例如在结肠癌病人, 表达MMP-12者生存期较长^[14]; 肿瘤浸润的巨噬细胞所表达的MMP-9可减少转移的发生。这些结果提示, MMPs可能是产生某些抗肿瘤分子或募集细胞毒T细胞所必需的。

与经典的癌基因不同, MMPs表达并不是以基

因扩增或突变激活的方式被上调^[3]。肿瘤细胞中 MMPs 表达升高主要是由于转录活性发生变化所造成的,这可能是原癌基因激活或抑癌基因失活的结果,例如转录因子 PEA3、c-JUN、 β -连环蛋白和 LEF-1 的过表达均可提高 MMPs 的转录活性,而抑癌基因产物 P53 则可抑制所有受癌基因调控的下游基因及 MMP-1 和 -13 的转录^[15]。

尽管肿瘤细胞的 MMPs 基因很少出现变异,但在 MMPs 基因启动子区域存在一些多态性变化,例如在 MMP-1 启动子中含有一个或两个鸟苷酸(G)的单核苷酸多态性,由此使该区域中出现一个新的 Ets 转录因子(与 v-Ets 同源)结合位点,因该位点与一个 AP-1 位点相连,使其促进转录的活性大大增强。在 2G 等位基因纯合子患者,其肿瘤组织中 MMP-1 表达水平明显高于只有一个 G 的患者。在肿瘤患者中,这种 2G 多态性出现的频率高于正常人^[16]。另一种与肿瘤发生有关的多态性是 MMP-3 基因调控区中出现 5~6 个腺嘌呤(A)。通常,因 MMPs 调控区的多态性变化所造成的 MMPs 高表达并不常见。

3 MMPs 对肿瘤细胞生物学行为的影响

MMPs 在肿瘤发展的每个阶段都具有重要作用。

3.1 MMPs 调节肿瘤生长

Coussen 等^[13]用 MMP-9 缺陷小鼠建立的皮肤癌动物模型证实, MMP-9 缺乏可降低肿瘤生长速度,并赋予肿瘤具有更高的分化程度。说明 MMPs 对肿瘤生长发挥一定的调节作用^[17]。目前认为, MMPs 对肿瘤生长的调节是通过以下三条途径实现的,第一, MMPs 能够水解释放结合于细胞膜上的某些生长因子前体,如 TGF- α ; 第二, MMPs 通过降解 ECM 蛋白使包埋其中的多肽生长因子释放出来。这两条途径均可提高生长因子的生物利用度。第三,通过影响 ECM 重构, MMPs 还可间接调节整合素介导的增殖信号跨膜转导。

3.2 MMPs 调节肿瘤细胞凋亡

凋亡逃避使得肿瘤细胞能够在氧和营养物质缺乏、免疫系统攻击和抗肿瘤治疗等不利情况下得以继续生存和生长。MMPs 具有促凋亡和抗凋亡双重作用。已知 MMP-3、-7、-9 和 -11 均有调节细胞凋亡的功能,当乳腺上皮细胞过表达 MMP-3 时,后者可通过降解层黏连蛋白(LN)而诱导细胞凋亡的发生; MMP-7 通过降解结合在细胞膜上的 FASL (FAS 的跨膜刺激剂)而使其从细胞膜上释放出来。

游离的 FASL 在不同情况下或者诱导邻近细胞凋亡或者抑制肿瘤细胞凋亡。此外, MMP-7 还可以水解前肝素结合表皮生长因子(pro-HB-EGF),所释放的 HB-EGF 通过激活 ERBB4 受体酪氨酸激酶而提高细胞的生存能力。MMP-11 也是一种凋亡抑制剂, MMP-11 的高表达使肿瘤细胞的自发性凋亡明显减少^[18]。但也有相反的报道,认为 MMP-9 和 -11 有促进肿瘤细胞凋亡的作用。

3.3 MMPs 调节肿瘤血管生成

MMPs 是肿瘤血管生成的一个重要的正调控因子。MMPs 或许是单纯通过降解 ECM 使血管内皮细胞(EC)易于爬行至肿瘤组织内而行使促血管生成的作用^[19]。此外, EC 向 ECM 中的迁移及血管形成还有赖于 I 型胶原的降解。

