

Т.В. Задворний¹,
Т.С. Бурда¹,
О.М. Мушій¹,
В.М. Базась²,
А.О. Павлова¹,
І.В. Шепеленко¹,
Н.Ю. Лук'янова¹

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

² Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ, Україна

Ключові слова: стрес, матриксні металопротеїнази, катехоламіни, глюкокортикоїди.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.02.111>

РОЛЬ СТРЕСОРНИХ ФАКТОРІВ У МОДУЛЯЦІЇ ЕКСПРЕСІЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ

Матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinases, MMPs) відіграють ключову роль у ремоделюванні позаклітинного матриксу (extracellular matrix, ECM) та регуляції міжклітинних взаємодій. MMPs сприяють прогресії пухлин різного гістогенезу, впливаючи на деградацію ECM, ангіогенез, інвазію та метастазування пухлинних клітин. Сучасні дослідження свідчать, що стресорні фактори можуть модулювати експресію та активність MMPs. Катехоламіни та глюкокортикоїди, що вивільнюються внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі та симпатичної нервової системи, здатні стимулювати експресію низки MMPs, водночас підвищуючи рівні тканинних інгібіторів металопротеїназ (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) або, навпаки, опосередковано активувати MMPs. Дисбаланс між активністю MMPs і рівнями TIMPs створює умови для інвазивного росту новоутворень та метастазування. Незважаючи на масив накопичених даних, механізми впливу стресу на регуляцію MMPs залишаються недостатньо з'ясованими та потребують подальших досліджень. Поглиблене вивчення цих процесів має потенціал для розробки нових прогностичних та терапевтичних підходів в онкології.

Стрес є невід'ємною частиною сучасного життя і характеризується порушенням гомеостазу у відповідь на фізіологічні, психологічні або соціальні подразники. Реакція організму на стрес реалізується через складну систему нейроендокринної регуляції, зокрема за участю гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) осі та симпатичної нервової системи, що зумовлює секрецію глюкокортикоїдів і катехоламінів. Хоча гострий стрес може мати адаптивне значення, мобілізуючи ресурси організму для подолання короточасної загрози, тривалий або ж хронічний стрес чинить широкий спектр несприятливих ефектів, що охоплюють не лише психоневрологічну сферу, а й соматичне здоров'я, впливаючи, зокрема, на функціональний стан імунної та ендокринної систем, а також підвищуючи ризик розвитку злоякісних новоутворень. Систематичні огляди та мета-аналізи свідчать про асоціацію хронічного стресу з низькими показниками загальної виживаності хворих на рак, що підкреслює значення психоемоційного стану пацієнтів як клінічного предиктора перебігу пухлинного процесу [1].

Згідно даних численних досліджень [1–4] стресорні фактори можуть виступати індукторами неоплазій та стимулювати пухлинну прогресію, впливаючи не лише на злоякісно трансформовані клітини, але й на мікрооточення пухлинного вогнища, зокрема на його імунну компоненту.

Встановлено, що дія факторів хронічного стресу призводить до зниження цитотоксичної активності NK-клітин та активації CD8⁺ Т-лімфоцитів, а також до зростання рівня інфільтрації такими імуносупресорними клітинами як регуляторні Т-лімфоцити (Treg) і M2-поляризовані макрофаги на фоні зменшення рівня інтерферонів [3, 4]. У дослідженні [5], продемонстровано, що хронічний стрес у мишей з раком сечового міхура асоціювався із високою швидкістю росту пухлин та призводив до зниження рівня інфільтрації CD8⁺ Т-клітин у пухлинній тканині, а також підвищення рівня Treg та зростання експресії PD-L1, що інгібує ефективну протипухлинну імунну відповідь.

Гормони, які вивільнюються внаслідок дії стресорних факторів на організм, модулюють проліферацію, апоптоз, репарацію ДНК, епігенетичні модифікації і експресію онкогенів та онкосупресорів у нормальних та злоякісно трансформованих клітинах. Продемонстровано, що катехоламіни, через активацію β2-адренорецепторів, можуть сприяти ангіогенезу, підвищувати експресію VEGF, IL-6, IL-8, матриксних металопротеїназ, стимулювати епітеліально-мезенхімальний перехід (epithelial-mesenchymal transition, EMT), а також інвазивну і міграційну активність злоякісно трансформованих клітин [2, 4]. При цьому, кортизол і нор-адреналін здатні інгібувати апоптоз, забезпечуючи виживання неопластичних клітин навіть за умов

терапевтичного навантаження [1, 3]. Виявлено, що хронічний вплив адреналіну індукуює десенситілізацію $\alpha 2A$ -адренорецепторів та призводить до стресу ендоплазматичного ретикулуму та оксидативного стресу, порушуючи процесинг білків та функціонування мітохондрій [6]. Стрес ендоплазматичного ретикулуму сприяє виживанню та активному розмноженню пухлинних клітин через активацію ATF6, PERK та IRE1 сигнальних шляхів, а також стимулює інвазію та розвиток резистентності до терапії [7].

