

BASILIO SMUCZEK

**Estudo da clivagem da laminina em tumores de mama, gerando potenciais  
peptídeos bioativos**

**Versão parcial**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Biologia Celular e Tecidual

Orientador: Prof. Dr. Ruy Gastaldoni  
Jaeger

São Paulo

2019

## RESUMO

SMUCZEK, B. **Estudo da clivagem da laminina em tumores de mama, gerando potenciais peptídeos bioativos**. 2019, 180 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

O câncer de mama representa um importante problema de saúde pública. O microambiente onde as células neoplásicas se encontram desempenha importante papel na tumorigênese e progressão tumoral. Nosso Laboratório estuda o efeito da laminina, importante glicoproteína da matriz extracelular (MEC) e seus peptídeos dentro da biologia tumoral. Nesse projeto detectamos, *in vitro* e em amostras de câncer de mama humano, peptídeos derivados da clivagem proteolítica da laminina no câncer de mama. Inicialmente analisamos a distribuição das cadeias da laminina-111 no câncer de mama humano. Análise imuno histoquímica demonstrou aumento da marcação para as cadeias alfa1, beta1 e gama1 da laminina em tumores de mama. Células derivadas de câncer de mama (MDA-MB-231 e MCF-7) foram crescidas sobre Matrigel (substrato enriquecido em laminina). Células de mama normal MCF-10A serviram como grupo controle. Amostras controles e tratadas foram submetidas a eletroforese, “immunoblot” e espectrometria de massas (LC-MS/MS). “Immunoblot” mostrou a clivagem das cadeias da laminina *in vitro* e no câncer de mama humano, com a geração de fragmentos de menor massa molecular. Exploramos a liberação de peptídeos gerados pela clivagem da laminina em amostras de células tumorais em cultura e no câncer de mama humano. Análise proteômica mostrou que as bandas derivadas da laminina exibiram a presença de 31 peptídeos, entre eles C16 (KAFDITYVRL) e C28 (RVTLNRL). Previamente já demonstramos que o peptídeo C16 possui alta relevância na regulação tumoral. Diferentes peptídeos foram sintetizados e suas atividades biológicas avaliadas. Entre eles, C16 e C28 aumentaram significativamente a adesão, proliferação, secreção e ativação de MMPs além de invasão de células derivadas do câncer de mama (MDA-MB-231) e também de células derivadas de fibrossarcoma (HT1080). Investigamos também a ação do peptídeo C16 sobre as células tumorais MDA-MB-231 injetadas em “zebrafish” para avaliação do desenvolvimento tumoral *in vivo*. C16 promoveu aumento da área tumoral *in vivo* em comparação aos grupos controles. Concluimos que as cadeias alfa1, beta1 e gama1 da laminina estão aumentadas no câncer de mama. A clivagem da laminina possivelmente ocorre através da atividade de MMPs. As cadeias da laminina que são clivadas *in vitro* e no câncer de mama humano, geram fragmentos que contém peptídeos com funções biológicas evidentes. Entre os peptídeos observados, detectamos o peptídeo C16 *in vitro* e *in vivo*, também detectamos o peptídeo C28 *in vitro*. O peptídeo C16 é um grande regulador da invasão de células MDA-MB-231 e células HT1080, além de promover o desenvolvimento tumoral *in vivo*. Já o peptídeo C28 promove a proliferação de células MDA-MB-231 e HT1080.

**Palavras chaves:** Câncer de mama, matriz extracelular, laminina, peptídeo C16, peptídeo C28.

## ABSTRACT

**SMUCZEK, B.** Study of laminin cleavage in breast tumors, generating potential bioactive peptides. 2019, 180 p. PhD Thesis (Cell and Tissue Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Breast cancer represents an important public health problem. The microenvironment plays an important role in tumorigenesis and tumor progression. Our laboratory studies the effect of laminin, an important extracellular matrix glycoprotein (ECM) and its peptides in tumor biology. In this project we detected, *in vitro* and in human breast cancer samples, peptides derived from proteolytic cleavage of laminin. We initially analyzed the distribution of laminin-111 chains in human breast cancer. Immunohistochemistry demonstrated increased laminin alpha1, beta1 and gamma1 chains in breast tumors. Cells derived from breast cancer (MDA-MB-231 and MCF-7) were grown on Matrigel (laminin-enriched substrate). Normal breast cells MCF-10A served as a control group. Control and treated samples were subjected to electrophoresis, immunoblot and mass spectrometry (LC-MS/MS). Immunoblot showed cleavage of the laminin chains *in vitro* and in human breast cancer, with generation of lower molecular mass fragments. We explored the release of peptides, generated by laminin cleavage in tumor cell samples in culture and in human breast cancer. Proteomic analysis showed that the bands derived from laminin exhibited the presence of 31 peptides, among them C16 (KAFDITYVRL) and C28 (RVTLNRL). We have previously demonstrated that the C16 peptide has high relevance in tumor regulation. Different peptides were synthesized, and their biological activities were analyzed. Among them, C16 and C28 peptides, significantly increased adhesion, proliferation, secretion and activation of MMPs and cell invasion in breast cancer cells (MDA-MB-231) as well as fibrosarcoma-derived cells (HT1080). In addition, we investigated the action of the C16 peptide on zebrafish-injected MDA-MB-231 tumor cells for evaluation of tumor development *in vivo*. C16 promoted increase in tumor area *in vivo* compared to control groups. We conclude that, laminin alpha1, beta1 and gamma1 chains are increased in breast cancer. Laminin chains that are cleaved *in vitro* and in human breast cancer, generate fragments containing peptides with obvious biological functions. Among the peptides observed, we detected the C16 peptide *in vitro* and *in vivo*, we also detected the C28 peptide *in vitro*. C16 peptide is a major regulator of the invasion of MDA-MB-231 cells and HT1080 cells, in addition C16 promotes tumor development *in vivo*. C28 peptide promotes the proliferation of MDA-MB-231 and HT1080 cells.

**Keywords:** Breast Cancer, extracellular matrix, laminin, C16 peptide, C28 peptide.

## INTRODUÇÃO

Os tumores de mama são o segundo tipo de câncer mais frequente na população mundial, apresentando alta taxa de mortalidade sendo que o gênero feminino é o mais acometido por esta neoplasia (LIBSON; LIPPMAN, 2014; YAO et al., 2014; YIANNAKOPOULOU, 2014). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima-se que para o ano de 2018, serão diagnosticados 59.700 novos casos de tumores de mama. Observou-se também um aumento de 2,91 % em relação à estimativa do ano de 2016 (INCA, 2017).

Sabemos que alguns fatores, como incidência de radiações nocivas, produtos químicos teratogênicos, idade, peso e taxas hormonais, têm relevante influência na ocorrência de tumores de mama (ADES et al., 2014; LIBSON; LIPPMAN, 2014; PATSIALOU et al., 2012; SIMMONS et al., 2017; YAO et al., 2014).

