

Meme Kanserinde MMP-2 ve MMP-9'un Rolü

The Role of MMP-2 and MMP-9 in Breast Cancer

^{id} Tuba TAŞKAN^a, ^{id} Aymelek GÖNENÇ^a

^aGazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Matris metalloproteinaz (MMP)lar kalsiyum ve çinko bağımlı proteolitik enzim ailesidir. Bu ailenin bir üyesi olan MMP-2 ve MMP-9 jelatini, tip IV, V, VII ve X kollajeni parçalayan tip IV kollajenazlardır. MMP-2 fibroblastlar, endotel hücreleri ve osteoblastlar; MMP-9 inflamatuvar hücreler, tümör hücreleri, keratinositler ve epitel hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Jelatinazlar, zimojen olarak salgılanırlar ve prodomainlerin bölünmesi ile aktif formlarına dönüşürler. MMP-2 ve MMP-9, meme kanseri hücrelerinde proliferasyon, migrasyon, invazyon ve metastaza yol açmaktadır. Hem MMP-2'nin hem de MMP-9'un, meme kanseri tedavisine yönelik olarak polimorfizmlerini ve ekspresyonlarını/aktivitelerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Meme kanseri progresyonu ve metastazındaki önemli rolleri nedeni ile bu enzimlerin ortak fonksiyonel polimorfizmlerinin, hasta sağlığını da içeren fenotipik özellikleriyle meme kanseri gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Di-2-Etilheksilfitalat, PAX6, hücrel prion proteini, natriüretik peptid reseptörü A, aktif lökosit hücre adezyon molekülü, EZH2, eGFR'nin ligand EGF ile etkileşimi, integrin ve integrin olmayan reseptörlerle etkileşim, TF-FVIIa/tripsin aracılı proteaz ile reseptör 2'nin aktivasyonu ile MMP-2 ve/veya MMP-9'un ekspresyonunun arttığı gösterilmektedir. Meme kanserinde invazyon ve metastaz üzerindeki etkileri nedeni ile potansiyel tedavi hedefi olarak MMP-2 ve MMP-9'u inhibe etmeye yönelik olarak Alisol A, Casticin, Orientin, Luteolin ve [15]pyN5 ve [16]pyN5 üzerinde yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu derlemede, meme kanserinde MMP-2 ve MMP-9'un rolü, polimorfizmleri, bu enzimlerin ekspresyonunu/aktivitesini artıran etkileşimleri, moleküller ile inhibisyonları incelenecek ve son yıllarda yapılan çalışmalar sunulacaktır.

ABSTRACT Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of calcium and zinc-dependent proteolytic enzymes. MMP-2 and MMP-9 are members of this family; type IV collagenases which degrade gelatin, types IV, V, VII and X collagen. MMP-2 is synthesized by fibroblasts, endothelial cells and osteoblasts, MMP-9 is synthesized by inflammatory cells, tumor cells, keratinocytes and epithelial cells. Gelatinases are secreted as inactive zymogens and turn into active forms by dividing prodomains. MMP-2 and MMP-9 cause proliferation, migration, invasion and metastasis in breast cancer cells. There are studies investigating the polymorphisms and expressions/activities of both MMP-2 and MMP-9 for breast cancer treatment. Due to their important role in breast cancer progression and metastasis, common functional polymorphisms of these enzymes have been reported to contribute to breast cancer development with their phenotypic properties, including patient survival. Di-2-Ethylhexylphthalate, PAX6, cellular prion protein, Natriuretic peptide receptor A, active leukocyte cell adhesion molecule, EZH2, interaction of eGFR with ligand EGF, interaction with integrin and non-integrin receptors, with TF-FVIIa / trypsin mediated protease of receptor 2 activation is shown to increase expression of MMP-2 and / or MMP-9. There are studies on Alisol A, Casticin, Orientin, Luteolin and [15] pyN5 and [16] pyN5 to inhibit MMP-2 and MMP-9 as potential treatment targets due to their effects on invasion and metastasis in breast cancer. In this review, in breast cancer MMP-2 and MMP-9 role, polymorphisms, interactions that increase the expression / activity of these enzymes, and their inhibition with molecules will be presented and studies conducted in recent years will be presented.

Anahtar Kelimeler: Matris metalloproteinaz; jelatinaz; MMP-2; MMP-9; meme kanseri

Keywords: Matrix metalloproteinase; gelatinase; MMP-2; MMP-9; breast cancer

Matriks metalloproteinaz (MMP)lar kalsiyum ve çinko bağımlı proteolitik enzim ailesidir. Ekstraselüler matriks (ESM) bileşenlerini bozdukları bilinmekle beraber, büyük çoğunluğu geniş substrat spesifitesine sahip olan ve matrikste bulunmayan proteinleri içeren biyolojik aktif moleküllerdir. Organizmanın işleyi-

şinde hücreler arası etkileşim ve hücre-ESM etkileşimi kaçınılmaz olduğundan, ESM'nin yeniden şekillenmesinde MMP'ler kilit rol oynamaktadır.¹⁻³ MMP'ler, ESM'nin yapısını ve bileşimini düzenleyerek, büyüme faktörünün üretiminde ve hücre yüzeyi sinyal sistemlerinin işleyişinde ana rol oynarlar.