在 MMPs 家族中, MMP-2、-9 和 -14 具有直接促血管生成的作用。MMP-2 缺陷小鼠的肿瘤血管生成和生长速度均减慢,可能的原因是 MMP-2 可催化 IV 型胶原降解并使其分子内部的半胱氨酸残基暴露,该位点是 $\alpha v \beta 3$ 整合素与胶原结合的部位。用抗体封闭该位点后, EC 迁移及血管生成减少,肿瘤生长速度减慢。MMP-9 通过提高 VEGF 的生物可利用度而促进肿瘤的血管生成。MMP-14 也具有促血管生成的作用,该酶通过降解新生血管周围的血纤蛋白基质,使 EC 更易于向肿瘤内部移行。用抗体封闭 MMP-14 的催化功能域可阻断 EC 的迁移、侵袭和毛细血管的形成。MMP-14 和 MMP-9 缺陷小鼠的血管发育不良也佐证了 MMPs 的这一功能。

MMPs 对血管生成的调节具有双向性。尽管 MMPs 具有直接促血管生成的作用,但是一些被 MMPs 所降解产生的多肽片段则是血管生成的抑制剂。如由 MMP-2、-3、-7、-9 和 -12 降解纤溶酶原可产生血管抑素(angiostatin),而 MMP-3、-9、-12、-13 和 -20 则可能与内皮抑素(endostatin)生成有关。内皮抑素是基底膜 XVIII 型胶原的 C 端片段,血管抑素和内皮抑素都有抑制 EC 增殖的作用。此外,内皮抑素还可通过抑制 MMP-9 和 MMP-14 的活性而阻止 EC 的侵袭。另有一些 MMPs 通过降解血管生成因子而发挥其抑制血管生成的作用,如 MMP-12 可使胞膜表面的尿激酶型纤溶酶原激活物受体脱落,该受体是 EC 锚定于血纤蛋白基质所必需的。

3.4 MMPs 与肿瘤细胞侵袭和转移

体外侵袭试验和体内肿瘤移植试验均证实,

MMPs 参与肿瘤转移过程的调节, 其中 MMP-2、-9、-13 和 -14 对肿瘤转移具有促进作用, 而 TIMPs 则起抑制作用。

细胞迁移是肿瘤侵袭的第一步, LN-5 被 MMP-2 和 MMP-14 水解后, 其分子中的半胱氨酸残基暴露, 该位点具有启动细胞迁移的效应。从肿瘤动物模型体内可检测到 LN-5 的水解片段, 而且发现, MMP-14 与 LN-5 共定位。CD44 是透明质酸 (hyaluronan) 的主要受体, 其胞外区部分可在 MMP-14 作用下断裂并释放出胞外区片段, 当该酶作用位点发生突变时则细胞迁移被抑制。CD44 除与透明质酸结合外, 还可通过与 MMP-9 结合而使后者定位到细胞膜表面, 这是 MMP-9 促进肿瘤侵袭和转移的必要条件。有趣的是, 过表达的 CD44 胞外区片段通过竞争结合游离的 MMP-9 可阻止细胞表面 CD44-MMP-9 复合物的形成, 进而抑制肿瘤的侵袭。这些结果表明, 细胞迁移活性受游离的与细胞膜上结合的 MMPs 比例所决定。基质凝胶迁移分析也证实, 外源性 MMP-2 在转染细胞中的表达活性与细胞的侵袭能力之间并不是直线相关关系, 中度表达 MMP-2 的细胞最具有侵袭力。MMP-3 或 -7 均可水解 E-钙黏素, 所产生的水解片段以旁分泌方式与全长的 E-钙黏素相互作用并干扰其正常功能, 进而刺激肿瘤细胞的侵袭。此外, E-钙黏素的水解片段还可触发上皮细胞向具有恶性侵袭表型的间充质细胞转化。

在肿瘤细胞侵袭过程中, MMP-2、-9 和 -14 是定位在细胞膜上突起的侵入足 (invadopodia) 部位发挥作用的^[20]。其中, MMP-14 借助其分子中的跨膜区和胞内区与侵入足结合; MMP-9 通过与 CD44 结合而被募集至侵入足上。至于 MMP-2 如何定位到侵入足上目前还不清楚。

