SUÉLY VIEIRA DA SILVA

PAPEL DE ADAMTS-1 NUCLEAR EM CÉLULAS NORMAIS E TUMORAIS

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Biologia de Sistemas, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

São Paulo

2019

SUÉLY VIEIRA SILVA

PAPEL DE ADAMTS-1 NUCLEAR EM CÉLULAS NORMAIS E TUMORAIS

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Biologia de Sistemas, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Biologia Celular e Tecidual

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Morais Freitas

Versão original

São Paulo
2019

RESUMO

SILVA, S.V. PAPEL DE ADAMTS-1 NUCLEAR EM CÉLULAS NORMAIS E TUMORAIS. 2019. 128 páginas. Tese de Doutorado em Biologia De Sistemas— Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

A tumorigênese é um processo complexo e dinâmico, que conta com a participação de moléculas presentes na matriz extracelular para progressão. Assim, metaloproteases presentes no estroma tumoral contribuem para a invasão tumoral, pois atuam degradando a matriz extracelular e aumentando o potencial maligno das células. As ADAMTSs (uma desintegrina e metaloprotease com domínios trombospondina) são proteases secretadas pelas células na matriz extracelular, que possuem atividade proteolítica sobre os componentes que fazem parte da matriz extracelular, remodelando-a. São proteases conhecidamente extracelulares presentes na matriz, porém nós identificamos um dos membros dessa família de ADAMTSs, a ADAMTS-1 presente predominantemente no núcleo das células mamárias com diferentes graus de diferenciação. Com isso, o objetivo deste estudo foi analisar se essa seria a única protease dessa família localizada no núcleo e qual seria a função dessa protease nuclear (se ela teria função enzimática). Além disso, tentamos entender como ela atinge o núcleo das células, analisando o papel do citoesqueleto neste transporte, além de avaliarmos se ADAMTS-1 seria endocitada após secretada, ou se ela atingiria o núcleo através do transporte núcleo citoplasmático descrito na literatura.

Nossos resultados evidenciam que ADAMTS-1 é a única agrecanase presente no núcleo das células, e que ao ser silenciada, a protease apresentou menor expressão proteica neste compartimento, assim como no citoplasma e meio condicionado. A expressão nuclear de ADAMTS-1 não é observada em todas as linhagens celulares, e observamos que células com origem e fenótipo epitelial apresentam a protease nuclear, enquanto que células com origem mesenquimal (como o fibroblasto) apresentam a protease no compartimento citoplasmático. Através de um ensaio de digestão do agrecan, observamos que assim como ocorre na matriz extracelular, ADAMTS-1 nuclear apresenta também atividade enzimática, fato observado pela presença de produtos da

degradação do agregam gerados pela presença da protease na fração nuclear das células que apresentam ADAMTS-1 neste compartimento. Observamos que o tratamento com monensina implicou na não secreção de ADAMTS-1, e no acúmulo da protease no compartimento citoplasmático. Células de origem mesenquimal após serem mantidas em meio contendo a protease solúvel apresentam ADAMTS-1 nuclear. Com isso, estabelecemos um possível papel de ADAMTS-1 nuclear, com função proteolítica ativa, visto que foi a única agreganase caracterizada no compartimento nuclear. Temos também que a compartimentalização da protease pode ser alterada se as vias de secreção forem perturbadas. Utilizando o meio secretado por células que apresentam ADAMTS-1 nuclear, vimos que as células HT-1080 e os fibroblastos (que não apresentam a protease nuclear) internalizaram a protease, e que a localização de ADAMTS-1 foi vista no compartimento nuclear. Utilizando o mesmo meio condicionado, vimos que quanto maior a disponibilidade de ADAMTS-1 no meio extracelular, menor é o potencial migratório das células de origem mesenquimal. Com isso temos que ADAMTS-1 é uma molécula secretada pelas células para a matriz extracelular, que apresenta a particularidade de ser endocitada após ser secretada e sua localização torna-se nuclear. ADAMTS-1 tem localização nuclear em células de origem epitelial, ao contrário do que se observa em células de origem mesenquimal. ADAMTS-1 nuclear pode representar uma importante molécula do microambiente tumoral, visto que apresenta atividade proteolítica funcional neste compartimento.

Palavras-chave: Câncer de mama. Matriz extracelular. Proteólise. Núcleo. Endocitose. ADAMTS-1.

ABSTRACT

SILVA, S.V. **ROLE OF ADAMTS-1 IN THE NUCLEI OF NORMAL AND TUMORAL CELLS**. 2019. 128 pages. PhD thesis in Systems Biology). Biomedical Science Institute, University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2019.

Tumorigenesis is a complex and dynamic process with participation of molecules present in the extracellular matrix for progression. Thus, metalloproteases present in the tumor stroma contribute to tumor invasion, because they act degrading the extracellular matrix structures and increase the malignant potential of cells. ADAMTSs (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin domains) are secreted proteases to the extracellular matrix, which have proteolytic activity on the extracellular matrix components remodeling it. They are known to be extracellular proteases present in the matrix, but we identified one of the members of this family of ADAMTSs, ADAMTS-1, present predominantly in the nucleus of mammary cells with different degrees of differentiation. Thus, the objective of this study was to analyze if ADAMTS-1 would be the only protease of this family located in the nucleus, and what would be the function of this nuclear protease (if it would have enzymatic function). In addition, we attempted to understand how it reaches the nucleus of the cells by analyzing the role of the cytoskeleton in this transport, in addition to assessing whether ADAMTS-1 would be internalized after secreted, or whether it would reach the nucleus through the nucleocytoplasmic transport as described in the literature. Our results demonstrated that ADAMTS-1 is the only aggrecanase present in the nucleus of cells, and when it was silenced, had lower protein expression in this compartment, as well as in the cytoplasm and conditioned medium. ADAMTS-1 nuclear was not observed in all cell lines. We observed that cells with epithelial phenotype exhibit nuclear protease, whereas cells with mesenchymal origin (such as fibroblasts) presented the protease in the cytoplasmic compartment. In an assay of digestion of aggrecan we observed as well as in the extracellular matrix, nuclear ADAMTS-1 also presented enzymatic activity, event observed by the presence of aggrecan fragments generated by proteases in the nuclear fraction of cells. We observed the treatment with monensin impaired the secretion of ADAMTS-1, and accumulation of this

protease at the cytoplasmic compartment. Cells of mesenchymal origin after being maintained under medium containing the soluble protease, presented nuclear compartmentalization. Thus, we established a possible role of nuclear ADAMTS-1, with active proteolytic function, since it was the only aggrecanase characterized in the nuclear compartment. We also observed the compartmentalization of protease could be altered if the secretory pathways are disturbed. Using the media secreted by cells with nuclear ADAMTS-1, we have seen that HT-1080 cells and fibroblasts (which do not present nuclear protease) was able to internalize the protease, and the localization of ADAMTS-1 was seen at nuclear compartment.

Using the same conditioned medium, we observed which a higher availability of ADAMTS-1 in the extracellular environment decreased the migratory potential of cells with mesenchymal phenotype. We have that ADAMTS-1 is a molecule secreted by cells into the extracellular matrix, which presents the particularity of being endocytosed after being secreted, and its location becomes nuclear. ADAMTS-1 has nuclear localization in cells of epithelial origin, contrary to what is observed in cells of mesenchymal origin. Nuclear ADAMTS-1 may represent an important molecule of the tumor microenvironment, since it has functional proteolytic activity in this compartment.

Keywords: Breast cancer. Extracellular matrix. Proteolysis. Nucleus. Endocytosis. ADAMTS-1.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer

O câncer é uma doença que se caracteriza por alterações dinâmicas no genoma das células. Células normais evoluem progressivamente para um estado neoplásico, devido à capacidade que essas células possuem de adquirirem algumas características que lhes permitam adotar um comportamento tumorigênico e tornarem-se malignas (Foulds, 1954). Os organismos multicelulares são formados por células especializadas que constituem os tecidos, onde células individuais interagem com outras células e com a matriz extracelular (MEC) modelando o microambiente tecidual ou favorecendo esse microambiente para o processo de tumorigênese (Teti, 1992).

1.2 Incidência de câncer

De acordo com as estimativas mundiais, ocorreram 18,1 milhões de casos novos de câncer (17 milhões excluindo o câncer de pele não-melanoma) e um total de 9,6 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo em 2018 (Bray *et al.*, 2018).

Em ambos os sexos, o câncer de pulmão é o tipo mais diagnosticado, equivalente a 11,6% do total de casos) sendo a principal causa de mortes por câncer (18,4% do total de mortes por câncer), seguida por câncer de mama feminino (11,6%), câncer de próstata (7,1%), câncer colorretal (6,1%), câncer de estômago (8,2%) e de fígado (8,2%). Entre as mulheres, o câncer de mama é o tipo de câncer mais diagnosticado, e também a principal causa de morte, seguida pelo câncer colorretal e de pulmão (Bray *et al.*, 2018).

No Brasil, a estimativa para o ano de 2018, que é válida também para o ano de 2019, aponta para a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer. O câncer de pele do tipo não melanoma foi o mais incidente na população

brasileira, seguido pelos tumores de próstata, mama feminina, cólon e reto, pulmão, estômago e colo do útero (Inca, 2014).

1.3 Câncer de mama

O câncer de mama é tido como o segundo tipo de neoplasia mais frequente no mundo, e o de maior incidência entre as mulheres, respondendo por 25 % dos casos novos a cada ano, responsável também pelo maior índice de mortalidade. No Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é a maior causa de morte entre as mulheres das regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste. O câncer de mama também acomete homens, representando 1% do total de casos da doença (Inca, 2014).

O desenvolvimento do câncer de mama está diretamente relacionado a alguns fatores de risco como: o envelhecimento (idade é um dos mais importantes fatores de risco), uma vez que a incidência da patologia aumenta ligeiramente até os 50 anos, reforçando a participação dos hormônios femininos na etiologia do câncer de mama; o histórico familiar aumenta cerca de 2 a 3 vezes o risco de desenvolvimento da doença, pois são vistas mutações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2 (do inglês “*breast cancer*”) que são na maioria dos casos hereditários; outros fatores também são listados como de risco para o desenvolvimento da doença, como fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, sedentarismo, excesso de peso, consumo excessivo de álcool, exposição à radiação ionizante, alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo).

A amamentação, a alimentação saudável com a manutenção do peso corporal ideal e a prática de atividade física regular estão associadas a um menor risco de desenvolver o câncer de mama. Cerca de 30% dos casos de câncer de mama podem ser evitados através destas simples medidas (INCA/MS, 2019).

Estratégias como a mamografia (a cada 2 anos) para mulheres entre 50 a 69 anos de idade e o exame clínico das mamas anualmente, a partir dos 40 anos, são recomendadas para a detecção precoce do câncer de mama em mulheres

com risco padrão. No entanto, estes mesmos exames são recomendados, anualmente, para mulheres mais jovens (a partir de 35 anos de idade), que fazem parte de grupos considerados de risco elevado para câncer de mama, com histórico familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau (INCA/MS, 2019).

1.4 Progressão tumoral

A tumorigênese é um processo complexo de múltiplas etapas, em que mutações na oncogênese e em genes supressores de tumor resulta no aumento da proliferação e resistência à morte celular (Yuan *et al.*, 2016).

Atualmente, dez características de células tumorais tem sido universalmente reconhecidas, incluindo multiplicação desordenada, evasão à supressores de tumor, promoção à invasão e metástase, resistência à apoptose, estimulação à angiogênese, manutenção de sinais proliferativos, eliminação de limitações energéticas celulares, evasão à destruição imune, instabilidade genômica e mutação, e aumento da inflamação tumoral (Wang *et al.*, 2017). Como descrito, o processo tumoral acontece a partir de uma sucessão de alterações genéticas, cada uma conferindo um ou outro tipo de vantagem de crescimento, levando a uma progressiva conversão de células normais em células neoplásicas (Figura 1) (Hanahan and Weinberg, 2000; 2011).

Figura 1. Capacidades adquiridas pelas células tumorais. Através de diversos mecanismos, a maioria dos cânceres adquire o mesmo conjunto de capacidades funcionais durante o seu desenvolvimento. Adaptado de (Hanahan and Weinberg, 2011; Wang *et al.*, 2017).

Uma das características fundamentais que as células tumorais adquirem envolve sua capacidade de sustentar a proliferação. Nos tecidos normais, há um cuidadoso controle com a produção e liberação de sinais para a promoção do crescimento, controlando o número de células e, assim, promovendo a manutenção da arquitetura e função do tecido normal. Já as células cancerosas, através da desregulação destes sinais tornam-se independentes, produzindo muitos de seus fatores de crescimento (Bhowmick *et al.*, 2004; Cheng *et al.*, 2008), ou super expressando os receptores dessas moléculas (Lemmon and Schlessinger, 2010).

