Przydatność wskaźnika MMP-9/TIMP-1 w ocenie inwazji i przerzutowania raka płuca

Usefulness of MMP-9/TIMP-1 ratio in estimation of lung cancer invasion and metastasis

Ewa Kopczyńska[1], Maciej Dancewicz[2], Janusz Kowalewski[2], Roman Makarewicz[3], Hanna Kardymowicz[4], Tomasz Tyrakowski[1]

[1]Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
[2]Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
[3]Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
[4]Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wstęp: Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) to enzymy proteolityczne mające znaczenie w degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, a tym samym w inwazji nowotworowej i przerzutowaniu. W tkankach MMPs występują w kompleksach z inhibitorami (TIMPs). Metaloproteinaza macierzy 9 (MMP-9) należy do żelatynaz, które katalizują proteolizę różnych typów kolagenu, głównie typu IV. Specyficznym inhibitorem MMP-9 jest TIMP-1. Stosunek ekspresji MMP-9/TIMP-1 określa aktywność MMP-9 *in vivo*. Metaloproteinaza 9 odgrywa rolę w progresji choroby nowotworowej. Jej zwiększoną ekspresję (stężenie) stwierdzono w nowotworach o różnej lokalizacji narządowej, w tym w raku płuca.
Cel pracy: Celem pracy była pośrednia ocena efektywnej aktywności metaloproteinazy macierzy 9 u chorych na raka płuca, poprzez wyznaczenie stosunku stężenia w surowicy MMP-9 do TIMP-1.
Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 49 chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca (16 kobiet i 33 mężczyzn) w wieku 47–80 lat (średnia wieku 63±8,2). Stężenie MMP-9 i TIMP-1 oznaczano w surowicy krwi metodą ELISA.
Wyniki: Stężenie MMP-9 w surowicy oraz indeks MMP-9/TIMP-1 były istotnie wyższe u chorych na raka płuca w stadium IIIB–IV w porównaniu do chorych w stadium I–IIIA. Natomiast TIMP-1 nie wykazywało tendencji wzrostowej wraz z zaawansowaniem choroby nowotworowej. Współczynnik korelacji między MMP-9 i TIMP-1 wynosił 0,385 ($p<0,01$).
Wnioski: W późniejszych stadiach raka płuca równowaga między MMP-9 i TIMP-1 jest zaburzona, a tym samym efektywna aktywność MMP-9 jest zwiększona.

Słowa kluczowe: metaloproteinaza macierzy 9, inhibitor metaloproteinazy macierzy 1, rak płuca.

Wstęp

Prognoza raka płuca jest zależna od zasięgu choroby nowotworowej. Zdolność do inwazji sąsiednich tkanek i tworzenia przerzutów jest miarą złośliwości nowotworu.

O zdolności nowotworu do tworzenia ognisk wtórnych w głównej mierze decyduje degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej z udziałem enzymów. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) to endopeptydazy zależne od cynku. Geny metaloproteinaz ulegają ekspresji w komórkach zarówno obecnych stale w tkance łącznej (fibroblasty, keratynocyty, makrofagi), komórkach endotelialnych, jak i napływowych komórkach zapalnych (monocyty i neutrofile) oraz w komórkach nowotworowych. W procesie rozrostu nowotworowego dochodzi do wzmożonej ekspresji genów dla wielu metaloproteinaz. Prawdopodobnie to nie komórki nowotworowe, ale komórki zrębu tkankowego pobudzone przez komórki nowotworowe są głównym źródłem enzymów proteolitycznych niezbędnych do przełamania bariery, jaką dla rozrostu nowotworu stanowią tkanka łączna oraz błony podstawne nabłonków. Wytwarzanie i uwalnianie metaloproteinaz macierzy podlega kontroli genetycznej. Ekspresja genów dla MMPs jest stymulowana przez cytokiny i czynniki wzrostu. Do macierzy zewnątrzkomórkowej MMPs wydzielane są w formie latentnej. Aktywacja proenzymów odbywa się z udziałem innych enzymów proteolitycznych lub czynników fizycznych i chemicznych. W tkankach MMPs występują w kompleksach z inhibitorami. Znane są 4 tkankowe inhibitory metaloproteinaz macierzy (TIMP-1, -2, -3, -4). Łącząc się w stosunku stechiometrycznym 1:1, tworzą one z aktywnymi formami enzymów lub rzadziej z ich latentnymi proformami wiązania niekowalencyjne. TIMP-1 tworzy kompleksy z aktywnymi formami metaloproteinaz: 1, 3, 2, 9, a także z nieaktywną pro-MMP-9 [1–6].