Correspondence: Aymelek GÖNENÇ
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: aymelek@gazi.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 17 Jan 2020

Received in revised form: 19 Mar 2020

Accepted: 08 Apr 2020

Available online: 16 Jun 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

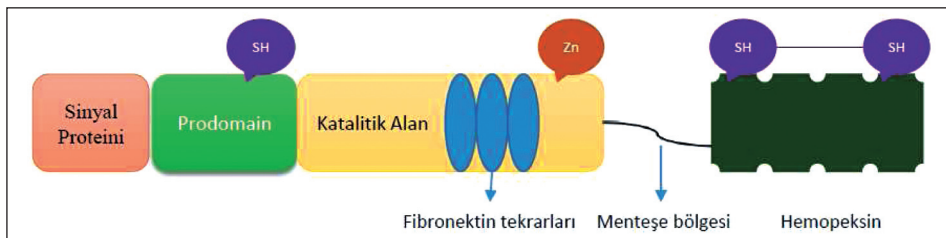
MMP'ler, hücre-hücre etkileşiminin kilit düzenleyicileridir ve embriyonik gelişim, morfogenez, anjiyogenez, ovulasyon, servikal dilatasyon, kemik dokusunun yeniden şekillenmesi, yara iyileşmesi ve apoptoz da dâhil olmak üzere çok çeşitli normal biyolojik işlevlerde önemli roller oynamaktadır.⁴ ESM makromolekülleri, gelişim ve morfogenezde gerekli olan hücre ortamı oluşturmak için önemlidir. Topluca matriksinler olarak da adlandırılan MMP'ler, ESM'nin bozulmasına katılan proteinazlardır.^{5,6} İnsanlarda 23 çeşit MMP vardır.⁷ MMP'ler, ESM'de bağlandıkları substratlarına göre sınıflandırılmaktadır. Bunlar; kollajenazlar (MMP-1, 8 ve 13), jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), stromelinler (MMP-3, 10 ve 11) ve matrilisinlerdir (MMP-7 ve MMP-26).⁸ Zimojenler olarak sentezlenen MMP'ler, N-terminal propeptidin proteolitik olarak uzaklaştırılmasıyla aktif hâle gelirler. Bu sürece, serin proteaz plazmininin yanı sıra bazı MMP'ler ve otolitik aktivasyon dâhil diğer proteinazlar da aracılık eder.⁹⁻¹¹

JELATİNAZLAR

Jelatinazların, jelatinaz A (MMP-2) ve jelatinaz B (MMP-9) olarak adlandırılan 2 üyesi vardır.¹² Jelatinazlar, zimojenler (proMMP-2: 72 kDa, proMMP-9: 92 kDa) olarak salgılanmaktadır ve prodomainlerin bölünmesi ile aktif formları (MMP-2: 65 kDa; MMP-9: 82 kDa) oluşturmaktadır.¹³

Tüm MMP'lerde temel yapıyı, ortak olan 3 alan oluşturmaktadır. MMP'lerin olgun aktif formları, hücresekresyondan sonra hızla bölünen 1. alandan (sinyal proteini) ayrılmaktadır. İkinci alan (prodomain) katalitik bölge ile etkileşime giren, sistein kalıntısı içeren peptid dizisi ile gizli formdaki enzimatik aktiviteyi muhafaza etmektedir. Üçüncü alan,

spesifik 3-D peptidinde 3 histidin kalıntısı tarafından tutulan bir çinko atomu içermektedir. Çinko atomunun proteolitik salınımı, katalitik bölgenin aktivasyonuna yol açmaktadır. MMP'nin substratı tanınması için gerekli olan, hemopeksin domain içeren 4. alan bulunmaktadır (Şekil 1). Jelatinazlar, daha sonra katalitik bölgeleri içinde 3 fibronektin tip II tekrarlayan bir bölge ile zenginleştirilirler.¹⁴ Katalitik alan çinko iyonunun, enzimin aktif bölgesinde şelatlanmasından sorumlu, yüksek oranda korunmuş HExxHxxGxxH çinko bağlama motifine sahip, 160-170 amino asitlik kompakt bir küresel yapıya sahip olup, her MMP'nin ana fonksiyonel bölgesidir.¹⁵ Katalitik alanın çinko ve substrat bağlanma yarıkları, metalloproteinazların endojen doku inhibitörleri [tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)] tarafından bağlanmasını ve inhibisyonu için hedeflenen MMP bölgesini içermektedir. MMP'ler yaklaşık 80 amino asitlik N-terminal prodomaininin, PRCGxPD motifi içinde korunmuş bir sistein kalıntısının katalitik çinkoya koordinasyonu yoluyla, katalitik aktiviteyi bloke ederek proenzimler olarak üretilmektedir.¹⁶ MMP-2 ve MMP-9, jelatin, kollajenler ve lamininin substrat olarak bağlanmasını katalitik alanda yerleşmiş olan 3 fibronektin tekrarı ile desteklemektedir.¹⁷ Genellikle insanlarda MMP-2 ve MMP-9, katalitik bölgeye esnek bir bağlayıcı ile bağlanan, 4 kanatlı pervane yapısı olan C-terminal hemopeksin alanına sahiptir. Hemopeksinin etki alanları, kollajenlerle bağlanma ve gevşemeye aracılık etmektedir. Bu alanların, aynı zamanda MMP'lerin katalitik alan tarafından bölünmesini kolaylaştırmasının yanı sıra; MMP-9'un jelatin ile bağlanması, MMP-2'nin fibrinojen ile bağlanması ve birkaç kemokin hedefleme dâhil diğer substratların tanınmasını sağladığı gösterilmiştir. Bir veya daha fazla aktifleştirici proteaz ile aşamalı olarak et-



ŞEKİL 1: Jelatinazların yapısı.¹²

kileşime giren MMP prodomaini, aktif enzimi serbest hâle getirerek katalitik alandan ayrılmaktadır.¹⁶ MMP-2 ve MMP-9, bazal membranın ana bileşeni olan jelatin ve tip IV kollajeni degrade edebilme kabiliyetleri nedeni ile diğer MMP'lerden farklılık göstermektedir.¹⁸

