



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	9	11	2021				

Datos del Alumno

Nombre : Martínez Juan Diego							
Matrícula : 2162028080			Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica				
Domicilio : Chalco, Estado de México, C. Portal del agua Mza. 2 Lt. 4 Cs. 9							
Teléfono : 5530920782				Celular : 5521823325			
Correo Electrónico : diego0251997@hotmail.com					CURP : MAJD970525HDFRNG01		

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : METALOPROTEASAS ASOCIADO A LA PROGRESIÓN TUMORAL							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Departamento de sistemas biológicos. UAM Xochimilco							
Dependencia : Gubernamental							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán				Localidad : Villa Quietud			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	29	4	2021		29	10	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público	Tipo: 1.- Externo
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición	

FIRMAS

Julia Pérez R.
Dra. Julia Pérez Ramos No. Económico: 9814

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Diego Martínez Juan

Alumno
Nombre, firma

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

M. en C. Felipe Mendoza Pérez.

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

Ciudad de México, 7 de noviembre de 2021

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Por medio de la presente informo a usted que el alumno Diego Martínez Juan con número de matrícula 2162028080, quién cursó la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica ha concluido satisfactoriamente su servicio social en el laboratorio de Biología Experimental de la UAM-Xochimilco con el proyecto “Metaloproteasas asociado a la progresión tumoral”, en el periodo comprendido del 29 de abril de 2021 al 29 de octubre de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Agradezco de antemano la atención prestada a la presente

ATENTAMENTE

Dra. Julia Pérez Ramos. No.

Económico 9814

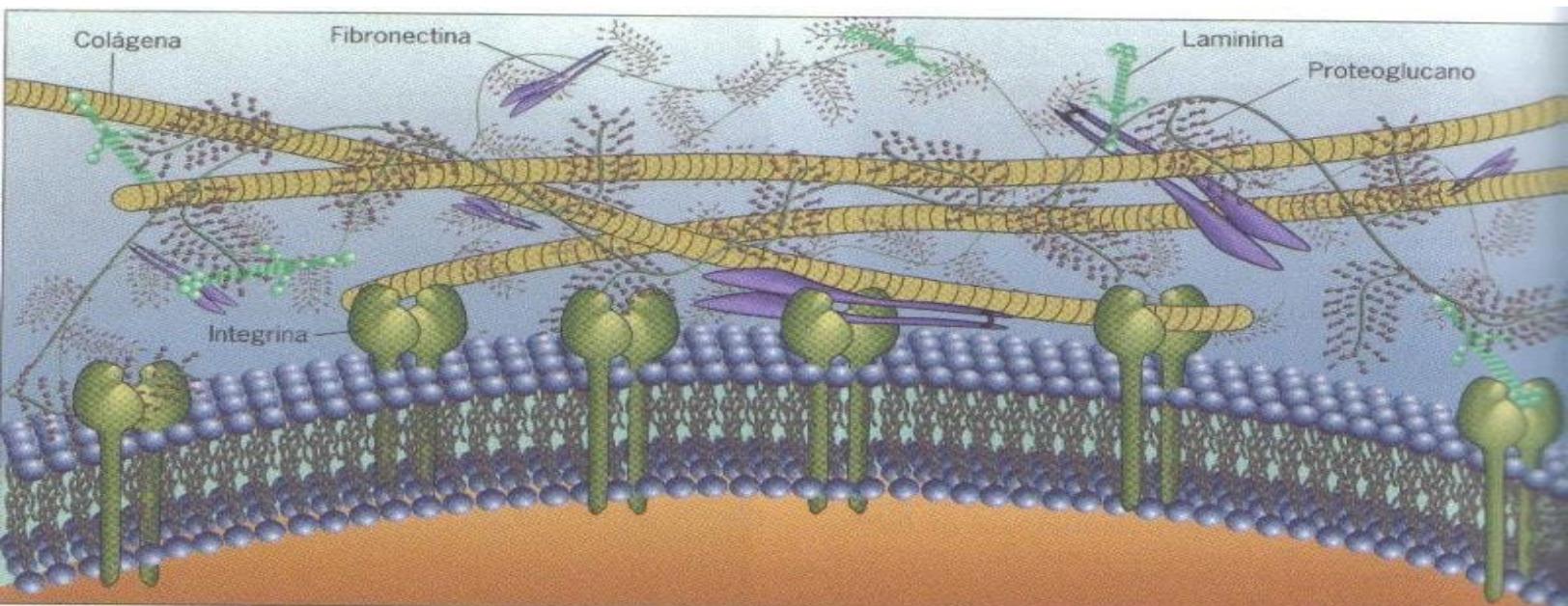
REPORTE DE SERVICIO SOCIAL EN LA UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

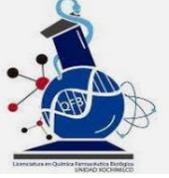
METALOPROTEASAS ASOCIADO A LA PROGRESIÓN TUMORAL

**PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:
EVALUACIÓN DE PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA
SALUD.**

**ASESORA:
DRA. JULIA PEREZ RAMOS**

**ELABORADO POR:
DIEGO MARTINEZ JUAN**





RESUMEN

El cáncer es una enfermedad que ha afectado desde los inicios del hombre hasta la actualidad, es provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos. La carcinogénesis es el proceso por el cual las células normales se convierten en células cancerosas, y esto es debido a una serie de mutaciones en el material genético por medio de agentes carcinógenos físicos, químicos o biológicos. Durante este proceso ocurre un desequilibrio por parte de las células cancerosas y la producción de metaloproteasas, que son enzimas encargadas de escindir diversos componentes de la matriz extracelular, ayudando al rompimiento de esta y migrar hacia el exterior sirviendo como un camino al exterior, por otro lado las metaloproteasas también ayudan en la proliferación de células neoplásicas liberando factores de crecimiento que ayudaran a su crecimiento, cambios de fenotipo celular a especies más invasoras y que ayudaran en la liberación de factores de crecimiento para la proliferación celular, así como la pérdida de adhesividad y la construcción de vasos sanguíneos, estos son algunos de los papeles que juegan las metaloproteasas en la progresión de la enfermedad, promoviendo la metástasis donde células cancerosas serán esparcidas por el cuerpo humano.

Abreviaturas

MEC: Matriz extracelular; **MMP:** Metaloproteasa; **HA:** Ácido hialurónico; **TIMP:** Inhibidores tisulares de metaloproteinasas.

Introducción

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos, haciendo que al cuerpo le resulte difícil funcionar de la manera que debería hacerlo. Es una enfermedad tan antigua como el hombre y le ha acompañado muy probablemente desde su aparición. Según algunos informes, data de apenas unos tres o cuatro millones de años. Es una enfermedad que se puede desarrollar en cualquier tipo de persona. (De la Garza & Juárez, 2014).

Existen muchos tipos de cáncer, pues no es una sola enfermedad, se considera un grupo heterogéneo de enfermedades y abarca más de 200 tipos de tumores malignos. El cáncer puede originarse en los pulmones, en el seno, en el colon o hasta en la sangre. Los diferentes tipos de cáncer tienen algunas similitudes, pero son diferentes en la manera en que crecen y se propagan. No todos los tipos de cáncer afectan de la misma manera, ni todas las personas presentan el mismo cuadro de síntomas, ni todas reciben los mismos tratamientos. Es una enfermedad compleja, multifacética, multidisciplinar en su abordaje y multidimensional en su impacto. (Alteri & Kalidas, 2020. Pfizer, 2006).



El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético (mutaciones). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de supervivencia y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente. (Sánchez, 2013).

Justificación

El problema del cáncer es claramente uno de los desafíos sanitarios más relevantes de nuestra época. Como consecuencia del control de las enfermedades infecciosas, fruto del progreso médico en su prevención y tratamiento, así como también de las mejoras generales en la calidad de vida. Las últimas estimaciones mundiales realizadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC)(12) han mostrado que en 2012 se diagnosticaron más de 14 millones de nuevos casos de cáncer (en estas cifras se excluye al cáncer de piel distinto al melanoma), más de 8 millones de personas han muerto por esta causa y existían en ese año unos 32 millones de pacientes con esta enfermedad (una estimación conservadora de la prevalencia ya que se consideran solamente aquellos pacientes que tienen como máximo 5 años de diagnosticada la enfermedad). (Barrios & Garau, 2017). Es por ello que es importante conocer algunos factores que promueven la progresión tumoral.

Objetivo general

Realizar una investigación bibliográfica sobre las Metaloproteasas asociado con la progresión tumoral.

Objetivos específicos

- Realizar una revisión bibliográfica de la metaloproteasa.
- Determinar los diferentes tipos de inhibición de las metaloproteasas.
- Buscar y diseñar herramientas didácticas que puedan ser aplicadas como TIC en el aprendizaje de este proyecto.



Marco teórico

Carcinogénesis

La capacidad de un agente de producir una neoplasia se denomina carcinogénesis. En el proceso de transformación progresiva de las células normales en células malignas, se produce la adquisición de autonomía por las mismas, lo que es un reflejo de una regulación y expresión anormal de su carga génica. Como consecuencia final se induce una neoplasia (crecimiento autónomo de un tejido o de una parte de las células del mismo). Para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica se requieren varias mutaciones en varios genes y eso ocurre a través de mucho tiempo, a veces de años de estar expuesto a un agente carcinogénico. (Martin & Domingo, 2011. Domínguez, 2004).

Las mutaciones son productos a errores en la copia de las bases púricas o pirimídicas que conforman al ADN durante su síntesis o replicación y por fragmentación o pérdida de segmentos del ADN contenido en los genes. Estas mutaciones afectan a los oncogenes, los genes supresores de cáncer y genes que regulan la muerte celular fisiológica (apoptosis). (Barrios, 2002).

La transformación maligna de una célula acontece por acumulación de mutaciones en unos genes específicos, los cuales son la clave molecular para entender las raíces del cáncer. Estos genes están agrupados en 2 familias. La primera está integrada por los protooncogenes, que son genes de clase II (codificantes de proteínas) que de algún modo pueden influenciar el ciclo celular; ya sea favoreciendo su progresión a procesos proliferativos o bien inhibiendo los procesos normales de senescencia y apoptosis. Estos protooncogenes pueden estar fisiológicamente activos o reprimidos, dependiendo la etapa del desarrollo en que se encuentra el organismo (embrionario, fetal, adulto). (Brandan et al., 2014).

Determinados cambios estructurales y/o funcionales en los protooncogenes contribuyen a la malignización (Mutación) de la estirpe celular, convirtiéndolos en oncogene. Estos oncogenes originarán proteínas con expresión/función alterada los cuales son capaces de orquestar la multiplicación anárquica de las células, de modo que algunos de ellos potencian la maquinaria celular para que sintetice de forma masiva determinados desencadenantes de la división descontrolada, que favorecerán el crecimiento y/o la propagación tumoral. Ellos pueden ser activados por alteraciones estructurales que resultan de mutaciones, expresión de un gen de fusión, yuxtaposición de elementos potenciadores, o por amplificación génica. (Brandan et al., 2014).

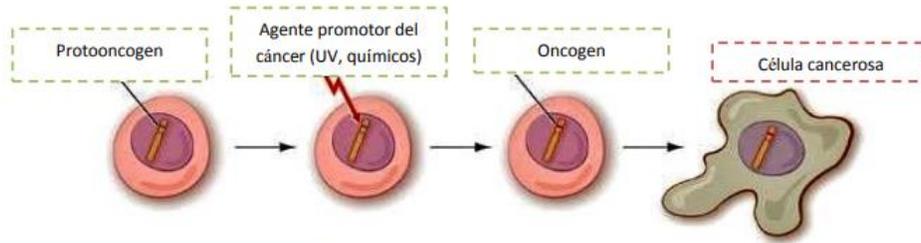


Imagen 1. Mecanismo de activación de oncogenes. (Brandan et al., 2014).

Los productos de los oncogenes se pueden clasificar en amplios grupos: factores de transcripción, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señal, moléculas adaptadoras de la señalización, receptores nucleares y reguladores de la apoptosis. (Brandan et al., 2014).

La segunda familia está integrada por los genes supresores de tumores también conocidos como genes supresores, que en el organismo sano controlan la proliferación celular. Ellos, por tanto son reguladores negativos de crecimiento y cuando no están presentes en la célula o se encuentran inactivos a causa de mutaciones, las células dejan de crecer normalmente y adquieren propiedades proliferativas anormales, características de las células tumorales.

Su función es prevenir o suprimir la tumorigénesis, parando la proliferación celular si hay alguna mutación, ayudando a la reparación del DNA o conduciendo a la célula a la muerte celular programada o apoptosis. Por tanto, cuando estos genes quedan inactivados, la célula prolifera a su antojo sin detenerse ante mutaciones. (Maldonado et al., 2008, Brandan et al., 2014).

La mayoría de los genes supresores son recesivos, es decir que comprometen un alelo (materno o paterno) proveniente de la línea germinal. Se nace con ese defecto y a lo largo de la vida se puede producir la mutación somática del otro alelo y desencadenarse la neoplasia. (Martín & Domingo, 2011).

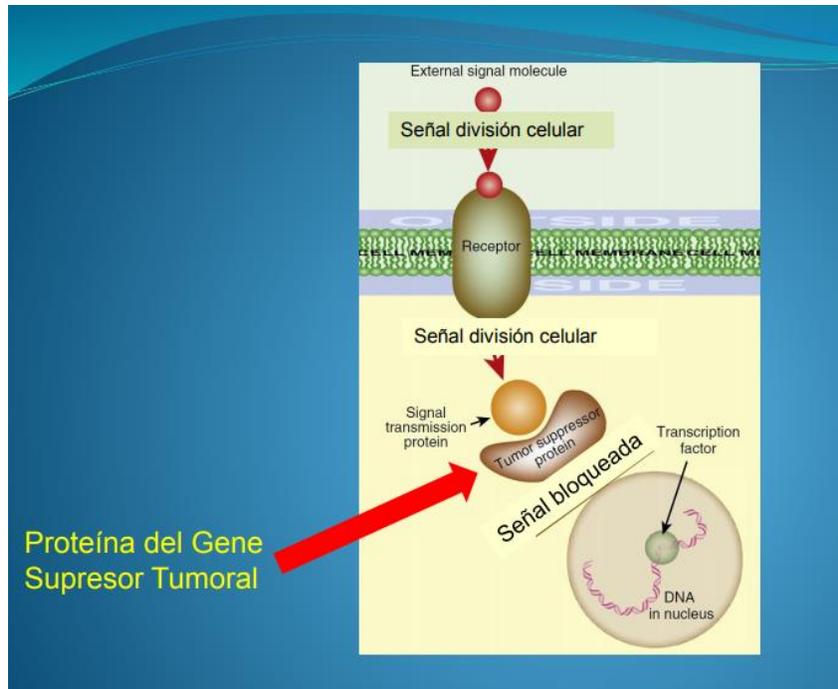


Imagen 2. Representación gráfica de la función de los genes supresores de tumores.

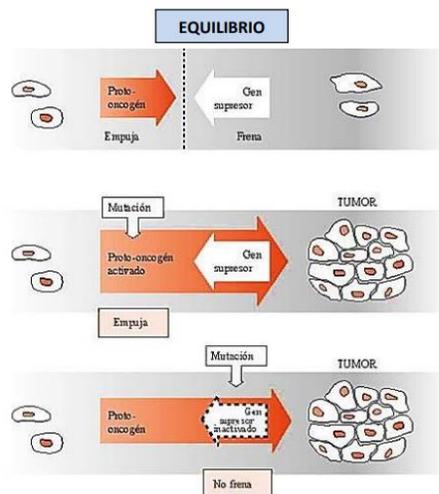
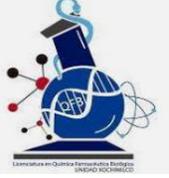


Imagen 3. Representación gráfica de la pérdida del equilibrio en la reproducción celular. (Brandan et al., 2014).

