

MATRIZ EXTRACELULAR: PAPEL COADJUVANTE NA PROGRESSÃO TUMORAL MAMÁRIA

Geilza Carla de Lima Silva¹; Renaly Ivyna de Araújo Rêgo²; Sabrina Barbosa da Silva³; Marcela Monteiro Pimentel⁴

¹*Bióloga, Mestre em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). E-mail: geilza_55@yahoo.com.br*

²*Farmacêutica, Mestranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: renaly.ivyna@hotmail.com*

³*Graduanda em Fisioterapia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM). E-mail: sabrinabar82@gmail.com*

⁴*Fisioterapeuta, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: pimentellmarcela@gmail.com*

Resumo: A matriz extracelular (MEC) é um componente essencial para o desenvolvimento da glândula mamária, sendo composta por uma mistura de componentes, dentre eles proteínas, proteoglicanos e polissacarídeos. Sendo assim, modificações nas propriedades bioquímicas e físicas na MEC estão relacionadas à progressão tumoral. Além disso, o remodelamento da matriz interfere nas células estromais que envolvem o tumor, agentes sinérgicos nesse processo. Nesse contexto, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura, através de um levantamento bibliográfico, sobre como os componentes das matriz extracelular podem influenciar na progressão do câncer de mama humana. A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e NCBI, durante o período de setembro a dezembro de 2017, através de uma combinação específica de palavras-chaves. Como critérios, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental e com ano de publicação entre 2011-2017. Os componentes estruturais da MEC – colágeno, fibronectina, proteoglicanos e glicosaminoglicanos – atuam facilitando a migração de células cancerígenas ou células estromais infiltrantes, reativando células cancerígenas em dormência, aumentando da expressão de algumas enzimas de remodelamento, além de modularem vias de sinalização responsáveis pela progressão tumoral. Por sua vez, os componentes enzimáticos da MEC – metaloproteínases, *urokinase plasminogen activator*, as catepsinas e as enzimas da família lisil oxidase - atuam por cooperação com a expressão de oncogenes, além de propiciarem o aumento da tensão da MEC e rigidez favorecendo a sinalização de integrinas, e a ruptura de junções aderentes favorecendo metástases.

Palavras-chave: Microambiente tumoral, Relações tumor-matriz, Câncer de mama, Estroma mamário, Mama humana.

1. Introdução

Um componente essencial para o desenvolvimento normal da glândula mamária é a sua matriz extracelular (MEC). Esta apresenta propriedades bioquímicas e biomecânicas que a torna uma estrutura versátil para modular vários comportamentos celulares, dentre eles a migração, sinalização e sensibilidade mecânica. Sendo assim, o remodelamento da MEC atua nos processos do desenvolvimento mamário, incluindo ramificação epitelial e diferenciação (HOWARD; LU, 2014).

A MEC é composta por uma mistura de componentes, dentre eles proteínas, proteoglicanos e polissacarídeos. Alterações nas propriedades bioquímicas e físicas na MEC estão associados à progressão tumoral e resistência à terapias. Além disso, o remodelamento

na arquitetura da matriz através dos componentes supracitados, interfere nas células estromais que envolvem o tumor, vindo a favorecer o desenvolvimento do mesmo (GIUSSANI et al., 2015). Nesse contexto, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão de literatura, através de um levantamento bibliográfico, sobre como os componentes das matriz extracelular podem influenciar na progressão do câncer de mama humano.

2. Metodologia

As revisões sistemáticas são consideradas estudos secundários, que tem nos estudos primários sua fonte de dados (GOMES; CAMINHA, 2014). A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e NCBI, sendo esta escolha justificada pelo fato de que nessas bases encontram-se um grande numero de revistas indexadas da área de biologia celular e molecular, bioquímica, biofísica e afins. A busca bibliográfica foi realizada no período setembro a dezembro de 2017.

A combinação de palavras-chaves utilizadas no levantamento bibliográfico foram “*Extracellular matrix structure*”, “*Extracellular matrix cancer*”, “*Extracellular matrix cancer progression*”, “*Extracellular matrix microenvironment*”, “*Cancer microenvironment*”, “*Collagen alterations in cancer*” e “*Extracellular matrix enzymatic activity*”. Além disso, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental, com ano de publicação entre o período de 2011-2017.