Аналогічні дані отримані у ряді досліджень із використанням експериментальних моделей у системі *in vivo*. Зокрема, встановлено, що хронічний стрес стимулює ріст експериментальних пухлин різного гістогенезу і, згідно клінічних спостережень, сприяє розвитку метастазів, зокрема раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку яєчників та інших онкопатологій [2–4]. Результати дослідження [8] свідчать, що дія тривалого стресу на організм експериментальних мишей із раком молочної залози значно підвищує ризик розвитку віддалених метастазів. Зокрема, на моделі хронічного стресу, спричиненого іммобілізацією тварин, відзначено 2–4-кратне зростання кількості метастазів у легенях тварин-пухлиноносіїв, що супроводжувалося зниженням рівня інфільтрації Т-клітинами, посиленням накопичення фібронектину, ремоделюванням позаклітинного матриксу та зростанням рівня пухлино-асоційованих нейтрофілів у пухлинній тканині. Крім того, дія стресорних факторів індукувала утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps, NETs), вивільнення яких може сприяти колонізації віддалених органів пухлинними клітинами [9]. Таким чином, стає дедалі більш очевидним, що стрес сприяє пухлинній прогресії, зокрема посилюючи метастатичний потенціал злоякісних новоутворень шляхом активації процесів ремоделювання позаклітинного матриксу (extracellular matrix, ECM) та створення сприятливого мікрооточення для колонізації пухлинними клітинами віддалених органів.

ЗНАЧЕННЯ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕІНАЗ У ПУХЛИННІЙ ПРОГРЕСІЇ

Сьогодні остаточно доведено, що ключова роль в процесах метастазування належить матриксним металопротеїназам (matrix metalloproteinases, MMPs) — цинк-залежним ендopeптидазам, які здатні розщеплювати різноманітні компоненти ЕСМ, базальні мембрани та інші білкові субстрати, підвищуючи таким чином міграційну активність пухлинних клітин [10–12]. На сьогодні у хребетних виявлено близько 28 різних MMPs, з яких 23 експресуються в організмі людини [13].

Усі вони мають подібну структурну будову та належать до надродини *метцинцинів* — металоензимів, каталітичний домен яких містить консервований мотив HExxHxxGxxH , а активний центр — іон Zn^{2+} [13].

Більшість MMPs синтезуються у вигляді неактивних проферментів (зимогенів) і мають модульну будову, що включає кілька доменів. Сигнальний N-кінцевий пептид відповідає за спрямування ферменту з ендоплазматичного ретикулуму до плазматичної мембрани, що забезпечує його секрецію в позаклітинний простір. Далі розташований про-домен (~80 амінокислот), який містить висококонсервативний мотив Pro-Arg-Cys-Gly-X-Pro-Asp (так званий “цистеїновий перемикач”). Сульфгідрильна група залишку цистеїну в цій ділянці зв’язує іон Zn^{2+} каталітичного центру, підтримуючи фермент у неактивній конфігурації. Внаслідок протеолітичного видалення про-домену (за участі інших протеаз або аутокаталітично) MMP переходить у активний стан. У каталітичному домені (~170 амінокислот) міститься активний центр ферменту. Далі розташований гнучкий лінкер (шарнірна ділянка). Гемопексиноподібний домен на C-кінці молекули забезпечує специфічність взаємодії MMPs з субстратами та інгібіторами, зокрема, слугує місцем зв’язування тканинних інгібіторів металопротеїназ (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs). Деякі MMPs мають додаткові структурні мотиви. Зокрема, MMP-2 і -9 містять вставку з 3-х повторів фібронектину II типу у каталітичному домені, MMP-23 — імуноглобуліноподібний цистеїн-збагачений домен замість гемопексинового, а мембранні MMPs — трансмембранний фрагмент або глікофосфатиділінозитоловий (GPI) якір для локалізації на клітинній мембрані [11, 13, 14].

MMPs прийнято поділяти на шість основних підгруп залежно від субстратної специфічності та доменної організації молекул. До колагеназ відносять MMP-1, -8, -13, -18 — єдині ферменти, здатні ефективно гідролізувати нативну потрійну спіраль фібрилярних колагенів I, II, III, IV та XI типів, а також інші компоненти ЕСМ. Завдяки своїй унікальній структурі желатинази (MMP-2 і MMP-9) спеціалізуються на деградації желатину (денатуrowаного колагену), а також колагену IV, V, VII та X типу, еластину, ламініну, фібронектину, протеогліканів, відіграючи ключову роль у ремоделюванні базальних мембран. Стромелізини (MMP-3, -10, -11) здатні деградувати широкий спектр субстратів (протеоглікани, різні глікопротеїни матриксу, колагени не фібрилярних типів), проте не здатні розщеплювати інтактний фібрилярний колаген. Матрилізини (MMP-7 і MMP-26) вирізняються відсутністю гемопексинового домену і за певних умов можуть функціонувати внутрішньоклітинно. Мембранні MMPs або ж МТ-MMPs

(ММР-14, -15, -16, -17, -24, -25) — мембранні ферменти, субстратами яких, окрім колагенів та желатину, є також молекули адгезії (ламінін, фібрoneктин) та інші білки клітинної поверхні. До умовної категорії “інших ММР” відносять ферменти, що не увійшли у вищезазначені групи через свої особливості — це ММР-12, -19, -20, -21, -23, -27, -28 [13, 14]. Загалом, незважаючи на поділ за основними субстратами, багато ММРs мають перехресну специфічність, здатні частково компенсувати одна одну і формувати протеолітичні каскади, у яких одна ММР активує або створює умови для дії інших. Така взаємодія особливо проявляється при пухлинному рості, де зазвичай у тканині злоякісних новоутворень ідентифікується одночасна експресія декількох ММРs різних типів [15].