Mutaciones

Actualmente se acepta que el cáncer es el resultado de la acumulación de mutaciones en los genes que controlan directamente la proliferación y/o muerte celular. Una mutación es un cambio en la secuencia de nucleótidos del DNA. Las mutaciones son una causa importante de la diversidad genética. Por ejemplo, la



base subyacente de la evolución de la especie para desarrollar y adquirir nuevas características se rige por las mutaciones de los genes en el tiempo. Las mutaciones también pueden ser perjudiciales. La mutación de un gen puede dar lugar a la producción de una proteína alterada que funciona mal o en algunos casos ya no codifica una proteína funcional. Estas mutaciones pueden causar enfermedades genéticas. (Pérez et al. 2017, Thieman & Palladino 2010).

Pero no sólo afectan a la célula las mutaciones inducidas por los carcinógenos, sino que a lo largo de cada división celular (recordemos que pueden llegar a 50 divisiones) se producen errores espontáneos en cada duplicación y los mismos se van acumulando constituyendo un factor intrínseco de riesgo; aquí vale la pena señalar que los radicales libres son productos normales del metabolismo celular, pero un exceso de los mismos puede acarrear efectos genotóxicos por lo que toma vigencia el valor de los suplementos dietarios con antioxidantes. La mutación genética conduce a la modificación de los productos que codificaría el gen normal y en la vía de la carcinogénesis darán origen a:

a) Los cánceres heredables por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales. El análisis citogenético ha permitido individualizar algunos genes cuyas mutaciones han demostrado ser de predisposición familiar.

b) Los cánceres esporádicos, donde las alteraciones genéticas dependen de los mutágenos ambientales (virus, radiaciones o sustancias químicas).

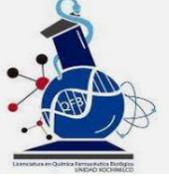
El 80% de los cánceres esporádicos se deben a exposición ambiental, esto sustentado por la gran cantidad de carcinógenos químicos, físicos y biológicos existentes y los distintos tipos de cánceres que promueven. (Martín & Domingo, 2011).

Agentes carcinógenos

Un carcinógeno es un agente químico, físico o biológico específico que tiene la capacidad de causar cáncer en individuos expuestos a él, Los carcinógenos actúan interactuando con el ADN de una célula e induciendo mutaciones genéticas. (Bell 2014).

AGENTES FÍSICOS: Son las radiaciones UV, ionizantes y rayos X que dañan al ADN de diversas maneras. La radiación UV puede generar dímeros de timina. Pueden también formarse sitios apurínicos o apirimidínicos por eliminación de bases. Puede romperse la cadena de nucleótidos o formarse puentes cruzados entre ellas. En el caso de los rayos X y las radiaciones ionizantes éstos pueden generar radicales libres intracelulares provocando estrés oxidativo potenciándose el efecto mutagénicos.

AGENTES QUÍMICOS: Los carcinógenos químicos pueden actuar en dos formas. Pueden, por sí mismos, interactuar con el ADN (carcinógenos directos) o bien, necesitar una modificación previa catalizada por enzimas del propio organismo (procarcinógenos). En el caso de estos últimos el proceso por el cual se vuelven



capaces de producir mutaciones se llama activación metabólica, los intermediarios formados en este proceso se llaman carcinógenos inmediatos y el producto que reacciona con el ADN se llama carcinógeno final o carcinógeno esencial.

Las enzimas responsables de la activación metabólica están relacionadas al citocromo p450, con utilización de NADPH y habitualmente participan en la eliminación de sustancias tóxicas y fármacos del organismo. Los agentes químicos provocan daño al ADN por varios mecanismos según su estructura. Existe otro grupo de compuestos químicos llamados en general: promotores de tumor. Éstos no son mutágenos y no producen tumores por sí solos. Su acción altera la regulación de la expresión genética y estimula la división celular potenciando a los carcinógenos. Este es el caso de los ésteres de forbol y el aspartamo (sacarina). Al mutágeno que interacciona con un promotor de tumor en general se lo llama iniciador. La iniciación del tumor generalmente es rápida e irreversible, la promoción en cambio es lenta. Por último se conocen también sustancias químicas que si bien no actúan directamente sobre el ADN son responsables de alterar la biología de la célula o la interacción con su entorno. A esta alteración del medio, la célula responde provocando mutaciones en su ADN que pueden llevar a transformación maligna, este un mecanismo por cambios epigenéticos. Un gran número de sustancias químicas, como contaminantes ambientales, de las que hasta hace poco no se conocía que eran cancerígenos actúan de esta manera

Ejemplos de estas sustancias: hidrocarburos policíclicos aromáticos; (benzopireno, pcb); aminas aromáticas (mav); nitrosaminas (dimetilnitrosamina, dietilnitrosamina); compuestos inorgánicos (arsénico, asbesto, berilio, cadmio, cromo).

AGENTES BIOLÓGICOS: Algunos virus son capaces de producir transformación maligna. Virus DNA: todavía no se sabe a ciencia cierta cómo actúan. Algunos portan secuencias de oncogenes virales que toman el comando en la célula huésped modificando su proliferación y muerte. Otro mecanismo propuesto y aceptado es que las proteínas virales se unan a genes supresores de tumores impidiendo su acción normal. Son ejemplos: el virus de Epstein Barr, el virus B de la hepatitis, y dos cepas de papilomavirus humanos. En todos los casos estos virus son causantes de enfermedades benignas, pero en algunos casos pueden evolucionar a la formación de tumores. Esto sugiere que la infección viral es sólo uno de los pasos en la transformación maligna. Si el virus DNA porta en su genoma una secuencia de oncogen viral no es necesario que se inserte en un sitio especial del genoma para provocar la transformación maligna. Virus RNA: En enfermedad humana el mejor conocido de los retrovirus relacionados a transformación maligna es HTLV-1 virus causante de leucemia humana a células T del adulto. La generación del oncogen puede ser resultado de una o varias mutaciones en otros genes que alteran la tasa de expresión de un protooncogen aun cuando el producto sea estructural y funcionalmente normal. (Martín & Domingo, 2011, Brandan et al, 2014 & WHO, 2021).

Tipos de alteración genética

Es importante recalcar que la inestabilidad genética es necesaria para que un tumor se desarrolle, pero no son exactamente los mismos cambios los que ocurren en todos los tipos de tumores. Las alteraciones genéticas en tumores se pueden dividir en cuatro categorías principales (Tabla 1).

Alteración genética	Definición	Ejemplo
Cambio en secuencia del gen	Deleciones o inserciones de unos cuantos nucleótidos en la secuencia del gen, no pueden detectarse mediante el análisis citogenético y deben emplearse técnicas como secuenciación o RT-PCR	Por ejemplo, mutaciones sin-sentido en el gen <i>K-RAS</i> que se produce en más del 80% de los cánceres pancreáticos
Alteraciones en el número de cromosomas	Alteraciones que implican pérdidas o ganancias de cromosomas enteros	Aneuploidía; pérdida del cromosoma 10 en glioblastomas, la ganancia del cromosoma 7 en los carcinomas renales, entre otros
Translocaciones cromosómicas	Estas alteraciones pueden detectarse citogenéticamente como fusiones de diferentes cromosomas o de segmentos no contiguos de un solo cromosoma, se pueden dar fusiones entre dos genes diferentes	Cromosoma Philadelphia en leucemias crónicas
Amplificaciones genéticas	A nivel molecular son múltiples copias de un «amplicón» que contiene un gen promotor del crecimiento. Los amplicones contienen $0,5 \pm 10$ megabases de ADN, y son diferentes de las duplicaciones de regiones cromosómicas, mucho más grandes de las que resultan de la aneuploidía y las translocaciones	Amplificación de N-myc que se produce en el 30% de los neuroblastomas avanzados

Tabla 1. Tipos de alteraciones genéticas en cáncer. (Pérez et al. 2017).

Anteriormente, el diagnóstico de modificaciones a nivel genético se analizaba empleando citogenética, sin embargo, el desarrollo e implementación de las técnicas de biología molecular permiten un análisis más detallado y puntual de las alteraciones a este nivel, complementado el diagnóstico del paciente con otros parámetros celulares con el análisis citogenético y la histopatología. Las alteraciones genéticas inciden no solo en la distribución del gen, sino también en gran porcentaje en su función, afectando principalmente los mecanismos naturales de las células relacionadas a su ciclo celular, apoptosis, proliferación y en determinados casos a la angiogénesis. (Pérez et al. 2017).

Matriz Extracelular (MEC)

La matriz extracelular (MEC) representa una red tridimensional que engloba todos los órganos, tejidos y células del organismo. Constituye un filtro biofísico de protección, nutrición e invasión celular y el terreno para la respuesta inmune, angiogénesis, fibrosis y regeneración tisular. Representa el medio de transmisión de fuerzas mecánicas a la membrana basal, que a través de las integrinas soporta el sistema de tensegridad y activa los mecanismos epigenéticos celulares. (Álvaro et al, 2009).

Está formada por diversos componentes entre los que se encuentran proteoglicanos, glucosaminoglicanos, proteínas estructurales tales como colágeno y elastina, proteínas de adhesión como fibronectina y laminina y una familia de



proteasas denominadas metaloproteasas (MMPs). Estos componentes confieren las propiedades estructurales de células y tejidos. Dichas proteínas ejercen a su vez un papel regulador de una extensa variedad de procesos celulares. Cada tipo celular muestra un perfil propio de receptores que constituyen la interfaz de comunicación con el microambiente que le rodea. De esta interacción se deriva la morfología celular, su comportamiento y la respuesta a moléculas solubles para los que la MEC sirve de reservorio, como citocinas y factores de crecimiento. De esta manera la MEC activa o deja de hacerlo los procesos celulares de crecimiento, muerte celular, adhesión, invasión, expresión génica y diferenciación. Todos estos eventos celulares se traducen en los procesos fisiológicos del desarrollo embrionario, la morfogénesis tisular o la angiogénesis, pero también es motivo de inicio de procesos patológicos cuando la correcta información se pierde, dando lugar a procesos inflamatorios, autoinmunes, degenerativos y tumorales. (Coronato et al, 2012, Álvaro et al. 2009).

La MEC se puede clasificar en dos grupos: la matriz intersticial y la membrana basal. Las membranas basales son capas delgadas de MEC que forman la estructura de soporte debajo de las células epiteliales y endoteliales. La membrana basal tiene una composición distintiva que contiene colágeno tipo IV, lamininas, entactinas y proteoglicanos. La matriz intersticial, que es producida principalmente por las células del estroma, llena el espacio intersticial entre las células. La matriz intersticial es rica en colágenos de los tipos I, III, V, VI, VII y XII, así como en proteoglicanos y diversas glicoproteínas como TNC y fibronectina. (Feng & Xu, 2016).

Una estructura de la MEC de elevada complejidad y alta especialización desempeña un papel primordial: la membrana basal. A ella se adhieren las células epiteliales y de ella reciben las señales de control procedentes de la MEC. Entre otras muchas otras implicaciones, su estructura y función resultan claves en el proceso oncogénico. Las membranas basales son estructuras complejas compuestas por una lámina lúcida y una lámina densa y por cuatro tipos principales de familias de glucoproteínas que varían según el tipo de tejido: lamininas, colágeno tipo IV, nidógenos y proteoglicanos de tipo heparánsulfato. Entre sus funciones principales destacan las referidas a la adhesión celular, la regulación de la proliferación y su papel como filtro selectivo a la difusión. (Álvaro et al. 2009).

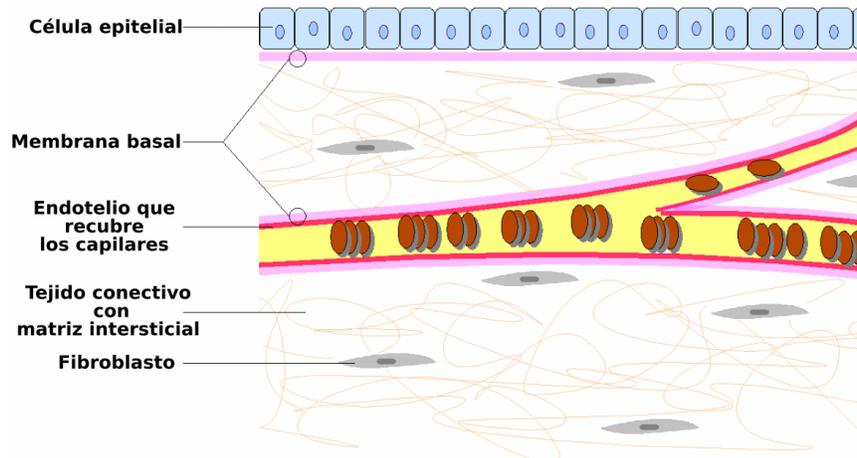


Imagen 4. Representación gráfica de la matriz extracelular (MEC). (Wikipedia, 2021).

La MEC basada en colágeno constituye el principal elemento de soporte estructural, es la proteína más abundante in vivo de los animales multicelulares, se han identificado cuarenta y cuatro genes de colágeno en el genoma humano; generan al menos 28 tipos diferentes de colágeno. Desde el procolágeno precursor hasta la fibrilla de colágeno final, el proceso de síntesis de colágeno implica varias enzimas de modificación importantes, desempeña un papel principal en los procesos de organización y orientación tisular, adhesión celular, migración, diferenciación, proliferación y apoptosis. La matriz extracelular ayuda a que las células se unan y se comuniquen con las células cercanas, y desempeña una función importante en la multiplicación celular, el movimiento celular y otras funciones celulares. A nivel histológico, la matriz extracelular (MEC), se encarga del aporte de oxígeno y nutrientes a la célula y eliminación de CO₂, toxinas y productos de desecho. (Álvaro et al, 2009).

Las glicoproteínas, que hacen de la MEC una red cohesiva de moléculas al unir las células con componentes estructurales, incluyen fibulina, fibrilina, laminina, fibronectina, vitronectina, tenascina-C, proteína secretada ácida y rica en cisteína (SPARC), periostina (POSTN), trombospondina, mucinas (MUC) y nidogen.

Los proteoglicanos son proteínas glicosiladas compuestas por una proteína central y una o varias cadenas de glicosaminoglicanos sulfatadas unidas covalentemente y están presentes en la MEC de los tejidos conectivos. Los proteoglicanos juegan un papel crucial en el ensamblaje de ECM y la señalización celular. Se unen a factores de crecimiento, citocinas y otras moléculas de la MEC y actúan como correceptores para ayudar a la unión del ligando y la superficie celular para modular la señalización corriente abajo.

Los polisacáridos, una cadena de repeticiones de monosacáridos unidas a través de enlaces glicosídicos, llenan el espacio intersticial y amortiguan el estrés físico en el MEC. El ácido hialurónico (HA o "hialuronano") es un polisacárido de alta

masa molecular que constituye un componente principal de los geles intersticiales, especialmente en los tejidos conectivos blandos. (Nallanthighal et al. 2019).

COMPOSICIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR		
PROTEÍNAS ESTRUCTURALES Elastina Entactina Colágeno tipo I, III, IV y VII. Fibrilinas	PROTEOGLICANOS Decorina Versicano Perlecano	PROTEÍNAS ESPECIALIZADAS Integrinas Hemidesmosoma: Micro-filamentos intermedios Receptores de Membrana Factores de crecimiento Enzima de metaloproteinasas Fibronectina
	Glucosaminoglucanos Ácido hialurónico Condrotín sulfato	

Tabla 2. Componentes de la matriz extracelular. (Saavedra et al. 2015).

Se estima que la MEC supone un 20% de nuestra masa corporal total, el mayor órgano del cuerpo. La célula viva siempre está rodeada por MEC, escasa en el tejido epitelial y muy abundante en el tejido conectivo. Además, en el sistema de sustancia básica hay células de soporte y otras células que forman parte de la misma. Las principales células de soporte son los fibroblastos/fibrociitos, condroblastos/condrocitos, osteoblastos/osteocitos, miofibroblastos y adipocitos. Las células de soporte son esenciales para la síntesis de la estructura de las fibras extracelulares y de los proteoglicanos (PG) y glucoproteínas (GP). La calidad del filtro biofísico de los PG y de los GAG de la MEC depende de estas células. (Álvaro et al. 2009).

La MEC es absolutamente necesaria para el mantenimiento celular normal. Sin embargo, una escasez o cantidad superflua de componentes ECM o la actividad aberrante de sus respectivas cascadas de señalización conducen a una devastación similar que resulta en una disfunción grave e incluso la muerte, tanto a nivel microscópico como orgánico. El balance entre síntesis y degradación de la MEC está regulado por el equilibrio ente las proteasas que favorecen la degradación (MMP) y sus inhibidores (TIMP) (Lozzo & Gubbiotti, 2018).

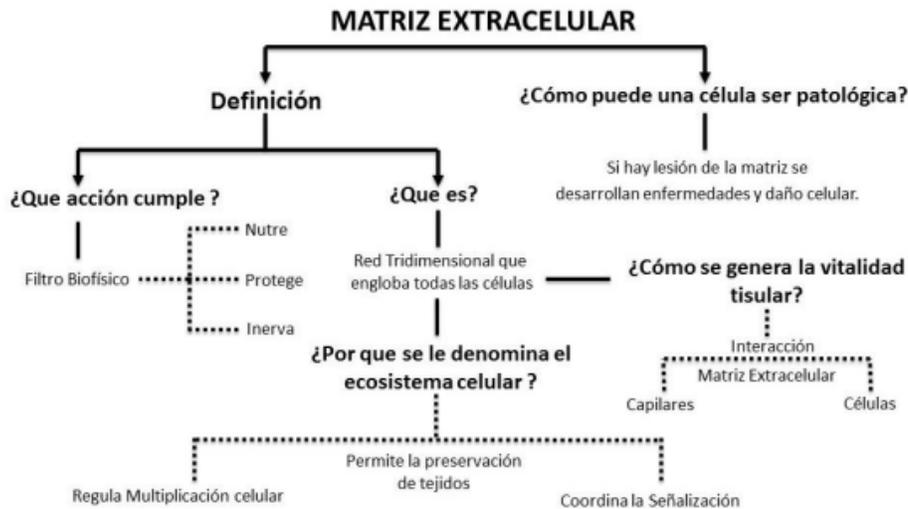


Imagen 5. Importancia de la matriz extracelular; red tridimensional que participa en procesos indispensables para la supervivencia de los tejidos. (Saavedra et al. 2015).

Metaloproteasas

Las metaloproteinas (MMPs) forman un conjunto de enzimas encargadas de escindir los componentes que forman la Matriz Extracelular (MEC), estas actúan en diferentes procesos fisiológicos que se desarrollan en los tejidos vivos como lo son organogénesis, cicatrización, involución uterina y también en diversas condiciones patológicas, como la inflamación, enfermedades autoinmunes y carcinogénesis. (Prado et al, 2016. Coronato et al, 2012).

La expresión de genes de MMP se observa en las células del tejido conectivo, principalmente en fibroblastos, pero también en neutrófilos, monocitos, macrófagos y células endoteliales, estas degradan componentes de la matriz extracelular (MEC) y otras proteínas no relacionadas, participan en el mantenimiento y remodelación de tejidos, dependen de calcio como agente estabilizador (de ahí, el prefijo «metalo-»), y zinc (Zn^{+2}) para su actividad catalítica, actúan a pH neutro, se sintetizan como zimógenos inactivos con una propiedad estructural; la activación de estos zimógenos requiere una doble escisión proteolítica del dominio pro en el extremo N-terminal de la MMP.

La escisión inicial de MMP, por ejemplo, por plasmina u otras serina proteasas, libera un pequeño péptido y revela una nueva secuencia para que ocurra la segunda escisión. Posteriormente se elimina un segundo péptido pequeño y la enzima se activa completamente con el sitio catalítico libre para interactuar con los objetivos y finalmente se almacenan en los gránulos de los macrófagos y neutrófilos.

Los factores que aumentan la expresión de MMP son: citocinas inflamatorias (interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral α [TNF- α]), hormonas y

factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante [TGF- β], factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF] y factor de crecimiento de fibroblastos básico [bFGF]). (Jabłońska et al, 2016. Hernández et al, 2014. Valenzuela et al 2000, Rodríguez et al. 2007).

Estructura de la metaloproteasas

La estructura de la MMP típica comprende varios dominios comunes a la mayoría de ellas, Estos dominios son: predominio o péptido señal, propéptido, dominio catalítico y dominio de hemopexina (Imagen 6).

- Péptido señal o predominio, necesario para el desplazamiento intracelular de la enzima hasta la membrana y que es eliminado después de la secreción de la proteasa, el predominio está ausente en MT-MMP.
- Dominio propeptídico o prodominio con capacidad enzimática latente. Está formado por una secuencia peptídica con un residuo de cisteína, que interactúa con el sitio catalítico. El dominio propéptido, que normalmente consta de aproximadamente 80 AA, también contiene la secuencia PRCGVDPV altamente conservada.
- Dominio catalítico carboxiterminal que contiene un átomo de zinc y otros dominios variables. El dominio catalítico consta de aproximadamente 170 AA y contiene una secuencia conservada de tres histidinas, que se requiere para la quelación del zinc. Una MMP típica contiene un péptido enlazador conocido como región bisagra de longitud variable.
- Dominio tipo hemopexina, de aproximadamente 200 AA. La hemopexina es necesaria para las interacciones con otras MMP y TIMP. Las excepciones incluyen MMP-7 (matrilisina-1), MMP-26 (matrilisina-2) y MMP-23; no incluyen la región bisagra ni el dominio de hemopexina, y MMP-23 tiene un dominio rico en cisteína y un dominio de inmunoglobulina únicos.
- Dominio transmembrana, en el caso de las MMPs asociadas a la membrana plasmática. (Jabłońska et al. 2016 & Coronato et al, 2012).

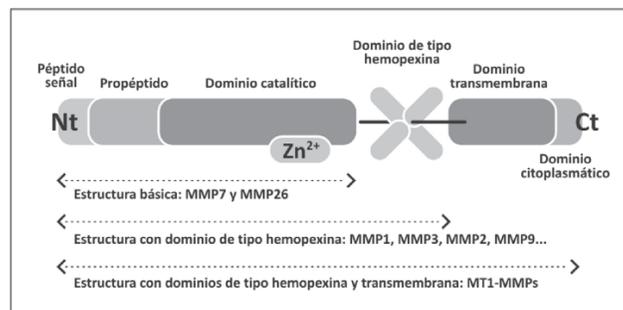


Imagen 6. Estructura básica de la metaloproteína. (Prado et al, 2012).

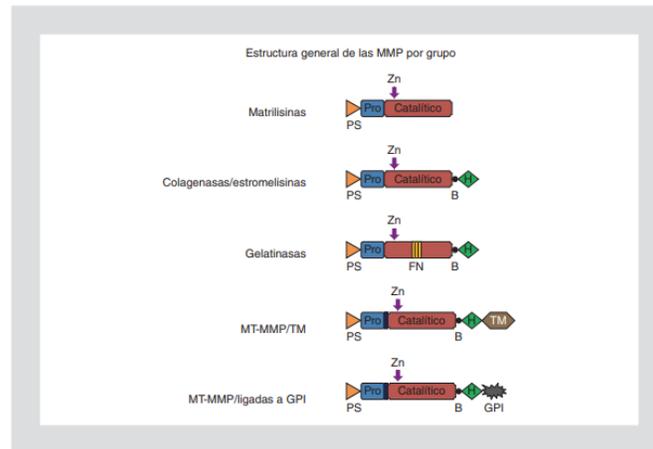


Imagen 7. Dominio estructural general para cada grupo de MMP. Estos dominios poseen un péptido señal (PS), un prodominio (Pro), un dominio catalítico con el sitio activo de unión a Zn, un dominio de bisagra (B), un dominio H y, para algunas, un dominio TM o de anclaje (GPI), un sitio de escisión por furina (F) entre el Pro y el dominio catalítico. Las gelatinasas poseen además repeticiones similares a FN de tipo I. (Pérez et al, 2013)

Clasificación de metaloproteasas

Las metaloproteasas constituyen una familia de proteasas y en el hombre se conocen hasta el momento 24 MMPs, con una homología entre ellas del 30 al 50%. Se las clasifica, de acuerdo a sus diferencias estructurales y también dependiendo de la función que cumplan dentro de los tejidos. (Coronato et al, 2012., Prado et al, 2016).

1-Colagenasas, MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18: son capaces de escindir el colágeno intersticial I, II y III dando lugar a colágeno desnaturalizado o gelatina. También digieren otras moléculas de la MEC. (Coronato et al, 2012., Prado et al, 2016).

2-Gelatinasas, MMP-2, MMP-9: degradan el colágeno desnaturalizado o gelatina. MMP-2 también digiere colágenos I, II y III y es expresada en condiciones normales por las células del estroma de la mayoría de los tejidos. La MMP-9, en cambio, está casi ausente en tejidos normales y se encuentra limitada a monocitos y macrófagos. (Coronato et al, 2012., Prado et al, 2016).

3-Estromalisininas, MMP-3, MMP-10, MMP-11: digieren diversos componentes de la MEC. Diferentes estudios indican que son elaboradas por fibroblastos del estroma al ser activados por una glicoproteína de membrana llamada EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) producida por las células tumorales. Esta interacción lleva a la degradación de la membrana basal y de la MEC. Otra función de la MMP-3 es activar varias proMMPs. (Coronato et al, 2012., Prado et al, 2016).

4-Matrilisinas, MMP-7, MMP-26: estructuralmente son las más simples debido a que carecen del dominio hemopexina. Actúan sobre moléculas de la superficie celular y son expresadas específicamente por células tumorales de origen epitelial. Metaloproteasas asociadas a membrana denominadas MT-MMP (membrane-type matrix metalloproteases), forman parte de las membranas basales e intervienen en la actividad proteolítica de otras MMPs. Estas a su vez pueden ser de dos tipos:

- a) Proteínas transmembrana: unidas a la misma por un sitio hidrófobo: MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-24
- b) Proteínas que poseen glicofosfatidilinositol (GPI): MMP-17 y MMP-25. (Coronato et al, 2012., Prado et al, 2016).

5-MMPs que no están clasificadas en las categorías anteriores:

- a) MMP-12 es una metalloelastasa, expresada principalmente en macrófagos, e influye en su capacidad migratoria. Su principal sustrato es la elastina.
- b) MMP-9, detectada solo en hígado humano.
- c) MMP-20 o enamelisina, digiere a los miembros de la familia de las amelogeninas, proteínas de la matriz extracelular.
- d) MMP-22, cuya función aún se desconoce.
- e) MMP-23, se expresa principalmente en tejido reproductor y carece del dominio hemopexina, pero tiene un dominio rico en cisteína seguido de uno de tipo inmunoglobulina.
- f) MMP-28, se expresa en queratinocitos e interviene en la hemostasis y la cicatrización de heridas. (Jabłońska et al. 2016, Coronato et al, 2012., Prado et al, 2016).

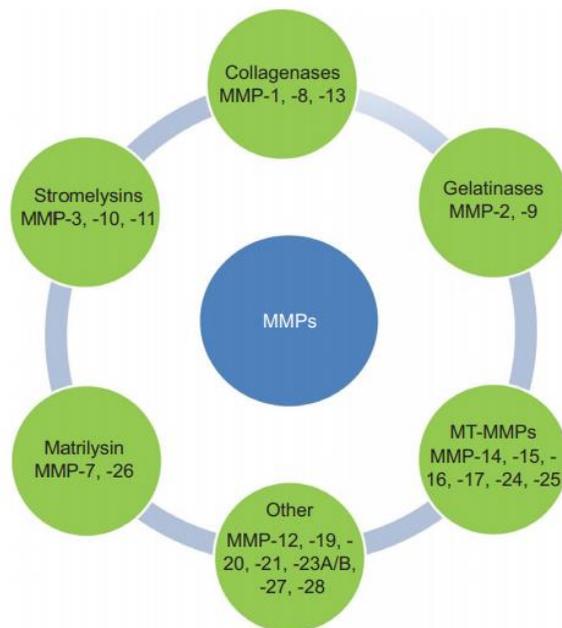


Imagen 8. Clasificación de las metaloproteinasas. (Jabłońska et al. 2016).

Tabla 3. Clasificación de los principales miembros de la familia MMP con su efecto biológico y grupo de sustratos. (Laronha & Caldeira 2020, Jabłońska et al. 2016, Coronato et al, 2012., Prado et al, 2016).