3. Resultados e discussão

3.1. Componentes estruturais

3.1.1. Colágeno

Dentre os componentes encontrados na MEC, encontra-se o colágeno, uma família proteica composta por aproximadamente 28 espécies geneticamente distintas. É constituído por meio do enrolamento de três polipeptídeos de cerca de 1000 aminoácidos, chamado de cadeias α . Cada uma delas caracterizada por uma unidade repetitiva $(\text{Gli-X-Y})_n$, com prolina e 4-hidroxiprolina representando uma grande fração de X e Y, embora possuindo um certo grau de heterogeneidade bioquímico e funcional, bem como a especificidade tecidual. Desse modo, os colágenos acumulam-se no MEC e interagem entre si e com outros componentes microambientais, como receptores de células (LUPARELLO, 2013).

O colágeno pode atuar na progressão tumoral do câncer de mama de vários modos. Dentre eles, destacam-se (1) a atuação como suporte para facilitar a migração de células cancerígenas ou células estromais infiltrantes, onde a disposição das fibras colágenas criam caminhos para a disseminação celular, (2) influência na diferenciação e proliferação de células epiteliais mamárias, através do mecanismo dependente de proteína cinase associada à Rho (ROCK) e da ativação da via de sinalização da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), respectivamente. Além destes, o colágeno pode ainda favorecer à progressão tumoral reativando células cancerígenas em dormência, por meio da PI3K, conferindo às mesmas um fenótipo invasivo (INSUA-RODRÍGUEZ; OSKARSSON, 2015).

3.1.2. Fibronectina

A fibronectina é uma glicoproteína componente da MEC, que influencia positivamente em alguns processos celulares como crescimento, adesão, migração e transformação oncogênica. O motivo proteico RDG (arginina-glicina-aspartato) liga a fibronectina às integrinas, uma família proteica de superfície celular. Essa ligação propicia o aumento da expressão de algumas enzimas de remodelamento como a MMP-9 via cinase de adesão focal (FAK), resultando na sobrevivência celular e angiogênese (JEON et al., 2015). No contexto tumoral, a fibronectina pode ser sintetizada tanto por células cancerígenas, quanto por CAFs, onde o aumento dessa glicoproteína, aumenta também a compressão e, por sua vez, estimula o comportamento migratório de células tumorais.

Quando encontrada em órgãos secundários, por estímulo de citocinas, a fibronectina pode auxiliar na formação de novos nichos metastáticos. Além disso, pode modular vias de sinalização responsáveis pela progressão tumoral como MAPK, STAT3 e IGFBP-3 (INSUA-RODRÍGUEZ; OSKARSSON, 2015).

3.1.3. Lamininas

Por sua vez, as lamininas (LMs) são proteínas glicosiladas das membranas basais, que auxiliam na polaridade celular e enviam sinais que comandam os processos de migração, diferenciação e expressão de alguns genes importantes. Estruturalmente, são heterotrímeros compostos por três subunidades α , β e γ variantes, de modo a formar 15 isoformas distintas (ZHANG et al., 2011). Funcionalmente, LMs podem ativar múltiplas vias de transdução de sinal, incluindo componentes como GPCR, MAPK, fosfatases, pequenas GTPases da família Rho e componentes do citoesqueleto (KIKKAWA et al., 2016). No câncer de mama, algumas

LMs são chaves para a progressão tumoral. Dentre elas, destacam-se a LM-111 componente da membrana basal e quebrada ao longo da progressão do câncer e a LM-332 produzidas por miofibroblastos e auxiliadoras na sobrevivência celular via PI3K-AKT, bem como indutoras de invasão e migração via integrina $\alpha 3$. Além destas, em menor proporção, a LM-511 atua na migração, invasão tumoral e metástase (OSKARSSON, 2013).

