

LÍVIA CAIRES DOS SANTOS

**PEPTÍDEO C16 REGULA MIGRAÇÃO, INVASÃO, INVADOPÓDIOS E SUAS
MOLÉCULAS-CHAVE, BEM COMO GERAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS
DE OXIGÊNIO EM CÉLULAS TUMORAIS PROSTÁTICAS**

Dissertação 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
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Biologia Celular
e Tecidual

Orientador: Prof. Dr. Ruy Gastaldoni
Jaeger

Versão original

São Paulo
2014

RESUMO

SANTOS, L. C. **Peptídeo C16 regula migração, invasão, invadopódios e suas moléculas-chave, bem como geração de espécies reativas de oxigênio em células tumorais prostáticas.** 2014. 90 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Tecidual) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

O câncer de próstata é o segundo câncer mais freqüentemente diagnosticado e a sexta maior causa de morte por câncer em homens. Durante o crescimento tumoral, as células neoplásicas interagem com a matriz extracelular (MEC) e este evento influencia a biologia tumoral. A laminina é uma molécula expressa de forma proeminente na matriz extracelular, sendo reguladora chave de diferentes tumores. Nosso Laboratório demonstrou que os peptídeos derivados da clivagem da laminina estão envolvidos na migração, invasão e formação de invadopódios em diferentes linhagens tumorais. Os invadopódios são caracterizados como protrusões de membrana ricas em actina e proteínas moduladoras de actina. A atividade dos invadopódios é dependente da expressão das proteínas Tks4, Tks5, cortactina e MT1-MMP e da geração de ROS. Neste trabalho, analisamos o efeito de C16, um peptídeo derivado da laminina, sobre a migração, invasão e regulação da atividade dos invadopódios em células de câncer de próstata (DU145). Os ensaios de migração demonstraram que C16 promoveu um aumento da atividade migratória de células DU145 de maneira dose dependente em comparação com células tratadas com C16SX (peptídeo controle). C16 também aumentou a taxa de invasão de células DU145 de forma dose dependente. A seguir, buscamos vias de sinalização relacionadas aos efeitos de C16 em células tumorais, e demonstramos que o peptídeo estimula a fosforilação de Src. Sabe-se que migração e invasão estão relacionados com a expressão de proteases e atividade de invadopódios. Ensaio de degradação em substrato fluorescente mostraram que C16 promoveu a formação de invadopódios de células DU145. O *immunoblot* nos revelou que este peptídeo também estimula a expressão de Tks4, Tks5, cortactina e MT1-MMP. Essas moléculas são marcadores chaves dos invadopódios. Além disso, C16 estimulou a produção de espécies reativas de oxigênio, importantes para o fenótipo invasivo das células tumorais. Nossos resultados sugerem que o peptídeo C16 regula migração, invasão, invadopódios e suas moléculas-chave, bem como geração de espécies reativas de oxigênio em células tumorais prostáticas (DU145).

Palavras-chaves: Câncer prostático. Invadopódios. Matriz Extracelular. Laminina. Tks. Espécies Reativas de Oxigênio.

ABSTRACT

SANTOS, L. C. **Laminin-derived peptide C16 regulates migration, invasion, invadopodia key-molecules, and ROS generation in human prostate cancer cells.** 2014. 90 p. Masters thesis (Cell and Tissue Biology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Prostate cancer is the second most frequently diagnosed cancer and sixth leading cause of cancer death in males. During tumor growth, neoplastic cells interact with the extracellular matrix (ECM) and this interaction influences tumor biology. Laminin is a molecule prominently expressed in ECM, and a key regulator of different tumors. Our Laboratory has demonstrated that peptides derived from laminin-111 cleavage are involved in migration, invasion and invadopodia formation in different tumor cell lines. Invadopodia are membrane protrusions made up by actin and actin-binding proteins. Invadopodia activity depends on expression of the proteins Tks4, Tks5, cortactin, MT1-MMP, as well as reactive oxygen species (ROS) generation. Here we analyzed the effect of C16, a laminin-derived peptide, on migration, invasion and invadopodia activity in human prostate cancer cells (DU145). Migration assays in chemotaxis chambers demonstrated that C16 increased migration activity of DU145 cells in a dose-dependent manner compared to cells grown on C16SX (scrambled control peptide). C16 also increased invasion of DU145 cells in dose-dependent manner. Next, we addressed signaling pathways related to C16 effects in tumor cells, and observed that the peptide stimulated phosphorylation of Src. Migration and invasion are related to protease expression and invadopodia activity. Fluorescent substrate degradation assay showed that C16 increased invadopodia activity of DU145 cells. *Immunoblot* revealed that this peptide stimulated Tks4, Tks5, cortactin and MT1-MMP expression in a dose-dependent manner. Furthermore, C16 increased ROS production. Our results strongly suggested that laminin peptide C16 regulates migration, invasion, invadopodia key-molecules, and ROS generation in human prostate cancer cells (DU145).

Keywords: Prostate cancer. Invadopodia. Extracellular Matrix. Laminin. Tks. Reactive Oxygen Species.

INTRODUÇÃO

Dentre os tumores que acometem a população masculina no Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais prevalente, atrás apenas dos tumores de pele não-melanoma (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2014). Dados da Organização Mundial da Saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2013) mostram que em 2013, aproximadamente 900 mil novos casos foram diagnosticados no mundo, com altas taxas em países desenvolvidos da América do Norte, do Sul e Europa. A idade avançada é o principal fator etiológico, porém, o histórico familiar da doença, alimentação não saudável, consumo excessivo de álcool, tabagismo e exposição à pesticida também perfazem um cenário crítico para o desenvolvimento da neoplasia (GOMELLA et al., 2011; KOUTROS et al., 2013a; KOUTROS et al., 2013b).

O microambiente onde as células do carcinoma de próstata se encontram pode desempenhar papel fundamental na tumorigênese e progressão tumoral. Este microambiente é formado não somente pelo componente maligno epitelial, mas também por estroma circundante e tecido normal. Desse modo, as células neoplásicas, durante o desenvolvimento tumoral, interagem com outros tecidos e com a matriz extracelular (MEC) (MEHROTRA; YADAV, 2006; RUFFELL et al., 2012).

Em tecidos como o epitélio, a MEC forma uma fina camada altamente especializada, chamada lâmina basal, que participa dos processos de adesão, migração, crescimento e diferenciação celulares. Componentes estruturais da lâmina basal incluem colágeno tipo IV, nidogênio, proteoglicanas e lamininas (YURCHENCO; AMENTA; PATTON, 2004). Um evento fundamental para a invasão das células tumorais é a proteólise da lâmina basal e seus respectivos componentes. Este processo ocasiona alterações na composição estrutural e conteúdo proteico e está relacionada à capacidade invasiva de tumores malignos (GHOSH; STACK, 2000).