Metaloproteinaza macierzy 9 (MMP-9) należy do żelatynaz, które są odpowiedzialne za proteolizę różnych typów kolagenu, głównie typu IV. Specyficznym inhibitorem MMP-9 jest TIMP-1. Stosunek stężeń (ekspresji) MMP-9/TIMP-1 pośrednio określa aktywność MMP-9 *in vivo* [7]. Metaloproteinaza 9 odgrywa rolę w progresji choroby nowotworowej. Jej zwiększoną ekspresję/stężenie stwierdzono w nowotworach o różnej lokalizacji narządowej, w tym w raku płuca. Wykazano istnienie zależności między MMP-9 a stadium rozwoju choroby nowotworowej [8–11].

Background: Matrix metalloproteinases (MMPs) are proteolytic enzymes involved in extracellular matrix degradation, and thus in tumour invasion and metastasis. In tissue MMPs occur in complexes with their inhibitors (TIMPs). Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) belongs to gelatinases, that catalyze proteolysis of different types of collagen, mainly type IV. The specific inhibitor of MMP-9 is TIMP-1. The MMP-9/TIMP-1 expression ratio defines MMP9 activity in vivo. Metalloproteinase-9 plays a role in cancer progression. Its increased expression (concentration) has been found in various tumours, including lung cancer.
Aim of study: The aim of this study was indirect estimation of effective MMP-9 activity in lung cancer patients, by serum MMP-9/TIMP-1 concentration ratio.
Material and methods: The study group consisted of 49 patients with non-small-cell lung cancer (16 females and 33 males) ranging in age from 47 to 80 years (mean age 63 ± 8.2). Serum concentration of MMP9 and TIMP-1 was evaluated by ELISA.
Results: MMP-9 serum concentration and MMP-9/TIMP-1 ratio were significantly higher in IIIB-IV stage than I-IIIA, whereas TIMP-1 concentration did not show increasing tendency with tumour stage. The correlation coefficient between MMP-9 and TIMP1 was 0.385 ($p<0.01$).
Conclusions: In later stages of lung cancer the balance between MMP-9 and TIMP-1 is altered, and MMP-9 effective activity is increased.

Key words: matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, lung cancer.

Cel pracy

Celem pracy była pośrednia ocena efektywnej aktywności metaloproteinazy macierzy 9 u chorych na raka płuca, poprzez wyznaczenie stosunku stężenia w surowicy MMP-9 do TIMP-1.

Materiał i metody

Osoby badane

Grupę badaną stanowiło 49 chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca (16 kobiet i 33 mężczyzn) w wieku 47–80 lat (średnia wieku 63±8,2 roku). Byli to chorzy z różnym stopniem zaawansowania klinicznego. W stadium I było 20, II – 7, IIIA – 10, IIIB – 8, IV – 4 chorych.

Stężenia MMP-9 i TIMP-1 oznaczano w momencie rozpoznania choroby.

Badani byli pacjentami Katedry i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów CM UMK, mieszczącej się w Centrum Onkologii w Bydgoszczy.

Badania przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Materiał do badań

Stężenia MMP-9 i TIMP-1 oznaczano w surowicy krwi. Krew w ilości 3 ml pobierano z żyły odłokciowej. Próbkę krwi po wykrzepieniu wirowano przez 15 min przy 3000 obrotów/min. Surowicę przechowywano w temperaturze –70°C.