Outra habilidade adquirida pelas células malignas é a insensibilidade que elas apresentam aos sinais das moléculas inibidoras de crescimento. Em um tecido normal, múltiplos sinais anti-proliferativos atuam de forma a manter a quiescência celular e a homeostasia tecidual (Sherr and McCormick, 2002; Burkhardt and Sage, 2008). De forma a sobreviver e a proliferar, as células

neoplásicas têm que “escapar” destes sinais (Ghebranious and Donehower, 1998; Lipinski and Jacks, 1999).

As células tumorais são capazes de aumentar seu potencial replicativo, pois para que as células malignas consigam completar a progressão, é necessário que uma população de células pré-malignas ultrapasse a barreira da mortalidade e adquira um potencial replicativo ilimitado (Hayflick, 1997; Hanahan and Weinberg, 2000; 2011). Portanto, a capacidade de uma população de células neoplásicas expandirem em número, não depende só da taxa de proliferação celular, mas também do percentual de morte celular (Hanahan and Weinberg, 2011). A resistência à apoptose pelas células neoplásicas pode ser adquirida por vários mecanismos, e os mais comuns consistem em mutações genéticas em genes supressores de tumor, como o supressor tumoral p53, que é um gene chave na manutenção da integridade do DNA e na indução da cascata apoptótica, sendo observado mutações nesse gene em mais de 50% dos tumores humanos (Harris, 1996; Hanahan and Weinberg, 2000; 2011).

Para que uma população de células consiga se estabelecer e sobreviva no tecido, elas necessitam fundamentalmente do oxigênio e de nutrientes fornecidos pelos vasos sanguíneos (Hanahan and Weinberg, 2000; 2011). Para isso, a neovascularização é um pré-requisito para a rápida expansão clonal, característica da formação de tumores macroscópicos (Bouck *et al.*, 1996). As neoplasias parecem ativar a angiogênese pela alteração do balanço entre indutores e inibidores da angiogênese (Hanahan and Folkman, 1996).

A capacidade de invadir e metastatizar tecidos permite às células neoplásicas escaparem do tumor primário e colonizarem novos locais do organismo, onde pelo menos inicialmente, os nutrientes e o espaço não são limitados (Berx and Van Roy, 2009). Estes dois processos estão intimamente interligados e utilizam estratégias operacionais semelhantes, que envolvem alterações na ligação física das células ao seu microambiente (Cavallaro and Christofori, 2004), e a ativação de proteases extracelulares específicas (Hanahan and Weinberg, 2011).

A metástase é um processo complexo, que inclui uma sucessiva e dinâmica série de eventos, juntamente com alterações da morfologia celular e função

biológica. O câncer adquire a capacidade de submeter-se a transição epitélio-mesenquimal, e depois que essa transição ocorre, os cânceres são propensos a desencadear metástases e estabelecer tumores secundários em locais distantes. Durante a transição epitélio-mesenquimal, as células epiteliais adquirem propriedades mesenquimais, o que acarreta no aumento da motilidade celular, e perdem algumas propriedades epiteliais, que faz com que haja a diminuição na adesão intercelular (Guo *et al.*, 2011).

Portanto, células normais evoluem progressivamente para um estado neoplásico ao adquirirem uma sucessão de capacidades que lhes permitam evoluir para um fenótipo maligno. Porém, a biologia dos tumores não se define simplesmente pelas diversas características que as células cancerosas adquirem, mas também abrange contribuições do microambiente tumoral para o processo de tumorigênese (Hanahan and Weinberg, 2011).

1.5 Microambiente tumoral

O microambiente de um tumor é uma parte integral da sua fisiologia, estrutura e função. É um aspecto essencial e conveniente para o tumor, uma vez que fornece um ambiente propício para os processos malignos (Mbeunkui and Johann, 2009).

A massa tumoral consiste em uma população heterogênea de células cancerígenas, e também de uma variedade de células hospedeiras infiltrantes, fatores secretados e proteínas de matriz extracelular, que são coletivamente denominados como microambiente tumoral (Finicle *et al.*, 2018). Este microambiente é constituído por moléculas e componentes da MEC, bem como por células normais (estromais) que cercam as células cancerosas. As células estromais circundantes (figura 2) podem ser: fibroblastos, células endoteliais, células do músculo liso, células do sistema imunológico e células inflamatórias (Lim *et al.*, 2018). Em células tumorais, essa elaborada infraestrutura responde ao processo de carcinogênese protegendo o tumor do sistema imune, auxiliando o crescimento, promovendo a invasão e a metástase tumoral (BURTON; LIBUTTI, 2009; SWARTZ *et al.*, 2012; QUAIL E JOYCE, 2013). Estudos

genéticos e de biologia celular indicam que o crescimento tumoral não é apenas determinado pelo crescimento das células malignas, mas também pelo estroma circundante ao tumor (Kalluri, 2003; Denton *et al.*, 2018).

Figura 2. Representação esquemática do microambiente tumoral. O microambiente tumoral é constituído por moléculas e componentes da MEC, vasos sanguíneos e células estromais que cercam as células tumorais. As células estromais circundantes podem ser fibroblastos, células endoteliais, células do sistema imunológico, células inflamatórias, entre outras. Adaptado de (Lu *et al.*, 2012).

Curiosamente, para alguns cânceres as células tumorais representam o menor tipo de células presentes em termos de quantidade celular. Isto ocorre porque as células tiram vantagem desse denso microambiente e envolvem-se em um complexo de comunicação com as suas células circundantes (Gouirand *et al.*, 2018).

Como descrito, o microambiente tumoral é reconhecido por ser produto da interação entre diferentes tipos celulares. Elementos estromais, incluindo fibroblastos associados ao câncer (Mueller and Fusenig, 2004) propiciam uma rede de comunicação essencial, via secreção de fatores de crescimento e quimiocinas, induzindo alterações na Matriz Extracelular (MEC), proporcionando

assim sinais oncogênicos adicionais que aumentam a proliferação de células e invasão tumoral (Kalluri and Zeisberg, 2006).

O fibroblasto associado ao câncer (CAF) é o tipo de célula mais abundante no microambiente tumoral (De Wever *et al.*, 2008; Leca *et al.*, 2016), e recebem este nome após serem ativados, ou também podem ser descritos como miofibroblastos (Karvonen *et al.*, 2014). Os CAF são uma subpopulação de fibroblastos encontrados no sítio tumoral que permanecem permanentemente ativados (Wang *et al.*, 2017), enquanto que em condições fisiológicas os fibroblastos são transientemente presentes (Grotendorst *et al.*, 2004; Huet *et al.*, 2019). Estudos publicados evidenciam que somente os fibroblastos ativados são requeridos para iniciar e promover o crescimento tumoral (Orimo *et al.*, 2005; Busch *et al.*, 2015). A ativação dessas células pode ser induzida por vários mecanismos quando a lesão do tecido ocorre, incluindo fatores de crescimento, direta comunicação célula-célula, adesão de moléculas em contato com leucócitos, e microRNAs (Tanaka *et al.*, 2015). Assim como ocorre com os fibroblastos ativados, a progressão do tumor é também dependente de angiogênese e de células inflamatórias e do sistema imune, que também contribuem para o seu crescimento (Rønnov-Jessen *et al.*, 1996; Coussens and Werb, 2002; De Visser *et al.*, 2005).

Assim como ocorre no tecido normal, o estroma tumoral sofre constante e significativo remodelamento, o que leva a elaboração de um ambiente favorável para a vascularização, crescimento e invasão de células tumorais (Rocks, Paulissen, Quesada-Calvo, *et al.*, 2008). A heterogeneidade celular encontrada no microambiente tumoral contribui fortemente para a sua progressão, e esta abundante celularidade compõe a natureza e a abundância de componentes da MEC (Cao *et al.*, 2016; Gouirand *et al.*, 2018).

O remodelamento da MEC envolve a permanente produção de proteínas da matriz, montagem e *crosslinking*, assim como o seu processamento ou clivagem ocasionado por metaloproteínases da matriz (MMPs) (Northcott *et al.*, 2018). A degradação da matriz acontece em uma região próxima à superfície das células tumorais, onde há um desequilíbrio natural entre a quantidade de enzimas ativas, e a disponibilidade natural de inibidores dessas proteinases presentes na matriz ou secretados pelas células normais (Handsley and

Edwards, 2005; Kim and Rhee, 2016). Proteínas secretadas pelas células tumorais no microambiente da MEC estão, portanto envolvidas na adesão celular, motilidade, comunicação intercelular e invasão (Mbeunkui and Johann, 2009; Castro-Castro *et al.*, 2016).

A alta heterogeneidade celular do microambiente tumoral está associado com substancial deposição de matriz extracelular. Este aumento na densidade da matriz extracelular durante o crescimento tumoral está associado com alterações na rigidez, elasticidade e propriedades mecânicas do microambiente, mas também aumenta a riqueza de macromoléculas circundando as células tumorais. Consequentemente, o microambiente tumoral se torna um centro de produção de nutrientes para as células tumorais, e esse centro é composto de quantidade abundante de macromoléculas, como colágeno, ácido hialurônico, fibronectina, albumina e lipídeos. Para se beneficiar desse microambiente enriquecido e otimizar o uso dessas macromoléculas, as células tumorais fazem macropinocitose, um processo endocítico não seletivo que capta componentes extracelulares e os internalizam dentro de vesículas, que libera esses componentes prontos para serem usados no citoplasma das células tumorais (Gouirand *et al.*, 2018). No câncer de mama, por exemplo, ocorrem modificações quantitativas e qualitativas nos componentes da MEC e seu consequente remodelamento (Fata *et al.*, 2000; Hansen and Bissell, 2000), causadas pela ação proteolítica das proteases secretadas pelas células mamárias (Radenkovic *et al.*, 2014). Estas proteases contribuem para a invasão tumoral, aumentando o potencial maligno das células epiteliais (Rønnov-Jessen *et al.*, 1996). Na glândula mamária neoplásica, há uma imensa atividade proteolítica, com a fragmentação da MEC induzida pelas MMPs, e essa fragmentação tem severas consequências. Isto gera uma via migratória para as células tumorais, que podem livremente ligarem-se a fatores de crescimento e fragmentos de moléculas da MEC que são liberados durante a degradação dessa matriz e ficam disponíveis para os receptores das células tumorais (Freitas *et al.*, 2007; Noriega-Guerra *et al.*, 2018). MMPs são as proteases mais abundantes encontradas durante o remodelamento tecidual e no câncer (Oskarsson, 2013). As metaloproteinases presentes nesse estroma, que degradam a matriz extracelular, são portanto, essenciais para a progressão tumoral e processo

metastático (Rocks, Paulissen, Quesada-Calvo, *et al.*, 2008; Castro-Castro *et al.*, 2016; Kim and Rhee, 2016).

1.6 Matriz Extracelular (MEC)

A MEC é encontrada nos espaços intercelulares do tecido conjuntivo, e consiste em uma malha fibrosa de proteínas, proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAGs), material amorfo, minerais e água (Theocharis *et al.*, 2016; Eble and Niland, 2019). Circunda as células em todos os tecidos, propiciando suporte estrutural e definindo as características de forma e função desses tecidos (Rozario and Desimone, 2010; Halper and Kjaer, 2014; Theocharis *et al.*, 2016). A interação com a MEC fornece para as células além do suporte, informações necessárias para regular o destino celular e sua morfologia (Werb, 1997). Assim sendo, as interações célula-MEC são importantes para mediar várias alterações fisiológicas, tais como as decisões de linhagem durante o desenvolvimento, diferenciação, migração celular, e de morte celular programada. Durante o crescimento e desenvolvimento, ocorre um largo espectro de remodelamento da MEC (Page-Mccaw *et al.*, 2007; Stanic *et al.*, 2016), bem como em estados patológicos como o câncer, onde a superfície celular e as proteases da MEC, desempenham papéis fundamentais nestes processos (Coussens *et al.*, 2002).

A proteólise ocasionada pelas metaloproteinases regula a montagem e o remodelamento de estruturas da MEC, através do controle do excesso de componentes, liberando fragmentos bioativos e fatores de crescimento durante o crescimento, morfogênese, reparo tecidual e processos patológicos. Durante as respostas celulares ao desenvolvimento e em condições patológicas, as proteínas de superfície e receptores, são ativados ou removidos pela proteólise (Werb, 1997; Solomonov *et al.*, 2016; Talmi-Frank *et al.*, 2016). A MEC também forma fina camada, denominada de lâmina basal, que delimita o estroma de outros tecidos, como camada de células epiteliais e endoteliais, neurônios e células musculares ou adipócitos. Esta lâmina basal tem como função principal fornecer um substrato mecânico para a adesão celular (Chang *et al.*, 2017; Miller,

2017). As moléculas presentes na MEC podem atuar como reservatórios de substâncias secretadas pelas células, incluindo fatores de crescimento e citocinas. Tais substâncias ficam disponíveis para as células quando a MEC é remodelada pelas MMPs, como ocorrem, por exemplo, durante processos de cicatrização e de invasão de tumores malignos (Miles and Sikes, 2014).

Existe entre as superfícies celulares e a MEC, vias de comunicação que permite às células perceber o ambiente no qual estão inseridas, e essa comunicação é mediada por moléculas de adesão (Tanzer, 2006).