ММРs функціонують при нейтральному рН, а їх ключова біологічна роль полягає в гідролізі білків і глікопротеїнів позаклітинного матриксу, а також мембранних рецепторів, факторів росту, молекул клітинної адгезії, факторів згортання крові, цитокінів, тощо [16]. Вони задіяні в численних фізіологічних процесах, зокрема ембріогенезі, морфогенезі, диференціюванні, проліферації, апоптозі, загоєнні ран, ангиогенезі тощо [13, 14]. Однак надмірна або неконтрольована активність цих ферментів може призводити до патологічної деградації тканин і асоціюється з розвитком низки захворювань, таких як артрити, фіброз, серцево-судинні патології та злоякісні новоутворення [13, 14, 17]. У пухлинному вогнищі, особливо на межі пухлина-стромы, відзначається високий рівень експресії багатьох ММРs у порівнянні з нормальними тканинами [18, 19]. Основним джерелом тканинних ММРs є такі клітини пухлинного мікрооточення як пухлино-асоційовані фібробласти, міофібробласти, адипоцити та лейкоцити [20, 21].

ММРs відіграють важливу роль у прогресії злоякісних новоутворень, реалізуючи широкий спектр пропухлинних ефектів. За рахунок деградації білків ЕСМ і базальних мембран ММРs порушують цілісність тканинних бар'єрів, що сприяє полегшенню міграції пухлинних клітин у навколишні тканини, їх проникнення у кровоносні та лімфатичні судини і формування метастатичних вогнищ у віддалених органах [22, 23]. Крім того, унаслідок деградації компонентів ЕСМ під дією ММРs відбувається вивільнення сигнальних молекул, зокрема факторів росту (VEGF, FGF-2, TGF- β) і цитокінів, які за нормальних умов перебувають у неактивному стані. Їх активація сприяє проліферації пухлинних клітин, формуванню нових судин і посиленню стійкості до апоптозу [12, 15, 19]. У процесі ангиогенезу ММР-1, -2, -9, -14 відіграють ключову роль, забезпечуючи деградацію базальної мембрани кровоносних судин, ремоделювання ЕСМ, інвазію ендотеліальних клітин і побудову неоваскулярної мережі [12, 23]. Утворена

таким чином судинна сітка забезпечує живлення пухлинних клітин та створює шляхи для подальшого метастазування [22]. Окрім цього, ММРs здатні до протеолітичного розщеплення міжклітинних контактів, зокрема молекул Е-кадгерину, що сприяє втраті адгезії та епітеліально-мезенхімальному переходу [19, 21]. Це забезпечує здатність злоякісно трансформованих клітин долати фізіологічні бар'єри, проникати у кровоносні й лімфатичні судини, уникати апоптозу та імунного нагляду [12, 20]. Підвищення рівня експресії ММРs у тканині злоякісних новоутворень також асоціюється із зростанням геномної нестабільності клітин, більшими розмірами пухлин, високим ступенем злоякісності та низькими показниками безрецидивної та загальної виживаності хворих, що підтверджується даними власних досліджень та вказує на доцільність їх використання в якості прогностичних маркерів злоякісного росту [12, 17, 22, 24, 25].

Окрім прямого впливу на пухлинні клітини, ММР здатні модулювати імунну компоненту пухлинного мікрооточення. Продукти протеолізу ЕСМ і біологічно активні фрагменти, утворені під дією ММРs, можуть залучати імунні клітини або, навпаки, створювати імуносупресивне середовище. Наприклад, показники вмісту ММР-11 зворотно корелюють із рівнем інфільтрації пухлини цитотоксичними Т-лімфоцитами, що вказує на послаблення протипухлинної імунної відповіді при гіперекспресії цього ферменту [26], тоді як ММР-9 здатна “відщеплювати” рецептори інтерлейкінів на лімфоцитах, регулюючи таким чином сигнальні шляхи активації останніх [27]. Отже, ММРs — це велика родина протеаз, здатних ефективно деградувати компоненти ЕСМ та регулювати міжклітинні взаємодії. У фізіологічних умовах вони забезпечують динамічний баланс між синтезом і деградацією молекул-субстратів, однак у контексті пухлинного росту ця регуляція порушується, що перетворює ММРs на ключові медіатори прогресії злоякісних новоутворень.