Esses fatores podem gerar alterações moleculares que levam as células a possuírem um novo genótipo e fenótipo promovendo assim o processo de tumorigênese. Quando observamos as células tumorais elas possuem algumas características claras como, evasão à apoptose maior potencial proliferativo, angiogênese sustentada e capacidade de invadir e formar metástases (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011). Sua progressão ocorre por estágios clínico-patológicos definidos, onde há início da hiperplasia epitelial atípica, seguida por carcinoma *in situ* e posteriormente por carcinoma invasivo, levando à doença metastática (IMAMURA; HIKITA; INOUE, 2012; LOCKE; CLARK, 2012; REINHOLZ et al., 2009; YAGER; DAVIDSON, 2006). Além das alterações adquiridas pelas células neoplásicas, o microambiente que circunda as células promove um importante papel na tumorigênese (LAURENT-MATHA et al., 2012; NIENHUIS et al., 2015).

Dentre os componentes que fazem parte deste microambiente, a matriz extracelular (MEC) tem relevante importância. Essa matriz, é uma rede macromolecular tridimensional formada por colágenos, proteoglicanos e glicoproteínas, que influencia diversos aspectos da tumorigênese e a progressão tumoral (DECLERCK et al., 2004; KELLY et al., 1998; KOONTONGKAEW et al., 2012; LU; WEAVER; WERB, 2012; VAN HORSSSEN et al., 2013; WILLIS et al., 2013). Entre o epitélio e o tecido conjuntivo, a MEC forma a lâmina basal, estrutura constituída por

laminina, colágeno tipo IV, nidogênio e perlecan (KRIEG; AUMAILLEY, 2011; YURCHENCO, 2011; YURCHENCO; AMENTA; PATTON, 2004).

Na lâmina basal, um dos principais componentes são as moléculas de laminina (AUMAILLEY, 2013; AUMAILLEY et al., 2005; MINER; YURCHENCO, 2004; YURCHENCO, 2011). As lamininas são glicoproteínas com estrutura heterotriméricas compostas por cadeias polipeptídicas  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta) e  $\gamma$  (gama) (AUMAILLEY, 2013; AUMAILLEY et al., 2005; MINER; YURCHENCO, 2004). Sua estrutura cruciforme, com massa molecular entre 400 a 900 kDa, dependendo da isoforma. A família das lamininas apresenta isoformas resultantes da combinação das diferentes cadeias  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  (AUMAILLEY, 2013; AUMAILLEY et al., 2005; KIM; TURNBULL; GUIMOND, 2011; ROUSSELLE; BECK, 2013; YOUSIF; DI RUSSO; SOROKIN, 2013; YURCHENCO, 2011). Subunidades  $\alpha$  possuem função de adesão e interação com receptores. As cadeias  $\beta$  e  $\gamma$  são responsáveis por papel estrutural, mas podem auxiliar polimerização e ligação ao nidogênio (AUMAILLEY, 2013; AUMAILLEY et al., 2005; KIM; TURNBULL; GUIMOND, 2011; ROUSSELLE; BECK, 2013; YOUSIF; DI RUSSO; SOROKIN, 2013; YURCHENCO, 2011). Cada cadeia da laminina é expressa de acordo com o tecido local, podendo ocorrer alterações ou até mesmo substituições por outras cadeias da laminina durante processos como o desenvolvimento embrionário ou casos patológicos (AUMAILLEY, 2013). São conhecidos até o presente momento, cinco genes para a cadeia  $\alpha$  quatro para a cadeia  $\beta$  e três para a cadeia  $\gamma$  (BOSMAN; STAMENKOVIC, 2003; COLOGNATO; YURCHENCO, 2000; DURBEEJ, 2010; MINER; YURCHENCO, 2004; YURCHENCO; AMENTA; PATTON, 2004). A interação entre essas diferentes cadeias possibilitaria uma variação de 45 combinações, além da possibilidade de mais combinações através do "splicing". Contudo, as cadeias derivadas da laminina possuem restrições de união e com isso o número de combinações é menor (COLOGNATO; YURCHENCO, 2000; MACDONALD et al., 2010).

Atualmente, são conhecidas 16 isoformas da laminina. Suas estruturas moleculares, relações com receptores e algumas das funções diferem entre as isoformas. Contudo todas partilham de uma função base que é a estruturação da lâmina basal (YURCHENCO, 2011). Para a classificação das isoformas utiliza-se a numeração referente as cadeias ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) pela qual a isoforma da laminina é composta. Portanto, na laminina-111 observamos a presença das cadeias  $\alpha$ 1,  $\beta$ 1 e

$\gamma$ 1. Na laminina-332 observamos a presença das cadeias  $\alpha$ 3,  $\beta$ 3 e  $\gamma$ 2 (AUMAILLEY et al., 2005). Durante a evolução tumoral, a laminina exerce um importante papel no desenvolvimento tumoral (KIKKAWA et al., 2013).

Entre os processos existentes na tumorigênese, destacamos a invasão tumoral. Nessa etapa observa-se a clivagem da membrana basal, em geral mediada por metaloproteinases da matriz (MMPs), o que permite que as células tumorais invadam o tecido conjuntivo circunjacente (BONNANS; CHOU; WERB, 2014). A proteólise da membrana basal não somente abre caminho para a invasão tumoral, mas também ativa moléculas latentes e gera novas moléculas bioativas (SCHENK; QUARANTA, 2003). A clivagem da matriz extracelular e remodelamento depende de ação de proteases, entre elas a MT1-MMP (KOSHIKAWA et al., 2000).

A laminina, assim como outras moléculas da matriz, possui sítios funcionais crípticos, que podem ser expostos por mudança conformacional ou clivagem por proteases como as MMPs. Tais processos potencialmente promoveriam a liberação de fragmentos ou peptídeos biologicamente ativos (FREITAS et al., 2004; SCHENK; QUARANTA, 2003).

Nosso Laboratório vem estudando sistematicamente o efeito *in vitro* dos peptídeos da laminina. Sabemos que os mesmos são responsáveis por importantes etapas da biologia tumoral, como migração, invasão, secreção de proteases, e formação de invadopódios (FREITAS; JAEGER, 2002; FREITAS et al., 2004; FREITAS et al., 2007; GAMA-DE-SOUZA et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2011; SIQUEIRA et al., 2016; SMUCZEK et al., 2017). Conhecemos também mecanismos de atuação desses peptídeos. Vale ressaltar que uma importante revisão nesse tema citou sete publicações do nosso grupo (KIKKAWA et al., 2013). No entanto, um ponto a ser esclarecido e que representa contribuição fundamental nessa área é a determinação de quais peptídeos da laminina estariam presentes nos sítios tumorais *in vivo*. Esse aspecto até o momento permanece especulativo.