Figura 3. Representação esquemática de moléculas que compõem a MEC. A matriz extracelular é constituída por moléculas e componentes da MEC, vasos sanguíneos e células estromais que cercam as células tumorais. As células estromais circundantes podem ser fibroblastos, células endoteliais, células do sistema imunológico, células inflamatórias, entre outras. Adaptado de (Lu *et al.*, 2012).

Para que as células tumorais possam migrar para o estroma circundante, faz-se necessário a ação de enzimas proteolíticas responsáveis por propiciar o remodelamento da matriz através da ruptura da membrana basal e por promover a degradação de diferentes moléculas presentes na MEC causando alterações nos níveis de expressão dessas moléculas (Miles and Sikes, 2014). Estes eventos de remodelamento e degradação são em grande parte mediados pelas enzimas proteolíticas denominadas como as metaloproteinases de matriz

extracelular (MMPs) (Rundhaug, 2005; Page-Mccaw *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2013; Dubail and Apte, 2015; Ligi and Mannello, 2016).

1.7 Metaloproteínases de Matriz Extracelular (MMPs)

As metaloproteínases de matriz extracelular (também conhecidas como matrixinas ou MMPs) são as principais enzimas responsáveis por efetuar a degradação dos componentes da matriz extracelular. Elas são essenciais para que vários processos biológicos normais, como desenvolvimento embrionário, morfogênese e remodelamento (Szarvas *et al.*, 2011; Peng *et al.*, 2012). Também estão envolvidas em vários processos patológicos, incluindo inflamação, fibrose, artrite, doenças pulmonares e câncer (Amălinei *et al.*, 2010).

MMPs são endopeptidases, que pertencem a uma família de mais de 25 subtipos de proteases zinco-dependentes, capazes de degradar diversos componentes presentes na MEC (Page-Mccaw *et al.*, 2007; Kessenbrock *et al.*, 2010).

As metaloenzimas compreendem uma vasta família de proteínas que desenvolvem importantes funções em vários processos fisiológicos, incluindo o remodelamento tecidual e desenvolvimento dos órgãos, na regulação de processos inflamatórios e em doenças como o câncer (Grasso and Bonnet, 2014). Constituem uma grande família heterogênea de proteínas proteolíticas presentes na MEC, que podem ser classificadas levando em consideração critérios como os mecanismos que desencadeiam uma reação catalítica, substrato de preferência, produtos resultantes e homologia estrutural (Przemyslaw *et al.*, 2013; Jabłońska-Trypuć *et al.*, 2016).

O diagrama estrutural das MMPs mostra 3 domínios que são comuns para quase todas as MMPs (Figura 4), que são: o pró-domínio (ou domínio auto inibitório); o domínio catalítico; e o domínio hemopexina-*like*, que é acoplado ao domínio catalítico através de uma alça flexível (Kessenbrock *et al.*, 2010). O domínio hemopexina contribui para o reconhecimento adequado do substrato, ativação, localização, internalização e degradação da enzima (Overall, 2002; Riley, 2005).

As MMPs são sintetizadas na forma de pró-enzima, inicialmente expressas no meio extracelular em um estado enzimaticamente inativo (zimogênio), devido à interação que ocorre entre um resíduo cisteína presente no pró-domínio com o íon zinco do sítio catalítico. Somente após a quebra desta interação, usualmente mediada por remoção proteolítica do pró-domínio ou modificações químicas do resíduo cisteína, o sítio ativo torna-se disponível para que ocorra a interação e a clivagem de substratos (Overall, 2002; Page-Mccaw *et al.*, 2007; Nam *et al.*, 2018). O pró-domínio requer uma clivagem proteolítica realizada por convertases (Kim and Joh, 2012), e essa clivagem pode ocorrer intracelularmente por furinas endopeptidases ou extracelularmente por outras MMPs ou proteases serina, como a plasmina (Sternlicht and Werb, 2001; Remacle *et al.*, 2003; Deryugina *et al.*, 2004; Rozanov *et al.*, 2004).

Figura 4. Estrutura esquemática das MMPs. Adaptado de (Tokito and Jougasaki, 2016).

Os substratos das MMPs são moléculas presentes na MEC, e incluem também fatores de crescimento, receptores tirosino-quinase, moléculas de adesão celular, citocinas e quimiocinas, assim como outras MMPs e proteases não relacionadas (Sternlicht *et al.*, 2005; Kessenbrock *et al.*, 2010; Ratnikov *et al.*, 2014). Baseado na estrutura e substratos específicos, as MMPs podem ser classificadas como matrilisinas, collagenases, gelatinases, estromelisinases e MMPs de matriz tipo membrana (Hua *et al.*, 2011; Ratnikov *et al.*, 2014).

As matrilisinas são MMPs com um domínio mínimo, que exibe atividade proteolítica contra os componentes da MEC (Silveira *et al.*, 2018). Desempenha importante papel não somente na degradação das proteínas presentes na MEC, mas também na regulação de vários processos bioquímicos como ativação e degradação de proteínas que não são da MEC (Li *et al.*, 2006). As collagenases degradam colágenos tipo I, II, III (colágenos intersticiais) e outras isoformas dessa proteína (Madsen *et al.*, 2007). As estromelisinases possuem domínios estruturais semelhantes aos das collagenases, porém apresentam como substratos várias proteínas da MEC, como proteoglicanos, fibronectina e lamininas (Rundhaug, 2005). As gelatinases interagem com o colágeno tipo IV (presente na membrana basal), V, VII e X, além de fibronectina, elastina e laminina (Rundhaug, 2005; Kurzepa *et al.*, 2014). As MMPs tipo membrana (MT-MMPs) estão ligadas à superfície celular através de um domínio transmembrânico, e degradam gelatina, fibronectina e agregam, além de outros substratos da MEC (Chen *et al.*, 2013).

As MMPs estão envolvidas em diversos processos fisiológicos, como desenvolvimento embrionário, remodelamento ósseo, cicatrização, angiogênese e apoptose. As MMPs são capazes de promover a proteólise, favorecendo a migração celular ou produzindo fragmentos que podem estimular atividades biológicas, além de regular a arquitetura celular através de modificações na MEC e junções celulares, assim como podem afetar as funções celulares, controlando proteínas de MEC com as quais elas interagem (Page-McCaw *et al.*, 2007; Hua *et al.*, 2011). A maioria das MMPs são proteínas secretadas. Entretanto há 4 MMPs que possuem domínios transmembrânicos e curtas caudas citoplasmáticas (MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP, MT5-MMP), e 2 que

tem a ligação *glycosylphosphatidylinositol* (GPI) (Tatti *et al.*, 2011; Maradni *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2014; Porlan *et al.*, 2014).

As proteinases extracelulares, MMPs, regulam uma variedade de processos fisiológicos e eventos de sinalização, e elas desempenham importante função na comunicação molecular entre o tumor e o estroma (Kessenbrock *et al.*, 2010). Portanto, é necessário que haja um controle rígido das atividades das proteases, para evitar danos teciduais indesejáveis. Existem os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs), que são inibidores endógenos das MMPs que promovem o controle da atividade da MMP *in vivo* em circunstâncias fisiológicas. O balanço entre as MMPs e TIMPs é um determinante crítico na progressão do câncer e metástase (Devy *et al.*, 2002; Hua *et al.*, 2011).

1.8 Adamalisinas

As adamalisinas compreendem uma vasta família de enzimas MMP-relacionadas, que são dependentes de zinco (Porter *et al.*, 2005). Dois grupos de metaloproteinases são distinguidos na família das adamalisinas: as ADAMs (Figura 5) que são proteases ancoradas à membrana plasmática, e as ADAMTS (Figura 5) que são secretadas na MEC (Rocks, Paulissen, El Hour, *et al.*, 2008).

Figura 5. Representação esquemática das ADAMs, ADAMTSs e MMPs. (A) Domínios estruturais das ADAMs, ADAMTSs e MMPs. As ADAMs e ADAMTSs apresentam pró-domínios e domínios catalíticos homólogos às MMPs. As três metaloproteinases diferem nos seus domínios auxiliares C-terminais, os quais medeiam a interação com substratos e outras proteínas. (B) Em contraste com as ADAMs, as ADAMTSs são metaloproteinases secretadas que não possuem domínios transmembrânicos e citoplasmáticos. Adaptado de (Yang *et al.*, 2017).

As ADAMs (uma desintegrina e metaloproteinase) são uma família formada por proteínas transmembrânicas e por proteínas secretadas, com funções na adesão celular e processamento proteolítico de diversos receptores de superfície celular e moléculas de sinalização. Participam de processos biológicos, como interações na espermatogênese, determinação do tecido adiposo no sistema nervoso, migração celular, desenvolvimento muscular, em diversos aspectos imunitários, proliferação e angiogênese. Os substratos conhecidos das ADAMs, são principalmente outras proteínas transmembrânicas (Edwards *et al.*, 2008).

As ADAMs são caracterizadas por seus domínios estruturais conservados (Figura 5), consistindo de um sinal de sequência N-terminal, seguido por um pró-domínio, um domínio metaloproteinase, um domínio desintegrina com a região

rica em cisteína, um domínio EGF (fator de crescimento epidermal), um domínio transmembrânico e uma cauda citoplasmática. A modulação da atividade das ADAMs ocorre, assim como nas MMPs, pela remoção do pró-domínio, e mudança da sua distribuição intracelular (Reiss and Saftig, 2009). São capazes de mediar a adesão celular, via domínios desintegrina e rico em cisteína, assim como a liberação de moléculas de superfície celular, e também agem na liberação de fatores solúveis, como os fatores de crescimento, hormônios e citocinas. A clivagem ativa a pró-forma ligada à membrana, através da liberação de peptídeos extracelulares que contém atividade biológica (por exemplo, fator de necrose tumoral α ou EGFR (receptor do fator de crescimento epidermal) ligantes). Esses peptídeos liberados podem ligar-se a seus receptores, e desencadear alguns sinais em eventos autócrinos ou parácrinos (Fluhrer and Haass, 2007).

A natureza fundamental dos processos biológicos controlados pelas ADAMs, indicam que a desregulação dessas enzimas podem contribuir para mecanismos patogênicos de doenças humanas. Elas têm sido relacionadas com o câncer, doenças neurológicas e cardiovasculares, infecção e inflamação (Edwards *et al.*, 2008; Christian, 2012). Como as metaloproteinases, as ADAMs podem ter influência na promoção da invasão tumoral e metástase, via clivagem de proteínas presentes na MEC. As ADAMs podem diretamente modular a adesão celular em tumores, por interações com integrinas e proteoglicanos (Arribas *et al.*, 2006).

Figura 6. Estrutura das proteinases ADAM e ADAMTS. Adaptado de (Rocks, Paulissen, El Hour, *et al.*, 2008).

As ADAMTSs (uma desintegrina e metaloproteinase com domínios trombospondina) formam uma família de aproximadamente 19 membros de proteases que são enzimas secretadas pelas células, e pelo menos 7 proteínas ADAMTS-like, que não possuem atividade enzimática (Kuno *et al.*, 1997; Apte, 2004; Le Goff and Cormier-Daire, 2011). Muitos estudos realizados na década de 90 deixaram claro a ideia de que as proteínas ADAMTS, representam uma importante classe de proteases que são intimamente relacionadas com as ADAMs (Tang and Hong, 1999).

As ADAMTSs pertencem à superfamília de metaloproteinases (enzimas dependentes de zinco) com funções no processamento da MEC, organogênese e hemostasia. São proteases solúveis, que tem como substratos outras proteínas presentes na MEC (Porter *et al.*, 2004). Atuam em muitos processos bioquímicos e biológicos (fisiológicos ou patológicos), incluindo a degradação específica dos proteoglicanos agregam e versicam, ativação de receptores de superfície celular e fatores de crescimento (Le Goff and Cormier-Daire, 2011), processamento de colágeno (Fernandes *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2003; Le Goff *et al.*, 2006), migração celular (Keller *et al.*, 2009), estrutura do tecido conjuntivo, câncer, coagulação, artrite e angiogênese (Le Goff and Cormier-Daire, 2011).

Embora mais de 20 membros da família ADAMTS tenham sido relatados com características próprias, distintos subtipos têm sido descritos de acordo com

a estrutura. Sua estrutura possui multidomínios (Figura 5 e 6) que os permitem diferentes e várias funções, dependendo de qual a combinação de domínios é formada, e se a molécula formada está inteira ou fragmentada (Liu *et al.*, 2006).

Todas as enzimas ADAMTS compartilham domínios estruturais comuns (Figura 7), que compreendem a partir da região N-terminal, um peptídeo sinal, um pró-domínio, um domínio catalítico, um domínio desintegrina-*like*, um domínio trombospondina central, um domínio rico em cisteína, e uma região espaçadora. O que diferencia os membros dessa família é a quantidade de domínios trombospondinas que cada uma delas apresenta (Kuno *et al.*, 1997; Tang and Hong, 1999; Stanton *et al.*, 2011).

Figura 7. Domínios estruturais dos membros da família ADAMTS. Adaptado de (Kumar *et al.*, 2012).