CLASIFICACIÓN TRADICIONAL (NOMBRE COMÚN)	CLASIFICACIÓN NUMÉRICA	EFEECTO BIOLÓGICO	GRUPO DE SUSTRATOS PARA ENZIMAS
Clasificación MMP			
Colagenasas			
Colagenasa-1	MMP-1	La migración de queratinocitos, reepitelización, migración celular, agregación plaquetaria, aumento de la biodisponibilidad de IGF-1, proliferación celular, efecto proinflamatorio y activación de PARP1; en la progresión del cáncer: actividad proteolítica, degrada las barreras físicas	Colágeno (I, II, III, VII, VIII, X), caseína, entactina, laminina, pro-MMP-1, -2, -9 y serpinas
Colagenasa-2	MMP-8	La activación de los osteoclastos, la mejora de la afinidad del colágeno, la liberación de β -FGF, la actividad antiinflamatoria; en la progresión del cáncer: escisión de las quimiocinas α y β y regulación de su movilización	Colágeno (I-III, V, VII, VIII, X), gelatina, agregano, fibronectina
Colagenasa-3	MMP-13	En la progresión del cáncer - inducción de EMT; migración celular.	Colágeno tipo I, II, III, IV, IX, X y XIV, isoforma de tenascina C, fibronectina, laminina, agregano, proteína central, gelatina, plasminógeno, osteonectina, caseína, fibrilina-1 y serina inhibidores de proteinasas
Gelatinasas			
Gelatinasa A	MMP-2	El crecimiento de axones, migración celular, diferenciación de células mesenquimales con fenotipo inflamatorio, mejora de la afinidad del colágeno, proliferación celular, migración de células epiteliales, antiinflamatorio, aumento de la biodisponibilidad de TGF- β , apoptosis neuronal que conduce a la neurodegeneración; en la progresión del cáncer: escisión de las proteínas de unión de IGF-1, proliferación	Gelatina, colágeno (IV-VI, X), elastina, fibronectina
Gelatinasa B	MMP-9	Mejora de la afinidad del colágeno, actividad proinflamatoria y antiinflamatoria, resistencia de las células tumorales, reducción de la respuesta de IL-2, apoptosis de	Gelatina, colágenos (IV, V, VII, X, XIV), elastina, fibrilina, osteonectina

		condrocitos hipertróficos y la posterior incorporación de nuevas unidades de osteoblastos funcionales; en la progresión del cáncer: activación de TGF- β	
Estromelisin			
Estromelisin-1	MMP-3	Migración de células, apoptosis de células epiteliales, formación de burbujas epiteliales, conversión epitelial-mesenquimal, generación de elementos similares a angiostatina, mejora de la afinidad del colágeno, liberación de bFGF, aumento de la biodisponibilidad de IGF-1, proliferación celular, proinflamatoria y actividad antiinflamatoria, aumento de la biodisponibilidad de TGF- β , trastorno en la agregación celular, aumento de la invasividad celular; en la progresión-degradación del cáncer de COL-IV, perlecan; liberación de VEGF y bFGF, regulación positiva de la angiogénesis	Laminina, agregados, gelatina, fibronectina
Estromelisin-2	MMP-10	En la progresión del cáncer: degradación de COL-IV, COL-XVIII, perlecano; generación de tumstatina, endostatina, angiostatina y endorepellina	Colágenos (III-V), gelatina, caseína, agregados, elastina, MMP-1,8
Estromelisin-3	MMP-11	En la progresión del cáncer: liberación del inhibidor de proteinasa α 1, disminución de la sensibilidad de las células cancerosas a las células NK	Fibronectina, laminina, agregados, gelatina
Matrilisin			
Matrilisina	MMP-7	Diferenciación de adipocitos, mejora de la afinidad del colágeno, aumento de la biodisponibilidad de IGF 1 y TGF- β , diferenciación celular, agregación celular anormal y aumento de la invasividad celular, apoptosis inducida por la activación del receptor Fas, efecto de la activación proinflamatoria de los osteoclastos, vasoconstricción y crecimiento celular	Colágeno (IV-X), fibronectina, laminina, gelatina, agregados, pro-MMP-9
Matrilisina-2	MMP-26	Producción de células cancerosas de origen epitelial.	Gelatina, colágeno IV, pro-MMP-9
Otras			

Metaloelastasa	MMP-12		Elastina, gelatina, colágeno I, IV, fibronectina, laminina, vitronectina, proteoglicano
MMP de tipo membrana (MT-MMP)			
MT-MMP-1	MMP-14	Antiinflamatorio, migración celular, formación de túbulos renales, migración de células epiteliales, reducción de la adhesión, reducción del aplanamiento de las células, remolque del embrión al epitelio uterino	Colágeno (I, II, III), gelatina, fibronectina, laminina, agregano, tenascina
MT-MMP-2	MMP-15	Reducción de la adherencia y del favorecimiento celular	Fibronectina, laminina, agregano, perlecana
MT-MMP-3	MMP-16	Reducción de la adherencia y del favorecimiento celular	Colágeno III, gelatina, caseína
MT-MMP-4	MMP-17	Producción de leucocitos células de órganos: cerebro, Colon, ovarios y testículos, procesos inflamatorios	Gelatina, fibrinógeno y fibrina
MT-MMP-5	MMP-24	Producción de células de cerebro, riñón, páncreas y pulmón, promueve la progresión tumoral y la angiogénesis.	Fibronectina, gelatina y proteoglicanos

ADAM/TS

Existe otra familia de metaloproteinasas conocidas bajo la sigla de ADAM (desintegrin and metaloproteinase). y hasta el momento se conocen en el hombre 25 subtipos. Presentan la particularidad de estar unidas a una molécula de desintegrina, ligando potencial para las integrinas y otros receptores. ADAMs son proteínas de membrana multifuncionales con una organización compleja de dominios que comprende: secuencia señalizadora, dominio metaloproteinasas, dominio tipo desintegrina, región rica en cisterna, dominio tipo receptor del factor de crecimiento epidérmico, región transmembrana, dominio citoplasmático. Estas moléculas también se han asociado con los procesos de espermatogénesis, neurogénesis, migración de células tumorales, liberación de citoquinas y factores de crecimiento unidos a la membrana celular como el TGF α (factor de crecimiento transformante alfa) y EGF (factor de crecimiento epidérmico) (Coronato et al, 2012).

Las ADAMTS son proteasas relacionadas con ADAM que contienen varias repeticiones de trombospondina tipo I (TS) en su región C-terminal, pero carecen del dominio transmembrana presente en ADAM. Se han identificado 18 ADAMTS en tejidos humanos y se ha detectado que ejercen funciones específicas en procesos normales y patológicos. Los miembros de la familia de genes ADAM se clasifican como subgrupos de miembros anclados (ADAM) y de tipo secretado (ADAMTS). Como se observa en la imagen 8 se componen de; CR, dominio rico en cisteína; CT, dominio citosólico; Dis, dominio desintegrina; E, dominio tipo

factor de crecimiento epidérmico; MP, dominio metaloproteinasa; Pro, dominio propéptido; SP, dominio espaciador; TM, dominio transmembrana; TS, dominio trombospondina. (Cascales & Alvarez, 2010).

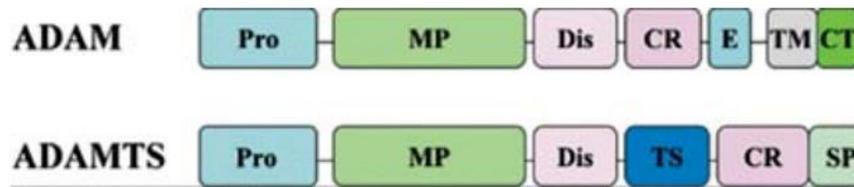


Imagen 9. Estructuras de una desintegrina y metaloproteinasa (ADAM) y de ADAM con motivos trombospondina (ADAMTS). (Cascales & Alvarez, 2010).

Regulación de las metaloproteasas

Debido a su amplio espectro de sustratos, las MMP se integran como importantes reguladores de la homeostasis y la inmunidad de los tejidos en la red de comunicación multidireccional dentro de los tejidos y las células. Dado que la actividad incontrolada de las MMP puede volverse fácilmente destructiva y provocar la ruptura de la homeostasis, su actividad debe regularse estrictamente. (Löffek et al. 2011).

La actividad catalítica de las MMP está fuertemente controlada en cuatro niveles diferentes:

- Expresión génica con regulación transcripcional y postranscripcional.
- Localización extracelular y tejido o tipo celular de liberación de MMP, denominada compartimentación.
- Activación de la proenzima mediante la eliminación del prodominio.
- Inhibición por inhibidores específicos, es decir, inhibidores tisulares de metaloproteinasas de matriz (TIMP), y por inhibidores de proteinasas no específicos, por ejemplo, α 2- macroglobulina.

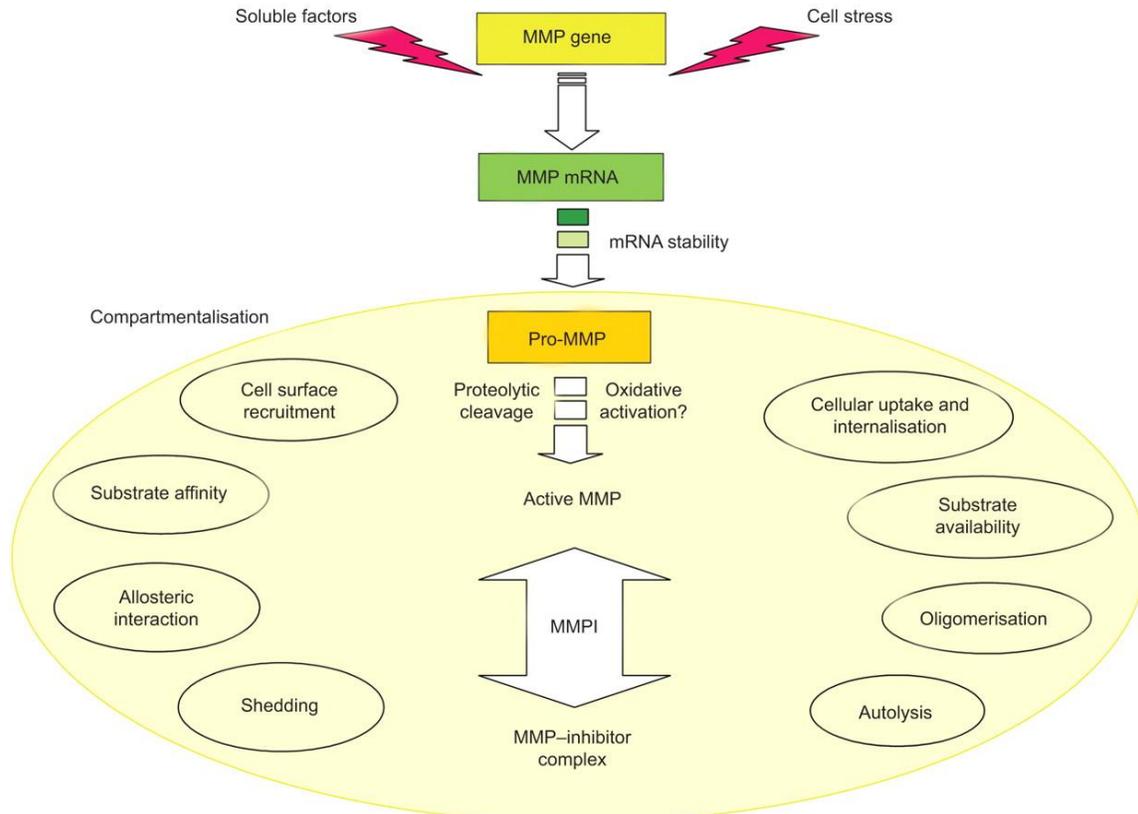


Imagen 10. Regulación de la MMP en sus 4 niveles.

La finalidad de estos mecanismos es asegurar que la expresión y actividad de las MMPs se circunscriban solo en aquellas localizaciones y condiciones en los que es necesaria su actividad. Sin embargo, los tumores malignos han generado estrategias para evadir estos mecanismos reguladores lo cual conduce a la actividad proteolítica incontrolada que acompaña al cáncer, la invasión y la metástasis. (Perez et al. 2013, Löffek et al. 2011, Zarraonandia 2011, Cascales & Alvarez, 2010).

Expresión génica

A pesar de la baja expresión de la mayoría de las MMP en condiciones de reposo, su transcripción está regulada de forma estricta e individual. La principal es dada por señales químicas aunque no se ha identificado una sola citoquina, quimiocina, oncogén o factor de crecimiento que sea exclusivamente responsable de la sobreexpresión de MMP, existen otras situaciones como alteraciones en la forma celular o estrés mecánico, este puede inducir la transcripción de los genes MMP.

La vía de señalización de Nf-kB es la más importante en la regulación en la expresión génica de las MMP, cuando una célula es estimulada por citoquinas proinflamatorias como interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y

factores como el de crecimiento epidérmico (EGF) o el de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), se activa la transcripción de los genes que codifican para la síntesis de MMP, este proceso necesita de la intervención de Nf- κ B para que se transcriban los genes. (Caggiano et al. 2013, Perez et al. 2013 & Löffek et al. 2011).

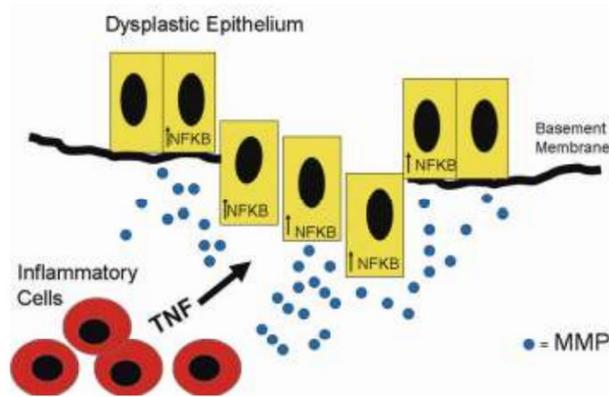


Imagen 11. Modelo de microinvación mediado por TNF/NF κ B.

Las rutas de transducción de señales que modulan las actividades del promotor de MMP también son diversas. Varios de los promotores de MMP comparten varios elementos cis en sus regiones promotoras, lo que coincide con las observaciones de que algunas MMP están co-reguladas por diversos estímulos inductivos, como factores de crecimiento y citocinas, y también pueden estar co-reprimidas por hormonas glucocorticoides y retinoides.

Es notable que los promotores de MMP relacionadas funcionalmente, como MMP-2 / MMP-9 (gelatinasa) o MMP-1 / MMP-8 (colagenasa), sean claramente distintos, lo que apunta a diferentes formas de activación. Según su composición de elementos cis, los promotores de MMP se pueden clasificar en tres grupos.

El primer grupo representa la mayoría de los promotores de MMP y contiene una caja TATA y un sitio de unión de AP-1 cerca de su inicio de transcripción y muy a menudo se combina con un sitio de unión de PEA3 aguas arriba, para el control de la transcripción de MMP por varias citocinas y factores de crecimiento, como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de queratinocitos, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas, TNF- α y factor de crecimiento transformante (TGF) $-\beta$. Los promotores de MMP en el segundo grupo (MMP-8, -11 y -21) también contienen una caja TATA, pero carecen de un sitio AP-1 proximal. La regulación de estos promotores es relativamente simple y distinta de la del primer grupo de promotores.

El último grupo de promotores (incluidos MMP-2, -14 y -28) no alberga una caja TATA y, como era de esperar, la transcripción de estos promotores comienza en múltiples sitios. Además, la expresión de MMP en este último grupo está determinada principalmente por la omnipresente familia de factores de transcripción Sp-1, que se unen a una caja GC proximal. La expresión de estas MMP en su mayor parte es constitutiva, con sólo una modesta sensibilidad a la inducción por factores de crecimiento o citocinas.

La regulación génica postranscripcional puede ser impulsada por la estabilidad del ARNm citosólico, existe evidencia de que los miARN contribuyen a la regulación postraduccional de la expresión de MMP. El miARN es una clase abundante de ARN corto (21-25 nucleótidos), no codificante, que interfiere en la expresión génica postranscripcional al causar inhibición de la traducción o degradación del ARNm. (Pérez et al. 2013, Löffek et al. 2011).

Compartimentación

La compartimentación se refiere a un proceso regulado que funciona para limitar el lugar donde, en el entorno pericelular, se libera y se mantiene una MMP (o cualquier proteína) y es posiblemente el mecanismo esencial para regular la especificidad del sustrato de cualquier proteinasa. Después de todo, la liberación no dirigida de una proteinasa activa podría conducir a la degradación no deseada de cualquier proteína (o proteínas) que se interponga en el camino de la enzima. Cuando se dejan a sí mismos, la mayoría de las proteinasas son promiscuas en cuanto a qué sustratos escinden. Por lo tanto, la proteólisis extracelular dirigida requeriría que la enzima se ancle a la membrana celular o matriz o se mantenga dentro de complejos multicomponente, asegurando una concentración de enzima suficientemente alta dentro del lugar del sustrato deseado y, a su vez, excluyendo los efectos de la diana. En efecto, como la unión de MMP-2 a la integrina $\alpha_v \beta_3$, MMP-1 a la integrina $\alpha_2 \beta_1$, MMP-9 a CD44 y MMP-7 a colesterol o CD151. Como se sugiere para CD44 y la integrina $\alpha_2 \beta_1$, estos factores de unión podrían facilitar la activación de la proenzima autolítica. En general, tal proceso aumentaría la probabilidad de que la proteólisis sea altamente regulada y específica. Como es típico de casi cualquier interacción proteína-proteína, es probable que las MMP se unan a las células o la matriz a través de interacciones precisas. (Tocchi & William 2013 & Löffek et al. 2011.)