СТРЕС ЯК МОДУЛЯТОР ЕКСПРЕСІЇ ТА АКТИВНОСТІ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕІНАЗ

Останніми роками з'явилися повідомлення про вагомий внесок стресорних факторів у модуляцію експресії та функціональну активність ММРs при пухлинному рості. Дослідження в системі *in vitro* показали, що норадреналін та адреналін здатні підвищувати інвазивну активність клітин раку яєчника, тоді як кортизол за аналогічних умов має мінімальний ефект. При цьому дія катехоламінів призводила до значного зростання експресії ММР-2 і ММР-9 [28]. Аналогічно, у клітинах ліній карциноми носоглотки (HONE-1, HNE-1, CNE-1) норадреналін індукував продукцію VEGF,

MMP-2 і MMP-9, що супроводжувалося зростанням їх ангіогенного та інвазивного потенціалу [29]. Показано, що дія глюкокортикоїдів, зокрема гідрокортизону, на нормальні фібробласти людини характеризується дозозалежним впливом на експресію MMP-1, -2, -7, -11 та TIMP-1. Варто зауважити, що низькі концентрації даного глюкокортикоїду індукували 23-кратне зростання експресії MMP-3 у клітинах [30].

Альдостерон, що також є гормоном родини мінералокортикоїдів, спричиняє дозозалежне підвищення рівнів мРНК та білка MMP-9, а також MMP-9/NGAL у нейтрофілах [31]; механічна деформація сприяє підвищенню рівня експресії MMP-13 та TIMP-1 [32].

Не менш важливу роль в регуляції експресії MMP відіграє окислювальний стрес. Зокрема, окислювальний стрес у клітинах пігментного епітелію сітківки людини індукує підвищення рівнів експресії MMP-1 та MMP-3 при одночасному пригніченні MMP-2 [33]. Існують повідомлення, що окислювальний стрес здатен стимулювати експресію MMP-9 [34].

Іншими важливими чинниками регуляції MMP є механічні впливи. Показано, що механічний стрес індукує експресію RUNX-2; MMP-13; ADAMTS-4, -5 та -9 в клітинах лінії MC3T3-E1 [32]. Продемонстровано, що застосування механічного стресу у вигляді тиску 0,773 кПа на клітини лінії HeLa викликає аутофагію і, як наслідок, посилює їхній інвазивний потенціал, сприяючи секреції MMP-2 та білка фокальної адгезії паксиліну [35]. На моделі клітин раку підшлункової залози людини Ранс-1 показано, що трансмембранна MMP-14 під дією механічного стресу залучена до активації інших типів MMPs в позаклітинному просторі [36]. Результати досліджень [37] свідчать, що механічний стрес призводить до зниження рівнів експресії MMP-1 як на рівні мРНК, так і на рівні білка у синовіоцитах хворих на ревматоїдний артрит.

В системі *in vivo* було показано, що у тварин із хронічним стресом, спостерігається підвищення рівня MMP-8 у сироватці крові [38]. Встановлено, що активація НРА-осі та симпато-адреналової системи модулює рівні MMP. Зокрема, авторами виявлено існування прямого кореляційного зв'язку між рівнями у сироватці крові дослідних тварин норадреналіну та MMP-2, а також обернений зв'язок між концентрацією цієї желатинази і кортизолу [39]. Окрім того, продемонстровано, що глюкокортикоїди, здатні знижувати IL-8-індуковане вивільнення MMP-9, MMP-8, а також мієлопероксидази з нейтрофілів, що може вказувати на існування зв'язку між запальними реакціями та активністю MMP [40]. У роботі Gajendraredy P.K., et al. повідомляється, що хронічний стрес у тварин асоціювався із високими рівнями експе-

сії MMP-8 та низьким рівнем TIMP-1 в ділянках шкіри з індукованими ранами [41]. Встановлено, що хронічна активація β 2-адренергічного шляху активує β 2-AR—сAMP—PKA сигнальний шлях та призводить до FAK-опосередкованого підвищення експресії MMP-2 і MMP-9 у пухлинних клітинах [42].

У мишей із карциномою легені Lewis хронічний соціальний дистрес призводив до підвищення рівнів експресії VEGF, VEGFR2, pERK, MMP-2 і MMP-9 у пухлинній тканині, що супроводжувалося прогресією та формуванням віддалених метастазів [43]. Подібні ефекти описано і на моделі карциноми яєчника (HeyA8), де щоденна імобілізація дослідних тварин протягом 21 доби призводила до збільшення кількості пухлинних вогнищ в 3,6 раза, а також асоціювалася із значним посиленням ангіогенезу у пухлинній тканині за рахунок підвищення експресії VEGF, MMP-2 і MMP-9 [44].

Активність MMPs контролюється на різних рівнях. Основний рівень регуляції — це активація зимогену. У нормі MMPs у латентній формі секретуються у позаклітинне середовище, де відбувається їх протеолітична активація. Механізм останньої полягає у видаленні про-домену ендопептидазами, такими як серинові протеази, плазмінів, тощо. ТМ-MMPs активуються фурином внутрішньоклітинно [13, 14, 16]. Другий рівень регуляції — інгібування вже активних MMPs специфічними ендогенними інгібіторами. У ссавців відомо 4 TIMPs (TIMP-1, -2, -3, -4) — білки з відносно невеликою молекулярною масою, які утворюють стехіометричні комплекси 1:1 з функціональними формами MMPs, блокуючи активні центри останніх, що призводить до повної втрати протеолітичної активності ферменту. Попри відсутність суворой специфічності, TIMPs демонструють певну вибірковість щодо окремих MMPs: зокрема, TIMP-1 ефективніше інгібує MMP-9, тоді як TIMP-2 переважно діє на MMP-2 [46]. У нормі підтримується тонкий баланс між рівнями MMPs та TIMPs, що забезпечує контрольоване ремоделювання ЕСМ. Дисбаланс цієї системи — зсув у бік надлишкової активності MMPs чи недостатності інгібіторів — призводить до надмірної деградації ЕСМ і створює умови для інвазивного росту клітин. Зниження експресії TIMPs або їх інактивація (шляхом розщеплення деякими сериновими протеазами) асоціюється з прогресуванням пухлинного процесу [14, 17, 46].