Jelatinazlar için ESM önemli bir substrattır. MMP-2 ve MMP-9 jelatin ve tip IV, V, VII ve X kollajeni degrade ederler.¹⁹ Sitokinler ve kemokinler, lökositler, endotel hücreleri ve diğer hücre tipleri üzerinde geniş kapsamlı proinflatuar ve antiinflatuar etkilere sahip olan inflamasyonun araçları ve düzenleyicileri olarak işlev gören peptidlerdir. Belirli kemokinler ve sitokinler hem MMP-2 hem de MMP-9'un substratlarıdır. MMP-9, TNF- α 'nın membrana bağlı inaktif formlarını, aktif formlarını oluşturmak üzere ayırmaktadır. Ayrıca MMP-9, TGF- β 'y'ı da aynı şekilde değiştirmektedir. Benzer olarak MMP-2 ve MMP-9, proIL-1 β 'nin aktif formunu üretmektedir.²⁰ Kemokinlerin ve sitokinlerin, bu jelatinazlar tarafından bölünmesinin, biyolojik özellik olarak inaktivasyondan antagonist oluşumuna kadar değişen etkilere sahip olabileceği, farklı fizyolojik ve patolojik süreçleri etkileyebileceği belirtilmektedir (Tablo 1).²⁰

MMP-2 ve MMP-9, farklı hücreler tarafından sentezlenmektedir. MMP-2 esas olarak fibroblastlar, endotel hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenirken; MMP-9 inflammatuar hücreler, tümör hücreleri, keratinositler ve bazı epitel hücreleri tarafından üretilmektedir.²¹ MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonu, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)'nin hiperaktivasyonu ile düzenlenmektedir ve bu nedenle invazyon açısından önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda NF- κ B'nin aktivasyonu ile diğer antiapoptotik proteinlerin ve protein kinazların ekspresyonu düzenlenmektedir.²²⁻²⁴ Jelatinazlar, hücre büyümesini, migrasyonunu, inflamasyonunu ve anjiyogenezini düzenleyen spesifik reseptörleri hedefleyen moleküllerin biyoyararlanımını ve biyoaktivitesini kontrol ederek hücre sinyalinde önemli, fakat dolaylı roller oynamaktadır.¹³ Meme, beyin, yumurtalık, pankreas, kolorektal, mesane, prostat, akciğer kanserleri ve melanomda MMP-2 ve/veya MMP-9'un serum/doku düzeyleri ile ekspresyonlarının arttığı bildirilmektedir.²⁵⁻³¹

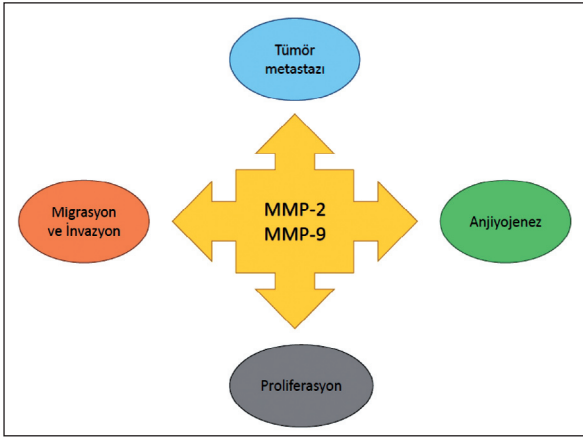
TABLO 1: MMP-2 ve MMP-9'un ESM'deki ve diğer substratları.¹³

Substratlar	MMP-2	MMP-9
ESM substratları	Kollajen I, IV, V, VII, X ve XI Jelatin Elastin Fibronektin Laminin-5	Kollajen IV, V, VII, X Jelatin Elastin Vitronektin Entaktin
Diğer substratlar	proTGF- β proIL-1 β proTNF- α proHB-EGF FGFR-1 IGFBP-3, -5, -6 CXCL12/SDF-1 CCL7/MCP-3 CX3CL1/fraktalkin	proTGF- β proTNF- α IL-2Ra ICAM-1 EGFR-1 CXCL1/GRO- α CXCL4/PF4 CXCL8/IL-8 CXCL9/MIG CXCL11/ITAC CXCL12/SDF-1

ESM: Ekstraselüler matriks; MMP: Matris metalloprotein; TGF: Tümör büyüme faktörü; IL-1: İnterlökin-1; TNF: Tümör nekrozis faktörü; EGF: Epidermal büyüme faktörü; ICAM-1: Hücre içi adhezyon molekülü-1; FGFR: Fibroblast büyüme faktör reseptörü; eGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü; MCP: Monosit kemoatraktant protein; MIG: Gama interferon ile uyarılmış monokin; IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini; SDF: Stromal hücre kökenli faktör; PF4: Platelet faktör 4; CXCL: C-X-C motif kemokin ligand; IL-8: İnterlökin-8; IL-2R: İnterlökin-2 reseptör; GRO: Büyümeye bağlı onkojen.

MEME KANSERİNDE MMP-2 VE MMP-9

Meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve erken teşhiste önemli ilerlemeler yaşanmasına rağmen kansere bağlı ölümlerde ön sıralarda yer almaktadır. Meme kanseri hücreleri, kendilerini birincil tümörlerden ayırarak bitişik sağlıklı dokuları istila etmektedir ve bu amaçla ESM'nin yapısını parçalayan ve hücrenin migrasyon ve invazyonunu kolaylaştıran MMP'ler salgılanmaktadır. MMP'ler, kanser hücrelerinin proliferasyonunu etkileyen biyoaktif moleküller üretmektedir. MMP-2 ve MMP-9, meme kanseri hücrelerinde migrasyon, invazyon, anjiyogenez ve metastaza neden olan önemli enzimlerdir (Şekil 2).³² İnsan MMP-2 geni 16q21 kromozomunda, MMP-9 geni ise 20q13.12 kromozomunda bulunmaktadır.^{33,34} MMP-2, hücreden inaktif pro-MMP-2 olarak salınan çözünür bir proteindir ve biyolojik aktivitesi için hücre dışı posttranslasyonel bölünmeyi gerektirmektedir. Membran tip 1