Metody oznaczania MMP-9 i TIMP-1

Stężenia MMP-9 i TIMP-1 oznaczano za pomocą zestawów odczynników – Quantikine Human MMP-9 (total) Immunoassay i Quantikine Human TIMP-1 Immunoassay firmy R&D Systems (Minneapolis, MN). Są to testy immunoenzymatyczne oparte na metodzie ELISA. Testy służą do ilościowego oznaczania stężenia MMP-9 (forma aktywna i latentna) oraz TIMP-1 w supernatantach hodowli komórkowych, ślinie, moczu, surowicy i osoczu krwi.

Analiza statystyczna

Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono, stosując nieparametryczny test U Manna-Whitneya oraz korelację Spearmana. Za istotne statystycznie uznano różnice, dla których wartość $p<0,05$.

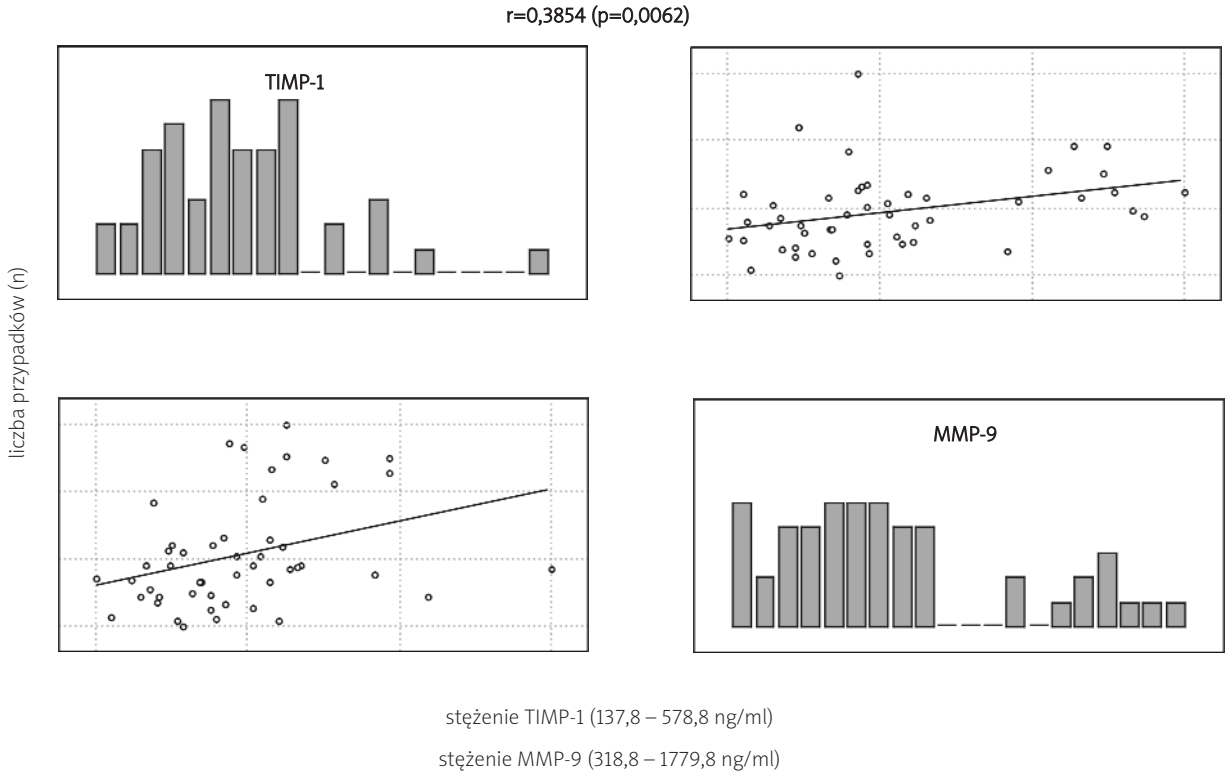
Wyniki

W tab. 1. przedstawiono zależność między 3 badanymi parametrami a stadium rozwoju choroby nowotworowej. U chorych z IV stopniem zaawansowania klinicznego stężenie MMP-9 było największe i różniło się istotnie od stężenia obserwowanego u chorych w stadium I, II i IIIA. Różnicę istotną statystycznie w stężeniu MMP-9 stwierdzono także między grupą chorych w stadium I–IIIA i grupą chorych w stadium IIIB–IV. Takich zależności nie obserwowano dla TIMP-1. Żadna z różnic między wydzielonymi podgrupami chorych nie była istotna statystycznie, chociaż mediana w podgrupie IIIB–IV była wyższa niż w podgrupie I–IIIA (odpowiednio 284,8 *vs* 249,7 ng/ml). Z kolei indeks MMP-9/TIMP-1, podobnie jak stężenie MMP-9, był najwyższy w IV i IIIB stadium choroby, a w całej podgrupie IIIB–IV znacząco wyższy ($p<0,05$) niż w podgrupie I-IIIA (odpowiednio 3,94; 2,69).

Chociaż dla stężenia TIMP-1 nie obserwowano tendencji wzrostowej wraz z zaawansowaniem raka płuca, jak w przypadku MMP-9, to jednak istnieje dodatnia korelacja między tymi czynnikami (ryc. 1.). Współczynnik korelacji Spearmana między stężeniami MMP-9 i TIMP-1 wynosił $r=0,385$ ($p<0,01$).

Omówienie wyników

Przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej odbywa się z udziałem m.in. metaloproteinaz. Z kolei ich aktywność jest regulowana przez swoiste inhibitory. Zatem równowaga między nimi zapewnia homeostazę tego środowiska.



Ryc. 1. Korelacja pomiędzy stężeniami MMP-9 i TIMP-1 u chorych na raka płuca
Fig. 1. *The correlation between MMP-9 and TIMP-1 concentration in lung cancer patients*

Tabela 1. Korelacja pomiędzy MMP-9, TIMP-1 oraz MMP-9/TIMP-1 a stopniem zaawansowania klinicznego raka płuca
Table 1. *The correlation between MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 and clinical stage of lung cancer*

		MMP-9 [ng/ml]		TIMP-1 [ng/ml]		MMP-9/TIMP-1	
	n	Mediana	min.–maks.	Mediana	min.–maks.	Mediana	min.–maks.
grupa badana	49	744,5	(318,8–1779,8)	277,6	(137,8–578,8)	2,81	(1,16–6,29)
stopień zaawansowania klinicznego							
I	20	763,2	(366,3–1555,1)	268,9	(137,8–422,3)	3,16	(1,69–4,89)
II	7	660,1	(457,7–1616,3)	280,0	(170,9–335,9)	2,27	(1,58–5,77)
IIIA	10	551,4	(318,8–907,4)	242,9	(188,7–459,0)	2,33	(1,16–4,31)
IIIB	8	1037,9	(483,0–1647,6)[c]	297,1	(239,8–578,8)	3,49	(1,26–6,19)[a, c]
IV	4	1087,8	(832,9–1779,8)[a, b, c]	267,1	(193,2–322,0)	4,61	(3,05–6,29)[a, c]
podgrupy							
I-IIIA	37	696,5	(318,8–1616,3)	249,7	(137,8–459,0)	2,69	(1,16–5,77)
IIIB-IV	12	1087,8	(483,0–1779,8)*	284,8	(193,2–578,8)	3,94	(1,26–6,29)**

Zakresy wartości referencyjnych dla MMP-9: 169–705 ng/ml, dla TIMP-1: 87–524 ng/ml
wartość średnia dla MMP-9/TIMP-1: 2,29
Różnice istotne statystycznie:
[a] – względem I,
[b] – względem II,
[c] – względem IIIA,
** – p=0,01,*
*** – p=0,04.*

Za przebudowę macierzy w tkance płucnej odpowiedzialne są głównie MMP-1, MMP-2 oraz MMP-9. Swoistym ich inhibitorem jest TIMP-1. Przesunięcie równowagi na korzyść metaloproteinaz lub odwrotnie – ich inhibitorów – jest powodem występowania różnych stanów patologicznych, np. astmy [12], zwłóknienia płuc [13, 14], obturacyjnej choroby płuc [15]. Stosunek MMPs/TIMPs jest zaburzony nawet u palaczy tytoniu [16].