Дія стресових факторів на організм також відображається на регуляції активності MMPs. Так, глюкокортикоїди можуть брати участь у CD151-опосередкованій активації MMPs. Зокрема, продемонстровано, що дія дексаметазону на клітини карциноми прямої кишки призводить до зростання експресії CD151, що, у свою чергу, веде до утво-

рення комплексів цієї молекули із proMMP-7 та індукує подальшу автокаталітичну активацію цієї MMPs [47]. Цікаво, що у низці робіт відзначають зростання експресії TIMPs під дією глюкокортикоїдів, що також може свідчити про роль стресорних факторів в регуляції активності окремих MMPs. Так, Förster C, et al. [48] встановлено, що дія глюкокортикоїдів на ендотеліюцити індукує підвищення рівня експресії TIMP-1, в той час як Hartmann C., et al. показано, що гідрокортизон селективно підвищує експресію TIMP-3 як на рівні мРНК так і білка [46]. Існують також повідомлення про здатність глюкокортикоїдів до інгібування експресії MMP-1 та MMP-3, а також стимуляції експресії TIMP-1 та TIMP-4 [49, 50]. В експериментах в системі *in vivo* встановлено, що дія дексаметазону призводить до інгібування експресії IL-1 β , IL-6, MMP-1, -9, -13 та TIMP-1, а також стимуляції експресії MMP-8 у тканині рогівки ока мишей. В інших дослідженнях виявлено наявність кореляції між рівнем кортизолу у крові дослідних тварин та експресією TIMP-1 і TIMP-2, а також між рівнем норадреналіну та MMP-2, що підтверджує участь стресорних гормонів у регуляції активності MMPs [51].

Важливу роль у регуляції активності MMPs може відігравати також окислювальний стрес. Встановлено, що активність MMP-2, MMP-9 та желатинолізу прямо корелює із рівнем 8-ізо-PGF2 α (8-iso-prostaglandin F2 α), який є специфічним кількісним маркером окислативного стресу у тканині перикарду пацієнтів з ішемічною хворобою серця [52].

Таким чином, представлені в науковій літературі дані багатьох досліджень підтверджують роль порушень експресії та активності MMPs у прогресії злоякісних новоутворень. В той же час, існуючі відомості щодо впливу стресорних факторів на регуляцію MMPs при злоякісному рості є досить суперечливими та потребують подальших досліджень. Зазначене свідчить про доцільність поглибленого вивчення механізмів дії стресорних факторів на експресію, активацію та інгібування MMPs, що сприятиме розробці інноваційних підходів до прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу та створення нових терапевтичних підходів для лікування хворих на рак.

Отже, дія стресу на організм призводить до активації осі НРА та симпатичної нервової системи, що зумовлює секрецію катехоламінів (адреналіну,