3.1.4. Proteoglicanos

Os proteoglicanos (PGs) estão entre as biomoléculas mais importantes nos aspectos estrutural e funcional dos tecidos. Morfologicamente, elas consistem em um eixo proteico, onde uma ou mais cadeias de glicosaminoglicanos (GAGs) estão ligadas covalentemente. Podem ser localizados intra ou extracelularmente, onde interagem com inúmeros fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, receptores de superfície celular e moléculas da MEC, influenciando em processos celulares como proliferação, migração, diferenciação, apoptose e adesão (SCHAEFER, 2014; THEOCHARIS et al., 2016).

Os GAGs são longos heteropolissacarídeos altamente negativos que apresentam repetições de dissacarídeos compostos principalmente por N-acetil hexosaminas e ácidos D/L-hexurônicos, biossintetizadas na membrana celular e não no aparelho de Golgi (THEOCHARIS et al., 2016). Assim, bastante presentes na MEC, possuem grande diversidade funcional, influenciando na estruturação e organização tecidual, coagulação sanguínea, morfogênese, imunologia e processos patológicos. A maioria dos GAGs apresentam sítios de ligação para proteínas, como FGFs e VEGF, além de citocinas e quimiocinas importantes na migração celular, resposta imune e rolamento de leucócitos pelas células endoteliais (ROBINSON et al., 2012).

Ao longo da transformação maligna, os GAGs são altamente modificados pelo microambiente tumoral, no qual as células estromais alteram a expressão de enzimas envolvidas na produção dessas moléculas, como epimerases e sulfotransferases, afetando a sinalização das células cancerígenas, crescimento, adesão celular, migração e angiogênese (SKANDALIS et al. 2014). Em tumores malignos, incluindo o câncer de mama, observou-se um aumento na expressão de GAGs, associado à um pobre prognóstico. Essas observações são corroboradas por estudos *in vivo* em linhagens celulares de câncer de mama de ratos, onde os GAGs aumentaram a motilidade celular e invasão (DU et al., 2012).

Além disso, outros estudos demonstraram interações entre GAGs e fatores de crescimento de MMPs, resultando na ativação de pró-MMPs e sua consequente ação no

remodelamento na MEC, sugerindo um mecanismo de ação para a atuação dos GAGs na invasão e metástase (BOURIS et al., 2015). Em contrapartida, alguns GAGs atuam suprimindo a proliferação celular, como é o caso da decorina, que pode regular negativamente a produção de fatores pró-angiogênicos e interagir com o EGFR e IGFR para evitar ativação de vias de sinalização para proliferação celular (FEUGAING et al., 2013).

3.2. Componentes enzimáticos

Além dos componentes estruturais, a MEC apresenta proteínas com ação enzimática que atuam no seu remodelamento. Na mama, essas enzimas são por vezes ativas para auxiliar na involução da glândula após o período de lactação. Contudo, a ativação das mesmas pode ocorrer em função de alguma condição patológica, como por exemplo em neoplasias mamárias. Dentre as principais enzimas remodeladoras da MEC, destacam-se as MMPs, o *urokinase plasminogen activator* (uPA), as catepsinas e as enzimas da família lisil oxidase (LOX) (OSKARSSON, 2013).

3.2.1. Metaloproteinases

As MMPs são endopeptidases dependentes de cálcio que necessitam do íon zinco como cofator para exercer sua função catalítica. Essas enzimas são importantes para a degradação estromal, e conseqüentemente, relevantes na invasão tumoral e metástase. Além disso, as MMPs atuam clivando fatores de crescimento, fatores pró-apoptóticos, receptores de superfície celular, moléculas de adesão, citocinas e quimiocinas, ativando-os e propiciando às células tumorais um fenótipo agressivo (CID et al., 2016).

No câncer, as MMPs são bastante expressas nos CAFs, resultando em uma grande influência no remodelamento da MEC e, dessa forma, acelerando a aquisição de propriedades importantes para a progressão tumoral como angiogênese, crescimento e metástase. A regulação da expressão dessas enzimas se dá por meio de modificações pós-transcricionais, dependência de zinco para ativação e presença de inibidores teciduais de MMPs. Desse modo, as condições microambientais geradas pelo tumor desregulam um ou mais mecanismos regulatórios supracitados e favorece uma superexpressão desses remodeladores de MEC (CATHCART et al., 2015).