Activación ProMMPs

Las MMP se sintetizan inicialmente como pro-formas inactivas (zimógenos) con un pro-dominio que debe eliminarse para su activación. El enlace thiol-Zn^{2+} debe romperse para que un proMMP gane actividad catalítica, y la ruptura de este enlace se conoce como el "cambio de cisteína". La activación del zimógeno MMP depende de un cambio conformacional en el dominio pro que extrae el residuo de cisteína y permite que el agua interactúe con el ion zinc en el sitio activo. Este evento puede iniciarse mediante tres mecanismos: 1) eliminación del dominio pro



por escisión directa de otra endoproteinasa; 2) reconformación alostérica del prodominio; y 3) modificación química de la cisteína libre por especies reactivas de oxígeno o agentes no fisiológicos. Eventos posteriores, el control alostérico y la reducción de la cisteína libre también permitirán que la enzima elimine su dominio pro por autoproteólisis. (Tocchi & William 2013 & Löffek et al. 2011.).

11 de las 24 MMP humanas, incluidas todas las MMP unidas a la membrana, se activan mediante un proceso intracelular bien caracterizado a través de convertasas o furinas pro-proteína, como lo indica el sitio de escisión de furina conservada (RxR / KR) en su secuencia de aminoácidos antes del catalizador dominio. La furina es una serina proteinasa transmembranosa similar a la subtilisina en la red *trans*-Golgi que se encarga de clasificar las proteínas de la vía secretora hasta sus destinos finales, incluida la superficie celular y los gránulos secretores. Como consecuencia, todos estos miembros de MMP pueden iniciar inmediatamente su acción catalítica cuando aparecen en la superficie celular o se secretan en el entorno pericelular. Se cree que la activación de Pro-MMP es un proceso escalonado que tiene lugar en el espacio pericelular inmediato. El primer paso incluye un cambio de conformación inicial dentro del propéptido, que conduce a la interrupción de la interacción interruptor cisteína-zinc. Posteriormente, el pro-dominio se elimina mediante procesamiento intra o intermolecular de intermedios de MMP parcialmente activadas u otras MMP activas.

Además, varios informes han demostrado que los componentes de la MEC y las moléculas de la superficie celular pueden promover la activación de proMMP. Se cree que la unión de dichos componentes a sitios alostéricos en las proMMP induce cambios conformacionales que interrumpen el cambio de cisteína. Por lo tanto, la flexibilidad del dominio de la MMP organizada en el dominio modular puede contribuir mediante la promoción de transiciones conformacionales de largo alcance inducidas por la unión de proteínas a través de exositos. La activación de la MMP por el oxígeno reactivo se lleva a cabo mediante la oxidación preferencial de la interacción tiol-zinc y la escisión autocatalítica, seguida de la inactivación enzimática con exposición prolongada mediante la modificación de aminoácidos críticos para la actividad catalítica, por lo tanto, la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) por parte de los fagocitos puede regular la activación e inactivación de las MMP durante situaciones inflamatorias. (Yamamoto et al. 2015, Löffek et al. 2011.)

Inhibidor tisular de la metaloproteasa

La interrupción del equilibrio entre la producción de enzimas activas MMPs y su inhibición puede dar lugar a enfermedades asociadas con el recambio de MEC descontrolado, inflamación, crecimiento y migración celular, como artritis, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad pulmonar, nefritis, trastornos neurológicos y ulceración de tejidos. Los dos inhibidores principales de las MMP en los fluidos y tejidos corporales son α 2-macroglobulina y TIMP, respectivamente. La α 2-macroglobulina humana es un inhibidor de proteinasa de

amplio espectro de los fluidos tisulares y la sangre. Esta macromolécula homotetramérica de 725 kDa inhibe casi todas las clases de endopeptidasas atrapando toda la enzima, mientras que estos complejos se eliminan rápidamente por endocitosis mediada por la proteína 1 relacionada con el receptor de LDL. (Löffek et al. 2011, Brew & Nagase 2010).

Los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) son reguladores proteicos endógenos de la familia de las metaloproteinasas de matriz (MMP), y también de familias como las metaloproteinasas desintegrina (ADAM y ADAMTS). Por lo tanto, los TIMP tienen un papel fundamental en la determinación de la influencia de la matriz extracelular, de las moléculas de adhesión celular y de muchas citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento en el fenotipo celular. El TIMP está compuesto por 184 a 194 aminoácidos subdivididos en un subdominio N-terminal y uno C-terminal, conectado a través de seis enlaces disulfuro conservados que dan a los TIMP una apariencia de cuña.

El dominio N-terminal es el responsable de la inhibición de la mayoría de las metaloproteinasas mediante la formación de una cresta que se inserta en el sitio catalítico de la metaloproteinasa, bloqueando la molécula de Zn^{2+} del sitio activo. Tiene un pliegue de unión de oligonucleótidos y oligosacáridos (OB), un barril β trenzado cerrado de cinco hebras (cadenas β sA a sF) con una topología de clave griega. Este dominio también contiene tres α -hélices, una ubicada cerca del N-terminal (hI) y dos (hII y hIII) cerca del C-terminal donde forman parte de la interfaz con el dominio C más pequeño. La estructura de la región N-terminal inmediata está altamente conservada en todos los TIMP, lo que refleja su función crucial en la inhibición de MMP.

El dominio C-terminal es fundamental para las interacciones de proteína-proteína y se cree que tiene un papel limitado en la inhibición de metaloproteinasas. El dominio C tiene un par de hebras β paralelas (sG y sH) conectadas por un bucle, seguido de una hélice (hIV) y un par de hebras β antiparalelas (sI y sJ) conectadas por una horquilla β . (Devika et al. 2019, Ferranti et al. 2017, Murphy 2011 & Brew & Nagase 2010).

Sin embargo, hay evidencia de que el dominio C-terminal de TIMP1 y -2 se une a MMP9 y -2 latentes, respectivamente, y esta interacción conduce a la activación de MMP, lo que resalta la complejidad de la relación MMP-TIMP. También se ha descubierto que el extremo C-terminal de TIMP1, -2 y -3 desempeña un papel importante en las funciones independientes de metaloproteinasas de los TIMP. Además de tener función inhibitoria, las TIMPs pueden estimular la proliferación de fibroblastos al igual que inducir su diferenciación a miofibroblastos. (Ferranti et al. 2017)

Hay cuatro isoformas de TIMP en mamíferos (TIMP-1, -2, -3, -4), todas las cuales se expresan constitutivamente en muchos tejidos. Las MMP no forman enlaces covalentes con los TIMP, ni escinden los TIMP, pero forman complejos estrechos 1:1 con TIMP con constantes de inhibición en el rango sub-nanomolar.

La expresión de TIMP individuales también se puede inducir o inhibir diferencialmente dentro de tejidos específicos y bajo ciertas condiciones (es decir, durante el desarrollo o después de una lesión o infección, etc.). (Devika et al. 2019 & Löffek et al. 2011).

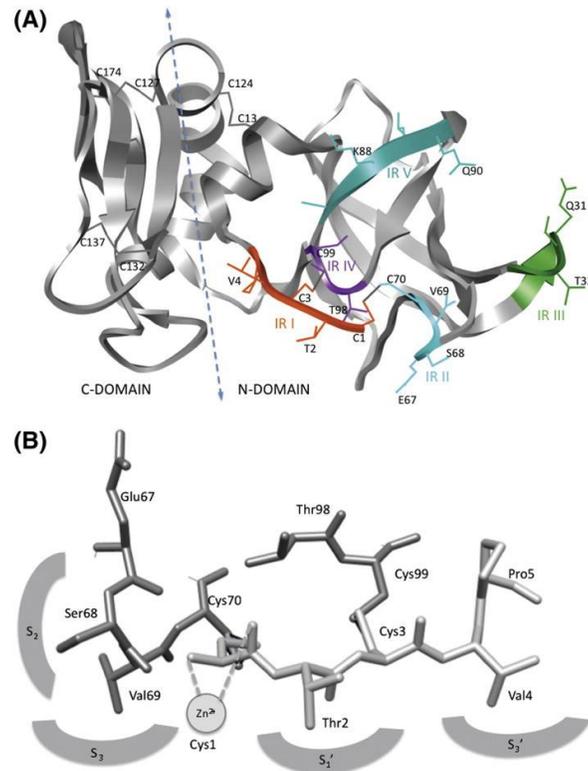


Imagen 12. Estructura de TIMP y sus regiones de interacción metaloproteínasa. (A) Una estructura de cinta de la estructura tridimensional de TIMP que muestra las ubicaciones de los enlaces disulfuro, los dos dominios, la interfaz del dominio y las regiones (IR I a V) que interactúan con las metzincinas y los residuos de sus componentes. Esta imagen fue generada usando Chimera. (B) La estructura del núcleo del sitio de interacción TIMP que indica interacciones con subsitios individuales en sitios activos MMP. (Brew & Nagase, 2010)

En general, todos los TIMP son inhibidores de amplio espectro de las MMP, pero existen diferencias en su especificidad.

TIMP 1

Es una glicoproteína de 28 kDa, es producida por miocitos y fibroblastos, TIMP-1 se expresa ampliamente en muchos tejidos de mamíferos, especialmente en los órganos reproductores. En el sistema nervioso central, la expresión de TIMP1 está restringida a regiones de plasticidad neuronal persistente, como el hipocampo, el bulbo olfatorio y el cerebelo. Modula una amplia gama de procesos biológicos, incluido el crecimiento celular, la proliferación, la apoptosis, la migración y la angiogénesis, al unirse a receptores no identificados e inducir cascadas de

señalización específicas y se ha demostrado que previene el desarrollo de hipersensibilidad mecánica y térmica después de daño nervioso. In vitro, TIMP-1 muestra actividad promotora del crecimiento en una amplia gama de células, mediada a través de la vía de señalización del receptor tirosina quinasa / proteína quinasa activada por mitógenos. TIMP-1 regula 14 de las 24 MMP conocidas, Se ha demostrado que TIMP-1 tiene una baja actividad inhibitora contra MMP-19 y MMP-14, -16 y -24 unidas a la membrana, mientras que es más potente para MMP-3 y MMP-7 que TIMP-2 y TIMP- 3. (Knight et al. 2019, Murphy 2011, Löffek et al. 2011).

TIMP 2

El inhibidor tisular de la metaloproteasa-2 (TIMP-2) es una proteína multifuncional secretada de 21 kDa, se expresa constitutivamente en la mayoría de los tejidos, pero no es inducible por factores de crecimiento comunes, TIMP-2 inhibe la actividad de todas las MMP, tiene varias propiedades y funciones distintas que son independientes de la actividad inhibitora de proteasa, incluyen la inhibición de la señalización del receptor de tirosina quinasa al unirse a $\alpha 3 \beta 1$ integrina en la superficie celular y activación de la actividad de la proteína tirosina fosfatasa de la proteína Shp-1. Este mecanismo de inactivación del receptor heterólogo da como resultado la inhibición de la proliferación mediada por factores de crecimiento tanto de células normales (células endoteliales y fibroblastos) como de células tumorales. (Chowghury et al. 2017, Löffek et al. 2011, & Brew & Nagase 2010).

TIMP 3

El inhibidor tisular de la metaloproteinasas 3 (TIMP3) con un peso de 24 kDa, es único entre los cuatro TIMP debido a su propiedad de unión a matriz extracelular (ECM) y a una amplia gama de sustratos inhibidores que incluyen metaloproteinasas de matriz (MMP), una desintegrina y metaloproteinasas (ADAM) y ADAM con motivos de trombospondina (ADAMTS). Puede suprimir todas las MMP, una serie de ADAM (-10, -12, -17, -28 y -33) y ADAMTS (-1, -2, -4 y -5). TIMP-3 es un inhibidor competitivo único del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF). TIMP3 tiene actividades conflictivas según el tipo de celda. En algunas células, parece promover el desarrollo de un fenotipo transformado: TIMP3 promueve la apoptosis en varias líneas de células tumorales y en células de músculo liso, pero esto parece implicar la modulación de las actividades de metaloproteinasas. (Fan & Kassiri 2020, Shen et al. 2010, Murphy 2011).

TIMP 4.

TIMP-4, el miembro de la familia descubierto más recientemente, muestra la mayor similitud con TIMP-2 y es capaz de inhibir la mayoría de las MMP. se expresa en gran medida en el cerebro, los ovarios y el músculo esquelético.

Aunque los cuatro miembros de la familia TIMP son muy similares en estructura, presentan marcadas diferencias en su patrón de expresión. Mientras que la expresión de TIMP-2 es constitutiva y ubicua, la expresión de TIMP-1, -3 y -4 es inducible y específica de tejido. TIMP-1 se expresa principalmente en el sistema reproductivo; TIMP-3 en el corazón, riñón y timo, y TIMP-4 en corazón, riñón, páncreas, colon, testículos, cerebro y tejido adiposo. (Meléndez et al. 2008).

Tabla 4. Resumen de las propiedades generales de las TIMPS. (Brew & Nagase 2010).

Propiedad	TIMP-1	TIMP-2	TIMP-3	TIMP-4
Glicosilación	Si	No	Parcial	No
Numero de residuos (aminoácidos)	184	194	188	194
Inhibición de MMP	Débil para -14, -16, -19 y -24.	Todos	Todos	La mayoría
Otra inhibición de MMP (ADAM/TS)	ADAM 10	ADAM 12	ADAM; -10, -12, -17, -28 & -33. ADAMTS; -1, -4 y -5 ADAMTS; -2 (débil)	ADAM -17 y -28. ADAM -33 (débil)
Interacciones Pro-MMP	Pro-MMP-9	Pro-MMP-2	Pro-MMP-9 y pro-MMP-2	Pro-MMP-2
Efectos apoptóticos	Negativo	Negativo/Positivo	Positivo	
Angiogénesis	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

B		Stromal cells	
	Neutrophils Proteases MMP-8, -9 ADAM-8, -17 ADAMTS-1 Inhibitors TIMP-1		Macrophages Proteases MMP-1, -2, -7, -9, -12, -14 ADAM-9, -15, -17 ADAMTS-4 Inhibitors TIMP-1, -2, -3
	Lymphocytes Proteases MMP-3, -9 ADAM-17, -28 Inhibitors TIMP-1		Mast cells Proteases MMP-2, -9 Chymase Tryptase Inhibitors TIMP-1
	Endothelial cells Proteases MMP-2, -3, -7, -14, -19 ADAM-15, -17 Inhibitors TIMP-1, -2		Fibroblast Proteases MMP-1, -2, -3, -9, -11, -13, -14, -19 ADAMTS-5 Inhibitors TIMP-1, -2, -3
	Dendritic cells Proteases MMP-1, -2, -3, -9, -19 Inhibitors TIMP-1, -2		Hematopoietic progenitor cells Proteases MMP-2, -9, -14 Inhibitors TIMP-1, -2

Imagen 13. Expresión de MMPS y TIMPS en el estroma.

Patrón de expresión de proteinasas y sus inhibidores fisiológicos en células del estroma no malignas. Las células que se encuentran comúnmente en el microambiente de muchos cánceres incluyen células inflamatorias (como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos y mastocitos), células endoteliales, fibroblastos y células progenitoras hematopoyéticas. Estas células expresan una gran cantidad de proteinasas que se liberan en el espacio extracelular e influyen en múltiples eventos de progresión tumoral. (Kessenbrock et al. 2010).