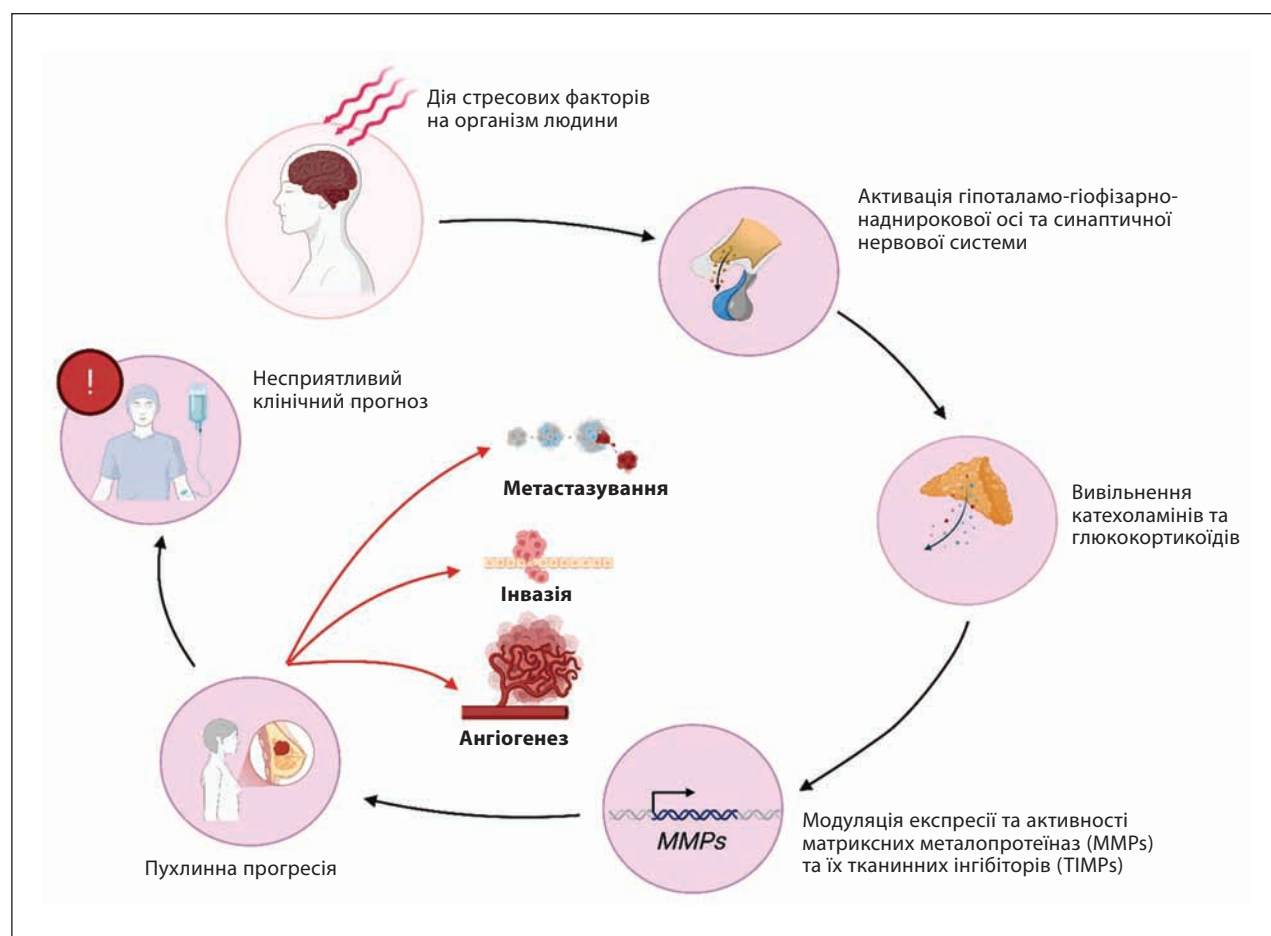


Рис. Значення стресорних факторів у MMPs-опосередкованій прогресії злоякісних новоутворень

норадреналіну) та глюкокортикоїдів. Індуковані хронічним стресом катехоламіни (через активацію $\beta 2$ -адренорецепторів) стимулюють підвищення експресії MMPs та інших ферментів, що сприяє деградації компонентів позаклітинного матриксу, ангиогенезу, інвазії та метастазуванню пухлинних клітин (див. *рис.*).

Щодо механізмів впливу глюкокортикоїдів, то вони можуть як пригнічувати експресію окремих MMPs, так і індукувати експресію їхніх інгібіторів TIMPs, а за певних умов — навпаки стимулювати активацію MMPs. Отже, у контексті пухлинної прогресії стрес виступає не лише як загальний несприятливий фактор, а й як регулятор експресії та функціональної активності MMPs, які є критично важливими медіаторами інвазії, ангиогенезу та метастазування. З урахуванням прогнозованого збільшення кількості прогресуючих форм злоякісних новоутворень внаслідок тривожних розладів та посттравматичного стресового синдрому, спричинених військовою агресією, ідентифікація профілю експресії MMPs, асоційованих з впливом факторів хронічного стресу сприятиме підвищенню ефективності лікування та покращенню якості життя хворих на рак.