ŞEKİL 2: MMP-2 ve MMP-9'un meme kanserindeki etkileri.
MMP: Matriks metalloproteinaz

MMP (MT1-MMP) pro-MMP-2'yi aktif MMP-2'ye, aktif MMP-2 pro-MMP-9'u aktif MMP-9'a dönüştürmektedir. Aktifleşen MMP-2 doku inhibitörü, metalloproteinaz-2 (TIMP-2) veya MT1-MMP ile kompleks oluşturmaktadır. MMP-2 ve MT1-MMP kompleksi ESM'yi bozarak, meme kanseri hücrelerinin metastazına yol açmaktadır.³⁵ Laminin-5'in MMP-2 ile bölünmesi, endotel migrasyonunu artırırken; MMP-9 ile kollajen IV'ün proteolitik bölünmesi anjiyogenez için kritik olan bölgeleri açığa çıkarmaktadır. Aktif MMP-2 ekspresyonu yüksek olan kanserli dokuların metastaz riski taşıdığı gösterilmiştir. Bu nedenle pro-MMP-2 ve aktif MMP-2'nin aktivasyon hızı, tümör metastazının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.³⁶

Bu bölümde, meme kanserinde MMP-2 ve MMP-9 polimorfizmleri, MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu/aktivitesini artıran etkileşim ve moleküller ile bu enzimlerin inhibisyonu tartışılacaktır.

1. MMP-2 VE MMP-9 POLİMORFİZMLERİ

MMP-2 ve MMP-9'un meme kanseri progresyonu ve metastazındaki önemli rolleri nedeni ile ortak fonksiyonel polimorfizmlerinin, meme kanserinde hasta sağkalımı da dâhil olmak üzere fenotipik özellikleri ile ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır.³⁵ Meksikalı kadınlarda yapılan bir çalışmada, MMP-2-1306 C>T polimorfizminin, özellikle 50 yaş ve altındaki kadınlarda, meme kanseri gelişimine güçlü bir şekilde katkıda bulunduğu bildirilmektedir.³⁷

MMP-9 -1562 polimorfizm varyantlarının meme kanserinde patolojik evre ve lenf nodu durumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁸ İranlı kadınlarda yapılan bir araştırmada, MMP-9 (C-1562T) ve MMP-2 (C-735T) polimorfizmlerinin, meme kanseri riskini sinerjik olarak artırdığı gösterilmiştir.³⁹ MMP-9-1562 C/T polimorfizmi TT genotipinin, meme kanseri için bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir.⁴⁰

2. MMP-2 VE MMP-9 EKSPRESYONUNUN/AKTİVİTESİNİN ARTIŞI

MMP-9'un kanser proliferasyonu, tümör invazyonu ve epitelyal-mezenkimal transformasyon ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Yüz on sekiz meme kanserli hastada, MMP-9 ekspresyonunun tümör derecesi ile orantılı olarak anlamlı derecede arttığı bulunmuştur.⁴¹ Kanserli meme dokusunda, normal meme dokusuna kıyasla daha yüksek MMP-9 protein konsantrasyonlarının olduğu tespit edilmiştir.⁴² Meme kanserli hastalarda, serum MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin yüksek olduğu ileri dereceli ve metastatik tümörlerde, yüksek MMP-9 seviyelerinin tümör agresifliği ile ilgili olabileceği bildirilmektedir.⁴³

MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonu/aktivitesi üzerinde son yıllarda yapılan çalışmalar **Tablo 2**'de görülmektedir.

Polivinil ürünlerde yaygın olarak kullanılan östrojenik bir kimyasal olan di-2-Etilheksilfitalat ile muamele edilen ER α -negatif meme kanseri hücrelerinin (MDA-MB-231), NF- κ B ve MMP-2/-9 aşırı ekspresyonunu aktive ederek invazyonu destekleyebileceğini göstermiştir.⁴⁴ MCF-7 meme kanseri hücrelerinde, tümör hücre yüzeyi epidermal büyüme faktörü reseptörü [epidermal growth factor receptor (eGFR)]nın ligand epidermal büyüme faktörü [epidermal growth factor (EGF)] ile etkileşimlerinin, MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek migrasyonunu ve invazyonunu artırdığı bildirilmektedir. MMP-2 aktivitesinin, eGFR ile modülasyonuna MT1-MMP yoluyla aracılık ettiği görülmektedir. PI3K yoluyla eGFR aracılı sinyal iletimi, MMP-2 ve MMP-9'un düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek invaziv meme kanserlerinde artan eGFR aktivitesi gözlemlendiğinden, meme kanseri tedavisinde eGFR-EGF etkileşimleri-

TABLO 2: Meme kanserinde MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunun/aktivitesinin arttığı çalışmalar.