O pró-domínio é geralmente considerado como sendo um domínio essencial para o correto dobramento das metzincinas, responsável por manter a

enzima em estado latente (domínio metaloproteinase inativo), por ficar próximo ao sítio catalítico e dificultar o reconhecimento do substrato e hidrólise (Lum *et al.*, 1998; Stanton *et al.*, 2011).

As ADAMTSs são sintetizadas como zimogênios inativos, e para que a protease seja ativada, é necessário que haja a excisão do pró-domínio. Essa ativação pode ser mediada por diversos processos, como por pró-proteínas convertases (enzimas furina e furina-*like*), e é provável que o processamento por convertases seja comum entre todas as ADAMTSs (Rocks, Paulissen, El Hour, *et al.*, 2008; Le Goff and Cormier-Daire, 2011; Stanton *et al.*, 2011). É no domínio metaloproteinase, que segue imediatamente o pró-domínio, que é o ponto da organização estrutural onde se iniciam as diferenças entre as famílias de metaloproteinases (Niewiarowski *et al.*, 1994). O domínio catalítico possui um elevado grau de homologia entre as diferentes ADAMTSs, e contém a sequência de ligação ao zinco HEXXHXXGXXH, na qual o zinco catalítico é coordenado pelos três resíduos de histidina (Gomis-Rüth, 2009; Tallant *et al.*, 2010). O domínio desintegrina-*like* localiza-se em estreita proximidade com o sítio ativo, e funciona provavelmente regulando a atividade da enzima, fornecendo substrato auxiliar de ligação à superfície (Gerhardt *et al.*, 2007; Mosyak *et al.*, 2008). O domínio rico em cisteína e a região espaçadora, determinam o reconhecimento e a ligação da protease aos substratos, assim como a sua localização na MEC (Gendron *et al.*, 2007; Fushimi *et al.*, 2008). O domínio trombospondina (TSP) central é altamente conservado entre todas as ADAMTSs. Os domínios TSP adicionais (que variam em quantidade entre os membros da família ADAMTS) presentes na região C-terminal da protease, atuam juntamente com o domínio desintegrina, para manter a protease em uma localização apropriada na MEC e para o correto reconhecimento dos substratos (Stanton *et al.*, 2011).

Substratos	Proteases
Agrecom	ADAMTS 1, 4, 5, 9 e 15
Versicam	ADAMTS 1, 4 e 9
Brevicam	ADAMTS 4
Pró- colágeno	ADAMTS 2, 3 e 14
Fator de Von Willebrand	ADAMTS 13
Proteína oligomérica da matriz da cartilagem	ADAMTS 7 e 20
Desconhecido	ADAMTS 6, 16, 17, 18 e 19

Tabela 1.Substratos das ADAMTSs.

A família ADAMTS, é geralmente subdividida em quatro classes, baseada nas similaridades estruturais e/ou funcionais: proteoglicanases (ADAMTS -1, -4, -5, -8, - e -15), pró-colagenases-n-peptidases (ADAMTS -2, -3 e -14), clivagem do fator de Von Willebrand (ADAMTS-13), e aquelas proteases que as funções permanecem indefinidas (Porter *et al.*, 2005; Apte, 2009) .

1.9 ADAMTS-1

ADAMTS-1 foi a primeira protease da família ADAMTS a ser identificada. Shindo e seus colaboradores observaram que o *knockout* para ADAMTS-1 apresenta redução do crescimento, anormalidades nos ureteres, na adrenal e no tecido adiposo, e causa infertilidade em camundongos fêmea (Shindo *et al.*, 2000). Foi inicialmente descrita associada à inflamação em um modelo experimental de carcinoma de cólon (Kuno *et al.*, 1997), mas sua atividade tem sido associada na organogênese (Thai and Iruela-Arispe, 2002; Günther *et al.*, 2005), formação de vasos sanguíneos e linfáticos (Luque *et al.*, 2003; Brown *et al.*, 2006), foliculogênese ovariana (Brown *et al.*, 2006) e ovulação (Brown *et al.*, 2010).

ADAMTS-1 remodela a MEC através da degradação proteolítica de substratos chave (presentes na MEC) como os proteoglicanos agrecom,

versicam, brevicam, sulfato de condroitina (Nakamura *et al.*, 2005) e colágeno (Hu *et al.*, 2012). Também atua como fator anti-angiogênico, por sequestrar fatores de crescimento VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), impedindo a interação do fator de crescimento com seu respectivo receptor (Kuno *et al.*, 2000; Sandy *et al.*, 2001; Russell *et al.*, 2003). ADAMTS-1 é conhecida como uma das enzimas que degradam versicam, por exemplo, na aorta humana (Sandy *et al.*, 2001). Estudos relatam que a expressão de ADAMTS-1 é induzida em células endoteliais devido a uma variedade de diferentes condições, por exemplo por hipóxia (Hatipoglu *et al.*, 2009).

ADAMTS-1 possui na sua região C-terminal, três domínios TSP tipo 1 (TSP1), separados por um domínio rico em cisteína e a região espaçadora, que a diferencia dos outros membros da família de ADAMTSs (Kuno *et al.*, 1997). É sintetizada como um pró-zimogênio e sofre glicosilação logo após a tradução da proteína. A secreção de ADAMTS-1 para a MEC requer a excisão desse pró-domínio da proteína madura de 87 kDa, por endopeptidases furina relacionadas. ADAMTS-1 pode ser processada, e ser detectada como uma proteína de 65 kDa. A região C-terminal da protease madura liga-se diretamente na MEC, e se associa com outras proteínas tais como fibulina-1, TGF- β (fator de transformação do crescimento beta) latente e com proteoglicanos sulfatados. A protease catalisa a degradação do colágeno tipo I (Rehn *et al.*, 2007), proteoglicanos do estroma de tecidos específicos como o versicam (Russell *et al.*, 2003; Ricciardelli *et al.*, 2011), agregam (Rodríguez-Manzaneque *et al.*, 2002), sindecam-4 (Rodríguez-Manzaneque *et al.*, 2009) e proteínas da membrana basal (nidogênio 1 e 2) (Canals *et al.*, 2006; Tan *et al.*, 2013). Assim, a estrutura complexa de ADAMTS-1 pode, portanto, influenciar o ambiente tumoral por uma série de vias (Tan *et al.*, 2013).

ADAMTS-1 é uma molécula secretada que não possui domínio transmembrânico, e que portanto, faz parte da MEC (Kelwick *et al.*, 2015). A interação dessa molécula com proteínas da MEC e receptores celulares tumorais, a torna candidata a modular o microambiente tumoral, influenciando a progressão do tumor (Porter *et al.*, 2005). Proteases de matriz extracelular estão envolvidas em várias etapas do desenvolvimento e progressão dos cânceres, incluindo a angiogênese e metástase. Por clivagem de componentes da MEC,

as proteases regulam a migração de células endoteliais e modulam seletivamente a liberação de fatores pró e antiangiogênicos (Gustavsson *et al.*, 2010). Dessa forma, ADAMTS-1 poderia ser uma molécula regulatória do câncer de mama. ADAMTS-1 possui atividade anti-angiogênica, e suprime o crescimento tumoral e potencial metastático (Shozu *et al.*, 2005).

ADAMTS-1 é uma metaloproteinase multifuncional, e sua expressão pode ser detectada em uma variedade de neoplasias (Rocks, Paulissen, Quesada-Calvo, *et al.*, 2008) e em eventos de remodelação da MEC (Porter *et al.*, 2005). A desregulação de ADAMTS-1 está associada a vários tipos de cânceres, mas existem estudos conflitantes sobre a sua expressão, onde tanto sua alta expressão quanto sua baixa expressão é vista em tumores primários quando comparados com tecidos saudáveis. Embora a diminuição da expressão de ADAMTS-1 ocorra frequentemente com o início de muitos cânceres primários, a progressão e metástase estão associadas com o aumento de ADAMTS-1. Os níveis reduzidos de ADAMTS-1 durante o desenvolvimento do tumor, e o aumento desses níveis durante a progressão metastática, indicam que ADAMTS-1 possua um papel relevante no câncer. Em cânceres pancreáticos, níveis elevados de mRNA de ADAMTS-1 tem sido correlacionados com metástase severa dos linfonodos ou invasão retroperitoneal e pior prognóstico (Masui *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2006). Estes dados sugerem que ADAMTS-1 pode promover a invasão tumoral e metástase.

Elevados níveis de ADAMTS-1 conferem mudanças no comportamento das células cancerosas, que auxiliam o processo de metástase. No câncer de mama, o aumento da expressão de ADAMTS-1 que ocorre durante a tumorigênese, ocorre também na progressão metastática (Minn *et al.*, 2005; Tan *et al.*, 2013). Em contraste, há um estudo feito por Porter e seus colaboradores em 2004, que mostra que os níveis de mRNA de ADAMTS-1 estão diminuídos nas amostras de câncer de mama, quando comparados ao tecido mamário não neoplásico. Este estudo porém, não foi capaz de encontrar uma forte relação entre os níveis de mRNA de ADAMTS-1 e as características clínicas patológicas dessas neoplasias (Porter *et al.*, 2004). Estudo publicado pelo nosso grupo mostrou que neoplasias de mama que não possuem receptores de estrogênio, progesterona e HERBB2 (tumores *triple negative*), possuem quantidades

menores de ADAMTS-1 no estroma quando comparadas com o tecido mamário normal e neoplasias mais diferenciadas (Freitas *et al.*, 2013). O mecanismo de ação de ADAMTS-1 na progressão do câncer ainda não está claramente definido. Embora a molécula inteira de ADAMTS-1 promova a metástase, fragmentos da molécula NH₂ ou COOH, que não possuem atividade catalítica mostraram um efeito inibitório contra a metástase (Liu *et al.*, 2006). Essa informação sugere que ADAMTS-1 poderia ser uma molécula com atividade tanto tumoral como antitumoral (Porter *et al.*, 2005).

Figura 8. Síntese e função da protease ADAMTS-1. Adaptado de (Tan *et al.*, 2013).

1.10 MMPs nucleares

As MMPs são usualmente localizadas no compartimento extracelular, causando o remodelamento da MEC. Porém, estudos tem caracterizado MMPs também localizadas no núcleo das células com distintas funções, como por exemplo a MMP-2, MMP-3, MMP-9 e MMP-13 foram descritas presentes no núcleo celular (Si-Tayeb *et al.*, 2006; Sinha *et al.*, 2014). Existem evidências de

que as MMPs possuem o sinal de localização nuclear (NLS) que permite sua entrada no núcleo e regula alguns eventos nucleares, e que este sinal é comumente localizada no domínio catalítico (Xie *et al.*, 2017). O NSL é uma sequência peptídica que permite o transporte ativo de proteínas para o núcleo (Chang *et al.*, 2013). Há na literatura estudos demonstrando que após serem ativadas, alguns tipos de MMPs nucleares são translocadas para o núcleo devido à presença do NSL na região carboxi-terminal de pró-MMPs (Mittal *et al.*, 2016; Xie *et al.*, 2017).

Em 2016, Silva e seus colaboradores publicaram um estudo caracterizando ADAMTS-1 no núcleo de células mamárias humanas normais e tumorais. Neste estudo, eles analisaram a atividade proteolítica de ADAMTS-1 no compartimento nuclear, demonstrando que é uma protease com função ativa sobre um de seus substratos, o agregam (Silva *et al.*, 2016). Já foi observado também TIMP-1 acumulado no núcleo de fibroblastos gengivais humanos, e MMP-2 localizada no núcleo de miócitos cardíacos (Kwan *et al.*, 2004). Um estudo molecular e imunocitoquímico realizado para avaliar a expressão de MMPs no tecido mamário saudável e no câncer de mama, descreveu que a MMP-1 está predominantemente presente no núcleo das células tumorais, com uma leve marcação citoplasmática (Köhrmann *et al.*, 2009), enquanto que no tecido mamário normal não foi detectada a marcação de MMP-1 (Mannello, 2011). Além da localização dessa protease no núcleo das células de mama, dados não publicados pelo nosso grupo também evidenciam a presença de ADAMTS-1 no núcleo de células malignas de ovário. Além desses estudos *in vitro*, um estudo publicado pelo nosso grupo em 2013, demonstrou por imunohistoquímica, que ADAMTS-1 está localizada no núcleo das células de mama não malignas e de carcinomas ductais invasivos em diferentes graus de estadiamento, demonstrando que esse padrão de localização nuclear da protease, também é observada nos tumores humanos (Freitas *et al.*, 2013). Marchant e seus colaboradores, em 2014, somaram às funções já estabelecidas da MMP-12, novos mecanismos de ação da protease que antes conhecidamente de matriz extracelular, com função intracelular, pode estar no núcleo celular, envolvida com a regulação da transcrição de genes (MARCHANT *et al.*, 2014).

A identificação da localização nuclear de algumas MMPs sugere que esta localização alternativa representa um importante aspecto da função das MMPs. De fato, existem fortes evidências de que essa compartimentalização nuclear das MMPs possa participar em muitos processos celulares fisiológicos e patológicos, e que elas podem atuar de forma constitutiva, regulatória e como proteinases induzíveis (Mannello and Medda, 2012).