Робота виконана в рамках НДР “Стрес-індуковані фактори пухлинного мікрооточення як драйвери ризику прогресії раку молочної залози” (№ держреєстрації 0124U000078) та НТР “Розробка технології ідентифікації стрес-індукованих факторів ініціації метастатичного ураження кісткової тканини” (№ держреєстрації 0125U000655).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Eckerling A, Ricon-Becker I, Sorski L, *et al.* Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nat Rev Cancer* 2021; **21** (12): 7673–85. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5>.
- Dai S, Mo Y, Wang Y, *et al.* Chronic stress promotes cancer development. *Front Oncol* 2020; **10**: 1492. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01492>.
- Liu Y, Tian S, Ning B, *et al.* Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management. *Front Immunol* 2022; **13**: 1032294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1032294>.
- Lempesis IG, Georgakopoulou VE, Papalexis P, *et al.* Role of stress in the pathogenesis of cancer. *Int J Oncol* 2023; **63** (5): 124. <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5572>.
- Zhou Q, Qian Z, Ding W, *et al.* Chronic psychological stress attenuates the efficacy of anti-PD-L1 immunotherapy for bladder cancer in immunocompetent mice. *Cancer Invest* 2021; **39** (6–7): 571–81. <https://doi.org/10.1080/07357907.2021.1943746>.
- Zhang R, Yao B, Li R, *et al.* Chronic epinephrine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress impairs pancreatic β -cells function and fate. *Int J Mol Sci* 2024; **25** (13): 7029. <https://doi.org/10.3390/ijms25137029>.
- Zhang W, Shi Y, Oyang L, *et al.* Endoplasmic reticulum stress—a key guardian in cancer. *Cell Death Discov* 2024; **10** (1): 343. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02110-3>.
- Zheng Y, Wang N, Wang S, *et al.* Chronic psychological stress promotes breast cancer pre-metastatic niche formation by mobilizing splenic MDSCs via TAM/CXCL1 signaling. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; **42** (1): 129. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02696-z>.
- He XY, Gao Y, Ng, D, *et al.* Chronic stress increases metastasis via neutrophil-mediated changes to the micro-environment. *Cancer cell* 2024; **42** (3): 474–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.01.013>.
- Brown GT, Murray GI. Current mechanistic insights into the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol* 2015; **237** (3): 273–81. <https://doi.org/10.1002/path.4586>.
- Szczygielski O, Dąbrowska E, Niemyjska, *et al.* Targeting matrix metalloproteinases and their inhibitors in melanoma. *Int J Mol Sci* 2024; **25** (24): 13558. <https://doi.org/10.3390/ijms252413558>.
- Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, *et al.* Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Front Oncol* 2019; **9**: 1370. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01370>.
- Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells* 2020; **9** (5): 1076. <https://doi.org/10.3390/cells9051076>.
- Cui N, Hu M, Khalil RA. Chapter one-biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol and Transl Sci* 2017; **147**: 1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>.
- Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int J Mol Sci* 2022; **23** (1): 146. <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>.
- Roy D, Walsh L. Candidate prognostic markers in breast cancer: focus on extracellular proteases and their inhibitors. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2014; **6**: 81–91. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S46020>.
- Liu J, Khalil RA. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders. *Prog Mol Biol and Transl Sci* 2017; **148**: 355–420. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.003>.
- Gobin E, Bagwell K, Wagner J, *et al.* A pan-cancer perspective of matrix metalloproteinases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential. *BMC Cancer* 2019; **19** (1): 581. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5768-0>.
- Benson CS, Babu SD, Radhakrishna S, *et al.* Expression of matrix metalloproteinases in human breast cancer tissues. *Dis Markers* 2013; **34** (6): 395–405. <https://doi.org/10.3233/DMA-130986>.
- Davies KJ. The complex interaction of matrix metalloproteinases in the migration of cancer cells through breast tissue stroma. *Int J Breast Cancer* 2014; **2014**: 839094. <https://doi.org/10.1155/2014/839094>.
- Radisky ES, Radisky DC. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; **15** (2): 201–12. <https://doi.org/10.1007/s10911-010-9177-x>.
- Conlon G A, Murray GI. Recent advances in understanding the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol* 2019; **247** (5): 629–40. <https://doi.org/10.1002/path.5225>.
- Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy: turning past failures into future successes. *Mol Cancer Ther* 2018; **17** (6): 1147–55. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0646>.
- Lukianova N, Mushii O, Borikun T, *et al.* Pattern of MMP2 and MMP9 expression depends on breast cancer patients' age. *Exp Oncol* 2023; **45** (1): 17–27. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.01.017>.