Madde/durum	Meme kanserine etkisi	Referans
Di-2-Etilheksilfitalat	MDA-MB-231 hücrelerinde MMP-2 ve MMP-9'un aşırı ekspresyonunu aktive eder	Zhang ve ark., 2016 ⁴⁴
eGFR'nin ligand EGF ile etkileşimi	MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek, MCF-7 hücrelerinde migrasyon ve invazyonunu artırır	Majumder ve ark., 2019 ⁴⁵
TF-FVIIa/tripsin aracılı proteazla reseptör 2 (PAR2) aktivasyonu	MMP-2 ekspresyonunu artırarak tümör ilerlemesine katkıda bulunur	Dasa ve ark., 2018 ⁴⁶
PAX6 ekspresyonu	MMP-2 ve MMP-9'u hedefleyerek meme kanseri hücrelerinin migrasyonunu tetikler	Urrutia ve ark., 2018 ⁴⁷
Aşırı eksprese edilmiş hücrel prion proteini (PrP ^c)	MCF-7 hücrelerinde MMP-9'un ekspresyonunu artırarak meme kanseri invazyon ve migrasyonunu artırır	Gil ve ark., 2016 ⁴⁸
Natriüretik peptid reseptörü A (NPRA)	MMP-9'u düzenleyerek, meme kanseri hücrelerinin malign davranışlarını artırır	Qu ve ark., 2019 ⁴⁹
İntegrin ve CD44 gibi integrin olmayan reseptörlerle etkileşim	MMP-9 bu yol ile meme kanseri hücre migrasyon ve invazyonunu teşvik eder	Zaremba-Czogallaa ve ark., 2018 ⁵⁰
Aktif lökosit hücre adezyon molekülü (ALCAM)	MMP-2'deki artışın eşlik ettiği ALCAM kaybı ile metastaz riskini artırır	Jezińska ve ark., 2006 ^{36,52}
PRC2 kompleksinin katalitik alt ünitesi (EZH2)	Yüksek seviyeleri MMP-2 ve MMP-9'un aktivitesini artırarak üçlü-negatif meme kanseri hücrelerinin invazyonunu artırır	Chien ve ark., 2018 ⁵⁴

eGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü; EGF: Epidermal büyüme faktörü.

nin hedeflenebileceği bildirilmektedir. Böylece MMP-2 ve MMP-9'un, eGFR aracılı regülasyonun inhibe edilerek meme kanseri hücrelerinde invazivliğin azaltılacağı ve kanserin klinik yönetiminde önemli olacağı düşünülmektedir.⁴⁵ TF-FVIIa/tripsin aracılı proteazla aktive edilen reseptör 2 (PAR2) aktivasyonunun, artan MMP-2 ekspresyonuna yol açarak insan meme kanseri hücrelerinde tümörün ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. PAR2 ve MMP-2'nin, invaziv meme karsinomu dokularında normale kıyasla aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir. Aynı zamanda MMP-2'nin yıkılması, TF-FVIIa/tripsin kaynaklı hücre invazyonunu önemli ölçüde engellemektedir. MMP-2'nin aktin polimerleşmesine sebep olan ve hücre migrasyonunu indükleyen p38 MAPK-MK2-HSP27 sinyal eksenini aktive ettiği bildirilmektedir. P38 MAPK veya MK2'nin farmakolojik olarak inhibisyonu, MMP-2'nin neden olduğu hücre migrasyonunu azaltmaktadır.⁴⁶ Meme kanseri hücrelerinde yapılan bir çalışmada, transkripsiyon faktörlerinden olan PAX6'nın aşırı ekspresyonunun MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu artırdığı ve böylece meme kanseri hücrelerinin migrasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir.⁴⁷ Aşırı eksprese edilmiş hücrel prion proteini (PrP^c) ve NF-κB MCF-7 hücrelerinde ERK sinyalleşmesini geliştirerek MMP-9 ekspresyonunu artırmaktadır. Bu sebeple

PrP^c, MMP-9'un ekspresyonunu artırarak meme kanseri hücrelerinde invazyon ve migrasyona katkıda bulunmaktadır.⁴⁸ Natriüretik peptid reseptörü A (NPRA)'nın aşırı ekspresyonunun, meme kanseri hücrelerinin malign davranışlarını artırabildiği gözlenmiştir. NPRA, MMP-9'u düzenleyerek invaziv fenotipi desteklemektedir. NPRA, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 [signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)]'ü aktive ederek MMP-9 ekspresyonunu artırmaktadır. Bu nedenle, p-STAT3 ve MMP-9'un, meme kanseri hastalarında NPRA'nın potansiyel bir hedefi olabileceği ileri sürülmektedir.⁴⁹ MMP-9'un, integrin ve CD44 gibi integrin olmayan reseptörlerle etkileşimleri yoluyla meme kanseri hücre migrasyonunu ve invazyonunu teşvik etmede rol oynadığı bulunmuştur. TNFα'nın indüklediği hücre migrasyon ve invazyonunun, yüksek agresif meme kanseri hücrelerinde ERK1/2'ye bağlı olarak upregüle edilen CDKN1A/p21 ekspresyonunun, TNFα tarafından indüklenen MMP-9 gen ekspresyonunda düzenleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir. Meme kanseri hücrelerinde çizik yara iyileşme kapasitesinin, anti-MMP-9 antikoları ile muamele edilmiş hücrelerde, TNFα muamelesi ile serbest MMP-9'da azalmayla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler, MMP-9'un TNFα ile indüklenen hücre migrasyonu ve 3'lü negatif

meme kanseri hücrelerinin invazyonunda kritik rolü için doğrudan kanıt sağlamaktadır.⁵⁰ Tümör baskılayıcılarından olan TFPI-2'nin hücre çekirdeğine translokasyonu, burada TFPI-2'nin protein transkripsiyon faktörlerinden olan AP-2a ile etkileşime girmesi MMP-2 gen transkripsiyonunu modüle etmektedir. Böylelikle TFPI-2'nin MMP-2 gen ekspresyonunu düzenleyerek, ESM'nin bütünlüğünü koruduğu ve meme kanseri hücre proliferasyonunu ve invazyonunu baskıladığı ortaya konulmuştur.⁵¹