Peptídeos derivados da clivagem da laminina já foram identificados e associados com progressão do câncer. Trabalhos realizados em nosso Laboratório mostraram que diferentes peptídeos da laminina-111 (antiga laminina-1) têm capacidade de regular funções em linhagens celulares derivadas de neoplasias benignas e malignas de glândula salivar (CAPUANO;

JAEGER, 2004; FREITAS; JAEGER, 2002; FREITAS et al., 2004; FREITAS et al., 2007; GAMA-DE-SOUZA et al., 2008; SIQUEIRA et al., 2010). Dentre eles, o peptídeo C16 (KAFDITYVRLKF), derivado da cadeia γ 1 estimula migração, invasão e atividade proteolítica em células derivadas de carcinoma adenoide cístico (GAMA-DE-SOUZA et al., 2008). Em trabalhos mais recentes de nosso grupo, verificamos ainda que os peptídeos C16 e AG73, esse último derivado da cadeia α 1 da laminina, estão relacionados ao aumento da atividade de invadopódios em células de carcinoma adenoide cístico e de carcinoma epidermóide através do receptor integrina β 1 (NASCIMENTO et al., 2011; SIQUEIRA et al., 2010; SIQUEIRA, 2014).

O processo metastático consiste na disseminação de células tumorais fora de seu sítio primário de desenvolvimento. Para que a célula neoplásica se desloque, se fazem necessários alguns eventos como perda de contato célula-célula, remodelamento de sítios de adesão célula-matriz e secreção de proteases para degradação da matriz extracelular (GRUNERT; JECHLINGER; BEUG, 2003). Dentre os mecanismos envolvidos para que estes eventos ocorram, podemos citar a formação de invadopódios e sua ação sobre a matriz. Os invadopódios são estruturas que possuem atividade de degradação da matriz extracelular e são encontradas em células tumorais malignas (ARTYM et al., 2006; AYALA et al., 2006; BRYCE et al., 2005; BUCCIONE; ORTH; MCNIVEN, 2004; CLARK; WEAVER, 2008; CLARK et al., 2007). São protrusões de membrana ricas em microfilamentos de actina que se formam no ventre das células, estendendo-se verticalmente para a MEC. Essas protrusões são formadas ainda por proteínas de adesão e proteínas estruturais, proteases de matriz e moléculas sinalizadoras, as quais regulam o citoesqueleto de actina e remodelação da membrana.

Dentre as moléculas que desempenham papel importante na progressão tumoral e na regulação dos invadopódios, podemos destacar Tks4 e Tks5 (YAMAGUCHI; OIKAWA, 2010). São substratos de tirosina quinase, com 4 e 5 domínios SH3 respectivamente (MURPHY; COURTNEIDGE, 2011). São proteínas adaptadoras que se encontram distribuídas pelo citoplasma em situação fisiológica, mas no processo de tumorigênese situam-se na membrana plasmática e nos invadopódios de células tumorais e de fibroblastos Src-transformados (DIAZ et al., 2009;

SEALS et al., 2005). Estas moléculas mostraram ter relevância na atividade de invadopódios, degradação da matriz extracelular e no crescimento tumoral *in vivo* (BUCCIONE; CALDIERI; AYALA, 2009). Tks5 é expressa logo nos primeiros estágios de formação dos invadopódios, participando na alongação da estrutura e estando associada à cortactina. Já Tks4 é responsável por regular a localização, a secreção e a estabilização de metaloproteinases de membrana, MT1-MMP (BUCCIONE; CALDIERI; AYALA, 2009). Adicionalmente, Tks4 como Tks5 são relacionados com a formação de espécies reativas de oxigênio (“reactive oxygen species” - ROS) (MURPHY; COURTNEIDGE, 2011). Dessa forma seria interessante analisar se um eventual aumento da expressão de Tks4 ou 5 induzido por C16 seria acompanhado por aumento produção de ROS.

Diante da importância da interação das células tumorais prostáticas com seu microambiente, nossa proposta nesta etapa do projeto foi avaliar se o peptídeo C16 regularia a migração, a invasão e a expressão de proteínas relacionadas aos invadopódios na linhagem celular DU145.

CONCLUSÕES

Baseados nos resultados dos experimentos realizados, concluímos que:

- 1) Peptídeo C16, derivado da laminina, promove aumento nas atividades migratória e invasiva de células de carcinoma prostático (DU145)
- 2) C16 estimula atividade de invadopódios em células DU145.
- 3) C16 aumento o nível de Tks4, Tks5, MT1-MMP e cortactina, que são proteínas chaves para o processo de formação dos invadopódios
- 4) C16 estimula a ativação da via de sinalização Src
- 5) C16 induz a produção de espécies reativas de oxigênio em células DU145

REFERÊNCIAS*

ABRAM, C. L.; SEALS, D. F.; PASS, I.; SALINSKY, D.; MAURER, L.; ROTH, T. M.; COURTNEIDGE, S. A. The adaptor protein fish associates with members of the ADAMs family and localizes to podosomes of Src-transformed cells. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 19, p. 16844-16851, 2003.

ARTYM, V. V.; ZHANG, Y.; SEILLIER-MOISEWITSCH, F.; YAMADA, K. M.; MUELLER, S. C. Dynamic interactions of cortactin and membrane type 1 matrix metalloproteinase at invadopodia: defining the stages of invadopodia formation and function. **Cancer Res.**, v. 66, n. 6, p. 3034-3043, 2006.

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.

AUMAILLEY, M.; SMYTH, N. The role of laminins in basement membrane function. **J. Anat.**, v. 193, p. 1-21, 1998.

AYALA, I.; BALDASSARRE, M.; CALDIERI, G.; BUCCIONE, R. Invadopodia: a guided tour. **Eur. J. Cell Biol.**, v. 85, n. 3-4, p. 159-164, 2006.

AYALA, I.; GIACCHETTI, G.; CALDIERI, G.; ATTANASIO, F.; MARIGGIO, S.; TETE, S.; POLISHCHUK, R.; CASTRONOVO, V.; BUCCIONE, R. Faciogenital dysplasia protein Fgd1 regulates invadopodia biogenesis and extracellular matrix degradation and is up-regulated in prostate and breast cancer. **Cancer Res.**, v. 69, n. 3, p. 747-752, 2009.