Cada cadeia da laminina possui massa molecular entre 200-400 kDa. Após clivagem enzimática, essa molécula apresenta, entre diversas outras, bandas de 200 kDa (fragmento E8, que contém o peptídeo SIKVAV), de 300 kDa (fragmento E1, onde C16 está presente) e de 55 kDa (módulo LG4, onde o peptídeo AG73 está localizado) (AUMAILLEY, 2013). Todos esses peptídeos possuem efeitos biológicos (NOMIZU et al., 1997; NOMIZU et al., 2001) e foram estudados pelo nosso grupo (FREITAS;

JAEGER, 2002; FREITAS et al., 2004; FREITAS et al., 2007; GAMA-DE-SOUZA et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2011; SIQUEIRA et al., 2016; SMUCZEK et al., 2017). Dessa forma, a obtenção de bandas de menor massa molecular sugere que a laminina foi clivada por proteases, expondo fragmentos que poderiam conter esses peptídeos bioativos.

Nesse trabalho, investigamos a liberação dos peptídeos derivados da clivagem da laminina *in vitro* e no câncer de mama humano. A distribuição das cadeias da laminina-111 no câncer de mama foi avaliada por imuno histoquímica e comparada com mama normal. Métodos bioquímicos e proteômicos foram utilizados para analisar a clivagem da laminina e a formação de peptídeos *in vitro* e no câncer de mama humano. Peptídeos detectados foram sintetizados (Tabela 3) e submetidos a diversos ensaios biológicos *in vitro*. Finalizamos com ensaios biológicos avaliando os efeitos dos peptídeos no desenvolvimento tumoral *in vivo*.

## CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos através dos experimentos realizados para esse trabalho, concluímos:

- 1)** As cadeias alfa1, beta1 e gama1 da laminina estão presentes no câncer de mama, significativamente aumentadas principalmente em tumores agressivos do subtipo “basal-like”.
- 2)** As cadeias alfa1, beta1 e gama1 da laminina são clivadas tanto *in vitro* quanto em amostras de câncer humano.
- 3)** MT1-MMP exibiu aumento significativo no câncer de mama, provavelmente auxiliando na clivagem da laminina gerando fragmentos com diversas massas moleculares.
- 4)** Análise proteômica dos fragmentos da laminina demonstrou a presença de 31 peptídeos. Entre os peptídeos detectados estão os peptídeos C28 e C16.
- 5)** Esse trabalho detecta pela primeira vez o peptídeo C16 em amostras de câncer de mama humano. Esse peptídeo possui relevantes funções biológicas já publicadas.
- 6)** O peptídeo C28 promove a adesão e proliferação das células derivadas do câncer de mama MDA-MB-231. Essa atividade de proliferação também foi observada em células derivadas de fibrossarcoma HT1080.
- 7)** O peptídeo C16 induz a de adesão e invasão de células MDA-MB-231.
- 8)** O peptídeo C16 promove degradação do colágeno tipo I. Essa atividade está relacionada a aumento do domínio hemopexina de MT1-MMP ativação de MMP2, aumento de MMP9, e dimerização de MT1-MMP em células HT1080.
- 9)** Em modelo xenográfico o peptídeo C16 atua no desenvolvimento tumoral e metástase.



## BIBLIOGRAFIA

ADAIR-KIRK, T. L.; ATKINSON, J. J.; KELLEY, D. G.; ARCH, R. H.; MINER, J. H.; SENIOR, R. M. A chemotactic peptide from laminin alpha 5 functions as a regulator of inflammatory immune responses via TNF alpha-mediated signaling. **J Immunol**, v. 174, n. 3, p. 1621-1629, 2005.

ADES, F.; ZARDAVAS, D.; BOZOVIC-SPASOJEVIC, I.; PUGLIANO, L.; FUMAGALLI, D.; DE AZAMBUJA, E.; VIALE, G.; SOTIRIOU, C.; PICCART, M. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 32, n. 25, p. 2794-2803, 2014.

ARDINI, E.; SPORCHIA, B.; POLLEGIONI, L.; MODUGNO, M.; GHIRELLI, C.; CASTIGLIONI, F.; TAGLIABUE, E.; MENARD, S. Identification of a novel function for 67-kDa laminin receptor: increase in laminin degradation rate and release of motility fragments. **Cancer research**, v. 62, n. 5, p. 1321-1325, 2002.

AUMAILLEY, M. The laminin family. **Cell adhesion & migration**, v. 7, n. 1, p. 48-55, 2013.

AUMAILLEY, M.; BRUCKNER-TUDERMAN, L.; CARTER, W. G.; DEUTZMANN, R.; EDGAR, D.; EKBLUM, P.; ENGEL, J.; ENGVALL, E.; HOHENESTER, E.; JONES, J. C.; KLEINMAN, H. K.; MARINKOVICH, M. P.; MARTIN, G. R.; MAYER, U.; MENEGUZZI, G.; MINER, J. H.; MIYAZAKI, K.; PATARROYO, M.; PAULSSON, M.; QUARANTA, V.; SANES, J. R.; SASAKI, T.; SEKIGUCHI, K.; SOROKIN, L. M.; TALTS, J. F.; TRYGGVASON, K.; UITTO, J.; VIRTANEN, I.; VON DER MARK, K.; WEWER, U. M.; YAMADA, Y.; YURCHENCO, P. D. A simplified laminin nomenclature. **Matrix Biol**, v. 24, n. 5, p. 326-332, 2005.

BENARD, E. L.; VAN DER SAR, A. M.; ELLETT, F.; LIESCHKE, G. J.; SPAINK, H. P.; MEIJER, A. H. Infection of zebrafish embryos with intracellular bacterial pathogens. **J Vis Exp**, v., n. 61, p., 2012.

BERTOS, N. R.; PARK, M. Breast cancer - one term, many entities? **J Clin Invest**, v. 121, n. 10, p. 3789-3796, 2011.

BONNANS, C.; CHOU, J.; WERB, Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 15, n. 12, p. 786-801, 2014.

BONNET, F.; PERIN, J. P.; CHARBONNIER, F.; CAMUZAT, A.; ROUSSEL, G.; NUSSBAUM, J. L.; ALLIEL, P. M. Structure and cellular distribution of mouse brain testican. Association with the postsynaptic area of hippocampus pyramidal cells. **J Biol Chem**, v. 271, n. 8, p. 4373-4380, 1996.

BOSMAN, F. T.; STAMENKOVIC, I. Functional structure and composition of the extracellular matrix. **J Pathol**, v. 200, n. 4, p. 423-428, 2003.

BREITKREUTZ, D.; KOXHOLT, I.; THIEMANN, K.; NISCHT, R. Skin basement membrane: the foundation of epidermal integrity--BM functions and diverse roles of bridging molecules nidogen and perlecan. **Biomed Res Int**, v. 2013, n., p. 179784, 2013.