W ostatnich latach podkreśla się znaczącą rolę TIMPs macierzy w przebiegu choroby nowotworowej. Ten problem jest obecnie przedmiotem wielu badań doświadczalnych [17–23]. Inhibitory metoloproteinaz są badane także w różnych aspek-

tach klinicznych i diagnostycznych u chorych na raka piersi [24–28], jajnika [29], prostaty [30], pęcherza moczowego [31], żołądka [32, 33], jelita grubego [34, 35] oraz mięsaka [36].

Stan metaloproteinaz i ich inhibitorów w przebiegu choroby nowotworowej można ocenić na wielu poziomach, stosując różne metody. Oznaczyć można profil ekspresji mRNA (RT-PCR, *Nothern blotting*, FISH) w komórkach nowotworowych lub w leukocytach, poziom ekspresji białka (immunohistochemia), aktywność enzymatyczną (zymografia żelatynowa) lub stężenie białka (*Western blotting*, ELISA) w tkance guza oraz w płynach ustrojowych. Okazuje się, że istnieje zależność między poszczególnymi wykładnikami stanu metaloproteinaz. Ming i wsp. [10] stwierdzili np. dodatnią korelację między ekspresją mRNA metaloproteinazy 9 w leukocytach i stężeniem białka w osoczu krwi chorych na raka płuca.

Wyniki badań dotyczące ekspresji/stężenia metaloproteinazy macierzy 9 u chorych na raka płuca są raczej zgodne (wartości te są zwiększone) [9–11]. Z kolei wyniki badań dotyczące ekspresji TIMP-1 są kontrowersyjne. Według jednych autorów ekspresja nie zmienia się w przebiegu choroby nowotworowej [10, 37], zdaniem innych jest nasilona i zwiększa się wraz z progresją raka [9, 11, 38, 39].

W badaniach Simi i wsp. [9] (RT-PCR), podobnie w badaniach Gouyer i wsp. [38] (*Nothern blotting*) wykazano, że zarówno ekspresja mRNA metaloproteinazy macierzy 9, jak i jej inhibitora TIMP-1, ale również stosunek MMP-9/TIMP-1 były większe w guzie nowotworowym niż w zdrowym miąższu płuca. Z kolei w badaniach Ming i wsp. [10] tylko ekspresja mRNA MMP-9 oznaczona w leukocytach oraz stosunek MMP-9/TIMP-1 były wyższe u chorych na raka płuca niż u osób zdrowych.

Wyniki badań są również rozbieżne w kwestii stężenia TIMP-1 oznaczonego w surowicy krwi. W badaniach Jumpera i wsp. [11] oraz Suemitsu i wsp. [39] stężenie zarówno MMP-9, jak i TIMP-1 (ELISA) było większe u chorych na raka płuca w porównaniu z grupą kontrolną, ale zaburzona była też naturalna równowaga między tymi czynnikami. Z kolei w badaniach Xiao i wsp. [37] (ELISA) oraz Ming i wsp. [10] (*Western blotting*) stężenie TIMP-1 w osoczu krwi u chorych na raka płuca nie różniło się od obserwowanego w grupie kontrolnej.

Wyniki powyższych badań pokazują, że niezależnie od tego, czy ekspresja/stężenie TIMP-1 były zwiększone, czy też nie, to indeks MMP-9/TIMP-1 we wszystkich przypadkach był podwyższony. Zwiększenie stosunku MMP-9/TIMP-1 jest odzwierciedleniem zaburzenia równowagi między syntezą MMP-9 i TIMP-1 przez guz nowotworowy, a tym samym wskazuje na nasiloną aktywność MMP-9 *in vivo*.

O ile zwykle stwierdza się korelację między MMP-9 (ekspresja mRNA lub stężenie/aktywność enzymu) a stopniem zaawansowania klinicznego raka płuca i cechami kliniczno-patologicznymi [9, 10, 40], o tyle zależność ta nie jest tak oczywista dla TIMP-1. W badaniach Simi i wsp. [9] ekspresja mRNA dla TIMP-1 wykazywała korelację z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych oraz stopniem zaawansowania klinicznego. Z kolei w badaniach Suemitsu i wsp. [39] stężenie TIMP-1 w surowicy (ELISA) było wyższe w grupie z III/IV stopniem zaawansowania klinicznego niż I/II. Xiao i wsp. [37] zaobserwowali natomiast, że stężenie TIMP-1 w osoczu krwi (ELISA) nie różniło się między podgrupą chorych we wczesnych (131,25 ng/ml) i późnych (131,75 ng/ml) stadiach choroby. Również w innych badaniach [10, 38] nie stwierdzono korelacji między TIMP-1 a cechami kliniczno-patologicznymi raka płuca.