BAIR, E. L.; CHEN, M. L.; MCDANIEL, K.; SEKIGUCHI, K.; CRESS, A. E.; NAGLE, R. B.; BOWDEN, G. T. Membrane type 1 matrix metalloprotease cleaves laminin-10 and promotes prostate cancer cell migration. **Neoplasia**, v. 7, n. 4, p. 380-389, 2005.

BIRK, D. E.; MAYNE, R. Localization of collagen types I, III and V during tendon development. Changes in collagen types I and III are correlated with changes in fibril diameter. **Eur. J. Cell Biol.**, v. 72, n. 4, p. 352-361, 1997.

BLOUW, B.; SEALS, D. F.; PASS, I.; DIAZ, B.; COURTNEIDGE, S. A. A role for the podosome/invadopodia scaffold protein Tks5 in tumor growth in vivo. **Eur. J. Cell Biol.**, v. 87, n. 8-9, p. 555-567, 2008.

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BORNSTEIN, P. Cell-matrix interactions: the view from the outside. **Methods Cell Biol.**, v. 69, p. 7-11, 2002.

BOSMAN, F. T.; HAVENITH, M. G.; VISSER, R.; CLEUTJENS, J. P. Basement membranes in neoplasia. **Prog. Histochem Cytochem.**, v. 24, n. 4, p. 1-92, 1992.

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

BOWDEN, E. T.; BARTH, M.; THOMAS, D.; GLAZER, R. I.; MUELLER, S. C. An invasion-related complex of cortactin, paxillin and PKCmu associates with invadopodia at sites of extracellular matrix degradation. **Oncogene**, v. 18, n. 31, p. 4440-4449, 1999.

BRAR, S. S.; CORBIN, Z.; KENNEDY, T. P.; HEMENDINGER, R.; THORNTON, L.; BOMMARIUS, B.; ARNOLD, R. S.; WHORTON, A. R.; STURROCK, A. B.; HUECKSTEADT, T. P.; QUINN, M. T.; KRENITSKY, K.; ARDIE, K. G.; LAMBETH, J. D.; HOIDAL, J. R. NOX5 NAD(P)H oxidase regulates growth and apoptosis in DU 145 prostate cancer cells. **Am. J. Physiol. Cell Physiol.**, v. 285, n. 2, p. C353-369, 2003.

BRIEGER, K.; SCHIAVONE, S.; MILLER, F. J., JR.; KRAUSE, K. H. Reactive oxygen species: from health to disease. **Swiss Med. Wkly**, v. 142, n., p. w13659, 2012.

BRYANT, C.; MENDENHALL, N. P.; HENDERSON, R. H.; NICHOLS, R. C.; MENDENHALL, W. M.; MORRIS, C. G.; WILLIAMS, C.; SU, Z.; LI, Z.; HOPPE, B. S. Does Race Influence Health-related Quality of Life and Toxicity Following Proton Therapy for Prostate Cancer? **Am. J. Clin. Oncol.**, 2014. In press.

BRYCE, N. S.; CLARK, E. S.; LEYSATH, J. L.; CURRIE, J. D.; WEBB, D. J.; WEAVER, A. M. Cortactin promotes cell motility by enhancing lamellipodial persistence. **Curr. Biol.**, v. 15, n. 14, p. 1276-1285, 2005.

BUCCIONE, R.; CALDIERI, G.; AYALA, I. Invadopodia: specialized tumor cell structures for the focal degradation of the extracellular matrix. **Cancer Metastasis Rev.**, v. 28, n. 1-2, p. 137-149, 2009.

BUCCIONE, R.; ORTH, J. D.; MCNIVEN, M. A. Foot and mouth: podosomes, invadopodia and circular dorsal ruffles. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 5, n. 8, p. 647-657, 2004.

BURGER, K. L.; LEARMAN, B. S.; BOUCHERLE, A. K.; SIRINTRAPUN, S. J.; ISOM, S.; DIAZ, B.; COURTNEIDGE, S. A.; SEALS, D. F. Src-dependent Tks5 phosphorylation regulates invadopodia-associated invasion in prostate cancer cells. **Prostate**, v. 74, n. 2, p. 134-148, 2014.

BURGESSON, R. E.; CHIQUET, M.; DEUTZMANN, R.; EKBLUM, P.; ENGEL, J.; KLEINMAN, H.; MARTIN, G. R.; MENEGUZZI, G.; PAULSSON, M.; SANES, J.; ET AL. A new nomenclature for the laminins. **Matrix Biol.**, v. 14, n. 3, p. 209-211, 1994.

BUSCHMAN, M. D.; BROMANN, P. A.; CEJUDO-MARTIN, P.; WEN, F.; PASS, I.; COURTNEIDGE, S. A. The novel adaptor protein Tks4 (SH3PXD2B) is required for functional podosome formation. **Molecular biology of the cell**, v. 20, n. 5, p. 1302-1311, 2009.

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.

CARDOSO, S. V.; DO NASCIMENTO SOUZA, K. C.; DE FARIA, P. R.; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, M. F.; EISENBERG, A. L.; DIAS, F. L.; LOYOLA, A. M. Warthin's tumor at the Brazilian National Cancer Institute: additional evidence of homogeneous sex prevalence and association with other neoplasms. **ORL J. Otorhinolaryngol Relat. Spec.**, v. 70, n. 6, p. 339-343, 2008.

CASTRO, E.; EELES, R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. **Asian J. Androl.**, v. 14, n. 3, p. 409-414, 2012.

CHEN, W. T. Proteolytic activity of specialized surface protrusions formed at rosette contact sites of transformed cells. **J. Exp. Zool.**, v. 251, n. 2, p. 167-185, 1989.

CHEN, W. T.; CHEN, J. M.; PARSONS, S. J.; PARSONS, J. T. Local degradation of fibronectin at sites of expression of the transforming gene product pp60src. **Nature**, v. 316, n. 6024, p. 156-158, 1985.

CHOI, Y. J.; KIM, J. K.; KIM, N.; KIM, K. W.; CHOI, E. K.; CHO, K. S. Functional MR imaging of prostate cancer. **Radiographics**, v. 27, n. 1, p. 63-75; discussion 75-67, 2007.

CHUN, T. H.; SABEH, F.; OTA, I.; MURPHY, H.; MCDONAGH, K. T.; HOLMBECK, K.; BIRKEDAL-HANSEN, H.; ALLEN, E. D.; WEISS, S. J. MT1-MMP-dependent neovessel formation within the confines of the three-dimensional extracellular matrix. **J. Cell Biol.**, v. 167, n. 4, p. 757-767, 2004.