BRETAUD, S.; NAUROY, P.; MALBOUYRES, M.; RUGGIERO, F. Fishing for collagen function: About development, regeneration and disease. **Semin Cell Dev Biol**, v., n., p., 2018.

CAPUANO, A. C.; JAEGER, R. G. The effect of laminin and its peptide SIKVAV on a human salivary gland myoepithelioma cell line. **Oral Oncol**, v. 40, n. 1, p. 36-42, 2004.

CASTRO-CASTRO, A.; MARCHESIN, V.; MONTEIRO, P.; LODILLINSKY, C.; ROSSE, C.; CHAVRIER, P. Cellular and Molecular Mechanisms of MT1-MMP-Dependent Cancer Cell Invasion. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 32, n., p. 555-576, 2016.

CHAMBERS, A. F.; WERB, Z. Invasion and metastasis--recent advances and future challenges. **J Mol Med (Berl)**, v. 93, n. 4, p. 361-368, 2015.

CHEN, W. Y.; ROSNER, B.; HANKINSON, S. E.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. **JAMA**, v. 306, n. 17, p. 1884-1890, 2011.

CHEN, X.; CAO, X.; JIANG, H.; CHE, X.; XU, X.; MA, B.; ZHANG, J.; HUANG, T. SIKVAV-Modified Chitosan Hydrogel as a Skin Substitutes for Wound Closure in Mice. **Molecules**, v. 23, n. 10, p., 2018.

CHIRIAC, V. F.; BABAN, A.; DUMITRASCU, D. L. Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review. **Clujul Med**, v. 91, n. 1, p. 18-26, 2018.

COLOGNATO, H.; YURCHENCO, P. D. Form and function: the laminin family of heterotrimers. **Dev Dyn**, v. 218, n. 2, p. 213-234, 2000.

COSTA, M.; SALDANHA, P. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention. **Eur J Breast Health**, v. 13, n. 3, p. 103-112, 2017.

DALEY, W. P.; PETERS, S. B.; LARSEN, M. Extracellular matrix dynamics in development and regenerative medicine. **Journal of cell science**, v. 121, n. Pt 3, p. 255-264, 2008.

DECLERCK, Y. A.; MERCURIO, A. M.; STACK, M. S.; CHAPMAN, H. A.; ZUTTER, M. M.; MUSCHEL, R. J.; RAZ, A.; MATRISIAN, L. M.; SLOANE, B. F.; NOEL, A.;

HENDRIX, M. J.; COUSSENS, L.; PADARATHSINGH, M. Proteases, extracellular matrix, and cancer: a workshop of the path B study section. **The American journal of pathology**, v. 164, n. 4, p. 1131-1139, 2004.

DESHMUKH, S. N.; DIVE, A. M.; MOHARIL, R.; MUNDE, P. Enigmatic insight into collagen. **J Oral Maxillofac Pathol**, v. 20, n. 2, p. 276-283, 2016.

DUBEY, P. K.; SINGODIA, D.; VYAS, S. P. Polymeric nanospheres modified with YIGSR peptide for tumor targeting. **Drug Deliv**, v. 17, n. 7, p. 541-551, 2010.

DUQUE LASIO, M. L.; KOZEL, B. A. Elastin-driven genetic diseases. **Matrix Biol**, v. 71-72, n., p. 144-160, 2018.

DURBEEJ, M. Laminins. **Cell Tissue Res**, v. 339, n. 1, p. 259-268, 2010.

ENGBRING, J. A.; HOFFMAN, M. P.; KARMAND, A. J.; KLEINMAN, H. K. The B16F10 cell receptor for a metastasis-promoting site on laminin-1 is a heparan sulfate/chondroitin sulfate-containing proteoglycan. **Cancer research**, v. 62, n. 12, p. 3549-3554, 2002.

ENGBRING, J. A.; HOSSAIN, R.; VANOSDOL, S. J.; KAPLAN-SINGER, B.; WU, M.; HIBINO, S.; KOBLINSKI, J. E. The laminin alpha-1 chain derived peptide, AG73, increases fibronectin levels in breast and melanoma cancer cells. **Clinical & experimental metastasis**, v. 25, n. 3, p. 241-252, 2008.

FANG, M.; SUN, Y.; HU, Z.; YANG, J.; DAVIES, H.; WANG, B.; LING, S.; HAN, S. C16 peptide shown to prevent leukocyte infiltration and alleviate detrimental inflammation in acute allergic encephalomyelitis model. **Neuropharmacology**, v. 70, n., p. 83-99, 2013.

FENG, Y.; SPEZIA, M.; HUANG, S.; YUAN, C.; ZENG, Z.; ZHANG, L.; JI, X.; LIU, W.; HUANG, B.; LUO, W.; LIU, B.; LEI, Y.; DU, S.; VUPPALAPATI, A.; LUU, H. H.; HAYDON, R. C.; HE, T. C.; REN, G. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes Dis**, v. 5, n. 2, p. 77-106, 2018.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-386, 2015.

FREITAS, V. M.; JAEGER, R. G. The effect of laminin and its peptide SIKVAV on a human salivary gland adenoid cystic carcinoma cell line. **Virchows Arch**, v. 441, n. 6, p. 569-576, 2002.

FREITAS, V. M.; SCHEREMETA, B.; HOFFMAN, M. P.; JAEGER, R. G. Laminin-1 and SIKVAV a laminin-1-derived peptide, regulate the morphology and protease activity of a human salivary gland adenoid cystic carcinoma cell line. **Oral Oncol**, v. 40, n. 5, p. 483-489, 2004.

FREITAS, V. M.; VILAS-BOAS, V. F.; PIMENTA, D. C.; LOUREIRO, V.; JULIANO, M. A.; CARVALHO, M. R.; PINHEIRO, J. J.; CAMARGO, A. C.; MORISCOT, A. S.; HOFFMAN, M. P.; JAEGER, R. G. 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. **The American journal of pathology**, v. 171, n. 1, p. 124-138, 2007.

FRIDMAN, R.; GIACCONE, G.; KANEMOTO, T.; MARTIN, G. R.; GAZDAR, A. F.; MULSHINE, J. L. Reconstituted basement membrane (matrigel) and laminin can enhance the tumorigenicity and the drug resistance of small cell lung cancer cell lines. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 87, n. 17, p. 6698-6702, 1990.

GAMA-DE-SOUZA, L. N.; CYRENO-OLIVEIRA, E.; FREITAS, V. M.; MELO, E. S.; VILAS-BOAS, V. F.; MORISCOT, A. S.; JAEGER, R. G. Adhesion and protease activity in cell lines from human salivary gland tumors are regulated by the laminin-derived peptide AG73, syndecan-1 and beta1 integrin. **Matrix Biol**, v. 27, n. 5, p. 402-419, 2008.