MMP-2'nin primer meme kanserli hastalarda, majör prognostik göstergelere bakılmaksızın düşük sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, primer tümör bölgesinde bulunan, aktif lökosit hücre adezyon molekülü (ALCAM) tarafından oluşturulan hücreler arası iletişimin kaybına MMP-2'deki artış eşlik etmektedir. Düşük dereceli meme tümörlerinde ALCAM ve MMP-2 arasındaki oranın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Agresif yüksek dereceli tümörlerde MMP-2'deki artışın eşlik ettiği ALCAM kaybı, dokuda rahatlama, ayrışma ve metastaz ile ilişkilidir.^{36,52} Notch 1'in yıkımının, insan meme kanseri hücrelerinde MMP-2 ve MMP-9 seviyelerini düşürdüğü ve bu durumun meme kanserinde tümör büyüklüğü, yayılım ve metastaz ile korele olduğu bildirilmiştir.⁵³ Polikomb represif kompleks 2'nin katalitik alt ünitesi (EZH2), hücre döngüsü düzenlemesine katılan transkripsiyonel bir baskılayıcıdır. EZH2 ayrıca, hedef genlerin epigenetik susturulmasına katkıda bulunan ve kanser hücrelerinin hayatta kalmasını, metastazını düzenleyen memeli histon metiltransferazdır. Yüksek EZH2 ekspresyon seviyelerinin, TIMP2 transkripsiyonunu baskıladığı ve MMP-2 ile MMP-9 aktivitesini artırarak 3'lü negatif meme kanseri hücrelerinin invazyonunun artmasına neden olduğu bulunmuştur.⁵⁴

3. MMP-2 VE MMP-9'UN İNHİBİSYONU

Meme kanserinde potansiyel tedavi hedefi olarak, çeşitli moleküller üzerinde yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir. **Tablo 3**'te meme kanseri invazyonu ve metastazı üzerindeki etkileri nedeni ile MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunun/aktivitesinin inhibe olduğu çalışmalar görülmektedir.

Alisma orientale (Sam.) rizomunda bulunan bir triterpenoid olan Alisol A ile muamele edilen MDA-MB-231 hücrelerinde, MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir. PI3K/Akt/mTOR ve NF-κB yollarının, Alisol A ile baskılanması sonucunda MMP-2 ve MMP-9'un aktiviteleri inhibe edilmektedir. Böylece MDA-MB-231 hücrelerinin proliferasyonu ve metastazını inhibe edebileceği ve bu durumun meme kanseri tedavisi için umut verici olduğu gösterilmiştir.⁵⁵ Vitcis Simplicifoliae'nin meyvesinden elde edilen Casticin tedavisi ile MMP-9'un aktivitesinin ve ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Casticin tarafından MMP-9 ekspresyonunun baskılanmasının PI3K/Akt sinyal yolunun inhibe edilmesi ile olabileceği, MDA-MB-231 ve 4T1'in meme kanseri hücrelerinde migrasyon ve invazyonu inhibe edici etkilere yol açtığı gösterilmiştir.⁵⁶ MMP-2 ve MMP-9'un potansiyel inhibitörleri olan [15]pyN5 ve [16]pyN5'in, meme kanseri hücrelerinde hücre migrasyonunun bozulmasına neden olduğu ve bu nedenle meme kanseri tedavisinde potansiyel ilaç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.⁵⁷ MCF-7 hücre hattında metforminin, NF-κB'yı bloke ederek meme kanserinde MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunu azaltabileceği gösterilmiştir.⁵⁸ Bir glikozil diyet flavonoidi olan Orientin (luteolin 8-C-β-D-glukopiranosid), MCF-7 hücrelerine uygulandığında protein kinaz C α'nın zar translokasyonunu ve ERK'nin fosforilasyonunu düşürmektedir. Böylelikle MMP-9 ekspresyonunu baskılayarak kan-

TABLO 3: Meme kanserinde MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunun/aktivitesinin inhibe olduğu çalışmalar.

Madde	Meme kanserine etkisi	Referans
Alisol A	MDA-MB-231 hücrelerinde MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunu azaltır	Lou ve ark., 2019 ⁵⁵
Casticin	MMP-9 ekspresyonunu baskılayarak, MDA-MB-231 ve 4T1 meme kanseri hücrelerinde migrasyon ve invazyonu inhibe eder	Fan ve ark., 2018 ⁵⁶
[15]pyN5 ve [16]pyN5	MMP-2 ve MMP-9'un potansiyel inhibitörü olarak, meme kanseri hücrelerinde hücre migrasyonunu bozar	Besli ve ark., 2019 ⁵⁸
Orientin	MCF-7 hücrelerinde MMP-9 ekspresyonunu baskılayarak, migrasyon ve invazyonu inhibe eder	Kim ve ark., 2018 ⁵⁹
Luteolin	MMP-9 ekspresyonunu azaltarak, MDA-MB-231 hücrelerinde migrasyon ve invazyonu inhibe eder	Jiyon ve ark., 2019 ³²

ser hücrelerinde migrasyon ve invazyonu inhibe etmektedir. Orientinin metastatik meme kanseri tedavisinde, invazyonun önlenmesinde terapötik bir ajan olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.⁵⁹ Antikanser bir bileşik olan Luteolin'in, sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda (0, 5 ve 10 µM) MMP-9 ekspresyonunu azaltarak, tümör promotörü 12-0-tetradekanoilphorbol-13-asetat ile muamele edilmiş MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde, migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği bildirilmektedir.³²

Sonuç olarak bu derleme, MMP-2 ve MMP-9'un meme kanseri hücrelerinin migrasyon, invazyon, proliferasyon ve anjiyogenezine dâhil olduğunu göstermektedir. MMP-2 ve MMP-9'un potansiyel inhibitörlerinin, meme kanserinin tedavisinde terapötik yarar sağlayabilecekleri yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar ile desteklenmektedir. Ancak bu enzimlerin inhibitörlerinin, meme kanserinin ilerlemesi ve metastazının kontrolünde yararlı etkilerinin insan klinik araştırma çalışmaları ile desteklenmeye ihti-

yacı vardır. Bu takdirde kemoterapötik ilaçlarla kombine olarak tedavide yer alabileceklerdir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tuba Taşkan, Aymelek Gönenç; **Tasarım:** Tuba Taşkan, Aymelek Gönenç; **Denetleme/Danışmanlık:** Tuba Taşkan; **Kaynak Taraması:** Tuba Taşkan, Aymelek Gönenç; **Makalenin Yazımı:** Tuba Taşkan, Aymelek Gönenç; **Eleştirel İnceleme:** Aymelek Gönenç.