W badaniach własnych także nie stwierdzono różnicy w stężeniu TIMP-1 między podgrupami z różnym stopniem zaawansowania klinicznego. Natomiast indeks MMP-9/TIMP-1 w podgrupie chorych ze stopniem IIIB–IV był istotnie wyższy niż w podgrupie I–IIIA (odpowiednio 3, 94; 2,69). Podobną zależność obserwowali Ming i wsp. [10] – stosunek MMP-9/TIMP-1 (ekspresja mRNA) był wyższy u chorych w IV stadium niż w II–III. Wartości wskaźników w stadium I (3,16), II (2,27), IIIA (2,33), porównywalne z prawidłowym (2,29) i niższe niż w stadium IIIB (3,49) i IV (4,61) mogą sugerować, że tylko w początkowych stadiach choroby nowotworowej aktywność MMP-9 i TIMP-1 pozostają we względnej równowadze. W późniejszych stadiach ta równowaga jest przesunięta w stronę metaloproteinaz.

Pomimo tego, że stężenie TIMP-1 u chorych na raka płuca, inaczej niż MMP-9, nie wykazywało w badaniach własnych charakteru progresywnego wraz z zaawansowaniem choroby, to stwierdzono dodatnią korelację między tymi czynnikami, r=0,385. W badaniach Gouyer i wsp. [38] współczynnik korelacji między mRNA dla MMP-9 i TIMP-1 wynosił r=0,423. Istnienie korelacji świadczy więc o tym, że w niektórych przypadkach większemu stężeniu MMP-9 towarzyszy wyższe stężenie TIMP-1. Na podstawie ryc. 1. widać, że zależność ta dotyczy głównie stężeń niższych. To może z kolei sugerować istnienie skutecznej obrony przed proteolitycznym działaniem enzymów tylko przy niższych stężeniach MMP-9, w początkowych stadiach choroby.

TIMP-1 jest także badany [38, 40–42] w aspekcie przydatności rokowniczej w raku płuca. Czas od zakończenia leczenia do nawrotu choroby nowotworowej jest krótszy w przypadku chorych z mniejszym stężeniem TIMP-1. W związku z tym TIMP-1 jest rozważany jako niezależny czynnik prognostyczny u chorych na raka płuca.

Wnioski

W późniejszych stadiach raka płuca równowaga między MMP-9 i TIMP-1 jest zaburzona, a tym samym efektywna aktywność MMP-9 jest zwiększona.

Piśmiennictwo

1. Folgueras A, Pendás A. Matrix metalloproteinases in cancer: from new function to improved inhibition strategies. Int J Dev Biol 2004; 48: 411-24.
2. Hojilla C, Mohammed F, Khokha R Shimao Y, Sameshima T. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. Brit J Cancer 2003; 89: 1817-21.
3. Khasigov P, Podobed V, Gracheva T, Salbiev K, Grachev S, Berezov T. Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumor and metastasis. Biochemistry 2003; 68: 711-7.
4. Ludwig T. Local proteolytic activity in tumor cell invasion and metastasis. Bioessays 2005; 27: 1181-91.
5. Overall Ch, Lopez-Otin C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. Nature Rev Cancer 2002; 2: 657-670.
6. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase. Structure, function, and biochemistry. Circ Res 2003; 92: 827-39.
7. Goldberg GI, Strongin A, Collier IE, et al. Interaction of 92-kDa type IV collagenase with the tissue inhibitor of the metalloproteinases prevents dimerization, complex formation with interstitial collagenase, and activation of the proenzyme with stromelysin. J Biol Chem 1992; 267: 4583-91.
8. Bonomi P. Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in lung cancer. Semin Oncol 2002; 29: 78-86.