CLARK, E. S.; WEAVER, A. M. A new role for cortactin in invadopodia: regulation of protease secretion. **Eur. J. Cell Biol.**, v. 87, n. 8-9, p. 581-590, 2008.

CLARK, E. S.; WHIGHAM, A. S.; YARBROUGH, W. G.; WEAVER, A. M. Cortactin is an essential regulator of matrix metalloproteinase secretion and extracellular matrix degradation in invadopodia. **Cancer Res.**, v. 67, n. 9, p. 4227-4235, 2007.

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

COMOGLIO, P. M.; TRUSOLINO, L. Cancer: the matrix is now in control. **Nat. Med.**, v. 11, n. 11, p. 1156-1159, 2005.

COURTNEIDGE, S. A. Cell migration and invasion in human disease: the Tks adaptor proteins. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 40, n. 1, p. 129-132, 2012.

COURTNEIDGE, S. A.; AZUCENA, E. F.; PASS, I.; SEALS, D. F.; TESFAY, L. The SRC substrate Tks5, podosomes (invadopodia), and cancer cell invasion. **Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.**, v. 70, n., p. 167-171, 2005.

CRIMALDI, L.; COURTNEIDGE, S. A.; GIMONA, M. Tks5 recruits AFAP-110, p190RhoGAP, and cortactin for podosome formation. **Experimental cell research**, v. 315, n. 15, p. 2581-2592, 2009.

CROCETTI, E.; DE ANGELIS, R.; BUZZONI, C.; MARIOTTO, A.; STORM, H.; COLONNA, M.; ZANETTI, R.; SERRAINO, D.; MICHIARA, M.; CIRILLI, C.; IANNELLI, A.; MAZZOLENI, G.; SECHI, O.; SANOJA GONZALEZ, M. E.; GUZZINATI, S.; CAPOCACCIA, R.; DAL MASO, L.; GROUP, A. W. Cancer prevalence in United States, Nordic Countries, Italy, Australia, and France: an analysis of geographic variability. **Br. J. Cancer**, v. 109, n. 1, p. 219-228, 2013.

D'AUTREAU, B.; TOLEDANO, M. B. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 8, n. 10, p. 813-824, 2007.

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

DAVID-PFEUTY, T.; SINGER, S. J. Altered distributions of the cytoskeletal proteins vinculin and alpha-actinin in cultured fibroblasts transformed by Rous sarcoma virus. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 77, n. 11, p. 6687-6691, 1980.

DAVIS, G. E.; BAYLESS, K. J.; DAVIS, M. J.; MEININGER, G. A. Regulation of tissue injury responses by the exposure of matricryptic sites within extracellular matrix molecules. **Am. J. Pathol.**, v. 156, n. 5, p. 1489-1498, 2000.

DELAHUNT, B.; MILLER, R. J.; SRIGLEY, J. R.; EVANS, A. J.; SAMARATUNGA, H. Gleason grading: past, present and future. **Histopathology**, v. 60, n. 1, p. 75-86, 2012.

DEMICHELI, F.; STANFORD, J. L. Genetic predisposition to prostate cancer: Update and future perspectives. **Urol. Oncol.**, v., n., p., 2014.

DESAI, B.; MA, T.; CHELLAIAH, M. A. Invadopodia and matrix degradation, a new property of prostate cancer cells during migration and invasion. **J. Biol. Chem.**, v. 283, n. 20, p. 13856-13866, 2008.

DESTAING, O.; SANJAY, A.; ITZSTEIN, C.; HORNE, W. C.; TOOMRE, D.; DE CAMILLI, P.; BARON, R. The tyrosine kinase activity of c-Src regulates actin dynamics and organization of podosomes in osteoclasts. **Molecular biology of the cell**, v. 19, n. 1, p. 394-404, 2008.

DIAMANDIS, E. P.; YOUSEF, G. M. Human tissue kallikrein gene family: a rich source of novel disease biomarkers. **Expert Rev. Mol. Diagn.**, v. 1, n. 2, p. 182-190, 2001.

DIAZ, B.; SHANI, G.; PASS, I.; ANDERSON, D.; QUINTAVALLE, M.; COURTNEIDGE, S. A. Tks5-dependent, nox-mediated generation of reactive oxygen species is necessary for invadopodia formation. **Sci. Signal.**, v. 2, n. 88, p. ra53, 2009.

EDWARDS, D. R. **The cancer degradome : proteases and cancer biology**. ed. New York, NY: Springer, 2008.

EDWARDS, S. M.; EELES, R. A. Unravelling the genetics of prostate cancer. **Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.**, v. 129C, n. 1, p. 65-73, 2004.

EKBLOM, M.; FALK, M.; SALMIVIRTA, K.; DURBEEJ, M.; EKBLOM, P. Laminin isoforms and epithelial development. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 857, n., p. 194-211, 1998a.

EKBLOM, M.; FALK, M.; SALMIVIRTA, K.; DURBEEJ, M.; EKBLOM, P. Laminin isoforms and epithelial development. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 857, n., p. 194-211, 1998b.

EKBLOM, P. Receptors for laminins during epithelial morphogenesis. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 8, n. 5, p. 700-706, 1996.

EKBLOM, P.; TIMPL, R. Cell-to-cell contact and extracellular matrix. A multifaceted approach emerging. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 8, n. 5, p. 599-601, 1996.

ELLEM, S. J.; DE-JUAN-PARDO, E. M.; RISBRIDGER, G. P. In vitro modeling of the prostate cancer microenvironment. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v., n., p., 2014.

ELSHAFEI, A.; KARTHA, G.; LI, Y.; A, S. M.; HATEM, A.; GAO, T.; JONES, J. S. Low risk patients benefit from extreme anterior apical sampling on initial biopsy for prostate cancer diagnosis. **Prostate**, v. 74, n. 12, p. 1183-1188, 2014.

EPSTEIN, J. I.; PARTIN, A. W.; SAUVAGEOT, J.; WALSH, P. C. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. **Am. J. Surg. Pathol.**, v. 20, n. 3, p. 286-292, 1996.

EPSTEIN, J. I.; SANDERSON, H.; CARTER, H. B.; SCHARFSTEIN, D. O. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. **Urology**, v. 66, n. 2, p. 356-360, 2005.