2. CONCLUSÃO

Baseado nos nossos resultados, concluímos que:

- ADAMTS-1 é a única agrecanase presente no compartimento nuclear de diversas células;
- Agrecan também está presente no núcleo e é processado por ADAMTS-1 nuclear;
- ADAMTS-1 apresentou função enzimática no núcleo, processando o agrecan;
- A expressão de ADAMTS-1 nuclear é diferente entre células de origem epitelial e mesenquimal;
- A localização de ADAMTS-1 foi alterada quando perturbamos a secreção funcional das células feita pelo Aparelho de Golgi;
- Células mantidas em meio enriquecido por ADAMTS-1 adotam a localização nuclear da protease;
- A internalização de ADAMTS-1 não ocorre através da endocitose mediada por clatrina;
- O transporte núcleo-citoplasmático da protease não é dependente da clássica proteína importina- β ;
- A maior disponibilidade de ADAMTS-1 diminui o perfil migratório das células;

3. REFERÊNCIAS

CHARVAT, R. A.; ARRIZABALAGA, G. Oxidative stress generated during monensin treatment contributes to altered *Toxoplasma gondii* mitochondrial function. **Sci Rep**, v. 6, p. 22997, 2016. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976749> >.

FREITAS, V. M. et al. Decreased expression of ADAMTS-1 in human breast tumors stimulates migration and invasion. **Mol Cancer**, v. 12, p. 2, 2013. ISSN 1476-4598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23289900> >.

GÜNEŞ, M. F. et al. The Investigation of a Disintegrin and Metalloproteinase with ThromboSpondin Motifs (ADAMTS) 1, 5 and 16 in Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. **Clin Lab**, v. 62, n. 3, p. 425-33, 2016. ISSN 1433-6510. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156333> >.

HSU, P. D.; LANDER, E. S.; ZHANG, F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. **Cell**, v. 157, n. 6, p. 1262-78, Jun 2014. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906146> >.

JINEK, M. et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. **Science**, v. 337, n. 6096, p. 816-21, Aug 2012. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745249> >.

KATO, S. et al. The Golgi apparatus regulates cGMP-dependent protein kinase I compartmentation and proteolysis. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 308, n. 11, p. C944-58, Jun 2015. ISSN 1522-1563. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855081> >.

KONERMANN, S. et al. Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex. **Nature**, v. 517, n. 7536, p. 583-8, Jan 2015. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494202> >.

KUBLUN, I. et al. Efficacious inhibition of Importin α/β -mediated nuclear import of human inositol phosphate multikinase. **Biochimie**, v. 102, p. 117-23, Jul 2014. ISSN 1638-6183. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632208> >.

KUNO, K. et al. ADAMTS-1 cleaves a cartilage proteoglycan, aggrecan. **FEBS Lett**, v. 478, n. 3, p. 241-5, Aug 2000. ISSN 0014-5793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10930576> >.

LAVINE, M. D.; ARRIZABALAGA, G. Analysis of monensin sensitivity in *Toxoplasma gondii* reveals autophagy as a mechanism for drug induced death. **PLoS One**, v. 7, n. 7, p. e42107, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22848721> >.

LI, C. et al. Lost expression of ADAMTS5 protein associates with progression and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. **Drug Des Devel Ther**, v. 9, p. 1773-83, 2015. ISSN 1177-8881. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25848214> >.

MAHIPAL, A.; MALAFA, M. Importins and exportins as therapeutic targets in cancer. **Pharmacol Ther**, Apr 2016. ISSN 1879-016X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113410> >.

MALI, P. et al. Barcoding cells using cell-surface programmable DNA-binding domains. **Nat Methods**, v. 10, n. 5, p. 403-6, May 2013. ISSN 1548-7105. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23503053> >.

OBIKA, M. et al. ADAMTS-4 and biglycan are expressed at high levels and co-localize to podosomes during endothelial cell tubulogenesis in vitro. **J Histochem Cytochem**, v. 62, n. 1, p. 34-49, Jan 2014. ISSN 1551-5044. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051360> >.

REN, P. et al. ADAMTS-1 and ADAMTS-4 levels are elevated in thoracic aortic aneurysms and dissections. **Ann Thorac Surg**, v. 95, n. 2, p. 570-7, Feb 2013. ISSN 1552-6259. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245439> >.

SCHOKRPUR, S. et al. CRISPR-Mediated VHL Knockout Generates an Improved Model for Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Sci Rep**, v. 6, p. 29032, 2016. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27358011> >.

SHALEM, O.; SANJANA, N. E.; ZHANG, F. High-throughput functional genomics using CRISPR-Cas9. **Nat Rev Genet**, v. 16, n. 5, p. 299-311, May

2015. ISSN 1471-0064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25854182> >.

SILVA, S. V. et al. ADAMTS-1 Is Found in the Nuclei of Normal and Tumoral Breast Cells. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0165061, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27764205> >.

SODERHOLM, J. F. et al. Importazole, a small molecule inhibitor of the transport receptor importin- β . **ACS Chem Biol**, v. 6, n. 7, p. 700-8, Jul 2011. ISSN 1554-8937. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21469738> >.

SOUZA, A. C. et al. Mitochondrial damage as an early event of monensin-induced cell injury in cultured fibroblasts L929. **J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med**, v. 52, n. 5, p. 230-7, Jun 2005. ISSN 0931-184X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943607> >.

TURNER, J. G.; DAWSON, J.; SULLIVAN, D. M. Nuclear export of proteins and drug resistance in cancer. **Biochem Pharmacol**, v. 83, n. 8, p. 1021-32, Apr 2012. ISSN 1873-2968. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209898> >.

WANG, T. et al. Genetic screens in human cells using the CRISPR-Cas9 system. **Science**, v. 343, n. 6166, p. 80-4, Jan 2014. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336569> >.

YAMAMOTO, K. et al. Low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1)-mediated endocytic clearance of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-4 (ADAMTS-4): functional differences of non-catalytic domains of ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in LRP1 binding. **J Biol Chem**, v. 289, n. 10, p. 6462-74, Mar 2014. ISSN 1083-351X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474687> >.

YAN, W. et al. Importin β 1 mediates nuclear factor- κ B signal transduction into the nuclei of myeloma cells and affects their proliferation and apoptosis. **Cell Signal**, v. 27, n. 4, p. 851-9, Apr 2015. ISSN 1873-3913. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643631> >.

ZHU, J.; CYNADER, M. S.; JIA, W. TDP-43 Inhibits NF- κ B Activity by Blocking p65 Nuclear Translocation. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0142296, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571498> >.

AMĂLINEI, C. et al. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. **Rom J Morphol Embryol**, v. 51, n. 2, p. 215-28, 2010. ISSN 1220-0522. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495735> >.

ANDREAKOS, E. et al. Distinct pathways of LPS-induced NF-kappa B activation and cytokine production in human myeloid and nonmyeloid cells defined by selective utilization of MyD88 and Mal/TIRAP. **Blood**, v. 103, n. 6, p. 2229-37, Mar 2004. ISSN 0006-4971. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630816> >.

APTE, S. S. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs: the ADAMTS family. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 36, n. 6, p. 981-5, Jun 2004. ISSN 1357-2725. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094112> >.

_____. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin-type) with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS) superfamily: functions and mechanisms. **J Biol Chem**, v. 284, n. 46, p. 31493-7, Nov 2009. ISSN 1083-351X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19734141> >.

ARRIBAS, J.; BECH-SERRA, J. J.; SANTIAGO-JOSEFAT, B. ADAMs, cell migration and cancer. **Cancer Metastasis Rev**, v. 25, n. 1, p. 57-68, Mar 2006. ISSN 0167-7659. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680572> >.

BASAGIANNIS, D. et al. Dynasore impairs VEGFR2 signalling in an endocytosis-independent manner. **Sci Rep**, v. 7, p. 45035, 03 2017. ISSN 2045-2322. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327657> >.

BERX, G.; VAN ROY, F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 1, n. 6, p. a003129, Dec 2009. ISSN 1943-0264. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457567> >.

BHOWMICK, N. A.; NEILSON, E. G.; MOSES, H. L. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. **Nature**, v. 432, n. 7015, p. 332-7, Nov 2004. ISSN 1476-4687. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15549095> >.

BOUCK, N.; STELLMACH, V.; HSU, S. C. How tumors become angiogenic. **Adv Cancer Res**, v. 69, p. 135-74, 1996. ISSN 0065-230X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791681> >.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 11 2018. ISSN 1542-4863. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593> >.

BROWN, H. M. et al. ADAMTS1 cleavage of versican mediates essential structural remodeling of the ovarian follicle and cumulus-oocyte matrix during ovulation in mice. **Biol Reprod**, v. 83, n. 4, p. 549-57, Oct 2010. ISSN 1529-7268. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592310> >.

_____. Requirement for ADAMTS-1 in extracellular matrix remodeling during ovarian folliculogenesis and lymphangiogenesis. **Dev Biol**, v. 300, n. 2, p. 699-709, Dec 2006. ISSN 0012-1606. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097630> >.

BURKHART, D. L.; SAGE, J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. **Nat Rev Cancer**, v. 8, n. 9, p. 671-82, Sep 2008. ISSN 1474-1768. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650841> >.

BUSCH, S. et al. TGF-beta receptor type-2 expression in cancer-associated fibroblasts regulates breast cancer cell growth and survival and is a prognostic marker in pre-menopausal breast cancer. **Oncogene**, v. 34, n. 1, p. 27-38, Jan 2015. ISSN 1476-5594. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336330> >.

CANALS, F. et al. Identification of substrates of the extracellular protease ADAMTS1 by DIGE proteomic analysis. **Proteomics**, v. 6 Suppl 1, p. S28-35, Apr 2006. ISSN 1615-9861. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511810> >.

CAO, H. et al. Stromal fibroblasts facilitate cancer cell invasion by a novel invadopodia-independent matrix degradation process. **Oncogene**, v. 35, n. 9, p. 1099-1110, Mar 2016. ISSN 1476-5594. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982272> >.

CASAL, C. et al. ADAMTS1 contributes to the acquisition of an endothelial-like phenotype in plastic tumor cells. **Cancer Res**, v. 70, n. 11, p. 4676-86, Jun 2010. ISSN 1538-7445. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484033> >.

CASTRO-CASTRO, A. et al. Cellular and Molecular Mechanisms of MT1-MMP-Dependent Cancer Cell Invasion. **Annu Rev Cell Dev Biol**, v. 32, p. 555-576, 10 2016. ISSN 1530-8995. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501444> >.

CAVALLARO, U.; CHRISTOFORI, G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 4, n. 2, p. 118-32, Feb 2004. ISSN 1474-175X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14964308> >.

CHANG, C. W. et al. The distribution of different classes of nuclear localization signals (NLSs) in diverse organisms and the utilization of the minor NLS-binding site inplantnuclear import factor importin- α . **Plant Signal Behav**, v. 8, n. 10, Oct 2013. ISSN 1559-2324. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270630> >.

CHANG, T. T.; THAKAR, D.; WEAVER, V. M. Force-dependent breaching of the basement membrane. **Matrix Biol**, v. 57-58, p. 178-189, 01 2017. ISSN 1569-1802. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025167> >.

CHARVAT, R. A.; ARRIZABALAGA, G. Oxidative stress generated during monensin treatment contributes to altered Toxoplasma gondii mitochondrial function. **Sci Rep**, v. 6, p. 22997, 2016. ISSN 2045-2322. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976749> >.

CHEN, L. et al. MT2-MMP expression associates with tumor progression and angiogenesis in human lung cancer. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 7, n. 6, p. 3469-77, 2014. ISSN 1936-2625. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031779> >.

CHEN, Q. et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. **Mediators Inflamm**, v. 2013, p. 928315, 2013. ISSN 1466-1861. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23840100> >.

CHEN, T. L. et al. Aggrecan domains expected to traffic through the exocytic pathway are misdirected to the nucleus. **Exp Cell Res**, v. 263, n. 2, p. 224-35, Feb 2001. ISSN 0014-4827. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11161721> >.

CHENG, N. et al. Transforming growth factor-beta signaling-deficient fibroblasts enhance hepatocyte growth factor signaling in mammary carcinoma cells to promote scattering and invasion. **Mol Cancer Res**, v. 6, n. 10, p. 1521-33, Oct 2008. ISSN 1541-7786. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922968> >.

CHIODELLI, P. et al. Heparin/Heparan sulfate proteoglycans glycomic interactome in angiogenesis: biological implications and therapeutical use. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 6342-88, Apr 2015. ISSN 1420-3049. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25867824> >.

CHOOK, Y. M.; BLOBEL, G. Karyopherins and nuclear import. **Curr Opin Struct Biol**, v. 11, n. 6, p. 703-15, Dec 2001. ISSN 0959-440X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11751052> >.

CHRISTIAN, L. M. The ADAM family: Insights into Notch proteolysis. **Fly (Austin)**, v. 6, n. 1, p. 30-4, 2012 Jan-Mar 2012. ISSN 1933-6942. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513479> >.