9. Simi L, Andreani M, Davini F, Janni A, Pazzagli M, Serio M, Orlando A. Simultaneous measurement of MMP9 and TIMP1 mRNA in human non small cell lung cancers by multiplex real time RT-PCR. Lung Cancer 2004; 45: 171-9.
10. Ming S, Sun T, Xiao W, Xu X. Matrix metalloproteinase-2, -9 and tissue inhibitor of metallo-proteinase-1 in lung cancer invasion and metastasis. Chin Med J (Engl) 2005; 118: 69-72.
11. Jumper C, Cobos E, Lox C. Determination of the serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with either advanced small-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer prior to treatment. Respir Med 2004; 98: 173-7.
12. Bosse M, Chakir J, Rouabhia M, Boulet LP, Audett M, Laviolette M. Serum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with steroid responsiveness in moderate to severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 596-602.
13. Wei LQ, Li ZH, Kang J, Hou XM, Yu RJ. Changes of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the bronchoalveolar lavage fluid and the serum of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Zhonghua 2006; 29: 399-402.
14. Yoshimura S, Nishimura Y, Nishiuma T, Yamashita T, Kobayashi K, Yokoyama M. Overexpression of nitric oxide synthase by the endothelium attenuates bleomycin-induced lung fibrosis and impairs MMP-9/TIMP-1 balance. Respirology 2006; 11: 546-56.
15. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006; 61: 1037-42.
16. Avilés B, Belda J, Margarit G, Bellido-Casado J, Martínez-Brú C, Casan P. Markers of airway remodeling in induced sputum from healthy smokers. Arch Bronconeumol 2006; 42: 235-40.
17. Che G, Chen J, Liu L, Wang Y, Li L, Qin Y, Zhou Q. Transfection of nm23-H1 increased expression of beta-Catenin, E-Cadherin and TIMP-1 and decreased the expression of MMP-2, CD44v6 and inhibited the metastatic potential of human non-small cell lung cancer cell line L9981. Neoplasma 2006; 53: 530-7.
18. Jee BK, Park KM, Surendran S, Lee WK, Han CW, Kim YS, Lim Y. KAI1/CD82 suppresses tumor invasion by MMP9 inactivation via TIMP1 up-regulation in the H1299 human lung carcinoma cell line. Biochem Biophys Res Commun 2006; 342: 655-61.
19. Ripoll GV, Farina HG, Yoshiji H, Gomez DE, Alonso DF. Desmopressin reduces melanoma lung metastasis in transgenic mice overexpressing tissue inhibitor of metalloproteinases-1. In Vivo 2006; 20: 881-5.
20. Ramer R, Eichele K, Hinz B. Upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 confers the anti-invasive action of cisplatin on human cancer cells. Oncogene 2007; 26: 5822-7.
21. Guo SY, Shen X, Yang J, Yuan J, Yang RL, Mao K, Zhao DH, Li CJ. TIMP-1 mediates the inhibitory effect of interleukin-6 on the proliferation of a hepatocarcinoma cell line in a STAT3-dependent manner. Braz J Med Biol Res 2007; 40: 621-31.
22. Ohtani Y, Aoe M, Hara F, Tao H, Koshimura R, Hirami Y, Hanabata T, Shimizu N. Supression effects of human recombinant tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) on tumor proliferation using in vivo treatment model of well-differentiated colon cancer cell line, HT29. Acta Med Okayama 2006; 60: 257-66.
23. Lomholt AF, Fredricksen CB, Christensen IJ, Briinner N, Nielsen HJ. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as a biological marker? Pre-analytical considerations. Clin Chim Acta 2007; 380: 128-32.
24. Iinga DC, Blidaru A, Condrea I, Ardeleanu C, Dragomir C, Szegli G, Stefanescu M, Matache C. MMP-9 and MMP-2 gelatinases and TIMP-1 and TIMP-2 inhibitors in breast cancer: correlations with prognostic factors. J Cell Mol Med 2006; 10: 499-510.
25. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Elevated plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 level predicts decreased response and survival in metastatic breast cancer. Cancer 2007; 109: 1933-9.