FAISAL KHAN, K. M.; LAURIE, G. W.; MCCAFFREY, T. A.; FALCONE, D. J. Exposure of cryptic domains in the alpha 1-chain of laminin-1 by elastase stimulates macrophages urokinase and matrix metalloproteinase-9 expression. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 16, p. 13778-13786, 2002.

FARIA, E. F.; CARVALHAL, G. F.; DOS REIS, R. B.; TOBIAS-MACHADO, M.; VIEIRA, R. A.; REIS, L. O.; NOGUEIRA, L.; MACHADO, R. D.; FREITAS, C. H., JR.; MAGNABOSCO, W. J.; MAUAD, E. C.; CARVALHO, A. L. Use of low free to total PSA ratio in prostate cancer screening: detection rates, clinical and pathological findings in Brazilian men with serum PSA levels <4.0 ng/mL. **BJU Int.**, v. 110, n. 11 Pt B, p. E653-657, 2012.

FEKETE, A.; BOGEL, G.; PESTI, S.; PETERFI, Z.; GEISZT, M.; BUDAY, L. EGF regulates tyrosine phosphorylation and membrane-translocation of the scaffold protein Tks5. **J. Mol. Signal.**, v. 8, n., p. 8, 2013.

FIANDALO, M. V.; WILTON, J.; MOHLER, J. L. Roles for the Backdoor Pathway of Androgen Metabolism in Prostate Cancer Response to Castration and Drug Treatment. **Int. J. Biol. Sci.**, v. 10, n. 6, p. 596-601, 2014.

FIDLER, I. J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. **Nat. Rev. Cancer**, v. 3, n. 6, p. 453-458, 2003.

FRANTZ, C.; STEWART, K. M.; WEAVER, V. M. The extracellular matrix at a glance. **J. Cell Sci.**, v. 123, n. Pt 24, p. 4195-4200, 2010.

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. **Am. J. Pathol.**, 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.

FRITZ, V.; BENFODDA, Z.; HENRIQUET, C.; HURE, S.; CRISTOL, J. P.; MICHEL, F.; CARBONNEAU, M. A.; CASAS, F.; FAJAS, L. Metabolic intervention on lipid synthesis converging pathways abrogates prostate cancer growth. **Oncogene**, v. 32, n. 42, p. 5101-5110, 2013.

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.

GHAFOORI, M.; ALAVI, M.; ALIYARI GHASABEH, M. MRI in prostate cancer. **Iran. Red. Crescent Med. J.**, v. 15, n. 12, p. e16620, 2013.

GHOSH, S.; STACK, M. S. Proteolytic modification of laminins: functional consequences. **Microsc. Res. Tech.**, v. 51, n. 3, p. 238-246, 2000.

GIANNI, D.; DIAZ, B.; TAULET, N.; FOWLER, B.; COURTNEIDGE, S. A.; BOKOCH, G. M. Novel p47(phox)-related organizers regulate localized NADPH oxidase 1 (Nox1) activity. **Sci. Signal.**, v. 2, n. 88, p. ra54, 2009.

GIMONA, M.; BUCCIONE, R.; COURTNEIDGE, S. A.; LINDER, S. Assembly and biological role of podosomes and invadopodia. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 20, n. 2, p. 235-241, 2008.

GINSBURG, S. B.; VISWANATH, S. E.; BLOCH, B. N.; ROFSKY, N. M.; GENEGA, E. M.; LENKINSKI, R. E.; MADABHUSHI, A. Novel PCA-VIP scheme for ranking MRI protocols and identifying computer-extracted MRI measurements associated with central gland and peripheral zone prostate tumors. **J. Magn. Reson. Imaging**, v., n., p., 2014.

GIVANT-HORWITZ, V.; DAVIDSON, B.; REICH, R. Laminin-induced signaling in tumor cells. **Cancer Lett.**, v. 223, n. 1, p. 1-10, 2005.

GOMELLA, L. G.; LIU, X. S.; TRABULSI, E. J.; KELLY, W. K.; MYERS, R.; SHOWALTER, T.; DICKER, A.; WENDER, R. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. **Can. J. Urol.**, v. 18, n. 5, p. 5875-5883, 2011.

GONG, Y.; CHIPPADA-VENKATA, U. D.; OH, W. K. Roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in prostate cancer progression. **Cancers (Basel)**, v. 6, n. 3, p. 1298-1327, 2014.

GRANT, D. S.; KINSELLA, J. L.; FRIDMAN, R.; AUERBACH, R.; PIASECKI, B. A.; YAMADA, Y.; ZAIN, M.; KLEINMAN, H. K. Interaction of endothelial cells with a laminin A chain peptide (SIKVAV) in vitro and induction of angiogenic behavior in vivo. **J. Cell Physiol.**, v. 153, n. 3, p. 614-625, 1992.

GRUNERT, S.; JECHLINGER, M.; BEUG, H. Diverse cellular and molecular mechanisms contribute to epithelial plasticity and metastasis. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 4, n. 8, p. 657-665, 2003.

GUARINO, M. Src signaling in cancer invasion. **J. Cell Physiol.**, v. 223, n. 1, p. 14-26, 2010.

GUDJONSSON, T.; RONNOV-JESSEN, L.; VILLADSEN, R.; RANK, F.; BISSELL, M. J.; PETERSEN, O. W. Normal and tumor-derived myoepithelial cells differ in their ability to interact with luminal breast epithelial cells for polarity and basement membrane deposition. **J. Cell Sci.**, v. 115, n. Pt 1, p. 39-50, 2002.

HAMELIN-PEYRON, C.; VLAEMINCK-GUILLEM, V.; HAIDOUS, H.; SCHWALL, G. P.; POZNANOVIC, S.; GORIUS-GALLET, E.; MICHEL, S.; LARUE, A.; GUILLOTTE, M.; RUFFION, A.; CHOQUET-KASTYLEVSKY, G.; ATAMAN-ONAL, Y. Prostate cancer biomarker annexin A3 detected in urines obtained following digital rectal examination presents antigenic variability. **Clin. Biochem.**, v. 47, n. 10-11, p. 901-908, 2014.

HANDSLEY, M. M.; EDWARDS, D. R. Metalloproteinases and their inhibitors in tumor angiogenesis. **Int. J. Cancer.**, v. 115, n. 6, p. 849-860, 2005.

HELFAND, B. T.; CATALONA, W. J. The epidemiology and clinical implications of genetic variation in prostate cancer. **Urol. Clin. North Am.**, v. 41, n. 2, p. 277-297, 2014.