GOLDHIRSCH, A.; WOOD, W. C.; COATES, A. S.; GELBER, R. D.; THURLIMANN, B.; SENN, H. J.; PANEL, M. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Ann Oncol**, v. 22, n. 8, p. 1736-1747, 2011.

GOSAIN, R.; POLLOCK, Y.; JAIN, D. Age-related Disparity: Breast Cancer in the Elderly. **Curr Oncol Rep**, v. 18, n. 11, p. 69, 2016.

GRAF, J.; OGLE, R. C.; ROBEY, F. A.; SASAKI, M.; MARTIN, G. R.; YAMADA, Y.; KLEINMAN, H. K. A pentapeptide from the laminin B1 chain mediates cell adhesion and binds the 67,000 laminin receptor. **Biochemistry**, v. 26, n. 22, p. 6896-6900, 1987.

GRANT, D. S.; TASHIRO, K.; SEGUI-REAL, B.; YAMADA, Y.; MARTIN, G. R.; KLEINMAN, H. K. Two different laminin domains mediate the differentiation of human endothelial cells into capillary-like structures in vitro. **Cell**, v. 58, n. 5, p. 933-943, 1989.

GREEN, V. L. Breast cancer risk assessment, prevention, and the future. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 40, n. 3, p. 525-549, 2013.

HAGEDORN, E. J.; SHERWOOD, D. R. Cell invasion through basement membrane: the anchor cell breaches the barrier. **Curr Opin Cell Biol**, v. 23, n. 5, p. 589-596, 2011.

HAMANO, N.; NEGISHI, Y.; OMATA, D.; TAKAHASHI, Y.; MANANDHAR, M.; SUZUKI, R.; MARUYAMA, K.; NOMIZU, M.; ARAMAKI, Y. Bubble liposomes and

ultrasound enhance the antitumor effects of AG73 liposomes encapsulating antitumor agents. **Mol Pharm**, v. 10, n. 2, p. 774-779, 2013.

HAMILL, K. J.; KLIGYS, K.; HOPKINSON, S. B.; JONES, J. C. Laminin deposition in the extracellular matrix: a complex picture emerges. **Journal of cell science**, v. 122, n. Pt 24, p. 4409-4417, 2009.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HOFFMAN, M. P.; ENGBRING, J. A.; NIELSEN, P. K.; VARGAS, J.; STEINBERG, Z.; KARMAND, A. J.; NOMIZU, M.; YAMADA, Y.; KLEINMAN, H. K. Cell type-specific differences in glycosaminoglycans modulate the biological activity of a heparin-binding peptide (RKRLQVQLSIRT) from the G domain of the laminin alpha1 chain. **J Biol Chem**, v. 276, n. 25, p. 22077-22085, 2001.

HU, J.; ZHANG, Y. X.; LAN, X. L.; QIN, G. M.; ZHANG, J.; HU, Z. H. An imaging study using laminin peptide <sup>99m</sup>Tc-YIGSR in mice bearing Ehrlich ascites tumour. **Chin Med J (Engl)**, v. 118, n. 9, p. 753-758, 2005.

HYNES, R. O. Integrins: a family of cell surface receptors. **Cell**, v. 48, n. 4, p. 549-554, 1987.

HYNES, R. O.; NABA, A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 4, n. 1, p. a004903, 2012.

IDILLI, A. I.; PRECAZZINI, F.; MIONE, M. C.; ANELLI, V. Zebrafish in Translational Cancer Research: Insight into Leukemia, Melanoma, Glioma and Endocrine Tumor Biology. **Genes (Basel)**, v. 8, n. 9, p., 2017.

IMAMURA, T.; HIKITA, A.; INOUE, Y. The roles of TGF-beta signaling in carcinogenesis and breast cancer metastasis. **Breast cancer**, v. 19, n. 2, p. 118-124, 2012.

INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância., v., n., p. 128, 2017.

IOZZO, R. V. Biosynthesis of heparan sulfate proteoglycan by human colon carcinoma cells and its localization at the cell surface. **The Journal of cell biology**, v. 99, n. 2, p. 403-417, 1984.

IOZZO, R. V.; BOLENDER, R. P.; WIGHT, T. N. Proteoglycan changes in the intercellular matrix of human colon carcinoma: an integrated biochemical and stereologic analysis. **Lab Invest**, v. 47, n. 2, p. 124-138, 1982.

ITOH, S.; YAMAGUCHI, I.; SUZUKI, M.; ICHINOSE, S.; TAKAKUDA, K.; KOBAYASHI, H.; SHINOMIYA, K.; TANAKA, J. Hydroxyapatite-coated tendon chitosan tubes with adsorbed laminin peptides facilitate nerve regeneration in vivo. **Brain Res**, v. 993, n. 1-2, p. 111-123, 2003.

ITOH, Y. MT1-MMP: a key regulator of cell migration in tissue. **IUBMB Life**, v. 58, n. 10, p. 589-596, 2006.

ITOH, Y.; PALMISANO, R.; ANILKUMAR, N.; NAGASE, H.; MIYAWAKI, A.; SEIKI, M. Dimerization of MT1-MMP during cellular invasion detected by fluorescence resonance energy transfer. **The Biochemical journal**, v. 440, n. 3, p. 319-326, 2011.



ITOH, Y.; SEIKI, M. MT1-MMP: a potent modifier of pericellular microenvironment. **J Cell Physiol**, v. 206, n. 1, p. 1-8, 2006.

IWAMOTO, Y.; ROBEY, F. A.; GRAF, J.; SASAKI, M.; KLEINMAN, H. K.; YAMADA, Y.; MARTIN, G. R. YIGSR, a synthetic laminin pentapeptide, inhibits experimental metastasis formation. **Science**, v. 238, n. 4830, p. 1132-1134, 1987.

JESINGER, R. A. Breast anatomy for the interventionalist. **Tech Vasc Interv Radiol**, v. 17, n. 1, p. 3-9, 2014.

JUNQUEIRA, E., CARNEIRO **Histologia Básica**. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2013.

KANEMOTO, T.; REICH, R.; ROYCE, L.; GREATOREX, D.; ADLER, S. H.; SHIRAIISHI, N.; MARTIN, G. R.; YAMADA, Y.; KLEINMAN, H. K. Identification of an amino acid sequence from the laminin A chain that stimulates metastasis and collagenase IV production. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 87, n. 6, p. 2279-2283, 1990.

KELLY, T.; YAN, Y.; OSBORNE, R. L.; ATHOTA, A. B.; ROZYPAL, T. L.; COLCLASURE, J. C.; CHU, W. S. Proteolysis of extracellular matrix by invadopodia facilitates human breast cancer cell invasion and is mediated by matrix metalloproteinases. **Clinical & experimental metastasis**, v. 16, n. 6, p. 501-512, 1998.