COKOL, M.; NAIR, R.; ROST, B. Finding nuclear localization signals. **EMBO Rep**, v. 1, n. 5, p. 411-5, Nov 2000. ISSN 1469-221X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258480> >.

COUSSENS, L. M.; FINGLETON, B.; MATRISIAN, L. M. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. **Science**, v. 295, n. 5564, p. 2387-92, Mar 2002. ISSN 1095-9203. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923519> >.

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 860-7, 2002 Dec 19-26 2002. ISSN 0028-0836. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490959> >.

DE VISSER, K. E.; KORETS, L. V.; COUSSENS, L. M. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. **Cancer Cell**, v. 7, n. 5, p. 411-23, May 2005. ISSN 1535-6108. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894262> >.

DE WEVER, O. et al. Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. **Int J Cancer**, v. 123, n. 10, p. 2229-38, Nov 2008. ISSN 1097-0215. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18777559> >.

DENTON, A. E.; ROBERTS, E. W.; FEARON, D. T. Stromal Cells in the Tumor Microenvironment. **Adv Exp Med Biol**, v. 1060, p. 99-114, 2018 2018. ISSN 0065-2598. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30155624> >.

DERYUGINA, E. I. et al. Prointegrin maturation follows rapid trafficking and processing of MT1-MMP in Furin-Negative Colon Carcinoma LoVo Cells. **Traffic**, v. 5, n. 8, p. 627-41, Aug 2004. ISSN 1398-9219. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260832> >.

DEVY, L. et al. The pro- or antiangiogenic effect of plasminogen activator inhibitor 1 is dose dependent. **FASEB J**, v. 16, n. 2, p. 147-54, Feb 2002. ISSN 1530-6860. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818362> >.

DUBAIL, J.; APTE, S. S. Insights on ADAMTS proteases and ADAMTS-like proteins from mammalian genetics. **Matrix Biol**, v. 44-46, p. 24-37, 2015 May-Jul 2015. ISSN 1569-1802. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770910> >.

EBLE, J. A.; NILAND, S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. **Clin Exp Metastasis**, Apr 2019. ISSN 1573-7276. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30972526> >.

EDWARDS, D. R.; HANDSLEY, M. M.; PENNINGTON, C. J. The ADAM metalloproteinases. **Mol Aspects Med**, v. 29, n. 5, p. 258-89, Oct 2008. ISSN 0098-2997. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762209> >.

FATA, J. E. et al. Cellular turnover and extracellular matrix remodeling in female reproductive tissues: functions of metalloproteinases and their inhibitors. **Cell Mol Life Sci**, v. 57, n. 1, p. 77-95, Jan 2000. ISSN 1420-682X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949582> >.

FERNANDES, R. J. et al. Procollagen II amino propeptide processing by ADAMTS-3. Insights on dermatosparaxis. **J Biol Chem**, v. 276, n. 34, p. 31502-9, Aug 2001. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408482> >.

FINICLE, B. T.; JAYASHANKAR, V.; EDINGER, A. L. Nutrient scavenging in cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 18, n. 10, p. 619-633, Oct 2018. ISSN 1474-1768. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30097614> >.

FLANNERY, C. R. et al. Autocatalytic cleavage of ADAMTS-4 (Aggrecanase-1) reveals multiple glycosaminoglycan-binding sites. **J Biol Chem**, v. 277, n. 45, p. 42775-80, Nov 2002. ISSN 0021-9258. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202483> >.

FLUHRER, R.; HAASS, C. Signal peptide peptidases and gamma-secretase: cousins of the same protease family? **Neurodegener Dis**, v. 4, n. 2-3, p. 112-6, 2007. ISSN 1660-2854. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596705> >.

FOULDS, L. The experimental study of tumor progression: a review. **Cancer Res**, v. 14, n. 5, p. 327-39, Jun 1954. ISSN 0008-5472. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13160960> >.

FREITAS, V. M. et al. Decreased expression of ADAMTS-1 in human breast tumors stimulates migration and invasion. **Mol Cancer**, v. 12, p. 2, 2013. ISSN 1476-4598. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23289900> >.

_____. SIKVAV, a laminin alpha1-derived peptide, interacts with integrins and increases protease activity of a human salivary gland adenoid cystic carcinoma cell line through the ERK 1/2 signaling pathway. **Am J Pathol**, v. 171, n. 1, p. 124-38, Jul 2007. ISSN 0002-9440. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17591960> >.

FUSHIMI, K. et al. Functional differences of the catalytic and non-catalytic domains in human ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in aggrecanolytic activity. **J Biol Chem**, v. 283, n. 11, p. 6706-16, Mar 2008. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156631> >.

GENDRON, C. et al. Proteolytic activities of human ADAMTS-5: comparative studies with ADAMTS-4. **J Biol Chem**, v. 282, n. 25, p. 18294-306, Jun 2007. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430884> >.

GERHARDT, S. et al. Crystal structures of human ADAMTS-1 reveal a conserved catalytic domain and a disintegrin-like domain with a fold homologous to cysteine-rich domains. **J Mol Biol**, v. 373, n. 4, p. 891-902, Nov 2007. ISSN 0022-2836. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17897672> >.

GHEBRANIOUS, N.; DONEHOWER, L. A. Mouse models in tumor suppression. **Oncogene**, v. 17, n. 25, p. 3385-400, Dec 1998. ISSN 0950-9232. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9917000> >.

GOMIS-RÜTH, F. X. Catalytic domain architecture of metzincin metalloproteases. **J Biol Chem**, v. 284, n. 23, p. 15353-7, Jun 2009. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201757> >.

GONZÁLEZ-IGLESIAS, R. et al. Prion protein interaction with glycosaminoglycan occurs with the formation of oligomeric complexes stabilized by Cu(II) bridges. **J Mol Biol**, v. 319, n. 2, p. 527-40, May 2002. ISSN 0022-2836. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051926> >.

GOUIRAND, V.; GUILLAUMOND, F.; VASSEUR, S. Influence of the Tumor Microenvironment on Cancer Cells Metabolic Reprogramming. **Front Oncol**, v. 8, p. 117, 2018. ISSN 2234-943X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29725585> >.

GRASSO, G.; BONNET, S. Metal complexes and metalloproteases: targeting conformational diseases. **Metallomics**, v. 6, n. 8, p. 1346-57, Jul 2014. ISSN 1756-591X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24870829> >.

GROTENDORST, G. R.; RAHMANIE, H.; DUNCAN, M. R. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. **FASEB J**, v. 18, n. 3, p. 469-79, Mar 2004. ISSN 1530-6860. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003992> >.

GUO, B. H. et al. Bmi-1 promotes invasion and metastasis, and its elevated expression is correlated with an advanced stage of breast cancer. **Mol Cancer**, v. 10, n. 1, p. 10, 2011. ISSN 1476-4598. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21276221> >.

GUSTAVSSON, H. et al. ADAMTS1 alters blood vessel morphology and TSP1 levels in LNCaP and LNCaP-19 prostate tumors. **BMC Cancer**, v. 10, p. 288, 2010. ISSN 1471-2407. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20546609> >.

GÜNTHER, W. et al. Distribution patterns of the anti-angiogenic protein ADAMTS-1 during rat development. **Acta Histochem**, v. 107, n. 2, p. 121-31, 2005. ISSN 0065-1281. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878613> >.

HALPER, J.; KJAER, M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. **Adv Exp Med Biol**, v. 802, p. 31-47, 2014. ISSN 0065-2598. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443019> >.

HANAHAN, D.; FOLKMAN, J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. **Cell**, v. 86, n. 3, p. 353-64, Aug 1996. ISSN 0092-8674. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8756718> >.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, Jan 2000. ISSN 0092-8674. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647931> >.

_____. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-74, Mar 2011. ISSN 1097-4172. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230> >.

HANDSLEY, M. M.; EDWARDS, D. R. Metalloproteinases and their inhibitors in tumor angiogenesis. **Int J Cancer**, v. 115, n. 6, p. 849-60, Jul 2005. ISSN 0020-7136. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729716> >.

HANSEN, R. K.; BISSELL, M. J. Tissue architecture and breast cancer: the role of extracellular matrix and steroid hormones. **Endocr Relat Cancer**, v. 7, n. 2,

p. 95-113, Jun 2000. ISSN 1351-0088. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903527> >.

HARRIS, C. C. p53 tumor suppressor gene: from the basic research laboratory to the clinic--an abridged historical perspective. **Carcinogenesis**, v. 17, n. 6, p. 1187-98, Jun 1996. ISSN 0143-3334. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8681432> >.

HATIPOGLU, O. F. et al. ADAMTS1 is a unique hypoxic early response gene expressed by endothelial cells. **J Biol Chem**, v. 284, n. 24, p. 16325-33, Jun 2009. ISSN 0021-9258. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349275> >.

HAYFLICK, L. Mortality and immortality at the cellular level. A review. **Biochemistry (Moscow)**, v. 62, n. 11, p. 1180-90, Nov 1997. ISSN 0006-2979. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9467840> >.

HELLEWELL, A. L.; ADAMS, J. C. Insider trading: Extracellular matrix proteins and their non-canonical intracellular roles. **Bioessays**, v. 38, n. 1, p. 77-88, Jan 2016. ISSN 1521-1878. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26735930> >.

HU, L. et al. Over-expression of Adamts1 in mice alters bone mineral density. **J Bone Miner Metab**, v. 30, n. 3, p. 304-11, May 2012. ISSN 1435-5604. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22002813> >.

HUA, H. et al. Matrix metalloproteinases in tumorigenesis: an evolving paradigm. **Cell Mol Life Sci**, v. 68, n. 23, p. 3853-68, Dec 2011. ISSN 1420-9071. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21744247> >.

HUET, E. et al. Stroma in normal and cancer wound healing. **FEBS J**, Apr 2019. ISSN 1742-4658. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30958920> >.

HUTTEN, S. et al. The Nup358-RanGAP complex is required for efficient importin alpha/beta-dependent nuclear import. **Mol Biol Cell**, v. 19, n. 5, p. 2300-10, May 2008. ISSN 1939-4586. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305100> >.

_____. The nuclear pore component Nup358 promotes transportin-dependent nuclear import. **J Cell Sci**, v. 122, n. Pt 8, p. 1100-10, Apr 2009. ISSN 0021-9533. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299463> >.

II, M. et al. Role of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human cancer invasion, apoptosis, growth, and angiogenesis. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 231, n. 1, p. 20-7, Jan 2006. ISSN 1535-3702. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380641> >.

INCA. **Incidência de Câncer no Brasil** 2014.

IVANOV, A. I. Pharmacological inhibitors of exocytosis and endocytosis: novel bullets for old targets. **Methods Mol Biol**, v. 1174, p. 3-18, 2014. ISSN 1940-6029. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947371> >.

JABŁOŃSKA-TRYPUĆ, A.; MATEJCZYK, M.; ROSOCHACKI, S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. **J Enzyme Inhib Med Chem**, v. 31, n. sup1, p. 177-183, 2016. ISSN 1475-6374. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028474> >.

KAISHO, T. et al. Endotoxin-induced maturation of MyD88-deficient dendritic cells. **J Immunol**, v. 166, n. 9, p. 5688-94, May 2001. ISSN 0022-1767. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313410> >.

KALDERON, D. et al. Sequence requirements for nuclear location of simian virus 40 large-T antigen. **Nature**, v. 311, n. 5981, p. 33-8, 1984 Sep 6-11 1984. ISSN 0028-0836. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6088992> >.

_____. A short amino acid sequence able to specify nuclear location. **Cell**, v. 39, n. 3 Pt 2, p. 499-509, Dec 1984. ISSN 0092-8674. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6096007> >.

KALLURI, R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. **Nat Rev Cancer**, v. 3, n. 6, p. 422-33, Jun 2003. ISSN 1474-175X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778132> >.

KALLURI, R.; ZEISBERG, M. Fibroblasts in cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 6, n. 5, p. 392-401, May 2006. ISSN 1474-175X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572188> >.

KARVONEN, H. M. et al. Lung cancer-associated myofibroblasts reveal distinctive ultrastructure and function. **J Thorac Oncol**, v. 9, n. 5, p. 664-74, May 2014. ISSN 1556-1380. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662457> >.

KATO, S. et al. The Golgi apparatus regulates cGMP-dependent protein kinase I compartmentation and proteolysis. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 308, n. 11, p. C944-58, Jun 2015. ISSN 1522-1563. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855081> >.

KELLER, K. E.; BRADLEY, J. M.; ACOTT, T. S. Differential effects of ADAMTS-1, -4, and -5 in the trabecular meshwork. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 50, n. 12, p. 5769-77, Dec 2009. ISSN 1552-5783. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553617> >.

KELWICK, R. et al. The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family. **Genome Biol**, v. 16, p. 113, 2015. ISSN 1474-760X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025392> >.

KESSENBROCK, K.; PLAKS, V.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. **Cell**, v. 141, n. 1, p. 52-67, Apr 2010. ISSN 1097-4172. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371345> >.