HONG, S. K.; OH, J. J.; BYUN, S. S.; HWANG, S. I.; CHOO, M. S.; LEE, S. E. Value of prostate-specific antigen (PSA) mass ratio in the detection of prostate cancer in men with PSA levels of ≤ 10 ng/mL. **BJU Int.**, v. 110, n. 2 Pt 2, p. E81-85, 2012.

HUMPHREY, P. A. Gleason pattern 5 adenocarcinoma in prostate needle biopsy. **J. Urol.**, v. 188, n. 4, p. 1341-1342, 2012a.

HUMPHREY, P. A. Minimal adenocarcinoma on prostate needle biopsy and false-negative diagnosis of malignancy. **J. Urol.**, v. 187, n. 1, p. 283-284, 2012b.

HYNES, R. O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. **Science**, v. 326, n. 5957, p. 1216-1219, 2009.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2014.

IRELLI, A.; BRUERA, G.; CANNITA, K.; PALLUZZI, E.; GRAVINA, G. L.; FESTUCCIA, C.; FICORELLA, C.; RICEVUTO, E. Bioclinical Parameters Driving Decision-Making of Subsequent Lines of Treatment in Metastatic

Castration-Resistant Prostate Cancer. **Biomed. Res. Int.**, v. 2014, n., p. 909623, 2014.

ISAACS, W. B. Inherited susceptibility for aggressive prostate cancer. **Asian J. Androl.**, v. 14, n. 3, p. 415-418, 2012.

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.

KADLER, K. E.; HOLMES, D. F.; TROTTER, J. A.; CHAPMAN, J. A. Collagen fibril formation. **Biochem. J.**, v. 316 (Pt 1), n., p. 1-11, 1996.

KAHN, B.; COLLAZO, J.; KYPRIANOU, N. Androgen Receptor as a Driver of Therapeutic Resistance in Advanced Prostate Cancer. **Int. J. Biol. Sci.**, v. 10, n. 6, p. 588-595, 2014.

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.

KELLEY, L. C.; AMMER, A. G.; HAYES, K. E.; MARTIN, K. H.; MACHIDA, K.; JIA, L.; MAYER, B. J.; WEED, S. A. Oncogenic Src requires a wild-type counterpart to regulate invadopodia maturation. **J. Cell Sci.**, v. 123, n. Pt 22, p. 3923-3932, 2010.

KELLY, T.; MUELLER, S. C.; YEH, Y.; CHEN, W. T. Invadopodia promote proteolysis of a wide variety of extracellular matrix proteins. **J. Cell Physiol.**, v. 158, n. 2, p. 299-308, 1994.

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

KNOX, J. D.; CRESS, A. E.; CLARK, V.; MANRIQUEZ, L.; AFFINITO, K. S.; DALKIN, B. L.; NAGLE, R. B. Differential expression of extracellular matrix molecules and the alpha 6-integrins in the normal and neoplastic prostate. **Am. J. Pathol.**, v. 145, n. 1, p. 167-174, 1994.

KOOCHKEKPOUR, S. Biological and clinical significance of androgens and androgen receptor in prostate cancer. **Int. J. Biol. Sci.**, v. 10, n. 6, p. 652-653, 2014.

KOUTROS, S.; BEANE FREEMAN, L. E.; LUBIN, J. H.; HELTSHE, S. L.; ANDREOTTI, G.; BARRY, K. H.; DELLAVALLE, C. T.; HOPPIN, J. A.; SANDLER, D. P.; LYNCH, C. F.; BLAIR, A.; ALAVANJA, M. C. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 177, n. 1, p. 59-74, 2013a.

KOUTROS, S.; BERNDT, S. I.; HUGHES BARRY, K.; ANDREOTTI, G.; HOPPIN, J. A.; SANDLER, D. P.; YEAGER, M.; BURDETT, L. A.; YUENGER, J.; ALAVANJA, M. C.; BEANE FREEMAN, L. E. Genetic susceptibility loci, pesticide exposure and prostate cancer risk. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e58195, 2013b.

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.

LI, X. Y.; OTA, I.; YANA, I.; SABEH, F.; WEISS, S. J. Molecular dissection of the structural machinery underlying the tissue-invasive activity of membrane type-1 matrix metalloproteinase. **Molecular biology of the cell**, v. 19, n. 8, p. 3221-3233, 2008.

LILJA, H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. **J. Clin. Invest.**, v. 76, n. 5, p. 1899-1903, 1985.

LINDER, S. The matrix corroded: podosomes and invadopodia in extracellular matrix degradation. **Trends Cell Biol.** v. 17, n. 3, p. 107-117, 2007.

LITTLEPAGE, L. E.; STERNLICHT, M. D.; ROUGIER, N.; PHILLIPS, J.; GALLO, E.; YU, Y.; WILLIAMS, K.; BRENOT, A.; GORDON, J. I.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression. **Cancer Res**, v. 70, n. 6, p. 2224-2234, 2010.

LOCK, P.; ABRAM, C. L.; GIBSON, T.; COURTNEIDGE, S. A. A new method for isolating tyrosine kinase substrates used to identify fish, an SH3 and PX domain-containing protein, and Src substrate. **EMBO J.**, v. 17, n. 15, p. 4346-4357, 1998.

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, 2012.

LUCIANI, L. G.; DE GIORGI, G.; VALOTTO, C.; ZANIN, M.; BIERTI, S.; ZATTONI, F. Role of transperineal six-core prostate biopsy in patients with prostate-specific antigen level greater than 10 ng/mL and abnormal digital rectal examination findings. **Urology**, v. 67, n. 3, p. 555-558, 2006.

LUKASHEV, M. E.; WERB, Z. ECM signalling: orchestrating cell behaviour and misbehaviour. **Trends Cell Biol.**, v. 8, n. 11, p. 437-441, 1998.

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

MANDAIR, D.; ROSSI, R. E.; PERICLEOUS, M.; WHYAND, T.; CAPLIN, M. E. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. **Nutr. Metab. (Lond)**, v. 11, n., p. 30, 2014.

MAO, Y.; SCHWARZBAUER, J. E. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. **Matrix Biol.**, v. 24, n. 6, p. 389-399, 2005.

MARASTONI, S.; LIGRESTI, G.; LORENZON, E.; COLOMBATTI, A.; MONGIAT, M. Extracellular matrix: a matter of life and death. **Connect. Tissue Res.**, v. 49, n. 3, p. 203-206, 2008.

MARCHISIO, P. C.; CIRILLO, D.; NALDINI, L.; PRIMAVERA, M. V.; TETI, A.; ZAMBONIN-ZALLONE, A. Cell-substratum interaction of cultured avian osteoclasts is mediated by specific adhesion structures. **J. Cell Biol.**, v. 99, n. 5, p. 1696-1705, 1984.