Matriz extracelular asociado a progresión tumoral

La matriz extracelular (MEC) es un componente estructural importante del microambiente tumoral y está formada por una red de componentes bioquímicamente distintos, que incluyen proteínas fibrosas, glicoproteínas, proteoglicanos y polisacáridos. El MEC es una estructura altamente dinámica, sometida constantemente a un proceso de remodelación donde los componentes del MEC se depositan, degradan o modifican. La creciente evidencia sugiere que la MEC sirve como un nicho para las células madre normales y cancerosas (CSC). Las CSC, también llamadas células iniciadoras de tumores, son una

pequeña población de células dentro de los tumores que tienen propiedades de autorenovación, iniciación tumoral y quimiorresistencia. Como uno de los nichos de CSC, el MEC proporciona soporte tanto estructural como bioquímico para regular la proliferación, autorenovación y diferenciación de CSC. (Nallanthighal et al. 2019).

El proceso de metástasis generalmente se representa como una serie de eventos interconectados y superpuestos, por lo que se deben cumplir ciertas condiciones antes de que las células tumorales pasen a la siguiente etapa. Estos eventos incluyen la invasión al tejido adyacente, la intravasación al torrente sanguíneo y linfático, la supervivencia de las células cancerosas durante el tránsito y la extravasación fuera de los vasos y, finalmente, la colonización de órganos secundarios. La MEC es un componente clave a lo largo de esta cascada de eventos, con su participación en la modulación del comportamiento de las células estromales tumorales y no malignas en todos los pasos a lo largo de la cascada metastásica. (Elgundi et al. 2019).

Muchos tumores sólidos expresan altos niveles de varias moléculas de MEC como colágenos fibrilares, fibronectina, elastina y lamininas. Además, algunos cánceres, como los adenocarcinomas ductales pancreáticos (PDAC), son particularmente ricos en hialuronano. En muchos tumores, la MEC compromete hasta el 60% de la masa tumoral. La fuente de estas moléculas de MEC son las propias células tumorales, pero en un grado aún mayor, los fibroblastos asociados al cáncer (CAF), los fibroblastos se consideran la principal fuente de MEC tanto en tejido normal como maligno. De hecho, la infiltración de fibroblastos / miofibroblastos y la posterior acumulación de cantidades significativas de MEC de colágeno se observa en muchos tumores sólidos. Este proceso, llamado desmoplasia, está fuertemente ligado a mal pronóstico y resistencia a la terapia sistémica. (Henke et al. 2020. & Feng & Xu, 2016).

Dos posibles candidatos en la inducción de la respuesta desmoplásica son el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), producido por las células neoplásicas y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un potente mitógeno y quimiotáctico para células mesenquimáticas. Además, en los fibroblastos desmoplásicos hay niveles alterados de expresión de la alfa actina de músculo liso (α SMA), que ha sido detectada en el estroma de adenocarcinomas colorectales, pancreáticos, hepáticos y de vías biliares, carcinomas ductales de mama y carcinomas invasores de cuello uterino, cavidad oral, laringe e hipofaringe. El fenómeno inverso sucede con la expresión del marcador CD34, cuya pérdida en el estroma está asociada a presencia de carcinomas invasores.

Con respecto a su composición, los tumores con presencia de estroma y los tumores libres de éste son claramente distintos. Estas diferencias son ampliamente independientes del sitio anatómico y el tipo histológico del carcinoma y consisten en la pérdida de fibrocitos CD34+ y un aumento subsecuente de miofibroblastos α SMA+, hecho que ha sido demostrado en múltiples tejidos, probablemente reflejando diferentes estadios funcionales. De hecho, se ha

sugerido que la distribución de las células intersticiales CD34+ y miofibroblastos en los márgenes tumorales podrían estar asociadas a regulación del crecimiento tumoral. Además muchas células neoplásicas, secretan enzimas proteolíticas, participando consecuentemente en el proceso de degradación de la MEC, que es una de las principales influencias que impulsan la invasión y metástasis por las células neoplásicas. (Segura & Moyano, 2011).

El colágeno es la principal proteína MEC estructural en el tejido tumoral. Se ha demostrado que las mujeres con senos densos tienen un riesgo cuatro a seis veces mayor de desarrollar cáncer de mama, y la mama densa se correlaciona con una mayor deposición y entrecruzamiento de colágeno. Además, el colágeno reticulado y orientado en el tejido canceroso es un marcador confiable asociado con una supervivencia deficiente, independientemente del grado y tamaño del tumor, el subtipo de tumor, el estado de receptores de estrógeno (ER +/-) o receptores de progesterona (PR +/-), y el estado de los ganglios. El depósito anormal de colágeno en el estroma tumoral promueve la progresión del cáncer. El aumento de la deposición de colágeno VI estimula la proliferación de células cancerosas. Col5A2 y Col11A1 se expresan en gran medida en el carcinoma ductal invasivo en comparación con el carcinoma ductal in situ. Ambos están involucrados en el desencadenamiento de la diseminación de las células cancerosas. (Feng & Xu, 2016).

Los estudios han informado que varios colágenos (por ejemplo, COL3A1, COL4A2, COL7A1, COL17A1) están sobreexpresados por las CSC. Se ha demostrado que múltiples subtipos de colágeno aumentan la transición epitelial-mesenquimal (EMT), el potencial de iniciación de tumores, la resistencia a los fármacos y la autorrenovación de las CSC. (Nallanthighal et al. 2019).

Los componentes celulares del estroma tumoral incluyen fibroblastos, células endoteliales, células grasas y células inmunes. Se ha demostrado que los fibroblastos asociados con el cáncer producen y regulan la remodelación de la ECM en el tejido canceroso, y los roles de las células cancerosas en la deposición de la MEC no se han apreciado hasta hace poco. (Feng & Xu, 2016).

El aumento de la deposición de proteínas de la matriz promueve la progresión tumoral al interferir con la adhesión célula-célula, la polaridad celular y, en última instancia, amplificando la señalización del factor de crecimiento. Sin embargo, el papel exacto de la deposición de colágeno en la progresión del tumor está matizado. Estudios recientes han demostrado que un mayor entrecruzamiento y depósito de colágeno conduce a la progresión del tumor a través del aumento de la señalización de la integrina. Sin embargo, el agotamiento de los colágenos fibrilares I y III también puede promover un comportamiento maligno, lo que indica que las fuerzas biomecánicas producidas por la deposición de colágeno pueden tener efectos tanto beneficiosos como perjudiciales sobre la progresión tumoral.

A medida que proliferan las células tumorales, la MEC circundante sufre cambios arquitectónicos significativos en una interacción dinámica entre el microambiente y

las células residentes, la reticulación del colágeno puede ocurrir tanto de forma mediada por enzimas como no mediada por enzimas. La reticulación regulada del colágeno está coordinada principalmente por LOX y la familia de enzimas de amina oxidasa LOX. La LOX, secretada por las células tumorales primarias, es responsable de catalizar la reticulación tanto del colágeno como de la elastina, lo que a su vez aumenta la rigidez de la matriz y el volumen total de MEC adyacente. El aumento de la rigidez de la MEC activa las integrinas y aumenta la tensión citoesquelética generada por Rho para promover la formación de adherencias focales y la motilidad celular. La actividad elevada de LOX se ha asociado clínicamente con un mayor entrecruzamiento del colágeno, fibrosis y un riesgo elevado de metástasis del cáncer. Además, se ha observado que la actividad LOX elevada que se encuentra en los bordes invasivos de los tumores impulsa la polimerización de la actina, la contractilidad celular y la migración, lo que proporciona una vía para que sigan las células tumorales sucesivas. (Walker et al. 2018).

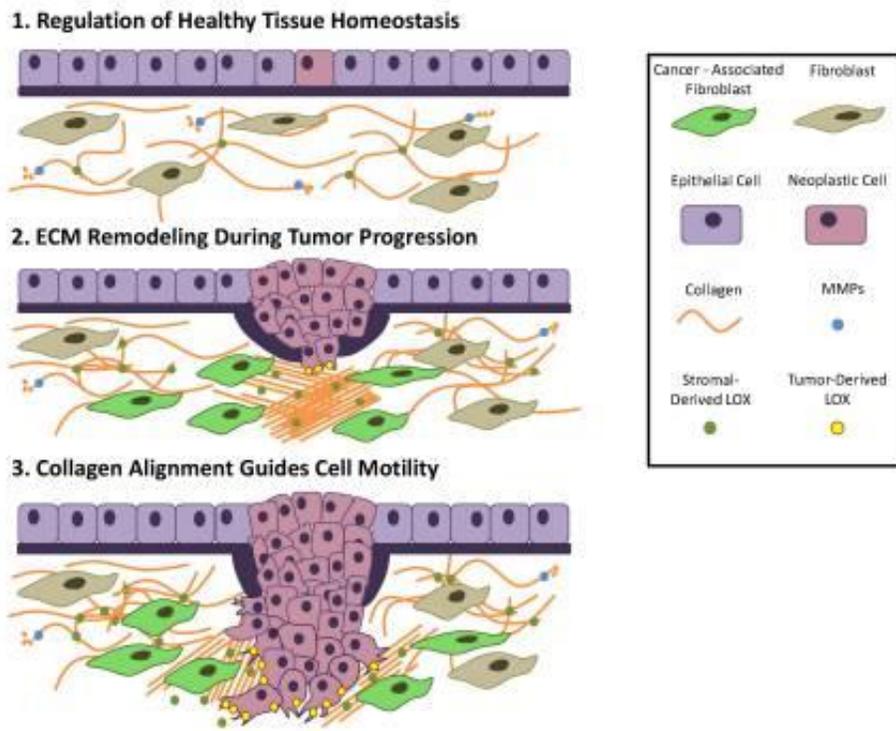


Imagen 14. Remodelación de MEC durante la progresión y el inicio del cáncer. (1) Las células neoplásicas epiteliales proliferan rápidamente, induciendo tensión en la membrana basal. (2) La membrana del sótano se abomba debido a la tensión mecánica. Los fibroblastos adyacentes asociados al cáncer aumentan la deposición de colágeno. La lisil oxidasa derivada del estroma (LOX) alinea el colágeno. (3) Las células neoplásicas rompen la membrana y migran a lo largo del colágeno alineado. (Walker et al. 2018).



La visualización del tejido epitelial circundante durante la metástasis tumoral ha revelado una organización y alineación de la matriz localizada a lo largo del borde de ataque de los tumores invasivos. De hecho, se ha observado que la invasión celular local de estos tumores está orientada a lo largo de las fibras de colágeno alineadas, lo que sugiere que la linealización de las fibras de colágeno facilita la invasión del tumor. Se cree que estas fibras de colágeno densamente alineadas actúan como pistas para que las células neoplásicas en proliferación migren fuera del tumor. (Walker et al. 2018).

El hialuronano depositado por las células cancerosas promueve la proliferación celular, la migración, la invasión, la metástasis, la resistencia a múltiples fármacos y la angiogénesis asociada a tumores. Además, las proteínas MEC derivadas de las células cancerosas (fibronectina, colágeno y laminina) protegen a las células cancerosas de la apoptosis inducida por quimioterapia mediante la activación de la vía PI3k / AKT, las células madre cancerosas producen altos niveles de hialuronano y se ha demostrado que la interacción HA-CD44 promueve la adquisición de características de CSC y la quimiorresistencia en CSC de mama, ovario y cabeza y cuello. (Nallanthighal et al. 2019 & Feng & Xu, 2016).

Se ha demostrado que la fibronectina, una glicoproteína de MEC adhesiva principal que une las células a una variedad de componentes de MEC, aumenta la transición epitelial a mesenquimatosa (EMT), la autorrenovación, la expresión de marcadores de CSC y la resistencia a fármacos de las CSC. Las lamininas, otra clase de glicoproteínas adhesivas que constituyen el andamiaje estructural de todas las membranas basales, apoyan la autorrenovación de las CSC a través de su interacción con las integrinas. Algunas glicoproteínas tienen un papel doble en la raíz del cáncer según el tipo de cáncer. Por ejemplo, la fibulina-3, una glicoproteína MEC asociada con las membranas basales, inhibe la autorrenovación en las CSC pulmonares y pancreáticas mientras estimula la autorrenovación de las CSC mamarias. (Nallanthighal et al. 2019).

Las interacciones de las células con la MEC son importantes para los cambios patológicos que ocurren durante la transformación celular y la carcinogénesis. Algunas proteínas de la matriz extracelular afectan el fenotipo del tumor a través de su efecto sobre la migración celular o la angiogénesis. Estos incluyen: fibronectina, trombospondina-1, laminina y osteopontina.

Las MMP se asociaron tradicionalmente con la facilitación de la metástasis por la ruptura de las barreras físicas de ECM. Sin embargo, ahora se confirma que tienen múltiples funciones biológicas en todas las etapas del cáncer, desde el inicio hasta el crecimiento de metástasis clínicamente relevantes. (Jabłońska et al. 2016).



Metaloproteasas asociadas a la progresión tumoral

Aunque las MMP están relacionadas con la supervivencia y expansión de las células cancerosas, las sintetizan las células cancerosas en una cantidad muy pequeña. Las células cancerosas de manera paracrina, al secretar interleucina, interferón, factores de crecimiento e inductor de MMP extracelular, estimulan a las células huésped circundante para producir las MMP necesarias. Las MMP secretadas por las células normales pueden unirse a la superficie de las células cancerosas y ser utilizadas por las células tumorales. Están involucrados en todos los pasos durante la carcinogénesis. (Jabłońska et al. 2016).

Proliferación

La proliferación no regulada es una característica común de las células cancerosas. Hay dos formas principales en las que el tumor logra esta condición: adquiriendo autosuficiencia en las señales que promueven el crecimiento o volviéndose insensible a las señales anti-crecimiento. Las MMP pueden estar involucradas de manera crítica en la alteración del equilibrio entre el crecimiento y las señales anti-crecimiento en el microambiente del tumor, ya que influyen de manera potente en la biodisponibilidad o funcionalidad de múltiples factores importantes que regulan el crecimiento. (Kessenbrock et al. 2010).

Una etapa de la progresión tumoral donde las metaloproteasas intervienen es en la proliferación de las células tumorales. Fenómeno inicial sospechado por la observación del efecto negativo de los inhibidores de las metaloproteasas sobre el crecimiento tumoral. Los mecanismos para este efecto son múltiples y complejos e involucra los factores de crecimiento, citocinas y sus receptores. Muchos factores de crecimiento en su forma inactiva están conectados con la superficie celular. Las MMP son responsables de su activación. Por ejemplo, la conexión de MMP-7 y CD44 provoca la activación proteolítica del factor de crecimiento epidérmico de heparina (HB-EGF) y su conversión a la forma activa EGF. Las MMP también liberan TNF- α , una de las citocinas proinflamatorias más importantes que se expresa como un precursor unido a la membrana (pro-TNF- α) en los macrófagos y la superficie de las células T. En muchos tipos de cáncer, las células producen un exceso de TNF- α que promueve la supervivencia de las células tumorales de una manera dependiente de NF- κ B. (Jabłońska et al. 2016 & Arvelo & Cotte 2006).

Los miembros de las familias MMP y ADAM pueden liberar los precursores de la membrana celular de varios factores de crecimiento, como los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y los ligandos del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que promueven la proliferación. Varias MMP (MMP-1, -2, -3, -7, -9, -11 y -19) y ADAM12 escinden las proteínas de unión a IGF que regulan la biodisponibilidad del factor de crecimiento. El EGFR, mediador de la proliferación celular, está implicado en la progresión del cáncer porque se sobreexpresa en más de un tercio de todos los tumores sólidos. Durante la progresión del cáncer, se observó un mayor desprendimiento de los ligandos de EGFR anclados a la membrana, incluido el EGF de unión a heparina (HB-EGF), el factor

de crecimiento transformante (TGF) α y la anfirregulina, con la acción de MMP-3, -7, ADAM17 o ADAM10. (Gialeli et al. 2010).