26. Schrohl AS, Meijer-van Gelder ME, Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Look MP, Mouridsen HT, Briiner N, Foekens JA. Primary tumor levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 are predictive of resistance to chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2006; 12: 7054-8.
27. Talvensaari-Mattila A, Turpeenniemi-Hujanen T. Preoperative serum MMP-9 immunoreactive protein is a prognostic indicator for relapse-free survival in breast carcinoma. Cancer Lett 2005; 217: 237-42.
28. Vizoso FJ, Gonzalez LO, Corte MD, Rodriguez JC, Vazquez J, Lamelas ML, Janguera S, Merino AM, Garcia-Muniz JL. Study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer. Br J Cancer 2007; 96: 903-11.
29. Rauvala M, Turpeenniemi-Hujanen T, Puistola U. The value of sequential serum measurements of gelatinases and tissue inhibitors during chemotherapy in ovarian cancer. Anticancer Res 2006; 26: 4779-84.
30. Lichtinghagen R, Musholt PB, Lein M, et al. Different mRNA and protein expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in benign and malignant prostate tissue. Eur Urol 2002; 42: 398-406.
31. Durkan GC, Nutt JE, Marsh C, Rajjayabun PH, Robinson MC, Neal DE, Lunec J, Mellon JK: Alteration in urinary matrix metalloproteinase to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio predicts recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. Clin Cancer Res 2003; 9: 2576-82.
32. Seo YS, Park JJ, Kim JH, Kim JY, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. Usefulness of MMP-9/TIMP-1 in predicting tumor recurrence in patients undergoing curative surgical resection for gastric carcinoma. Dig Dis Sci 2007; 52: 753-9.
33. Shim KN, Jung SA, Joo YH, Yoo K. Clinical significance of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric cancer. J Gastroenterol 2007; 42: 120-8.
34. Islekel H, Oktay G, Terzi C, Canda AE, Füzün M, Küpelioglu A. Matrix metalloproteinase-9, -3 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables. Cell Biochem Funct 2007; 25: 433-41.
35. Unsal KD, Uner A, Akyurek N, Erpolat P, Dursun A, Pak Y. Matrix metalloproteinase-9 expression correlated with tumor response in patients with locally advanced rectal cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67: 196-203.
36. Maguire PD, Qi W, Lallemand R, Scully SP. Gelatinase and inhibitor expression in soft tissue sarcomas: lack of correlation with distant metastasis. Oncology 2000; 59: 139-44.
37. Xiao T, Ying W, Li L, et al. An approach to studying lung cancer-related proteins in human blood. Mol Cell Proteomics 2005; 4: 1480-6.
38. Gouyer V, Conti M, Devos P, Zerimech F, Copin MCh, Creme AW, Porte H, Huet G. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 is an independent predictor of prognosis in patients with nonsmall cell lung carcinoma who undergo resection with curative intent. Cancer 2005; 103: 1676-84.
39. Suemitsu R, Yoshino I, Tomiyasu M, Fukuyama S, Okamoto T, Maehara Y. Serum tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and -2 in patients with non-small cell lung cancer. Surg Today 2004; 34: 896-901.
40. Iniesta P, Moran A, De Juan C, et al. Biological and clinical significance of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in non-small cell lung cancer. Oncol Rep 2007; 17: 217-23.
41. Hoikkala S, Paakko P, Soini Y, Makitaro R, Kinnula V, Turpeenniemi-Hujanen T. Tissue MMP-2/TIMP-2-complex are better prognostic factors than serum MMP-2, MMP-9 or TIMP-1 in stage I-III lung carcinoma. Cancer Lett 2006; 236: 125-32.
42. Ylisirnio S, Hoyhtya M, Turpeenniemi-Hujanen T. Serum metalloproteinases – 2, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases -1, -2 in lung cancer – TIMP-1 as a prognostic marker. Anticancer Res 2000; 20 (2B): 1311-6.

Adres do korespondencji

dr med. Ewa Kopczyńska
Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz
tel. +48 52 585 36 00
e-mail: kopczynska@cm.umk.pl