MARTIN, G. R.; TIMPL, R. Laminin and other basement membrane components. **Annu. Rev. Cell Biol.**, v. 3, n., p. 57-85, 1987.

MEHROTRA, R.; YADAV, S. Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. **Indian J. Cancer**, v. 43, n. 2, p. 60-66, 2006.

MILECKI, T.; ANTCZAK, A.; KWIAS, Z.; MILECKI, P. The use of luteinizing hormone-releasing hormone analogues is still an indispensable element of therapy in castrate-resistant prostate cancer. **Contemp. Oncol. (Pozn)**, v. 18, n. 2, p. 85-89, 2014.

MILES, F. L.; SIKES, R. A. Insidious Changes in Stromal Matrix Fuel Cancer Progression. **Mol. Cancer Res.**, v., n., p., 2014.

MINER, J. H.; YURCHENCO, P. D. Laminin functions in tissue morphogenesis. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, v. 20, n., p. 255-284, 2004a.

MINER, J. H.; YURCHENCO, P. D. Laminin functions in tissue morphogenesis. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, v. 20, n., p. 255-284, 2004b.

MONSKY, W. L.; CHEN, W. T. Proteases of cell adhesion proteins in cancer. **Semin. Cancer Biol.**, v. 4, n. 4, p. 251-258, 1993.

MOSTAGHEL, E. A.; NELSON, P. S.; LANGE, P.; LIN, D. W.; TAPLIN, M. E.; BALK, S.; ELLIS, W.; KANTOFF, P.; MARCK, B.; TAMAE, D.; MATSUMOTO, A. M.; TRUE, L. D.; VESSELLA, R.; PENNING, T.; HUNTER MERRILL, R.; GULATI, R.; MONTGOMERY, B. Targeted androgen pathway suppression in localized prostate cancer: a pilot study. **J. Clin. Oncol.**, v. 32, n. 3, p. 229-237, 2014.

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

MURASHIMA, A.; KISHIGAMI, S.; THOMSON, A.; YAMADA, G. Androgens and mammalian male reproductive tract development. **Biochim. Biophys Acta**, v., n., p., 2014.

MURPHY, D. A.; COURTNEIDGE, S. A. The 'ins' and 'outs' of podosomes and invadopodia: characteristics, formation and function. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 12, n. 7, p. 413-426, 2011.

NAKAGAWA, H. [Prostate cancer biomarker search by genome analysis]. **Nihon. Rinsho.**, v. 69 Suppl 5, n., p. 145-149, 2011.

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. **Experimental cell research**, v. 317, n. 18, p. 2562-2572, 2011.

NASKAR, S.; KUNDU, S. K.; BHATTACHARYYA, N. K.; BHATTACHARYYA, P. K.; KUNDU, A. K. A study to correlate histopathology, biochemical marker and immunohistochemical expression of sex-steroid receptors in prostatic growth. **Indian J. Med. Paediatr. Oncol.**, v. 35, n. 1, p. 40-43, 2014.

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.; 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.

NURNBERG, A.; KITZING, T.; GROSSE, R. Nucleating actin for invasion. **Nat. Rev. Cancer**, v. 11, n. 3, p. 177-187, 2011.

OHUCHI, E.; IMAI, K.; FUJII, Y.; SATO, H.; SEIKI, M.; OKADA, Y. Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n. 4, p. 2446-2451, 1997.

OIKAWA, T.; ITOH, T.; TAKENAWA, T. Sequential signals toward podosome formation in NIH-src cells. **J. Cell Biol.**, v. 182, n. 1, p. 157-169, 2008.

OIKAWA, Y.; HANSSON, J.; SASAKI, T.; ROUSSELLE, P.; DOMOGATSKAYA, A.; RODIN, S.; TRYGGVASON, K.; PATARROYO, M. Melanoma cells produce

multiple laminin isoforms and strongly migrate on alpha5 laminin(s) via several integrin receptors. **Experimental cell research**, v. 317, n. 8, p. 1119-1133, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The global burden of disease**, 2013.

OSER, M.; YAMAGUCHI, H.; MADER, C. C.; BRAVO-CORDERO, J. J.; ARIAS, M.; CHEN, X.; DESMARAIS, V.; VAN RHEENEN, J.; KOLESKE, A. J.; CONDEELIS, J. Cortactin regulates cofilin and N-WASp activities to control the stages of invadopodium assembly and maturation. **J. Cell Biol.**, v. 186, n. 4, p. 571-587, 2009.

OVERALL, C. M.; BLOBEL, C. P. In search of partners: linking extracellular proteases to substrates. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 8, n. 3, p. 245-257, 2007.

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. 221-233, 2007.

PATARROYO, M.; TRYGGVASON, K.; VIRTANEN, I. Laminin isoforms in tumor invasion, angiogenesis and metastasis. **Semin. Cancer. Biol.**, v. 12, n. 3, p. 197-207, 2002.

PONCE, M. L.; KLEINMAN, H. K. Identification of redundant angiogenic sites in laminin alpha1 and gamma1 chains. **Experimental cell research**, v. 285, n. 2, p. 189-195, 2003.

PONCE, M. L.; NOMIZU, M.; KLEINMAN, H. K. An angiogenic laminin site and its antagonist bind through the alpha(v)beta3 and alpha5beta1 integrins. **Faseb J.**, v. 15, n. 8, p. 1389-1397, 2001.

POWELL, S. K.; KLEINMAN, H. K. Neuronal laminins and their cellular receptors. **Int. J. Biochem Cell Biol.**, v. 29, n. 3, p. 401-414, 1997.

REESE, A. C.; COWAN, J. E.; BRAJTBORD, J. S.; HARRIS, C. R.; CARROLL, P. R.; COOPERBERG, M. R. The quantitative Gleason score improves prostate cancer risk assessment. **Cancer**, v. 118, n. 24, p. 6046-6054, 2012.

ROWE, R. G.; WEISS, S. J. Navigating ECM barriers at the invasive front: the cancer cell-stroma interface. **Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.**, v. 25, n., p. 567-595, 2009.

RUFFELL, B.; AU, A.; RUGO, H. S.; ESSERMAN, L. J.; HWANG, E. S.; COUSSENS, L. M. Leukocyte composition of human breast cancer. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 109, n. 8, p. 2796-2801, 2012.