Ao longo do desenvolvimento mamário, os processos de morfogênese são regulados por MMPs, tais como a -2 e a -3, que remodelam a MEC para a ramificação dos ductos. Durante o processo de involução ou câncer, algumas MMPs são superexpressas como a

MMP-2, -3, -9, -14. Para MMP-2 e -9, um estudo foi realizado com 90 pacientes portadoras de câncer de mama, onde foram analisadas amostras teciduais e soro, refletindo em uma associação entre a concentração dessas enzimas e o tamanho tumoral (OSKARSSON, 2013).

Em linhagens de células epiteliais mamárias, observou-se que a superexpressão de MMP-3 é suficiente para indução espontânea da progressão da doença. Shay et al. (2015) ressalta que a MMP-9 não apenas promove a invasão tumoral, mas também é responsável pelo recrutamento de MDSC ao nicho metastático. Por sua vez, a MMP-14 atua estimulando os CAFs na liberação de sindecan-1 (SDC-1), um GAG importante na promoção de fenótipos agressivos em células tumorais via FGF-2 (INSUA-RODRÍGUEZ; OSKARSSON, 2015).

3.2.2. Urokinase-type plasminogen activator

O uPA, uma serinoprotease que atua clivando o plasminogênio inativo em plasmina ativa, e seu receptor *urokinase plasminogen activator receptor* (uPAR) compõem um sistema importante no remodelamento da MEC, onde as interações entre estes exercem papéis críticos no processo de invasão e metástase. O sistema uPAR-uPA está envolvido com a ativação de vias de sinalização como MAPK, Src, Fak, PI3K-Akt que tem uma grande atuação na migração celular (PAVÓN et al., 2016).

A regulação da expressão desses genes (uPA e uPAR) é importante para compreender as condições nas quais os mesmos são necessários ao desenvolvimento tumoral. Nesse contexto, o promotor do gene uPAR contém alguns sítios de ligações a algumas moléculas, dentre elas o HIF1 α , demonstrando que condições de hipóxia são estimulantes para a ativação desse sistema remodelador da MEC (NOH et al., 2013).

No câncer de mama, há uma relevante associação entre a atividade do sistema uPA-uPAR e a progressão, metástase e pobre prognóstico clínico da doença. Além disso, a alta expressão de uPAR é usada como um marcador de curta sobrevivência livre da doença (TANG; HAN, 2013). Em alguns subtipos de câncer de mama, como o HER-2 por exemplo, há uma cooperação entre esse oncogene e o sistema uPA-uPAR, potencializando as propriedades invasivas do tumor (CHANDRAN et al., 2015).

3.2.3. Lipoxigenases

Uma outra classe de enzimas importantes para a remodelação da MEC são as que pertencem a família lisil oxidase (LOX), amino oxidases dependentes de cobre que catalizam a reticulação de colágenos e elastina na MEC, auxiliando na

homeostase celular. Contudo, em alguns cânceres incluindo o de mama, enzimas da família LOX estão em elevada atividade, o que resulta no aumento da tensão da MEC e rigidez, fatores relevantes para a progressão de tumores mamários, por meio da sinalização de integrinas. Assim, há uma correlação entre a expressão de LOX e o aumento da malignidade e invasividade (MOHAMMED et al., 2015; HAN et al., 2016). Além do mecanismo de remodelamento da MEC, as LOXs podem contribuir para o aumento de um perfil invasivo no câncer de mama via segundos mensageiros gerados pela reticulação dos colágenos e elastina, como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (TAYLOR et al., 2011).

No câncer de mama, evidencia-se que a LOX-12 é superexpressa e tem influência direta na tumorigênese através da proliferação celular, inibição da apoptose e aumento da taxa de mutações. Tumores de mama HER2+ possuem uma maior expressão de LOX-12, se comparados com tumores HER2-. Além disso, há uma associação entre a superexpressão de LOX-12 e o comprometimento linfonodal (SCHNEIDER; POZZI, 2011).

No que diz respeito à influência do microambiente, observa-se que, sob condições de hipóxia, células tumorais mamárias secretam concentrações altas de LOXs induzindo lesões ósseas, principalmente em pacientes RE (-), bem como disrupção de junções aderentes derivadas de E-caderina e N-caderina osteogênica, favorecendo metástases ósseas (KIMBUNG et al., 2015).