KAYNAKLAR

- Scherer S, De Souza TB, De Paoli J, Brenol CV, Xavier RM, Brenol JC, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010;30(3):369-73. [Crossref] [PubMed]
- Djurić T, Stojković L, Zivković M, Končar I, Stanković A, Djordjević A, Alavantić D. Matrix metalloproteinase-1 promoter genotypes and haplotypes are associated with carotid plaque presence. *Clin Biochem.* 2012;45(16-17):1353-6. [Crossref] [PubMed]
- Zivković M, Djurić T, Dincić E, Raicević R, Alavantić D, Stanković A. Matrix metalloproteinase-9 -1562 C/T gene polymorphism in Serbian patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2007;189(1-2):147-50. [Crossref] [PubMed]
- Bode W, Fernandez-Catalan C, Tschesche H, Grams F, Nagase H, Maskos K. Structural properties of matrix metalloproteinases. *Cell Mol Life Sci.* 1999;55(4):639-52. [Crossref] [PubMed]
- Nagase H, Woessner Jr JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1999;274(31):21491-4. [Crossref] [PubMed]
- Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med.* 2008;29(5):290-308. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gill SE, Kassim SY, Birkland TP, Parks WC. Mouse models of MMP and TIMP function. *Methods Mol Biol.* 2010;622:31-52. [Crossref] [PubMed]
- Itoh Y, Ito N, Nagase H, Evans RD, Bird SA, Seiki M. Cell surface collagenolysis requires homodimerization of the membrane-bound collagenase MT1-MMP. *Mol Biol Cell.* 2006;17(12):5390-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pei D, Weiss SJ. Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3 zymogen. *Nature.* 1995;375(6528):244-7. [Crossref] [PubMed]
- Pei D, Weiss SJ. Transmembrane-deletion mutants of the membrane-type matrix metalloproteinase-1 process progelatinase A and express intrinsic matrix-degrading activity. *J Biol Chem.* 1996;271(15):9135-40. [Crossref] [PubMed]
- Cathcart J, Pulkoski-Gross A, Cao J. Targeting matrix metalloproteinases in cancer: bringing new life to old ideas. *Genes Dis.* 2015;2(1):26-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1825(1):29-36. [Crossref] [PubMed]
- Agnieszka Jezierska, Tomasz Motyl. Matrix Metalloproteinase-2 involvement in breast cancer progression: a mini-review. *Med Sci Monit.* 2009;15(2):RA32-40. [PubMed]
- Tallant C, Marrero A, Gomis-Rüth FX. Matrix metalloproteinases: fold and function of their catalytic domains. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1803(1):20-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Radisky ES, Radisky DC. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2010;15(2):201-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Allan JA, Docherty AJ, Barker PJ, Huskisson NS, Reynolds JJ, Murphy G. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J.* 1995;309(Pt 1):299-306. [Crossref] [PubMed] [PMC]