KIM, D.; RHEE, S. Matrix metalloproteinase-2 regulates MDA-MB-231 breast cancer cell invasion induced by active mammalian diaphanous-related formin 1. **Mol Med Rep**, v. 14, n. 1, p. 277-82, Jul 2016. ISSN 1791-3004. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177153> >.

KIM, Y. S.; JOH, T. H. Matrix metalloproteinases, new insights into the understanding of neurodegenerative disorders. **Biomol Ther (Seoul)**, v. 20, n. 2, p. 133-43, Mar 2012. ISSN 1976-9148. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116286> >.

KUBLUN, I. et al. Efficacious inhibition of Importin α/β -mediated nuclear import of human inositol phosphate multikinase. **Biochimie**, v. 102, p. 117-23, Jul 2014. ISSN 1638-6183. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632208> >.

KUNO, K. et al. Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase-disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. **J Biol Chem**, v. 272, n. 1, p. 556-62, Jan 1997. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8995297> >.

_____. ADAMTS-1 cleaves a cartilage proteoglycan, aggrecan. **FEBS Lett**, v. 478, n. 3, p. 241-5, Aug 2000. ISSN 0014-5793. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10930576> >.

KURZEPA, J. et al. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke. **Int J Neurosci**, v. 124, n. 10, p. 707-16, Oct 2014. ISSN 1563-5279. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304146> >.

KWAN, J. A. et al. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) is present in the nucleus of cardiac myocytes and is capable of cleaving poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) in vitro. **FASEB J**, v. 18, n. 6, p. 690-2, Apr 2004. ISSN 1530-6860. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766804> >.

LANGE, A. et al. Classical nuclear localization signals: definition, function, and interaction with importin alpha. **J Biol Chem**, v. 282, n. 8, p. 5101-5, Feb 2007. ISSN 0021-9258. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17170104> >.

LAVINE, M. D.; ARRIZABALAGA, G. Analysis of monensin sensitivity in *Toxoplasma gondii* reveals autophagy as a mechanism for drug induced death. **PLoS One**, v. 7, n. 7, p. e42107, 2012. ISSN 1932-6203. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22848721> >.

LE GOFF, C.; CORMIER-DAIRE, V. The ADAMTS(L) family and human genetic disorders. **Hum Mol Genet**, v. 20, n. R2, p. R163-7, Oct 2011. ISSN 1460-2083. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880666> >.

LE GOFF, C. et al. Regulation of procollagen amino-propeptide processing during mouse embryogenesis by specialization of homologous ADAMTS proteases: insights on collagen biosynthesis and dermatosparaxis. **Development**, v. 133, n. 8, p. 1587-96, Apr 2006. ISSN 0950-1991. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556917> >.

LECA, J. et al. Cancer-associated fibroblast-derived annexin A6+ extracellular vesicles support pancreatic cancer aggressiveness. **J Clin Invest**, v. 126, n. 11, p. 4140-4156, 11 2016. ISSN 1558-8238. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27701147> >.

LEMMON, M. A.; SCHLESSINGER, J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. **Cell**, v. 141, n. 7, p. 1117-34, Jun 2010. ISSN 1097-4172. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602996> >.

LI, C. et al. Lost expression of ADAMTS5 protein associates with progression and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. **Drug Des Devel Ther**, v. 9, p. 1773-83, 2015. ISSN 1177-8881. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25848214> >.

LIGI, D.; MANNELLO, F. Do matrix metalloproteinases represent reliable circulating biomarkers in colorectal cancer? **Br J Cancer**, v. 115, n. 6, p. 633-4, 09 2016. ISSN 1532-1827. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27529515> >.

LIM, B. et al. Inflammatory breast cancer biology: the tumour microenvironment is key. **Nat Rev Cancer**, v. 18, n. 8, p. 485-499, Aug 2018. ISSN 1474-1768. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703913> >.

LIMA, M. A. et al. Prognostic Value of ADAMTS Proteases and Their Substrates in Epithelial Ovarian Cancer. **Pathobiology**, v. 83, n. 6, p. 316-26, 2016. ISSN 1423-0291. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27359117> >.

LIPINSKI, M. M.; JACKS, T. The retinoblastoma gene family in differentiation and development. **Oncogene**, v. 18, n. 55, p. 7873-82, Dec 1999. ISSN 0950-9232. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630640> >.

LIU, Y. J.; XU, Y.; YU, Q. Full-length ADAMTS-1 and the ADAMTS-1 fragments display pro- and antimetastatic activity, respectively. **Oncogene**, v. 25, n. 17, p. 2452-67, Apr 2006. ISSN 0950-9232. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314835> >.

LU, P.; WEAVER, V. M.; WERB, Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. **J Cell Biol**, v. 196, n. 4, p. 395-406, Feb 2012. ISSN 1540-8140. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22351925> >.

LUM, L.; REID, M. S.; BLOBEL, C. P. Intracellular maturation of the mouse metalloprotease disintegrin MDC15. **J Biol Chem**, v. 273, n. 40, p. 26236-47, Oct 1998. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9748307> >.

LUQUE, A.; CARPIZO, D. R.; IRUELA-ARISPE, M. L. ADAMTS1/METH1 inhibits endothelial cell proliferation by direct binding and sequestration of VEGF165. **J Biol Chem**, v. 278, n. 26, p. 23656-65, Jun 2003. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716911> >.

MADSEN, D. H. et al. Extracellular collagenases and the endocytic receptor, urokinase plasminogen activator receptor-associated protein/Endo180, cooperate in fibroblast-mediated collagen degradation. **J Biol Chem**, v. 282, n. 37, p. 27037-45, Sep 2007. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17623673> >.

MAHIPAL, A.; MALAFA, M. Importins and exportins as therapeutic targets in cancer. **Pharmacol Ther**, Apr 2016. ISSN 1879-016X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113410> >.

MARADNI, A. et al. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) and MMP inhibitors on intracranial aneurysms: a review article. **Med J Islam Repub Iran**, v. 27, n. 4, p. 249-54, Nov 2013. ISSN 1016-1430. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24926188> >.

MARCHANT, D. J. et al. A new transcriptional role for matrix metalloproteinase-12 in antiviral immunity. **Nat Med**, v. 20, n. 5, p. 493-502, May 2014. ISSN 1546-170X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24784232> >.

MASUI, T. et al. Expression of METH-1 and METH-2 in pancreatic cancer. **Clin Cancer Res**, v. 7, n. 11, p. 3437-43, Nov 2001. ISSN 1078-0432. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705860> >.

MBEUNKUI, F.; JOHANN, D. J. Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 63, n. 4, p. 571-82, Mar 2009. ISSN 1432-0843. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083000> >.

MENEGHETTI, M. C. et al. Heparan sulfate and heparin interactions with proteins. **J R Soc Interface**, v. 12, n. 110, p. 0589, Sep 2015. ISSN 1742-5662. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26289657> >.

MILES, F. L.; SIKES, R. A. Insidious changes in stromal matrix fuel cancer progression. **Mol Cancer Res**, v. 12, n. 3, p. 297-312, Mar 2014. ISSN 1557-3125. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24452359> >.

MILLER, R. T. Mechanical properties of basement membrane in health and disease. **Matrix Biol**, v. 57-58, p. 366-373, 01 2017. ISSN 1569-1802. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27435904> >.

MINN, A. J. et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. **J Clin Invest**, v. 115, n. 1, p. 44-55, Jan 2005. ISSN 0021-9738. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630443> >.

MITTAL, R. et al. Intricate Functions of Matrix Metalloproteinases in Physiological and Pathological Conditions. **J Cell Physiol**, v. 231, n. 12, p. 2599-621, 12 2016. ISSN 1097-4652. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27187048> >.

MOLLENHAUER, H. H.; MORRÉ, D. J.; ROWE, L. D. Alteration of intracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. **Biochim Biophys Acta**, v. 1031, n. 2, p. 225-46, May 1990. ISSN 0006-3002. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2160275> >.

MOSYAK, L. et al. Crystal structures of the two major aggrecan degrading enzymes, ADAMTS4 and ADAMTS5. **Protein Sci**, v. 17, n. 1, p. 16-21, Jan 2008. ISSN 0961-8368. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042673> >.

MUELLER, M. M.; FUSENIG, N. E. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 4, n. 11, p. 839-49, Nov 2004. ISSN 1474-175X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516957> >.

NAKAMURA, M. et al. Expression of versican and ADAMTS1, 4, and 5 during bone development in the rat mandible and hind limb. **J Histochem Cytochem**, v. 53, n. 12, p. 1553-62, Dec 2005. ISSN 0022-1554. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983115> >.

NAM, D. H.; LEE, K. B.; GE, X. Functional Production of Catalytic Domains of Human MMPs in Escherichia coli Periplasm. **Methods Mol Biol**, v. 1731, p. 65-72, 2018. ISSN 1940-6029. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29318544> >.

NIEWIAROWSKI, S. et al. Disintegrins and other naturally occurring antagonists of platelet fibrinogen receptors. **Semin Hematol**, v. 31, n. 4, p. 289-300, Oct 1994. ISSN 0037-1963. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7831574> >.

NORIEGA-GUERRA, H. et al. ADAMTS-1 disrupts HGF/c-MET signaling and HGF-stimulated cellular processes in fibrosarcoma. **Exp Cell Res**, v. 363, n. 2, p. 271-282, 02 2018. ISSN 1090-2422. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355494> >.

NORTHCOTT, J. M. et al. Feeling Stress: The Mechanics of Cancer Progression and Aggression. **Front Cell Dev Biol**, v. 6, p. 17, 2018. ISSN 2296-634X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29541636> >.

OBIKA, M. et al. ADAMTS-4 and biglycan are expressed at high levels and co-localize to podosomes during endothelial cell tubulogenesis in vitro. **J Histochem Cytochem**, v. 62, n. 1, p. 34-49, Jan 2014. ISSN 1551-5044. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051360> >.

ORIMO, A. et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. **Cell**, v. 121, n. 3, p. 335-48, May 2005. ISSN 0092-8674. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882617> >.

OSKARSSON, T. Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis. **Breast**, v. 22 Suppl 2, p. S66-72, Aug 2013. ISSN 1532-3080. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074795> >.

OVERALL, C. M. Molecular determinants of metalloproteinase substrate specificity: matrix metalloproteinase substrate binding domains, modules, and exosites. **Mol Biotechnol**, v. 22, n. 1, p. 51-86, Sep 2002. ISSN 1073-6085. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353914> >.

PAGE-MCCAW, A.; EWALD, A. J.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 8, n. 3, p. 221-33, Mar 2007. ISSN 1471-0072. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318226> >.

PENG, W. J. et al. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis. **J Clin Immunol**, v. 32, n. 6, p. 1409-14, Dec 2012. ISSN 1573-2592. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767184> >.

PORLAN, E. et al. MT5-MMP regulates adult neural stem cell functional quiescence through the cleavage of N-cadherin. **Nat Cell Biol**, v. 16, n. 7, p. 629-38, Jul 2014. ISSN 1476-4679. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24952463> >.

PORTER, S. et al. The ADAMTS metalloproteinases. **Biochem J**, v. 386, n. Pt 1, p. 15-27, Feb 2005. ISSN 1470-8728. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15554875> >.

_____. Dysregulated expression of adamalysin-thrombospondin genes in human breast carcinoma. **Clin Cancer Res**, v. 10, n. 7, p. 2429-40, Apr 2004. ISSN 1078-0432. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073121> >.

PRZEMYSŁAW, L. et al. ADAM and ADAMTS family proteins and their role in the colorectal cancer etiopathogenesis. **BMB Rep**, v. 46, n. 3, p. 139-50, Mar 2013. ISSN 1976-670X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527857> >.

RADENKOVIC, S. et al. Values of MMP-2 and MMP-9 in tumor tissue of basal-like breast cancer patients. **Cell Biochem Biophys**, v. 68, n. 1, p. 143-52, Jan

2014. ISSN 1559-0283. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812723> >.

RATNIKOV, B. I. et al. Basis for substrate recognition and distinction by matrix metalloproteinases. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 40, p. E4148-55, Oct 2014. ISSN 1091-6490. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25246591> >.

REHN, A. P. et al. ADAMTS-1 increases the three-dimensional growth of osteoblasts through type I collagen processing. **Bone**, v. 41, n. 2, p. 231-8, Aug 2007. ISSN 8756-3282. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560840> >.

REISS, K.; SAFTIG, P. The "a disintegrin and metalloprotease" (ADAM) family of sheddases: physiological and cellular functions. **Semin Cell Dev Biol**, v. 20, n. 2, p. 126-37, Apr 2009. ISSN 1084-9521. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049889> >.

REMACLE, A.; MURPHY, G.; ROGHI, C. Membrane type I-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) is internalised by two different pathways and is recycled to the cell surface. **J Cell Sci**, v. 116, n. Pt 19, p. 3905-16, Oct 2003. ISSN 0021-9533. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915589> >.

RICCIARDELLI, C. et al. The ADAMTS1 protease gene is required for mammary tumor growth and metastasis. **Am J Pathol**, v. 179, n. 6, p. 3075-85, Dec 2011. ISSN 1525-2191. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001177> >.