3.2.4. Catepsinas

As catepsinas também são enzimas relevantes para as alterações na morfologia da MEC. São proteínas localizadas no interior dos lisossomos, e possuem uma cisteína conjugada à uma histidina em seu sítio ativo. Há onze catepsinas conhecidas na espécie humana, sendo diferenciadas por letras maiúsculas - B, C, F, H, K, L, O, S, V, W e X. A expressão dessas proteínas varia em diferentes tecidos e em diferentes estágios de desenvolvimento, onde sua regulação é feita por modificações pós-transcricionais e inibidores endógenos (NANUT et al., 2014; VERBOVSEK et al., 2015).

Embora as catepsinas sejam importantes para a homeostase celular, em condições patológicas, elas podem estar superexpressas e, desse modo, contribuir com a progressão da doença. No câncer, essas enzimas geralmente apresentam localização celular alterada, além de atuação em processos distintos como angiogênese, invasão através da MEC e metástase (WITHANA et al., 2012).

No câncer de mama, a catepsina B está envolvida na degradação do colágeno tipo IV e

invasão tumoral (IBRAHIM et al., 2016). Por sua vez, a catepsina K têm sido observada em CAFs e TAMs de carcinoma mamário, exercendo funções de degradação da MEC, angiogênese e invasividade via interações parácrinas, bem como osteólise e metástases ósseas (VERBOVSEK et al., 2015). Em subtipos específicos, observa-se que em tumores HER2+ há uma maior atividade da catepsina B e L propiciando uma maior invasão celular (RAFN et al., 2012), assim como em cânceres de mama inflamatórios, a catepsina B é correlacionada com o aumento do número de linfonodos comprometidos e uma maior invasividade, tendo em vista que essa enzima redistribui-se dentro de vesículas endocíticas da periferia celular, ocasionando sua secreção e associação à superfície celular para degradar os componentes da MEC, principalmente o colágeno tipo IV, como já mencionado (VICTOR et al., 2011).

4. Conclusão

A progressão dos tumores mamários não depende apenas de marcas intrínsecas de malignidade. A influência do estroma circundante é crucial para a aquisição de características vantajosas à proliferação e adaptação das células tumorais. Nesse contexto, destaca-se a ação da matriz extracelular como agente modificador da estrutura e da fisiologia das mesmas, tanto por meio de modificações estruturais no estroma, como por alterações dos processos bioquímicos das áreas adjacentes ao tumor. Com isso, é importante ressaltar que a descoberta de biomarcadores da matriz extracelular tumoral pode ampliar os conhecimentos sobre a biologia do câncer, bem como ser alvo terapêutico, visto que os fármacos anticâncer em sua ação interagem com o estroma mamário.

5. Referências

BOURIS, P.; SKANDALIS, S. S.; PIPERIGKOU, Z.; AFRATIS, N. A.; KARAMANOVA, K.; ALETRAS, A. J.; MOUSTAKASC, A.; THEOCHARISA, A. D.; KARAMANOSA, N. K. Estrogen receptor alpha mediates epithelial to mesenchymal transition, expression of specific matrix effectors and functional properties of breast cancer cells. **Matrix Biology**, v. 43, p. 42–60, 2015.

CATHCART, J.; PULKOSKI-GROSS, A.; CAO, J. Targeting matrix metalloproteinases in cancer: Bringing new life to old ideas. **Genes & Diseases**, v. 2, n. 1, p. 26-34, 2015.

CHANDRAN, V. I.; EPPENBERGER-CASTORI, S.; VENKATESH, T.; VINE, K. L.; RANSON, M. HER2 and uPAR cooperativity contribute to metastatic phenotype of HER2-positive breast cancer. **Oncoscience**, v. 2, n. 3, p. 207–224, 2015.

CID, S.; EIRO, N.; GONZÁLEZ, L. O.; BERIDZE, N.; VAZQUEZ, J.; VIZOSO, F. J. Expression and Clinical Significance of Metalloproteases

and Their Inhibitors by Endothelial Cells From Invasive Breast Carcinomas. **Clinical Breast Cancer**, v. 16, n. 4, p. 83-91, 2016.