18. Duffy MJ, Maguire TM, Hill A, McDermott E, O'Higgins N. Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Res.* 2000;2(4):252-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Davies KJ. The complex interaction of matrix metalloproteinases in the migration of cancer cells through breast tissue stroma. *Int J Breast Cancer.* 2014;839094. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Chakrabarti S, Patel KD. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 In pulmonary pathology. *Exp Lung Res.* 2005;31(6):599-621. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Rouet-Benzineb P, Buhler JM, Dreyfus P, Delcourt A, Dorent R, Perennec J, et al. Altered balance between matrix gelatinases (MMP-2 and MMP-9) and their tissue inhibitors in human dilated cardiomyopathy: potential role of MMP-9 in myosin-heavy chain degradation. *Eur J Heart Fail.* 1999;1(4):337-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(1):9-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Tse JC, Kalluri R. Mechanisms of metastasis: epithelial-to-mesenchymal transition and contribution of tumor microenvironment. *J Cell Biochem.* 2007;101(4):816-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Feller L, Kramer B, Lemmer J. Pathobiology of cancer metastasis: a short account. *Cancer Cell Int.* 2012;12:24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteinases. *Amino Acids.* 2011;41(2):271-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Roy R, Yang J, Moses MA. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5287-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases (MMP-2 and -9) and their natural inhibitors as prognostic indicators in solid cancers. *Biochimie.* 2005;87(3-4):287-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Yu XF, Han ZC. Matrix metalloproteinases in bone marrow: roles of gelatinases in physiological hematopoiesis and hematopoietic malignancies. *Histol Histopathol.* 2006;21(5):519-31. [[PubMed](#)]
29. Rydlova M, Holubec Jr L, Ludvikova Jr M, Kalfert D, Franekova J, Povysil C, et al. Biological activity and clinical implications of the matrix metalloproteinases. *Anticancer Res.* 2008;28(2B):1389-97. [[PubMed](#)]
30. Forsyth PA, Wong H, Laing TD, Rewcastle NB, Morris DG, Muzik H, et al. Gelatinase-A (MMP-2), gelatinase-B (MMP-9) and membrane type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) are involved in different aspects of the pathophysiology of malignant gliomas. *Br J Cancer.* 1999;79(11-12):1828-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Murnane MJ, Cai J, Shuja S, McAneny D, Klepeis V, Willett JB. Active MMP-2 effectively identifies the presence of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2009;125(12):2893-902. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Jiyon L, Park SH, Lee J, Chun H, Choi MK, Yoon JH, et al. Differential effects of luteolin and its glycosides on invasion and spoptosis in MDA-Mb-231 triple-negative breast cancer cells. *EXCLI J.* 2019;18:750-63. [[PubMed](#)]
33. Huang H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. *Sensors (Basel).* 2018;18(10):3249. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Peng WJ, Yan JW, Wan YN, Wang BX, Tao JH, Yang GJ, et al. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2012;32(6):1409-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Mendes O, Kim HT, Stoica G. Expression of MMP2, MMP9 and MMP3 in breast cancer brain metastasis in a rat model. *Clin Exp Metastasis.* 2005;22(3):237-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Jezierska A, Matysiak W, Motyl T. ALCAM/CD166 protects breast cancer cells against apoptosis and autophagy. *Med Sci Monit.* 2006;12(8):63-73. [[PubMed](#)]
37. Delgado-Enciso I, Cepeda-Lopez FR, Monroy-Guizar EA, Bautista-Lam JR, Andrade-Soto M, Jonguitud-Olguin G, et al. Matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphism is associated with breast cancer in a Mexican population. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(1):68-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Fabienne G, Li WQ, Iacopetta B. Genetic polymorphisms in the MMP-2 and MMP-9 genes and breast cancer phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;88(3):197-204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Rahimi Z, Yari K, Rahimi Z. Matrix metalloproteinase-9 -1562T allele and its combination with MMP-2 -735 C allele are risk factors for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:1175-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Zhang X, Jin G, Li J, Zhang L. Association between four MMP-9 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2015;19(21):1115-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Merdad A, Karim S, Schulten HJ, Dallo A, Buhmeida A, Al-Thubaity F, et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer: MMP-9 as a potential biomarker for cancer invasion and metastasis. *Anticancer Research.* 2014;34(3):1355-66. [[PubMed](#)]
42. Przybyłowska K, Kluczna A, Zadrozny M, Krawczyk T, Kulig A, Rykala J, et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(1):65-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Patel S, Sumitra G, Koner BC, Saxena A. Role of serum matrix metalloproteinase-2 and -9 to predict breast cancer progression. *Clin Biochem.* 2011;44(10-11):869-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Zhang S, Ma J, Fu Z, Zhang Z, Cao J, Huang L, et al. Promotion of breast cancer cells MDA-MB-231 invasion by di(2-ethylhexyl)phthalate through matrix metalloproteinase-2/-9 overexpression. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016;23(10):9742-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Majumder A, Ray S, Banerji A. Epidermal growth factor receptor-mediated regulation of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Cell Biochem.* 2019;452(1-2):111-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Dasa K, Prasada R, Ansaria SA, Roy A, Mukherjeeb A, Sen P. Matrix metalloproteinase-2: a key regulator in coagulation proteases mediated human breast cancer progression through autocrine signaling. *Biomed Pharmacother.* 2018;105:395-406. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Urrutia G, Laurito S, Campoy E, Nasif D, Branham MT, Roqué M. PAX6 Promoter Methylation Correlates with MDA-MB-231 Cell Migration, and Expression of MMP-2 and MMP-9. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(10):2859-2866. [[PubMed](#)]
48. Gil M, Kim YK, Kim KE, Kim W, Park CS, Lee KJ. Cellular prion protein regulates invasion and migration of breast cancer cells through MMP-9 activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;470(1):213-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Qu J, Zhao X, Liu X, Sun Y, Wang J, Liu L, et al. Natriuretic peptide receptor a promotes breast cancer development by upregulating MMP-9. *Am J Cancer Res.* 2019;9(7):1415-28. [[PubMed](#)]
50. Zaremba-Czogallaa M, Hryniewicz-Jankowskab A, Tabola R, Nienartowicz M, Stachc K, Wierzbickid J, et al. A novel regulatory function of CDKN1A/p21 in TNFα-induced matrix metalloproteinase 9-dependent migration and invasion of triple-negative breast cancer cells. *Cell Signal.* 2018;47:27-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Wang G, Zeng Y, Chen S, Li D, Li W, Zhou Y, et al. Localization of TFPI-2 in the nucleus modulates MMP-2 gene expression in breast cancer cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):13575. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

52. Jezierska A, Olszewski WP, Pietruszkiewicz J, Olszewski W, Matysiak W, Moty T. Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM) is associated with suppression of breast cancer cells invasion. *Med Sci Monit.* 2006;12(7):BR245-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Lai XX, Li G, Lin B, Yang H. Interference of Notch 1 inhibits the proliferation and invasion of breast cancer cells: Involvement of the β -catenin signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018;17(2):2472-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Chien YC, Liu LC, Ye HY, Wu JY, Yu YL. EZH2 promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via regulating TIMP2-MMP-2/-9 pathway. *Am J Cancer Res.* 2018;8(3):422-34. [[PubMed](#)]
55. Lou C, Xu X, Chen Y, Zhao H. Alisol A suppresses proliferation, migration, and invasion in human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Molecules.* 2019;24(20):3651. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Fan L, Zhang Y, Zhou Q, Liu Y, Gong B, Lü J, et al. Casticin inhibits breast cancer cell migration and invasion by down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway. *Biosci Rep.* 2018;38(6):BSR20180738. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Proença S, Antunes B, Guedes RC, Ramilho-Gomes F, Cabral MF, Costa J et al. Pyridine-containing macrocycles display MMP-2/9 inhibitory activity and distinct effects on migration and invasion of 2D and 3D breast cancer models. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5109. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Besli N, Yenmis G, Tunçdemir M, Sarac EY, Doğan S, Solakoğlu S, et al. Metformin suppresses the proliferation and invasion through NF- κ B and MMPs in MCF-7 cell line. *Turkish J Biochem.* 2019;45(3):122-32 [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)].
59. Kim SJ, Pham TH, Bak Y, Ryu HW, Oh SR, Yoon DY. Orientin inhibits invasion by suppressing MMP-9 and IL-8 expression via the PKC α /ERK/AP-1/STAT3-mediated signaling pathways in TPA-treated MCF7 breast cancer cells. *Phytomedicine.* 2018;50:35-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]