Una vía de señalización fundamental con funciones esenciales en la homeostasis tisular es la vía del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). El TGF- β normalmente ejerce efectos supresores de tumores al reforzar la citostasis y la diferenciación. Sin embargo, a medida que el tumor avanza en progresión maligna, el genoma a menudo acumula mutaciones en el sistema del receptor de TGF- β que hacen que las células cancerosas no respondan al TGF- β . Además, sus múltiples efectos sobre las células del estroma no malignas, como la evasión de la vigilancia inmunitaria, pueden ser explotados por el tumor y, por lo tanto, convertir al TGF- β en un factor promotor de tumores que conduce a una mayor invasión y metástasis. Uno de los principales factores relacionados con el crecimiento tumoral es el TGF- β . La degradación de la fibronectina por la MMP-9 unida a CD44 conduce a la liberación de la forma activa de TGF- β . Asimismo, la decorina considerada como reservorio de TGF- β , libera este factor luego de la degradación por MMP-1, -2, -3, -7 y -9. Se observó que el 85% de todos los cánceres humanos se vuelven resistentes al efecto inhibitor de TGF- β sobre la proliferación. A partir de ese momento TGF- β promueve el desarrollo de cáncer. Los datos de la literatura indican que después de volverse resistentes al TGF- β , las células tumorales aumentaron su producción, lo que afecta a la MEC y a las moléculas de adhesión celular, facilitando la metástasis (Jabłońska et al. 2016 & Kessenbrock et al. 2010).

Una de las observaciones clave que ha surgido de varios estudios es el papel fundamental de las interacciones entre los glicosaminoglicanos (GAG) -MMP-GF, que conducen a la activación de las proMMP y sus efectos proliferativos posteriores. En particular, las cadenas de GAG pueden reclutar MMP para liberar factores de crecimiento de la superficie celular y, como resultado, inducir la proliferación de células cancerosas. Por ejemplo, MMP-7 ejerce una alta afinidad por las cadenas de heparán sulfato. Sobre la base de esta noción, las cadenas de heparán sulfato en los receptores de la superficie celular, como algunas isoformas variantes de CD44, anclan la MMP-7 proteolíticamente activa, lo que resulta en la escisión de HB-EGF. (Gialeli et al. 2010).

Pérdida de adhesividad e invasión

La sobreexpresión de varias MMP (MMP-2, -3, -9, -13, -14) se ha asociado con la transición epitelial a mesenquimatosa (EMT), este es uno de los programas clave en el cáncer que se cree que facilita el cambio en el comportamiento de las células tumorales de un fenotipo epitelial estático a uno más migratorio, invasivo y mesenquimal. EMT y sus vías de señalización reguladoras están influenciadas por señales bioquímicas dentro del MEC. Por ejemplo, los entornos de MEC ricos en glicosaminoglicano (GAG) hialuronano (HA), transducen señales a través del receptor de membrana CD44, lo que desencadena la EMT. Durante la EMT, las células epiteliales regulan activamente a la baja los sistemas de adhesión célula-célula, pierden su polaridad y adquieren un fenotipo mesenquimatoso con

interacciones intercelulares reducidas y una mayor capacidad migratoria. (Elgundi et al. 2019 & Gialeli et al. 2010).

Por ejemplo, la sobreexpresión de MMP, como MMP-3, en el epitelio de mama normal ha dado como resultado la formación de tumores invasivos mediante la inducción de una transición epitelial a mesenquimatosas y un aumento de la inestabilidad genómica. MMP y ADAM-10 también alteran la adhesión célula-célula a través de la escisión de E-cadherina, lo que lleva a una mayor motilidad celular, otra característica de la transición epitelial a mesenquimal. MMP-1 y -7 también parecen contribuir a esta transición morfológica al escindir E-cadherina (Shuman et al. 2012 & Gialeli et al. 2010).

Las células del fenotipo mesenquimal producen más MMP y, por lo tanto, son menos dependientes de la producción de estas enzimas por parte de las células huésped, lo que aumenta su capacidad para hacer metástasis. La migración de células cancerosas conduce a una nueva localización para el crecimiento y desarrollo del tumor. Se describieron dos formas de migración de células cancerosas en la MEC: el movimiento de una sola célula o un grupo de células. Durante el movimiento del grupo celular, las conexiones celulares se conservan, sin embargo, cuando las células migran individualmente, se mueven de una manera que se llama "mesenquimal" o "ameboidal". El tipo de migración mesenquimal ocurre después de que el fenotipo cambia de forma epitelial a mesenquimal. La participación de MMP en este proceso se limita a la fase de conexión y desconexión en la migración de tipo mesenquimal. Durante la migración celular, las MMP se asocian con moléculas de adhesión en la superficie celular. Las MMP digieren los componentes de MEC (MMP-1, -2, -13 y -14) y, por lo tanto, facilitan el movimiento de las células. La actividad proteolítica de las MMP es necesaria para que una célula cancerosa degrade las barreras físicas durante la expansión local y la intravasación en los vasos sanguíneos cercanos, la extravasación y la invasión en un lugar distante. La degradación y reorganización de la MEC durante la invasión mesenquimal conduce a la formación de microespacios, que pueden ser utilizados y extendidos por otras células. Las células cancerosas pueden cambiar la forma de moverse dependiendo de las condiciones. (Jabłońska et al. 2016, Kessenbrock et al. 2010 & Gialeli et al. 2010).

Durante la invasión, la localización de MMP a estructuras especializadas de la superficie celular, llamadas invadopodia, es necesaria para su capacidad de promover la invasión. Estas estructuras especializadas constituidas por una red de microfilamentos representan el sitio donde tiene lugar la degradación activa de ECM. Invadopodia utiliza proteinasas relacionadas con invadopodia transmembrana. En particular, MMP-2 y MMP-9 presentan actividad proteolítica contra proteínas de la membrana basal tales como colágeno tipo IV y V, las MMP-1 y la MT1-MMP contra el colágeno intersticial tipo I, II o III presente en el tejido conjuntivo que rodea las células tumorales invasivas (Gialeli et al. 2010 & Arvelo & Cotte 2006).

Angiogénesis

La angiogénesis es un proceso por el cual nuevos vasos sanguíneos o capilares crecen a partir de la vasculatura preexistente, y es necesario para la difusión de nutrientes y el suministro de oxígeno para el metabolismo de los tejidos o las células involucradas en la cicatrización de heridas, células mieloides y estromales. Los nuevos vasos sanguíneos requieren el dismantelamiento de los vasos revestidos endoteliales a través de la "brotación" de las células endoteliales (CE), expandiendo el árbol vascular. Las colagenasas (MMP-1, -8 y -13) son proteínas asociadas con la angiogénesis, y su pérdida conduce a la ruptura irreversible de la matriz. El colágeno tipo IV participa en la migración endotelial celular en los espacios del estroma intersticial. Se sabe que los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4) las regulan, desempeñando un papel clave en la regulación de la angiogénesis al inhibir la neovascularización.

Es bien sabido que las MMP se han implicado en la regulación de la angiogénesis, así como en la relación anómala entre el cáncer y los procesos relacionados de angiogénesis, vasculogénesis y linfangiogénesis. Las MMP también tienen un papel en la acción del sistema inmune en el desarrollo y la progresión del cáncer. Los efectos pro y antiangiogénicos de las MMP participan en pasos cruciales como la capacidad de degradar la MEC o escindir varios sustratos. La rotura de la membrana basal permite la migración de las células endoteliales de los vasos existentes a los recién creados. En concreto, MMP-2 y MMP-9 dan lugar a la modulación de la remodelación dinámica de la MEC (colágenos, elastina, fibronectina, lamininas y glicosaminoglicanos, y proteínas de señalización latente), activando y desactivando mediante escisiones proteolíticas liberando actividades biológicas que inducen la regulación celular. (Quintero et al. 2019 & Jabłońska et al. 2016).

El proceso de angiogénesis tumoral comienza con el reclutamiento de vasos sanguíneos en respuesta a la liberación de factores de crecimiento angiogénicos y citocinas de las células tumorales y la liberación de proteasas, como MMP-9, en la matriz extracelular circundante. De hecho, sabemos que los vasos sanguíneos tumorales están formados por varios procesos, incluido el brote de células endoteliales de capilares locales y pequeños vasos sanguíneos en respuesta a factores de crecimiento angiogénicos (angiogénesis) y el reclutamiento de progenitores endoteliales de la médula ósea (vasculogénesis). Los tumores también pueden cooptar vasos sanguíneos existentes, ilustrado por la formación de crecimiento de células tumorales localizado alrededor de vasos sanguíneos de tejido preexistentes. (Shuman et al. 2012).

La mayoría de las MMP están implicadas en la angiogénesis tumoral, principalmente MMP-2, -9 y -14, y en menor medida MMP-1 y -7. La MMP-9 se encarga de regular la biodisponibilidad del factor de crecimiento transformante- β y α , el factor de crecimiento de fibroblastos-2 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) -A, siendo este un potente inductor de la angiogénesis tumoral, y

también está relacionada con la vasculogénesis. (Prado et al. 2016 & Shuman et al. 2012).

Específicamente, la actividad de MMP-1 promueve la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2) y la proliferación de células endoteliales, estimulando la serina / treonina-proteína quinasa MARK2 (PAR-1) y activando el factor de transcripción NF- κ B, sugiriendo la existencia de un mecanismo por el cual MMP-1 estimula la remodelación vascular y la angiogénesis. De manera similar, MMP-7 modula la vía del VEGF en las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC), degradando el VEGFR-1 soluble y, a su vez, promoviendo la angiogénesis. TNF- α , IL-8 y otros factores con una capacidad proangiogénica conocida, estimulan la producción de MMP-2, -8 y -9 en las CE y regulan el proceso de angiogénesis. La MMP-14 (MT1-MMP). Contribuye significativamente a la regulación de la angiogénesis al escindir las moléculas de MEC como una enzima que degrada la matriz. Esta MMP también actúa como un efector clave en la producción de factores proangiogénicos como el VEGF. Además, MT1-MMP interactúa con moléculas de la superficie celular, como CD44 y el receptor 1 de esfingosina 1-fosfato (S1P 1), para inducir la migración de células endoteliales y desempeña un papel fundamental en la degradación proteolítica de factores antiangiogénicos como la decorina.

Uno de los primeros informes indica que la IL-8, un factor angiogénico, induce la expresión y la actividad de MMP-2 en las células de melanoma, aumentando su invasión. Una expresión elevada de MMP-2 se correlacionó con la expresión de VEGF en el cáncer gástrico, lo que sugiere que esta MMP juega un papel crítico en la progresión del cáncer a través de la degradación de MEC, neovascularización tumoral y metástasis. Por otro lado, MMP-9 promueve la migración de células endoteliales y desencadena el cambio angiogénico al liberar VEGF durante la carcinogénesis. (Quintero et al. 2019).

Tabla 5. Papel de las MMP en las etapas de la progresión tumoral. (Gobin et al. 2019 & Gialeli et al. 2010).

Papel en el cáncer	MMP
Actividad proteolítica, degradación de las barreras físicas, invasión de las células cancerosas.	Varias MMPs pero principalmente MT1-MMP, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 Y MMP-10. Y varias de la familia ADAM.
Proliferación de células cancerosas.	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-19, ADAM-10, ADAM-17.
Angiogénesis.	MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-

	13.
Adhesión celular, migración y transición epitelial a mesenquimatosa.	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14 Y ADAM-10.

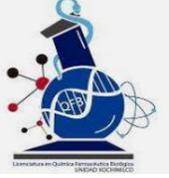
DISCUSION

El cáncer es una patología que ha seguido el proceso evolutivo de la humanidad, teniendo apariciones desde los inicios del hombre hasta la actualidad así como lo redactan los autores De la Garza y Juárez en su libro “El cáncer”, y es que en esta afección están involucradas las mismas células del hospedador, el cual tienen un crecimiento acelerado y sin control debido a una alteración en el material genético de la célula denominadas mutaciones. De tal modo que el proceso de cambio de una célula normal a una célula cancerosa es llamado carcinogénesis, así lo dice Sánchez en su artículo “Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer”

De acuerdo a los autores Alteri y Kalidas donde redactan en la Sociedad Americana Contra el Cáncer esto puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo teniendo inevitables problemas al plazo de vida de la persona, ya que estas células seguirán creciendo como una célula normal teniendo las mismas aportaciones nutricionales y de oxígeno que probé el cuerpo, sin ser detenidas por el sistema inmune.

De acuerdo a diversos autores presentados en este trabajo la Matriz Extracelular ha fungido como un nicho para la progresión tumoral, y es que al ser una red tridimensional de componentes bioquímicamente activos como proteínas fibrosas, glicoproteínas, proteoglicanos y polisacáridos, proporcionan un soporte estructural y bioquímico para las distintas etapas de las células cancerosas en la progresión tumoral. Como lo describen Henke et al. y Feng y Xu en sus respectivos artículos, relacionan el exceso de moléculas en la matriz extracelular con tumores sólidos, debido a que el 60% de la masa tumoral se debe a estos componentes de la matriz extracelular. El aumento de ellos interfiere en la adhesión célula-célula y promueve la amplificación de factores de crecimiento. Como lo indica Walker et al. La sobre producción de proteínas fibrosas provocaran una linealización en la membrana basal, provocando su ruptura y fungiendo estas proteínas como un camino para que la célula neoplastia migre fuera del tumor. Por otro un exceso de hialuronano activan las vías PI3k / AKT que están relacionadas con la proliferación celular, resistencia a apoptosis y angiogénesis así lo indica Nallanthighal y colaboradores.

Sin embargo la excesiva producción de estas moléculas por parte de los fibroblastos asociados al cáncer no es suficiente para promover una progresión tumoral, si no también se requiere de la ayuda de enzimas proteolíticas



encargadas de degradar con mayor facilidad componentes de las barreras físicas de la matriz extracelular para promover su migración, promover una proliferación de células cancerosas y la construcción de nuevos vasos sanguíneos para su crecimiento tumoral.

Durante la proliferación algunas metaloproteasas como la MMP-1,-2,-3,-7 y -9 juegan un rol importante en la liberación y biodisponibilidad de múltiples factores de crecimiento como por ejemplo el TGF- β activo, este es un derivado de una proforma inactiva por conversión proteolítica de estas enzimas, o al unirse a receptores CD44 y liberarse TGF- β , para efectos promotores de crecimiento de células cancerosas, como lo indica Kessenbrock, las células malignas han perdido la capacidad de diferenciarse por medio de este factor de crecimiento el cual previamente servía para reforzar la citostasis y por una serie de mutaciones en el receptor que une con TGF- β solo promueve la proliferación.

Así mismo las ADAMS como la ADAM-10 y -17 desencadena la liberación de EGF soluble o son convertidores de proformas de otros ligandos de EGF como TGF- α y epirregulina, lo que promueve la supervivencia de células tumorales de acuerdo a Jabłońska.