DU, W. W.; FANG, L.; YANG, W.; SHENG, W.; ZHANG, Y.; SETH, A.; YANG, B. B.; YEE, A. J. The role of versican G3 domain in regulating breast cancer cell motility including effects on osteoblast cell growth and differentiation in vitro — evaluation towards understanding breast cancer cell bone metastasis. **BMC Cancer**, v. 12, n. 341, p. 1-16, 2012.

FEUGAING, D. D. S.; GOTTE, M.; VIOLA, M. More than matrix: The multifaceted role of decorin in cancer. **European Journal of Cell Biology**, v. 92, n. 1, p. 1-11, 2013.

GIUSSANI et al. Tumor-extracellular matrix interactions: Identification of tools associated with breast cancer progression. **Seminars in Cancer Biology**, Italy, v. 35, p. 3-10, 2015.

GOMES, I. S.; CAMINHA, I. O. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 395-411, 2014.

HAN, Y.; LIAN, S.; CUI, X.; MENG, K.; GYÖRFFY, B.; JIN, T.; HUANG, D. Potential options for managing LOX⁺ ER⁻ breast cancer patients. **Oncotarget**, v. 7, n. 22, p. 32893-32901, 2016.

HOWARD, B. A.; LU, P. Stromal regulation of embryonic and postnatal mammary epithelial development and differentiation. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 25–26, p. 43–51, 2014.

IBRAHIM, S. A.; EL-GHONAIMY, E. A.; HASSAN, H.; MAHANA, N.; MAHMOUD, M. A.; EL-MAMLOUK, T.; EL-SHINAWI, M.; MOHAMED, M. M. Hormonal-receptor positive breast cancer: IL-6 augments invasion and lymph node metastasis via stimulating cathepsin B expression. **Journal of Advanced Research**, v. 7, n. 5, p. 661–670, 2016.

INSUA-RODRÍGUEZ, J.; OSKARSSON, T. The extracellular matrix in breast cancer. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 97, p. 41-55, 2015.

JEON, M.; LEE, J.; NAM, S. J.; SHIN, I.; LEE, J. E.; KIM, S. Induction of fibronectin by HER2 overexpression triggers adhesion and invasion of breast cancer cells. **Experimental Cell Research**, v. 333, n. 1, p. 116–126, 2015.

KIKKAWA, Y.; HARASHIMA, N.; IKARI, K.; FUJII, S.; KATAGIRI, K.; HOZUMI, K.; NOMIZU, M. Down-regulation of cell adhesion via rho-associated protein kinase (ROCK) pathway promotes tumor cell migration on laminin-511. **Experimental Cell Research**, v. 344, n. 1, p. 76–85, 2016.

KIMBUNG, S.; LOMAN, N.; HEDENFALK, I. Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases. **Seminars in Cancer Biology**, v. 35, n. , p. 85–95, 2015.

LUPARELLO, C. Aspects of Collagen Changes in Breast Cancer. **Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis**, v. 813, p. 1-6, 2013.

MOHAMMED, M. K.; SHAO, C.; LUU, H. H.; HAYDON, R. C. Opening the LOX to bone metastasis: The role of secreted lysyl oxidase in skeletal

recurrence of breast cancers. **Genes & Diseases**, v. 2, p. 288-290, 2015.

NANUT, M. P.; SABOTIC, J.; JEWETT, A.; KOS, J. Cysteine cathepsins as regulators of the cytotoxicity of NK and T cells. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. 616, p. 1-10, 2014.

NOH, H.; HONG, S.; HUANG, S. Role of Urokinase Receptor in Tumor Progression and Development. **Theranostics**, v. 3, n. 7, p. 487-495, 2013.

OSKARSSON, T. Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis. **The Breast**, v. 22, p. S66-S72, 2013.

PAVÓN, M. A.; ARROYO-SOLERA, I.; CÉSPEDES, M. V.; CASANOVA, I.; LEÓN, X.; MANGUES, M. uPA/uPAR and SERPINE1 in head and neck cancer: role in tumor resistance, metastasis, prognosis and therapy. **Oncotarget**, v. 7, n. 35, p. 57351–57366, 2016.