MMPs 对肿瘤转移的晚期事件, 如肿瘤细胞进、出血管或淋巴系统等过程也有重要影响。MMP-9 是肿瘤细胞血管内化必不可少的。实验性肿瘤转移模型证实, MMP-14 过表达可使注射至血管内的瘤细胞存活数量增加。MMPs 对瘤细胞出血管过程可能并不重要, 因为 TIMP-1 过表达的瘤细胞从血管中游走出来的数量与对照细胞并无差异。然而, 由于这种肿瘤细胞出血管后生长能力较差, 因而所形成的转移灶较少而小。这也证实, MMPs 活性与继发灶的形成和发展有直接关系。

3.5 MMPs 与肿瘤免疫应答

虽然免疫系统具有识别和攻击肿瘤细胞的功能, 但是, 瘤细胞可以多种方式逃避机体的免疫监视。MMPs 通过水解可诱导炎性细胞浸润的信号分子和 / 或细胞因子而参与肿瘤的免疫逃避过程。

在肿瘤组织中浸润的炎性细胞有肿瘤特异性细胞毒 T 淋巴细胞、NK-细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等多种, 其中 T-淋巴细胞的增殖受 IL-2 信号途径调节, MMPs 通过水解 IL-2 受体 α 而抑制 T 细胞增殖; MMPs 还可激活 TGF- β , 后者是 T 细胞对肿瘤产生应答的重要抑制剂。由 MMP-11 水解 α 1-蛋白酶抑制剂所产生的水解产物可降低肿瘤细胞对 NK 细胞的敏感性。此外, 在 MMP-11 缺陷的小鼠肿瘤灶内, 中性粒细胞和巨噬细胞数量增加, 提示, MMP-11 还具有抑制炎性细胞化学趋化的功能。目前已知的几种化学趋化因子, 如中性粒细胞化学趋化因子 CXCL7、8、1 和 12 等都是 MMPs 的底物, 它们被 MMPs 水解后生成的产物可提高或降低白细胞的浸润和迁移能力。慢性炎性反应与多种肿瘤的发生有密切关系。肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞均对肿瘤进展有促进作用, 这些炎性细胞合成的 MMPs, 如 MMP-9、-12、-14 等通过水解释放一些细胞因子而刺激肿瘤的生长。

总之, MMPs 已不单纯是一种基质重构酶, 其对各种非基质蛋白的水解作用及由此而引发的生物学效应对调节肿瘤细胞行为具有重要作用。至于各种 MMPs 的组织表达特异性、底物特异性和酶活性调节机制均是今后需要探明的问题, 这些问题的阐明将更有利于设计出针对特定 MMPs 的抗肿瘤药物。

参 考 文 献

- [1] LYNCH C C, MATRISIAN L M. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication[J]. *Differentiation*, 2002, 70: 561 - 573.
- [2] WERB Z. ECM and cell surface proteolysis: regulating cellular ecology[J]. *Cell*, 1997, 91: 439 - 442.
- [3] EGEBLAD M, WERB Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. *Nat Cancer*, 2002, 2: 161 - 174.
- [4] GIANNELI G, FALK-MARZILLIER J, SCHIRALDI O, et al. Induction of cell migration by matrixmetalloprotease-2 cleavage of laminin-5[J]. *Science*, 1997, 277: 225 - 228.
- [5] XU J, RODRIGUEZ D, PETITCLERC E, et al. Proteolytic exposure of a cryptic site within collagen type IV is required for angiogenesis and tumor growth *in vivo*[J]. *J Cell Biol*, 2001, 154: 1069 - 1080.
- [6] YU Q, STAMENKOVIC I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and

- promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev*[J], 2000, **14**: 163 – 176.
- [7] NATH D, Williamson N J, Murphy G. Shedding of c-Met is regulated by crosstalk between a G-protein coupled receptor and the EGF receptor and is mediated by a TIMP-3 sensitive metalloproteinase[J]. *J Cell Sci*, 2001, **114**: 1213 – 1220
- [8] KAJITA M, ITOH Y, CHIBA T, *et al.* Membrane-type 1 matrix metalloproteinase cleaves CD44 and promotes cell migration[J]. *J Cell Biol*, 2001, **153**: 893 – 904.
- [9] STERNICHT M D, WERB Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001, **17**: 463 – 516.
- [10] STRONGIN A Y, COLLIER I, BANNIKOV G, *et al.* Mechanism of cell surface activation of 72-kDa type IV collagenase. Isolation of the activated form of the membrane metalloproteinase[J]. *J Biol Chem*, 1995, **270**: 5331 – 5338.
- [11] YANG Z, STRICKLAND D K, BORNSTEIN P. Extracellular matrix metalloproteinase 2 levels are regulated by the low density lipoprotein-related scavenger receptor and thrombospondin 2[J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 8403 – 8408.
- [12] STERNLICHT M D, LOCHTER A, CAROLYN C J, *et al.* The stromal proteinase MMP-3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis[J]. *Cell*, 1999, **98**: 137-146.
- [13] COUSSENS L M, TINKLE C L, HANAHAN D, *et al.* MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis[J]. *Cell*, 2000, **103**: 481 – 490.
- [14] YANG W, ARII S, GORRIN-RIVAS M J, *et al.* Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance[J]. *Cancer*, 2001, **91**: 1277 – 1283.
- [15] CRAWFORD H C, FLINGLETON B, GUSTAVSON M D, *et al.* The PEA3 subfamily of Ets transcription factors synergizes with β -catenin-LEE-1 to activate matrilysin transcription in intestinal tumors[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 1370 – 1383.
- [16] YE S, DHILLON S, TURNER S J, *et al.* Invasiveness of cutaneous malignant melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism[J]. *Cancer Res*, 2001, **61**: 1296 – 1298.
- [17] BERGERS G, BREKKEN R, MCMAHAN G, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, **2**: 737 – 744.
- [18] BASERGA R. The contradictions of the insulin-like growth factor 1 receptor[J]. *Oncogene*, 2000, **19**: 5574 – 5581.
- [19] SEANDEL M, NOACK-KUNNMANN K, ZHU D, *et al.* Growth factor-induced angiogenesis in vivo requires specific cleavage of fibrillar type 1 collagen[J]. *Blood*, 2001, **97**: 2323 – 2332.
- [20] NAKAHARA H, HOWARD L, ERIK W, *et al.* Transmembrane/cytoplasmic domain-mediated membrane type 1-matrix metalloprotease docking to invadopodia is required for cell invasion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 7959 – 7964.
- [21] COUSSENS L M, FINGLETON B, MATRISIAN L M. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations[J]. *Science*, 2002, **295**: 2387 – 2392.
- [22] SILLETI S, KESSLER T, GOLDBERG J, *et al.* Disruption of matrix metalloproteinase 2 binding to integrin $\alpha\beta_3$ by an organic molecular inhibits angiogenesis and tumor growth *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 119 – 124.
- [23] LIU S, NETZEL-ARNETT S, BIRKEDAL-HANSEN H, *et al.* Tumor cell-selective cytotoxicity of matrix metalloproteinase-activated anthrax toxin[J]. *Cancer Res*, 2000, **60**: 6061 – 6067.

Matrix Metalloproteinases in Cancer Progression

LI Bing Hui*, HAN Mei¹, WEN Jin Kun¹

(The Fourth Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; ¹Institute of Basic Medical Science, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: In addition to the extracellular, the matrix metalloproteinases (MMPs) have been found recently to process a wide variety of nonmatrix substrates. MMPs are important in the cleavage of a number of growth factors, receptors, angiogenic stimulators and factors that can modulate cellular migration. The cleavage of the nonmatrix substrates by MMPs affects cellular signaling and functions, regulates various cell behaviors with relevance for cancer biology. To better target MMPs for cancer treatment, an appreciation of their many functions is needed.

Key words: matrix metalloproteinases; nonmatrix proteins; cancer; cell behaviors

This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. C2004000642)

*Corresponding author, E-mail: wjk@hebm.edu.cn