25. **Lukianova N, Mushii O, Zadvornyi T, et al.** Features of collagenase gene expression in breast cancer tissue: an open databases analysis. *Oncology* 2024; **26** (1): 22–8. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.022>.
26. **Kwon MJ.** Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in breast cancer. *Front Oncol* 2023; **12**: 1108695. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1108695>.
27. **Mustafa S, Koran S, AlOmair L.** Insights into the role of matrix metalloproteinases in cancer and its various therapeutic aspects: a review. *Front Mol Biosci* 2022; **9**: 896099. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.896099>.
28. **Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, et al.** Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006; **12** (2): 369–75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1698>.
29. **Yang EV, Sood AK, Chen M, et al.** Norepinephrine up-regulates the expression of vascular. Endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res* 2006; **66** (21): 10357–364. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2496>.
30. **Cury PR, Araújo VC, Canavez FC, et al.** Hydrocortisone affects the expression of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -3, -7, and -11) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2007; **78** (7): 1309–315. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060225>.
31. **Gilet A, Zou F, Boumenir M, et al.** Aldosterone up-regulates MMP-9 and MMP-9/NGAL expression in human neutrophils through p38, ERK1/2 and PI3K pathways. *Exp Cell Res* 2015; **331** (1): 152–63. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.11.004>.
32. **Li Y, Tang L, Duan Y, et al.** Upregulation of MMP-13 and TIMP-1 expression in response to mechanical strain in MC3T3-E1 osteoblastic cells. *BMC Res Notes* 2010; **3**: 309. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-309>.
33. **Alge-Priglinger CS, Kreutzer T, Obholzer K, et al.** Oxidative stress-mediated induction of MMP-1 and MMP-3 in human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; **50** (11): 5495–503.
34. **Yu F, Kamada H, Niizuma K, et al.** Induction of MMP-9 expression and endothelial injury by oxidative stress after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2008; **25** (3): 184–95. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0438>.
35. **Das J, Agarwal T, Chakraborty S, Maiti TK.** Compressive stress-induced autophagy promotes invasion of HeLa cells by facilitating protein turnover in vitro. *Exp Cell Res* 2019; **381** (2): 201–7. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.04.037>.
36. **Haage A, Nam DH, Ge X, Schneider IC.** Matrix metalloproteinase-14 is a mechanically regulated activator of secreted MMPs and invasion. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; **450** (1): 213–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.086>.
37. **Wang P, Yang L, You X, et al.** Mechanical stretch regulates the expression of matrix metalloproteinase in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Connective Tissue Res* 2009; **50** (2): 98–109. <https://doi.org/10.1080/03008200802348625>.
38. **Cathomas F, Lin HY, Chan KL, et al.** Circulating myeloid-derived MMP8 in stress susceptibility and depression. *Nature* 2024; **626** (8001): 1108–115. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-07015-2>.
39. **Yang EV, Bane CM, MacCallum RC, et al.** Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression. *J Neuroimmunol* 2002; **133** (1–2): 144–50. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00270-9](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00270-9).
40. **Lundberg AK, Jönsson S, Stenmark J, et al.** Stress-induced release of matrix metalloproteinase-9 in patients with coronary artery disease: The possible influence of cortisol. *Psychoneuroendocrinol* 2016; **73**: 117–24. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.219>.
41. **Gajendrareddy PK, Engeland CG, Junges R, et al.** MMP-8 overexpression and persistence of neutrophils relate to stress-impaired healing and poor collagen architecture in mice. *Brain Behav Immun* 2013; **28**: 44–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.016>.
42. **Cheng Y, Gao XH, Li XJ, et al.** Depression promotes prostate cancer invasion and metastasis via a sympathetic-cAMP-FAK signaling pathway. *Oncogene* 2018; **37** (22): 2953–966. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0177-4>.
43. **Wu X, Liu BJ, Ji S, et al.** Social defeat stress promotes tumor growth and angiogenesis by upregulating vascular endothelial growth factor/extracellular signal-regulated kinase/matrix metalloproteinase signaling in a mouse model of lung carcinoma. *Mol Med Rep* 2015; **12** (1): 1405–12. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3559>.
44. **Thaker P, Han L, Kamat A, et al.** Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006; **12** (8): 939–44. <https://doi.org/10.1038/nm1447>.
45. **Zhou P, Yang C, Zhang S, et al.** The imbalance of MMP-2/TIMP-2 and MMP-9/TIMP-1 contributes to collagen deposition disorder in diabetic non-injured skin. *Front Endocrinol* 2021; **12**: 734485. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.734485>.
46. **Hartmann C, El-Gindi J, Lohmann C, et al.** TIMP-3: a novel target for glucocorticoid signaling at the blood–brain barrier. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; **2**: 182–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.158>.
47. **Shiomi T, Inoki I, Kataoka F, et al.** Pericellular activation of proMMP-7 (promatrilysin-1) through interaction with CD151. *Lab Invest* 2005; **85** (12): 1489–506. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700351>.
48. **Förster C, Kahles T, Kietz S, Drenckhahn D.** Dexamethasone induces the expression of metalloproteinase inhibitor TIMP-1 in the murine cerebral vascular endothelial cell line cEND. *The J Physiol* 2007; **580** (3): 937–49. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.129007>.
49. **Andersson T, af Klint E, Strobel S, et al.** Differential gene expression and protein expression levels of MMP and TIMP molecules in response to glucocorticoid treatment in arthritic patients. *Arthritis Res Ther* 2004; **6** (Suppl 1): 53. <https://doi.org/10.1186/ar1095>.
50. **Bian F, Pelegriño FS, Henriksson JT, et al.** Differential effects of dexamethasone and doxycycline on inflammation and MMP production in murine alkali-burned corneas associated with dry eye. *Ocul Surf* 2016; **14** (2): 242–54. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.11.006>.
51. **Gonzalez-Avila G, Sommer B, Garcia-Hernandez AA, et al.** Matrix metalloproteinases and stress hormones in lung cancer progression. *J Oncol* 2022; **2022**: 5349691. <https://doi.org/10.1155/2022/5349691>.
52. **Kameda K, Matsunaga T, Abe N, et al.** Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease: Possible role for left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2003; **24** (24): 2180–5. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.022>.

THE ROLE OF STRESS FACTORS IN MODULATING THE EXPRESSION AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF MATRIX METALLOPROTEINASES

T.V. Zadvornyi¹, T.S. Burda¹, O.M. Mushii¹,
V.M. Bazas², A.O. Pavlova¹, I.V. Shepelenko¹,
N.Yu. Lukianova¹

¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,

² Kyiv City Clinical Oncology Center, Kyiv, Ukraine

Summary. Matrix metalloproteinases (MMPs) are key enzymes involved in the remodeling of the extracellular matrix (ECM) and the regulation of cell-cell and cell-matrix interactions. They play a central role in the progression of malignant tumors of various histogenetic origins by promoting ECM degradation, angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. Emerging evidence suggests that stress-related factors can significantly influence both the expression and activity of MMPs. Catecholamines and glucocorticoids released in response to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system have been shown to upregulate the

expression of several MMPs. These stress hormones may also increase the levels of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) or, alternatively, indirectly enhance MMP activity. An imbalance between MMP activity and TIMP levels creates a microenvironment conducive to tumor invasion and metastatic spread. However, despite growing data, the precise molecular mechanisms underlying stress-induced regulation of MMPs remain poorly understood and warrant further investigation. A deeper understanding of these interactions could pave the way for the development of novel prognostic markers and therapeutic strategies targeting the tumor microenvironment in oncology.

Keywords: stress, matrix metalloproteinases, catecholamines, glucocorticoids.

Адреса для листування:

Н.Ю. Лук'янова

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: cytmolmarkers@gmail.com

Одержано: 25.06.2025