RAFN, B.; NIELSEN, C. F.; ANDERSEN, S. H.; SZYNIAROWSKI, P.; CORCELLE-TERMEAU, E.; VALO, E.; FEHRENBACHER, N.; OLSEN, C. J.; DAUGAARD, M. EGBJERG, C.; BOTTZAUW, T.; KOHONEN, P.; NYLANDSTED, J.; HAUTANIEMI, S.; MOREIRA, J.; JAATTELA, M.; KALLUNKI, T. ErbB2-Driven Breast Cancer Cell Invasion Depends on a Complex Signaling Network Activating Myeloid Zinc Finger-1-Dependent Cathepsin B Expression. **Molecular Cell**, v. 45, n. 6, p. 764–776, 2012.

ROBINSON, D. E.; BUTTLE, D. J.; SHORT, R. D.; MCARTHUR, S. L.; STEELE, D. A.; WHITTLE, J. D. Glycosaminoglycan (GAG) binding surfaces for characterizing GAG-protein interactions. **Biomaterials**, v. 33, n. 4, p. 1007-1016, 2012.

SCHAEFER, L. Proteoglycans, key regulators of cell–matrix dynamics. **Matrix Biology**, v. 35, p. 1–2, 2014.

SCHNEIDER, C.; POZZI, A. Cyclooxygenases and lipoxygenases in cancer. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 30, p. 277–294, 2011.

SHAY, G.; LYNCH, C. C.; FINGLETON, B. Moving targets: Emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis. **Matrix Biology**, v. 44–46, p. 200–206, 2015.

SKANDALIS, S. S.; AFRATIS, N.; SMIRLAKI, G.; NIKITOVIC, D.; THEOCHARIS, A. D.; TZANAKAKIS, G. N.; KARAMANOS, N. K. Cross-talk between estradiol receptor and EGFR/IGF-IR signaling pathways in estrogen-responsive breast cancers: Focus on the role and impact of proteoglycans. **Matrix Biology**, v. 35, p. 182–193, 2014.

TANG, L.; HAN, X. The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis, **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 67, n. 2, p. 179–182, 2013.

TAYLOR, M. A.; AMIN, J. D.; KIRSCHMANN, D. A.; SCHIEMANN, W. P. Lysyl oxidase contributes to mechanotransduction-mediated regulation of transforming growth factor- β signaling in breast cancer cells. **Neoplasia**, v. 13, n. 5, p. 406-18, 2011.

THEOCHARIS, A. D.; SKANDALIS, S. S.; GIALELI, C.; KARAMANOS, N. K. Extracellular matrix structure. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 97, p. 4–27, 2016.

VERBOVSEK, U.; VAN NOORDEN, C. J. F.; LAH, T. T. Complexity of cancer protease biology: Cathepsin K expression and function in cancer progression. **Seminars in Cancer Biology**, v. 35, p. 71–84, 2015.

VICTOR, B. C.; ANBALAGAN, A.; MOHAMED, M. M.; SLOANE, B. F.; CAVALLO-MEDVED, D. Inhibition of cathepsin B activity attenuates extracellular matrix degradation and inflammatory breast cancer invasion. **Breast Cancer Research**, v. 13, n. 6, p. 1-14 , 2011.

WITHANA, N. P.; BLUM, G.; SAMENI, M.; SLANEY, C.; ANBALAGAN, A.; OLIVE, M. B.; BIDWELL, B. N.; EDGINGTON, L.; WANG, L.; MOIN, K.; SLOANE, B. F.; ANDERSON, B. L.; BOGYO, M. S.; PARKER, B. S. Cathepsin B Inhibition Limits Bone Metastasis in Breast Cancer. **Cancer Research**, v. 72, n. 5, p. 1199-1209, 2012.

ZHANG, Z.; CHOMETON, G.; WEN, T.; QU, H.; MAUCH, C.; KRIEG, T.; AUMAILLEY, M. Migration of epithelial cells on laminins: RhoA antagonizes directionally persistent migration. **European Journal of Cell Biology**, v. 90, n. 1, p. 1–12, 2011.