KESSENBROCK, K.; PLAKS, V.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. **Cell**, v. 141, n. 1, p. 52-67, 2010.

KIKKAWA, Y.; HOZUMI, K.; KATAGIRI, F.; NOMIZU, M.; KLEINMAN, H. K.; KOBLINSKI, J. E. Laminin-111-derived peptides and cancer. **Cell adhesion & migration**, v. 7, n. 1, p. 150-256, 2013.

KIKKAWA, Y.; KATAOKA, A.; MATSUDA, Y.; TAKAHASHI, N.; MIWA, T.; KATAGIRI, F.; HOZUMI, K.; NOMIZU, M. Maintenance of hepatic differentiation by hepatocyte attachment peptides derived from laminin chains. **J Biomed Mater Res A**, v. 99, n. 2, p. 203-210, 2011.

KIM, S. H.; TURNBULL, J.; GUIMOND, S. Extracellular matrix and cell signalling: the dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. **J Endocrinol**, v. 209, n. 2, p. 139-151, 2011.

KOONTONGKAEW, S.; AMORNPHIMOLTHAM, P.; MONTHANPISUT, P.; SAENSUK, T.; LEELAKRIANGSAK, M. Fibroblasts and extracellular matrix differently modulate MMP activation by primary and metastatic head and neck cancer cells. **Medical oncology**, v. 29, n. 2, p. 690-703, 2012.

KOSHIKAWA, N.; GIANNELLI, G.; CIRULLI, V.; MIYAZAKI, K.; QUARANTA, V. Role of cell surface metalloprotease MT1-MMP in epithelial cell migration over laminin-5. **The Journal of cell biology**, v. 148, n. 3, p. 615-624, 2000.

KOSHIKAWA, N.; MINEGISHI, T.; SHARABI, A.; QUARANTA, V.; SEIKI, M. Membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) is a processing enzyme for human laminin gamma 2 chain. **J Biol Chem**, v. 280, n. 1, p. 88-93, 2005.

KOWTHA, V. C.; BRYANT, H. J.; PANCRAZIO, J. J.; STENGER, D. A. Influence of extracellular matrix proteins on membrane potentials and excitability in NG108-15 cells. **Neurosci Lett**, v. 246, n. 1, p. 9-12, 1998.

KRIEG, T.; AUMAILLEY, M. The extracellular matrix of the dermis: flexible structures with dynamic functions. **Experimental dermatology**, v. 20, n. 8, p. 689-695, 2011.

KRUEGEL, J.; MIOSGE, N. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices. **Cell Mol Life Sci**, v. 67, n. 17, p. 2879-2895, 2010.

KURATOMI, Y.; NOMIZU, M.; TANAKA, K.; PONCE, M. L.; KOMIYAMA, S.; KLEINMAN, H. K.; YAMADA, Y. Laminin gamma 1 chain peptide, C-16 (KAFDITYVRLKF), promotes migration, MMP-9 secretion, and pulmonary metastasis of B16-F10 mouse melanoma cells. **Br J Cancer**, v. 86, n. 7, p. 1169-1173, 2002.

LAURENT-MATHA, V.; HUESGEN, P. F.; MASSON, O.; DEROCQ, D.; PREBOIS, C.; GARY-BOBO, M.; LECAILLE, F.; REBIERE, B.; MEURICE, G.; OREAR, C.; HOLLINGSWORTH, R. E.; ABRAHAMSON, M.; LALMANACH, G.; OVERALL, C. M.; LIAUDET-COOPMAN, E. Proteolysis of cystatin C by cathepsin D in the breast cancer microenvironment. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 26, n. 12, p. 5172-5181, 2012.

LEBLEU, V. S.; MACDONALD, B.; KALLURI, R. Structure and function of basement membranes. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 232, n. 9, p. 1121-1129, 2007.

LEONOUDAKIS, D.; HUANG, G.; AKHAVAN, A.; FATA, J. E.; SINGH, M.; GRAY, J. W.; MUSCHLER, J. L. Endocytic trafficking of laminin is controlled by dystroglycan and is disrupted in cancers. **Journal of cell science**, v. 127, n. Pt 22, p. 4894-4903, 2014.

LETRADO, P.; DE MIGUEL, I.; LAMBERTO, I.; DIEZ-MARTINEZ, R.; OYARZABAL, J. Zebrafish: Speeding Up the Cancer Drug Discovery Process. **Cancer research**, v. 78, n. 21, p. 6048-6058, 2018.

LEVIN, M.; UDI, Y.; SOLOMONOV, I.; SAGI, I. Next generation matrix metalloproteinase inhibitors - Novel strategies bring new prospects. **Biochim Biophys Acta Mol Cell Res**, v. 1864, n. 11 Pt A, p. 1927-1939, 2017.

LIBSON, S.; LIPPMAN, M. A review of clinical aspects of breast cancer. **International review of psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 4-15, 2014.

LINDSEY, M. L. Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodelling. **Nat Rev Cardiol**, v. 15, n. 8, p. 471-479, 2018.

LOCKE, W. J.; CLARK, S. J. Epigenome remodelling in breast cancer: insights from an early in vitro model of carcinogenesis. **Breast cancer research : BCR**, v. 14, n. 6, p. 215, 2012.

LU, P.; WEAVER, V. M.; WERB, Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. **The Journal of cell biology**, v. 196, n. 4, p. 395-406, 2012.

MACDONALD, P. R.; LUSTIG, A.; STEINMETZ, M. O.; KAMMERER, R. A. Laminin chain assembly is regulated by specific coiled-coil interactions. **J Struct Biol**, v. 170, n. 2, p. 398-405, 2010.

MAJKOWSKA, I.; SHITOMI, Y.; ITO, N.; GRAY, N. S.; ITOH, Y. Discoidin domain receptor 2 mediates collagen-induced activation of membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human fibroblasts. **J Biol Chem**, v. 292, n. 16, p. 6633-6643, 2017.

MAK, K. M.; MEI, R. Basement Membrane Type IV Collagen and Laminin: An Overview of Their Biology and Value as Fibrosis Biomarkers of Liver Disease. **Anat Rec (Hoboken)**, v. 300, n. 8, p. 1371-1390, 2017.

MALINDA, K. M.; KLEINMAN, H. K. The laminins. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 28, n. 9, p. 957-959, 1996.

MALINDA, K. M.; WYSOCKI, A. B.; KOBLINSKI, J. E.; KLEINMAN, H. K.; PONCE, M. L. Angiogenic laminin-derived peptides stimulate wound healing. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 40, n. 12, p. 2771-2780, 2008.

MINER, J. H.; YURCHENCO, P. D. Laminin functions in tissue morphogenesis. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 20, n., p. 255-284, 2004.