RILEY, G. Chronic tendon pathology: molecular basis and therapeutic implications. **Expert Rev Mol Med**, v. 7, n. 5, p. 1-25, Mar 2005. ISSN 1462-3994. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796783> >.

ROCKS, N. et al. Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer. **Biochimie**, v. 90, n. 2, p. 369-79, Feb 2008. ISSN 0300-9084. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920749> >.

_____. ADAMTS-1 metalloproteinase promotes tumor development through the induction of a stromal reaction in vivo. **Cancer Res**, v. 68, n. 22, p. 9541-50, Nov 2008. ISSN 1538-7445. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19010931> >.

RODRÍGUEZ-MANZANEQUE, J. C. et al. Cleavage of syndecan-4 by ADAMTS1 provokes defects in adhesion. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 41, n. 4,

p. 800-10, Apr 2009. ISSN 1878-5875. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775505> >.

_____. ADAMTS1 cleaves aggrecan at multiple sites and is differentially inhibited by metalloproteinase inhibitors. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 293, n. 1, p. 501-8, Apr 2002. ISSN 0006-291X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12054629> >.

ROZANOV, D. V. et al. Aberrant, persistent inclusion into lipid rafts limits the tumorigenic function of membrane type-1 matrix metalloproteinase in malignant cells. **Exp Cell Res**, v. 293, n. 1, p. 81-95, Feb 2004. ISSN 0014-4827. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729059> >.

ROZARIO, T.; DESIMONE, D. W. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. **Dev Biol**, v. 341, n. 1, p. 126-40, May 2010. ISSN 1095-564X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854168> >.

RULLO, A.; NITZ, M. Importance of the spatial display of charged residues in heparin-peptide interactions. **Biopolymers**, v. 93, n. 3, p. 290-8, Mar 2010. ISSN 0006-3525. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885920> >.

RUNDHAUG, J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. **J Cell Mol Med**, v. 9, n. 2, p. 267-85, 2005 Apr-Jun 2005. ISSN 1582-1838. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963249> >.

RUSSELL, D. L. et al. Processing and localization of ADAMTS-1 and proteolytic cleavage of versican during cumulus matrix expansion and ovulation. **J Biol Chem**, v. 278, n. 43, p. 42330-9, Oct 2003. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907688> >.

RØNNOV-JESSEN, L.; PETERSEN, O. W.; BISSELL, M. J. Cellular changes involved in conversion of normal to malignant breast: importance of the stromal reaction. **Physiol Rev**, v. 76, n. 1, p. 69-125, Jan 1996. ISSN 0031-9333. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8592733> >.

SANDY, J. D. et al. Versican V1 proteolysis in human aorta in vivo occurs at the Glu441-Ala442 bond, a site that is cleaved by recombinant ADAMTS-1 and ADAMTS-4. **J Biol Chem**, v. 276, n. 16, p. 13372-8, Apr 2001. ISSN 0021-9258. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11278559> >.

SHERR, C. J.; MCCORMICK, F. The RB and p53 pathways in cancer. **Cancer Cell**, v. 2, n. 2, p. 103-12, Aug 2002. ISSN 1535-6108. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12204530> >.

SHINDO, T. et al. ADAMTS-1: a metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility, and organ morphology and function. **J Clin Invest**, v. 105, n. 10, p. 1345-52, May 2000. ISSN 0021-9738. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811842> >.

SHOZU, M. et al. ADAMTS-1 is involved in normal follicular development, ovulatory process and organization of the medullary vascular network in the ovary. **J Mol Endocrinol**, v. 35, n. 2, p. 343-55, Oct 2005. ISSN 0952-5041. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216914> >.

SI-TAYEB, K. et al. Matrix metalloproteinase 3 is present in the cell nucleus and is involved in apoptosis. **Am J Pathol**, v. 169, n. 4, p. 1390-401, Oct 2006. ISSN 0002-9440. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003494> >.

SI-YAYEB, K. et al. **Unexpected localization of the matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) within the cell nucleus in liver cancer cells. Mechanisms and consequences:** Journal of Hepatology. 38 2003.

SIEBENLIST, U. NF kappa B/I kappa B proteins. Their role in cell growth, differentiation and development. Madrid, Spain, July 7-10, 1996. **Biochim Biophys Acta**, v. 1332, n. 1, p. R7-13, Feb 1997. ISSN 0006-3002. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9061013> >.

SILVA, S. V. et al. ADAMTS-1 Is Found in the Nuclei of Normal and Tumoral Breast Cells. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0165061, 2016. ISSN 1932-6203. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27764205> >.

SILVEIRA, V. S. et al. Presence of mast cells and the expression of metalloproteinase 9 in the gingiva of ovariectomized rats with periodontal disease. **J Oral Biol Craniofac Res**, v. 8, n. 1, p. 54-57, 2018 Jan-Apr 2018. ISSN 2212-4268. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556465> >.

SINHA, S. K. et al. Nuclear localization of catalytically active MMP-2 in endothelial cells and neurons. **Am J Transl Res**, v. 6, n. 2, p. 155-62, 2014. ISSN 1943-8141. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489995> >.

SODERHOLM, J. F. et al. Importazole, a small molecule inhibitor of the transport receptor importin- β . **ACS Chem Biol**, v. 6, n. 7, p. 700-8, Jul 2011. ISSN 1554-8937. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21469738> >.

SOLAN, P. D. et al. A novel role for matrix metalloproteinase-8 in sepsis. **Crit Care Med**, v. 40, n. 2, p. 379-87, Feb 2012. ISSN 1530-0293. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22020238> >.

SOLOMONOV, I. et al. Distinct biological events generated by ECM proteolysis by two homologous collagenases. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 113, n. 39, p. 10884-9, 09 2016. ISSN 1091-6490. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27630193> >.

SOUZA, A. C. et al. Mitochondrial damage as an early event of monensin-induced cell injury in cultured fibroblasts L929. **J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med**, v. 52, n. 5, p. 230-7, Jun 2005. ISSN 0931-184X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943607> >.

STANIC, K. et al. Expression Patterns of Extracellular Matrix Proteins during Posterior Commissure Development. **Front Neuroanat**, v. 10, p. 89, 2016. ISSN 1662-5129. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733818> >.

STANTON, H. et al. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinases. **Biochim Biophys Acta**, v. 1812, n. 12, p. 1616-29, Dec 2011. ISSN 0006-3002. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914474> >.

STERNLICHT, M. D. et al. Mammary ductal morphogenesis requires paracrine activation of stromal EGFR via ADAM17-dependent shedding of epithelial amphiregulin. **Development**, v. 132, n. 17, p. 3923-33, Sep 2005. ISSN 0950-1991. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079154> >.

STERNLICHT, M. D.; WERB, Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. **Annu Rev Cell Dev Biol**, v. 17, p. 463-516, 2001. ISSN 1081-0706. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687497> >.

SZARVAS, T. et al. Matrix metalloproteinases and their clinical relevance in urinary bladder cancer. **Nat Rev Urol**, v. 8, n. 5, p. 241-54, May 2011. ISSN 1759-4820. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487384> >.

TALLANT, C.; MARRERO, A.; GOMIS-RÜTH, F. X. Matrix metalloproteinases: fold and function of their catalytic domains. **Biochim Biophys Acta**, v. 1803, n. 1, p. 20-8, Jan 2010. ISSN 0006-3002. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19374923> >.

TALMI-FRANK, D. et al. Extracellular Matrix Proteolysis by MT1-MMP Contributes to Influenza-Related Tissue Damage and Mortality. **Cell Host**

Microbe, v. 20, n. 4, p. 458-470, Oct 2016. ISSN 1934-6069. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736644> >.

TAN, I. E. A.; RICCIARDELLI, C.; RUSSELL, D. L. **The metalloproteinase ADAMTS1: a comprehensive review of its role in tumorigenic and metastatic pathways**. *Int J Cancer*. 133: 2263-76 p. 2013.

TANAKA, K. et al. miR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts. **Carcinogenesis**, v. 36, n. 8, p. 894-903, Aug 2015. ISSN 1460-2180. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026166> >.

TANG, B. L.; HONG, W. ADAMTS: a novel family of proteases with an ADAM protease domain and thrombospondin 1 repeats. **FEBS Lett**, v. 445, n. 2-3, p. 223-5, Feb 1999. ISSN 0014-5793. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10094461> >.

TANZER, M. L. Current concepts of extracellular matrix. **J Orthop Sci**, v. 11, n. 3, p. 326-31, May 2006. ISSN 0949-2658. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721539> >.

TATTI, O. et al. Membrane-type-3 matrix metalloproteinase (MT3-MMP) functions as a matrix composition-dependent effector of melanoma cell invasion. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. e28325, 2011. ISSN 1932-6203. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22164270> >.

TETI, A. Regulation of cellular functions by extracellular matrix. **J Am Soc Nephrol**, v. 2, n. 10 Suppl, p. S83-7, Apr 1992. ISSN 1046-6673. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318112> >.

THAI, S. N.; IRUELA-ARISPE, M. L. Expression of ADAMTS1 during murine development. **Mech Dev**, v. 115, n. 1-2, p. 181-5, Jul 2002. ISSN 0925-4773. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049787> >.

THEOCHARIS, A. D. et al. Extracellular matrix structure. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 97, p. 4-27, Feb 2016. ISSN 1872-8294. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26562801> >.

TOKITO, A.; JOUGASAKI, M. Matrix Metalloproteinases in Non-Neoplastic Disorders. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 7, Jul 2016. ISSN 1422-0067. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455234> >.

TURNER, J. G.; DAWSON, J.; SULLIVAN, D. M. Nuclear export of proteins and drug resistance in cancer. **Biochem Pharmacol**, v. 83, n. 8, p. 1021-32, Apr

2012. ISSN 1873-2968. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209898> >.

WANG, M. et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. **J Cancer**, v. 8, n. 5, p. 761-773, 2017. ISSN 1837-9664. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28382138> >.

WANG, N. et al. Down-regulation of HtrA1 activates the epithelial-mesenchymal transition and ATM DNA damage response pathways. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e39446, 2012. ISSN 1932-6203. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22761798> >.

WANG, W. M. et al. Transforming growth factor-beta induces secretion of activated ADAMTS-2. A procollagen III N-proteinase. **J Biol Chem**, v. 278, n. 21, p. 19549-57, May 2003. ISSN 0021-9258. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646579> >.

WERB, Z. ECM and cell surface proteolysis: regulating cellular ecology. **Cell**, v. 91, n. 4, p. 439-42, Nov 1997. ISSN 0092-8674. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390552> >.

WÄLDE, S. et al. The nucleoporin Nup358/RanBP2 promotes nuclear import in a cargo- and transport receptor-specific manner. **Traffic**, v. 13, n. 2, p. 218-33, Feb 2012. ISSN 1600-0854. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995724> >.

XIE, Y. et al. Nuclear matrix metalloproteinases: functions resemble the evolution from the intracellular to the extracellular compartment. **Cell Death Discov**, v. 3, p. 17036, 2017. ISSN 2058-7716. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28811933> >.

YAMAMOTO, K. et al. MMP-13 is constitutively produced in human chondrocytes and co-endocytosed with ADAMTS-5 and TIMP-3 by the endocytic receptor LRP1. **Matrix Biol**, v. 56, p. 57-73, Dec 2016. ISSN 1569-1802. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084377> >.

YAN, W. et al. Importin β 1 mediates nuclear factor- κ B signal transduction into the nuclei of myeloma cells and affects their proliferation and apoptosis. **Cell Signal**, v. 27, n. 4, p. 851-9, Apr 2015. ISSN 1873-3913. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643631> >.

YANG, C. Y.; CHANALARIS, A.; TROEBERG, L. ADAMTS and ADAM metalloproteinases in osteoarthritis - looking beyond the 'usual suspects'. **Osteoarthritis Cartilage**, Feb 2017. ISSN 1522-9653. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216310> >.

YUAN, Y. et al. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). **Oncol Rep**, v. 35, n. 5, p. 2499-515, May 2016. ISSN 1791-2431. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986034> >.

ZENG, W. et al. Glycosaminoglycan-binding properties and aggrecanase activities of truncated ADAMTSs: comparative analyses with ADAMTS-5, -9, -16 and -18. **Biochim Biophys Acta**, v. 1760, n. 3, p. 517-24, Mar 2006. ISSN 0006-3002. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507336> >.

ZHU, J.; CYNADER, M. S.; JIA, W. TDP-43 Inhibits NF- κ B Activity by Blocking p65 Nuclear Translocation. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0142296, 2015. ISSN 1932-6203. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571498> >.

ZHU, Z. C. et al. KPNB1 inhibition disrupts proteostasis and triggers unfolded protein response-mediated apoptosis in glioblastoma cells. **Oncogene**, v. 37, n. 22, p. 2936-2952, 05 2018. ISSN 1476-5594. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520102> >.

KUMAR, S.; RAO, N.; GE, R. Emerging Roles of ADAMTSs in Angiogenesis and Cancer. **Cancers (Basel)**, v. 4, n. 4, p. 1252-99, 2012. ISSN 2072-6694. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24213506> >.