El cambio de fenotipo de una célula estática a una más migratoria e invasiva es asociado a una elevada expresión de MMPS (-2,-3,-9,-13 y -14) de acuerdo a Gialeli y colaboradores en el artículo "Funciones de las metaloproteinasas de la matriz en la progresión del cáncer y su focalización farmacológica". La activación proteolítica de TGF- β promueve el cambio de fenotipo. Estas células con fenotipo mesenquimatoso se van a encargar de producir una gran cantidad de MMPS, que al tener diferente tipo de sustrato cada una, se encargaran de degradar la matriz extracelular promoviendo la migración celular. Por otro lado estas mismas células mesenquimatosas ayudaran a la liberación de factores de crecimiento mencionados en este informe los cuales ayudaran a la proliferación celular. Las ADAMS igual pueden activar estas células por medio del desprendimiento de E-cadherina alterando la adhesión celular e induciendo el cambio de fenotipo celular.

Conforme a diversos autores el proceso de angiogénesis es crucial para la progresión tumoral, debido a que el cuerpo proveerá de nutrientes a las células cancerosas, MMPS como -2, -9 y -14 se encargaran de regular la biodisponibilidad de factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante- β y α , el factor de crecimiento de fibroblastos-2 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), siendo importantes en la formación de nuevos vasos sanguíneos y en la proliferación de células epiteliales. Por otro lado la rotura de la membrana basal por parte de las metaloproteasas permitirá una migración de células endoteliales al exterior, el cual ayudaran a la formación de vaso sanguíneo.



Conclusión

En este informe se hizo hincapié el papel que juegan las metaloproteasas con la progresión tumoral al igual que la matriz extracelular con esta patología, así mismo se hizo una revisión bibliográfica de la proteasa y sus diferentes tipos de inhibición que tienen. También se destaca su papel que juega en la matriz extracelular degradando y remodelando, es importante destacar que siempre debe de haber una homeostasis entre las metaloproteasas y sus diferentes tipos de inhibición, ya que puede desencadenar múltiples tipos de afecciones, debido a la variedad de sustratos que tienen las MMPS. Por último es importante mencionar la importancia de los inhibidores de las MMPS para el tratamiento de tumores, sobre todo para los TIMPS ya que son selectivos de estos, sin perjudicar a nadie más que a su antagonista.



Bibliografía

1. Belloch, C. (2012). Las Tecnologías de la Información y Comunicación en el aprendizaje. Recuperado el 18/11/2017
2. Coronato S., Laguens G & Di V. (2012). ROL DE LAS METALOPROTEINASAS Y SUS INHIBIDORES EN PATOLOGÍA TUMORAL. MEDICINA (Buenos Aires); 72: 495-502
3. Guerrero, M. (2014). Metodologías activas y aprendizaje por descubrimiento. Las TIC y la educación.
4. González G., González A., Delgado J. & Gutiérrez L. (2009). Participación de las metaloproteasas de matriz en la progresión del cáncer. REV INSTAL ENF RESP MEX VOLUMEN 22 - NÚMERO 4, PÁGINAS: 328-336
5. Hernández MJ, Pérez RG, Pérez RJ, Montaña RM, Ramos AC, Ramírez VA, Camarena A, Sansores R y Falfán VR. (2014). Participación de las metaloproteinasas de matriz extracelular en la EPOC. Neumol Cir Torax., 73 (2): 128-137
6. Prado V., Asquino N., Apellaniz D., Bueno R., Luis, Tapia G., & Bologna R. (2016). Metaloproteinasas de la matriz extracelular (mmps) en Odontología. Odontoestomatología, 18(28), 20-29. Recuperado en 27 de julio de 2020, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200004&lng=es&tlng=es.
7. Rodríguez J., Orbe J. & Paramo J. (2007), Metaloproteasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos, Revista Española de cardiología, [Vol. 60. Núm. 9](#). páginas 959-967. DOI: 10.1157/13109649
8. Valenzuela P, María Antonieta, Collados B, Lucía, Kettlun M, Ana María, González J, Fabián, & Cartier R, Luis. (2000). Incremento de la actividad metaloproteínásica y de sus inhibidores en el líquido cefalorraquídeo, en pacientes con paraparesia espástica tropical. Revista médica de Chile, 128(6), 585-592.
9. Organización Mundial de la Salud, (2021), cáncer, Recuperado en 20 de abril de 2021 <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
10. Soimout F. (2008), TEMA 14: Neoplasias. Dedefiniciones. Nomenclatura. Características. Recuperado en 20 de abril de 2021 http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_14.pdf



11. Barrios E. & Garau M. (2017), Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos, AnFaMed, 4(1):9-46.
12. De la Garza J. & Juárez P., (2014), El cáncer, Universidad Autónoma de Nuevo León, 1era. Ed, pag 18.
13. Alteri R. & kalidas M., (2020), ¿Qué es el cáncer?, Sitio web “Sociedad Americana Contra El Cáncer”, Recuperado en 03 de Mayo de 2021.
<https://www.cancer.org/cancer/acs-medical-content-and-news-staff.html>
14. Pfizer, (2006), Guía de estilo. Salud y medios de comunicación. El cáncer, pp: 19-21. Recuperado en 03 de Mayo de 2021.
https://www.pfizer.es/docs/pdf/sala_prensa/guia-estilo-medios-comunicacion-sobre-cancer.pdf
15. Sanchez C. (2013), Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer, Revista Medica Clinica Las Condes, Vol. 24, Num. 4, páginas 553-562
DOI: 10.1016/S0716-8640(13)70659-X
16. Martín M, & Domingo C., (2011). Carcinogénesis. Salud Pública de México, 53(5), 405-414. Recuperado en 13 de mayo de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000500008&lng=es&tlng=es.
17. Dominguez L. (2004), PRINCIPIOS GENERALES DE CARCINOGENESIS: CARCINOGENESIS QUÍMICA Y HORMONAL, Instituto Canario de Investigación del Cáncer. Recuperado en 13 de Mayo de 2021, de http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/educacion/01102014_CARCI NOGENESIS III.pdf
18. Barrios H. (2002), Carcinogenesis, NATURA MEDICATRIX 20(5):219-228.
19. Brandan N., Aguirre V., Torado S., Stoyanoff T., heitrich M. & Garcia D. (2014), GENETICA DEL CANCER PROTOONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES, Catedra de Bioquímica, Universidad Nacional del Noreste, pp 2-16. Recupero en 25 de julio del 2021. De: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/Oncogenes%20y%20Genes%20Supresores%20de%20Tumores%202014.pdf>
20. Maldonado L. Santos N. & Cura M. (2008), Neoplasias: Bases moleculares. Biología del crecimiento., pp 7-11. Recuperado en 14 de Agosto de 2021, de http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_16.pdf



21. Perez R., Cardenas E., Mondragon P. & Erazo A. (2017), Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología, Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 22:171-81.
22. Thieman W. & Palladino M., (2010), introducción a la Biotecnología, Centro de Tecnología Biomédica. Universidad Politécnica de Madrid, 2da. Edición, pág. 51.
23. Bell D. (2014), Carcinogeno, National Human Genome Research Institute. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Carcinogeno>
24. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (WHO). (2021). CANCER. RECUPERADO EL 21/08/2021 DE: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer>
25. Álvaro T., Noguera R. & Fariñas F. (2009), La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte 1), Revista Española de Patología Vol. 42, n° 4 .
26. Feng M. & Xu R. (2016), Función de la matriz extracelular derivada de células cancerosas en la progresión tumoral, Revista de tratamiento y metástasis del cáncer , 2: 357-364.
27. Lozzo R. & Gubbiotti M. (2018), Matriz extracelular: la fuerza impulsora de las enfermedades de los mamíferos. HHS Public Access, Author manuscript
28. Jabłońska A., Matejczyk M. & Rosochacki S. (2016) Matrix metaloproteinasas (MMP), las principales enzimas de la matriz extracelular (ECM) en la degradación del colágeno, como diana de medicamentos contra el cáncer, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 31: sup1, 177-183, DOI: [10.3109 / 14756366.2016.1161620](https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1161620)
29. Cascales M. & Alvarez J. (2010), Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer, An. R. Acad. Nac. Farm., 76 (1): 59-84.
30. Laronha H. & Caldeira J. (2020), Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases, Cells, 9, 1076; doi:10.3390/cells9051076
31. Löffek S., Schilling O. & Franzke CW, (2011), Papel biológico de las metaloproteinasas de matriz: un equilibrio crítico, Revista respiratoria europea, vol. 38 no. 1 191-208, DOI <https://doi.org/10.1183/09031936.00146510>.
32. Perez N., Ibanes C., Vargas G., Martinez N., Monroy I., Valenten B., Perez O., Barrera R. Juarez T. & Rodriguez J. (2013), Participación de las

- metaloproteinasas de matriz en el síndrome isquémico coronario agudo (SICA), *Gaceta Médica de México*;149:655-67.
33. Caggiano, Nicolás; Rolando, Jesica; Polli, Magali; Perrone, Gustavo; Marino, Mario; De Simone, Emilio; Chiappe Barbará, Angelina, (2013), Citoquinas, Metaloproteinasas y Bisfosfonatos: claves para el control de la enfermedad articular degenerativa en el equino. *Revista electrónica veterinaria*, Volumen 14 N° 7.
 34. Zarraonandia I. (2011), La expresión de las metaloproteinasas en carcinomas de cabeza y cuello. Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de Barcelona.
 35. Tocchi O. & William C. (2013), Interacciones funcionales entre metaloproteinasas de matriz y glicosaminoglicanos, [La revista FEBS, Volumen 280, Número 10](#) pag. 2332-2341, <https://doi.org/10.1111/febs.12198>
 36. Yamamoto K., Murphy & Troeberg L. (2015) Regulación extracelular de metaloproteinasas, *ELSEVIER*, Volumen 44-46, pags; 255-263. <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.02.007>
 37. Brew K. & Nagase H. (2010), Los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP): una familia antigua con diversidad estructural y funcional. [Biochim Biophys Acta](#). Manuscrito del autor; disponible en PMC 2011. doi: [10.1016/j.bbamcr.2010.01.003](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.01.003)
 38. Murphy G. (2011), Inhibidores tisulares de metaloproteinasas, *Biol del genoma*, Vol. 12 (11), PMC3334591. doi: [10.1186/gb-2011-12-11-233](https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-11-233).
 39. Ferranti A., Garza G., Batiz J., Martínez G., De la garza F., Martínez H. & Rivera G. (2017), Metaloproteinasas de la matriz extracelular y su participación en el proceso de cicatrización, *revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander*, DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v30n2-2017006>
 40. Devika J., Nidhi K. & Sean G. (2019), El papel de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas en la disfunción de la barrera de las células endoteliales microvasculares durante la sepsis, *Metaloproteinasas en medicina*. Vol. 6, Págs. 1-12 <https://doi.org/10.2147/MNM.S156245>.
 41. Knight B., Kozlowski N., Havelin J., King T., Crocker S., Young E. & Baumbauer K. (2019), TIMP-1 Attenuates the Development of Inflammatory Pain Through MMP-Dependent and Receptor-Mediated Cell Signaling



- Mechanisms, Front. Mol. Neurosci. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00220>
42. Chowghury A., Brinson R., Wei B. & Stetler W. (2017), Inhibidor tisular de metaloproteasa-2 (TIMP-2): desarrollo de bioprocesos, caracterización fisicoquímica, bioquímica y biológica de proteínas recombinantes altamente expresadas, *Biochemistry*, 56, 49, 6423–6433, <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00700>
43. Fan D. & kassiri Z. (2020), Biología del inhibidor tisular de metaloproteinasas 3 (TIMP3) y sus implicaciones terapéuticas en patología cardiovascular, *Frente Physiol*, Vol. 11: 661. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00661>.
44. Shen Y, Winkler IG, Barbier V, Sims NA, Hendy J, Lévesque JP (2010) El inhibidor tisular de metaloproteinasas-3 (TIMP-3) regula la hematopoyesis y la formación ósea in vivo. *PLoS ONE* 5 (9): e13086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013086>.
45. Meléndez J., Pozo, LD, Ceballos G. & Maldonado V (2008). Inhibidor tisular de metaloproteinasas-4. El camino menos transitado. *Mol Cancer* 7, 85. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-7-85>
46. Nallanthighal S., Patrick J. & Cheon D. (2019) . El papel de la matriz extracelular en el origen del cáncer, *Cell Dev. Biol.* <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00086>.
47. Henke E., Nandigama R. & Ergun S. (2020), Matriz extracelular en el microambiente tumoral y su impacto en la terapia del cáncer, Parte delantera. *Mol. Biosci.* <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00160>
48. Segura P. & Moyano L. (2011), Influencia de componentes de la matriz extracelular en la agresividad y potencial invasor del cáncer cervicouterino. ¿Qué hay de nuevo?, *REV CHIL OBSTET GINECOL*; 76(5): 359 – 364. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262011000500012>
49. Walker C., Mojares E. & Del rio hernandez A. (2018), Papel de la matriz extracelular en el desarrollo y la progresión del cáncer *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19 (10). Doi: [10.3390 / ijms19103028](https://doi.org/10.3390/ijms19103028)
50. Saavedra J, Zúñiga L, Vásquez J, Navia C, Mosquera L, Bernal S. (2015), La matriz extracelular; un ecosistema influyente en la forma y comportamiento de las células, *Morfología – Vol. 7 - No. 1* .
51. Arvelo F. & Cotte C. (2006). Metaloproteasas en la progresión tumoral: Revisión. *Investigación Clínica*, 47(2), 185-205. Recuperado en 20 de octubre de 2021, de

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332006000200009&lng=es&tlng=es.

52. Kessenbrock K., Plaks V. & Werb Z. (2010). Metaloproteinasas de matriz: reguladores del microambiente tumoral, *Celda*, Vol. 141(1):52-67. doi: [10.1016 / j.cell.2010.03.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.015)
53. Gialeli C., Theocharis A. & karamanos N. (2010). Funciones de las metaloproteinasas de la matriz en la progresión del cáncer y su focalización farmacológica, *La revista FEBS Volumen 278, Número 1* pag. 16-27. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x>
54. Elgundi Z. Papanicolaou M., Major G., Cox T. Melrose J., Whitelock J. & Farrugia B. (2019), Metástasis del cáncer: el papel de la matriz extracelular y el proteoglicano de sulfato de heprano perlecano, *Frente Oncol*, vol 9:1482. doi: [10.3389 / fonc.2019.01482](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01482)
55. Shuman L., Taubman S. & Stetler W. (2012). Metaloproteinasas de matriz : funciones cambiantes en la progresión tumoral y la metástasis, *La revista estadounidense de patología*, Vol. 181, Num. 6 pags. 1895-1899. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.08.044>
56. Quintero S., Arreola R., Becerril E., Torres J., Arana V., Lara J., Ramirez M. & Alvarez M. (2019), Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer, *Front. Oncol*, <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01370>.
57. Gobin, E., Bagwell, K., Wagner, J. y col. (2019) Una perspectiva pan-cáncer del perfil de expresión génica de las metaloproteasas de la matriz (MMP) y su potencial diagnóstico / pronóstico. *BMC Cancer* 19, 581 . <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5768-0>.

Materiales de apoyo

<https://youtu.be/xn6eu88LkJg>

<https://youtu.be/7XqhgBQDHWI>

<https://create.kahoot.it/details/d5cf8700-9ad6-46d8-ae72-aeac3a115894>

<https://create.kahoot.it/details/fddac6ef-2a7f-4fdd-801e-17b43c7e046a>



Alumno: Diego Martínez Juan
Matricula: 2162028080

Fecha de inicio: 23 abril 2021
Fecha de término: 23 octubre 2021

Vo.Bo. de asesora interna

Dra. Julia Pérez Ramos

Nombre y firma del asesor interno

Cargo. Profesor/ Investigador

No. Económico: 9814