MOCHIZUKI, M.; PHILP, D.; HOZUMI, K.; SUZUKI, N.; YAMADA, Y.; KLEINMAN, H. K.; NOMIZU, M. Angiogenic activity of syndecan-binding laminin peptide AG73 (RKRLQVQLSIRT). **Arch Biochem Biophys**, v. 459, n. 2, p. 249-255, 2007.

MOTT, J. D.; WERB, Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. **Curr Opin Cell Biol**, v. 16, n. 5, p. 558-564, 2004.

NAKAI, M.; MUNDY, G. R.; WILLIAMS, P. J.; BOYCE, B.; YONEDA, T. A synthetic antagonist to laminin inhibits the formation of osteolytic metastases by human melanoma cells in nude mice. **Cancer research**, v. 52, n. 19, p. 5395-5399, 1992.

NASCIMENTO, C. F.; DE SIQUEIRA, A. S.; PINHEIRO, J. J.; FREITAS, V. M.; JAEGER, R. G. Laminin-111 derived peptides AG73 and C16 regulate invadopodia activity of a human adenoid cystic carcinoma cell line. **Exp Cell Res**, v. 317, n. 18, p. 2562-2572, 2011.

NIENHUIS, H. H.; GAYKEMA, S. B.; TIMMER-BOSSCHA, H.; JALVING, M.; BROUWERS, A. H.; LUB-DE HOOGE, M. N.; VAN DER VEGT, B.; OVERMOYER, B.; DE VRIES, E. G.; SCHRODER, C. P. Targeting breast cancer through its microenvironment: current status of preclinical and clinical research in finding relevant targets. **Pharmacology & therapeutics**, v. 147, n., p. 63-79, 2015.

NOMIZU, M.; KURATOMI, Y.; MALINDA, K. M.; SONG, S. Y.; MIYOSHI, K.; OTAKA, A.; POWELL, S. K.; HOFFMAN, M. P.; KLEINMAN, H. K.; YAMADA, Y. Cell binding

sequences in mouse laminin alpha1 chain. **J Biol Chem**, v. 273, n. 49, p. 32491-32499, 1998.

NOMIZU, M.; KURATOMI, Y.; PONCE, M. L.; SONG, S. Y.; MIYOSHI, K.; OTAKA, A.; POWELL, S. K.; HOFFMAN, M. P.; KLEINMAN, H. K.; YAMADA, Y. Cell adhesive sequences in mouse laminin beta1 chain. **Arch Biochem Biophys**, v. 378, n. 2, p. 311-320, 2000.

NOMIZU, M.; KURATOMI, Y.; SONG, S. Y.; PONCE, M. L.; HOFFMAN, M. P.; POWELL, S. K.; MIYOSHI, K.; OTAKA, A.; KLEINMAN, H. K.; YAMADA, Y. Identification of cell binding sequences in mouse laminin gamma1 chain by systematic peptide screening. **J Biol Chem**, v. 272, n. 51, p. 32198-32205, 1997.

NOMIZU, M.; UTANI, A.; SHIRAISHI, N.; KIBBEY, M. C.; YAMADA, Y.; ROLLER, P. P. The all-D-configuration segment containing the IKVAV sequence of laminin A chain has similar activities to the all-L-peptide in vitro and in vivo. **J Biol Chem**, v. 267, n. 20, p. 14118-14121, 1992.

NOMIZU, M.; YOKOYAMA, F.; SUZUKI, N.; OKAZAKI, I.; NISHI, N.; PONCE, M. L.; KLEINMAN, H. K.; YAMAMOTO, Y.; NAKAGAWA, S.; MAYUMI, T. Identification of homologous biologically active sites on the N-terminal domain of laminin alpha chains. **Biochemistry**, v. 40, n. 50, p. 15310-15317, 2001.

OTAGIRI, D.; YAMADA, Y.; HOZUMI, K.; KATAGIRI, F.; KIKKAWA, Y.; NOMIZU, M. Cell attachment and spreading activity of mixed laminin peptide-chitosan membranes. **Biopolymers**, v. 100, n. 6, p. 751-759, 2013.

PATSIALOU, A.; WANG, Y.; LIN, J.; WHITNEY, K.; GOSWAMI, S.; KENNY, P. A.; CONDEELIS, J. S. Selective gene-expression profiling of migratory tumor cells in vivo predicts clinical outcome in breast cancer patients. **Breast cancer research : BCR**, v. 14, n. 5, p. R139, 2012.

POLTAVETS, V.; KOCHETKOVA, M.; PITSON, S. M.; SAMUEL, M. S. The Role of the Extracellular Matrix and Its Molecular and Cellular Regulators in Cancer Cell Plasticity. **Front Oncol**, v. 8, n., p. 431, 2018.

PONCE, M. L.; NOMIZU, M.; KLEINMAN, H. K. An angiogenic laminin site and its antagonist bind through the  $\alpha(v)\beta3$  and  $\alpha5\beta1$  integrins. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 15, n. 8, p. 1389-1397, 2001.

PUKKALA, E.; KESMINIENE, A.; POLIAKOV, S.; RYZHOV, A.; DROZDOVITCH, V.; KOVGAN, L.; KYRONEN, P.; MALAKHOVA, I. V.; GULAK, L.; CARDIS, E. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. **Int J Cancer**, v. 119, n. 3, p. 651-658, 2006.

REINHOLZ, M. M.; BRUZEK, A. K.; VISSCHER, D. W.; LINGLE, W. L.; SCHROEDER, M. J.; PEREZ, E. A.; JENKINS, R. B. Breast cancer and aneusomy 17: implications for carcinogenesis and therapeutic response. **The Lancet. Oncology**, v. 10, n. 3, p. 267-277, 2009.

RICARD-BLUM, S.; SALZA, R. Matricryptins and matrikines: biologically active fragments of the extracellular matrix. **Experimental dermatology**, v. 23, n. 7, p. 457-463, 2014.

RONCO, A. L.; DE STEFANI, E.; DENEOPELLEGRINI, H. Risk factors for premenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 13, n. 6, p. 2879-2886, 2012.

ROUSSELLE, P.; BECK, K. Laminin 332 processing impacts cellular behavior. **Cell adhesion & migration**, v. 7, n. 1, p. 122-134, 2013.

SCHENK, S.; QUARANTA, V. Tales from the crypt[ic] sites of the extracellular matrix. **Trends Cell Biol**, v. 13, n. 7, p. 366-375, 2003.

SHAH, R.; ROSSO, K.; NATHANSON, S. D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. **World J Clin Oncol**, v. 5, n. 3, p. 283-298, 2014.

SILVA, A. S.; SOUSA, A. M.; CABRAL, R. P.; SILVA, M. C.; COSTA, C.; MIGUEL, S. P.; BONIFACIO, V. D. B.; CASIMIRO, T.; CORREIA, I. J.; AGUIAR-RICARDO, A. Aerosolizable gold nano-in-micro dry powder formulations for theragnosis and lung delivery. **Int J Pharm**, v. 519, n. 1-2, p. 240-249, 2017.

SIMMONS, A.; BURRAGE, P. M.; NICOLAU, D. V., JR.; LAKHANI, S. R.; BURRAGE, K. Environmental factors in breast cancer invasion: a mathematical modelling review. **Pathology**, v., n., p., 2017.

SIQUEIRA, A. S.; GAMA-DE-SOUZA, L. N.; ARNAUD, M. V.; PINHEIRO, J. J.; JAEGER, R. G. Laminin-derived peptide AG73 regulates migration, invasion, and protease activity of human oral squamous cell carcinoma cells through syndecan-1 and beta1 integrin. **Tumour Biol**, v. 31, n. 1, p. 46-58, 2010.

SIQUEIRA, A. S.; PINTO, M. P.; CRUZ, M. C.; SMUCZEK, B.; CRUZ, K. S.; BARBUTO, J. A.; HOSHINO, D.; WEAVER, A. M.; FREITAS, V. M.; JAEGER, R. G. Laminin-111 peptide C16 regulates invadopodia activity of malignant cells through beta1 integrin, Src and ERK 1/2. **Oncotarget**, v., n., p., 2016.

SMOCK, R. G.; MEIJERS, R. Roles of glycosaminoglycans as regulators of ligand/receptor complexes. **Open Biol**, v. 8, n. 10, p., 2018.

SMUCZEK, B.; SANTOS, E. S.; SIQUEIRA, A. S.; PINHEIRO, J. J. V.; FREITAS, V. M.; JAEGER, R. G. The laminin-derived peptide C16 regulates GPNMB expression and function in breast cancer. **Exp Cell Res**, v. 358, n. 2, p. 323-334, 2017.



SONBOL, H. S. Extracellular Matrix Remodeling in Human Disease. **J Microsc Ultrastruct**, v. 6, n. 3, p. 123-128, 2018.

SONG, S. Y.; NOMIZU, M.; YAMADA, Y.; KLEINMAN, H. K. Liver metastasis formation by laminin-1 peptide (LQVQLSIR)-adhesion selected B16-F10 melanoma cells. **Int J Cancer**, v. 71, n. 3, p. 436-441, 1997.

SWEENEY, T. M.; KIBBEY, M. C.; ZAIN, M.; FRIDMAN, R.; KLEINMAN, H. K. Basement membrane and the SIKVAV laminin-derived peptide promote tumor growth and metastases. **Cancer Metastasis Rev**, v. 10, n. 3, p. 245-254, 1991.

TASHIRO, K.; SEPHEL, G. C.; WEEKS, B.; SASAKI, M.; MARTIN, G. R.; KLEINMAN, H. K.; YAMADA, Y. A synthetic peptide containing the IKVAV sequence from the A chain of laminin mediates cell attachment, migration, and neurite outgrowth. **J Biol Chem**, v. 264, n. 27, p. 16174-16182, 1989.

TIMPL, R.; ROHDE, H.; ROBEY, P. G.; RENNARD, S. I.; FOIDART, J. M.; MARTIN, G. R. Laminin--a glycoprotein from basement membranes. **J Biol Chem**, v. 254, n. 19, p. 9933-9937, 1979.

TURUNEN, S. P.; TATTI-BUGAEVA, O.; LEHTI, K. Membrane-type matrix metalloproteases as diverse effectors of cancer progression. **Biochim Biophys Acta Mol Cell Res**, v. 1864, n. 11 Pt A, p. 1974-1988, 2017.

VAN HORSSSEN, R.; BUCCIONE, R.; WILLEMSE, M.; CINGIR, S.; WIERINGA, B.; ATTANASIO, F. Cancer cell metabolism regulates extracellular matrix degradation by invadopodia. **European journal of cell biology**, v. 92, n. 3, p. 113-121, 2013.

WEAVER, S. A.; WOLTERS, B.; ITO, N.; WOSKOWICZ, A. M.; KANEKO, K.; SHITOMI, Y.; SEIKI, M.; ITOH, Y. Basal localization of MT1-MMP is essential for

epithelial cell morphogenesis in 3D collagen matrix. **J Cell Sci**, v. 127, n. Pt 6, p. 1203-1213, 2014.

WHITE, R.; ROSE, K.; ZON, L. Zebrafish cancer: the state of the art and the path forward. **Nat Rev Cancer**, v. 13, n. 9, p. 624-636, 2013.

WILDIERS, H.; VAN CALSTER, B.; VAN DE POLL-FRANSE, L. V.; HENDRICKX, W.; ROISLIEN, J.; SMEETS, A.; PARIDAENS, R.; DERAEDT, K.; LEUNEN, K.; WELTENS, C.; VAN HUFFEL, S.; CHRISTIAENS, M. R.; NEVEN, P. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 18, p. 2931-2937, 2009.

WILLIS, A. L.; SABEH, F.; LI, X. Y.; WEISS, S. J. Extracellular matrix determinants and the regulation of cancer cell invasion stratagems. **Journal of microscopy**, v. 251, n. 3, p. 250-260, 2013.

YAGER, J. D.; DAVIDSON, N. E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. **The New England journal of medicine**, v. 354, n. 3, p. 270-282, 2006.

YAO, Y. Laminin: loss-of-function studies. **Cell Mol Life Sci**, v. 74, n. 6, p. 1095-1115, 2017.

YAO, Z. X.; LU, L. J.; WANG, R. J.; JIN, L. B.; LIU, S. C.; LI, H. Y.; REN, G. S.; WU, K. N.; WANG, D. L.; KONG, L. Q. Discordance and clinical significance of ER, PR, and HER2 status between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastasis. **Medical oncology**, v. 31, n. 1, p. 798, 2014.

YIANNAKOPOULOU, E. Etiology of familial breast cancer with undetected BRCA1 and BRCA2 mutations: clinical implications. **Cellular oncology**, v. 37, n. 1, p. 1-8, 2014.

YOUSIF, L. F.; DI RUSSO, J.; SOROKIN, L. Laminin isoforms in endothelial and perivascular basement membranes. **Cell adhesion & migration**, v. 7, n. 1, p. 101-110, 2013.

YURCHENCO, P. D. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 3, n. 2, p., 2011.

YURCHENCO, P. D.; AMENTA, P. S.; PATTON, B. L. Basement membrane assembly, stability and activities observed through a developmental lens. **Matrix Biol**, v. 22, n. 7, p. 521-538, 2004.

YURCHENCO, P. D.; MCKEE, K. K.; REINHARD, J. R.; RUEGG, M. A. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. **Matrix Biol**, v. 71-72, n., p. 174-187, 2018.

ZOLLINGER, A. J.; SMITH, M. L. Fibronectin, the extracellular glue. **Matrix Biol**, v. 60-61, n., p. 27-37, 2017.