SABEH, F.; LI, X. Y.; SAUNDERS, T. L.; ROWE, R. G.; WEISS, S. J. Secreted versus membrane-anchored collagenases: relative roles in fibroblast-dependent collagenolysis and invasion. **J. Biol. Chem.**, v. 284, n. 34, p. 23001-23011, 2009.

SABEH, F.; OTA, I.; HOLMBECK, K.; BIRKEDAL-HANSEN, H.; SOLOWAY, P.; BALBIN, M.; LOPEZ-OTIN, C.; SHAPIRO, S.; INADA, M.; KRANE, S.; ALLEN, E.; CHUNG, D.; WEISS, S. J. Tumor cell traffic through the extracellular matrix is controlled by the membrane-anchored collagenase MT1-MMP. **J. Cell Biol.**, v. 167, n. 4, p. 769-781, 2004.

SASAKI, T.; FASSLER, R.; HOHENESTER, E. Laminin: the crux of basement membrane assembly. **J. Cell Biol.**, v. 164, n. 7, p. 959-963, 2004.

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.

SCHRODER, F. H. Landmarks in prostate cancer screening. **BJU Int.**, v. 110 Suppl 1, n., p. 3-7, 2012.

SEALS, D. F.; AZUCENA, E. F., JR.; PASS, I.; TEFAY, L.; GORDON, R.; WOODROW, M.; RESAU, J. H.; COURTNEIDGE, S. A. The adaptor protein Tks5/Fish is required for podosome formation and function, and for the protease-driven invasion of cancer cells. **Cancer Cell**, v. 7, n. 2, p. 155-165, 2005.

SHARMA, V. P.; EDDY, R.; ENTENBERG, D.; KAI, M.; GERTLER, F. B.; CONDEELIS, J. Tks5 and SHIP2 regulate invadopodium maturation, but not initiation, in breast carcinoma cells. **Curr. Biol.**, v. 23, n. 21, p. 2079-2089, 2013.

SIBONY-BENYAMINI, H.; GIL-HENN, H. Invadopodia: the leading force. **Eur. J. Cell Biol.**, v. 91, n. 11-12, p. 896-901, 2012.

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.; Peptídeo C16, derivado da laminina, regula invasão, dinâmica de formação e atividade de invadopódios em linhagens celulares de carcinoma epidermóide e fibrossarcoma. 2014.110 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

SOUNNI, N. E.; BARAMOVA, E. N.; MUNAUT, C.; MAQUOI, E.; FRANKENNE, F.; FOIDART, J. M.; NOEL, A. Expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in A2058 melanoma cells is associated with MMP-2 activation and increased tumor growth and vascularization. **Int. J. Cancer.**, v. 98, n. 1, p. 23-28, 2002.

STANGELBERGER, A.; SCHALLY, A. V.; DJAVAN, B. New treatment approaches for prostate cancer based on peptide analogues. **Eur. Urol.**, v. 53, n. 5, p. 890-900, 2008.

STANGELBERGER, A.; WALDERT, M.; DJAVAN, B. Prostate cancer in elderly men. **Rev. Urol.**, v. 10, n. 2, p. 111-119, 2008.

STERNLICHT, M. D.; WERB, Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, v. 17, n., p. 463-516, 2001.

STEUER, T.; O'BRIEN, M. F.; LILJA, H. Serum markers for prostate cancer: a rational approach to the literature. **Eur. Urol.**, v. 54, n. 1, p. 31-40, 2008.

STEWART, D. A.; COOPER, C. R.; SIKES, R. A. Changes in extracellular matrix (ECM) and ECM-associated proteins in the metastatic progression of prostate cancer. **Reprod. Biol. Endocrinol.**, v. 2, n., p. 2, 2004.

STYLLI, S. S.; KAYE, A. H.; LOCK, P. Invadopodia: at the cutting edge of tumour invasion. **J. Clin. Neurosci.**, v. 15, n. 7, p. 725-737, 2008.

TAMMI, M. I.; DAY, A. J.; TURLEY, E. A. Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 7, p. 4581-4584, 2002.

TANZER, M. L. Current concepts of extracellular matrix. **J. Orthop. Sci.**, v. 11, n. 3, p. 326-331, 2006.

TARONE, G.; CIRILLO, D.; GIANCOTTI, F. G.; COMOGLIO, P. M.; MARCHISIO, P. C. Rous sarcoma virus-transformed fibroblasts adhere primarily at discrete protrusions of the ventral membrane called podosomes. **Experimental cell research**, v. 159, n. 1, p. 141-157, 1985.

TERRANOVA, V. P.; WILLIAMS, J. E.; LIOTTA, L. A.; MARTIN, G. R. Modulation of the metastatic activity of melanoma cells by laminin and fibronectin. **Science**, v. 226, n. 4677, p. 982-985, 1984.

THOMAS, S. M.; BRUGGE, J. S. Cellular functions regulated by Src family kinases. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, v. 13, n., p. 513-609, 1997.

TIMPL, R.; BROWN, J. C. The laminins. **Matrix Biol.**, v. 14, n. 4, p. 275-281, 1994.

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.

WARIS, G.; AHSAN, H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. **J. Carcinog.**, v. 5, n., p. 14, 2006.

WEAVER, A. M. Regulation of cancer invasion by reactive oxygen species and Tks family scaffold proteins. **Sci. Signal.**, v. 2, n. 88, p. pe56, 2009.

WILSON, D. F.; JIANG, D. J.; PIERCE, A. M.; WIEBKIN, O. W. Oral cancer: role of the basement membrane in invasion. **Australian dental journal**, v. 44, n. 2, p. 93-97, 1999.

YAMAGUCHI, H.; LORENZ, M.; KEMPIAK, S.; SARMIENTO, C.; CONIGLIO, S.; SYMONS, M.; SEGALL, J.; EDDY, R.; MIKI, H.; TAKENAWA, T.; CONDEELIS, J. Molecular mechanisms of invadopodium formation: the role of the N-WASP-Arp2/3 complex pathway and cofilin. **J. Cell Biol.**, v. 168, n. 3, p. 441-452, 2005.

YAMAGUCHI, H.; OIKAWA, T. Membrane lipids in invadopodia and podosomes: key structures for cancer invasion and metastasis. **Oncotarget**, v. 1, n. 5, p. 320-328, 2010.

YAMAGUCHI, H.; PIXLEY, F.; CONDEELIS, J. Invadopodia and podosomes in tumor invasion. **Eur. J. Cell Biol.**, v. 85, n. 3-4, p. 213-218, 2006.

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.; CHENG, Y. S.; CAMPBELL, K.; LI, S. Loss of basement membrane, receptor and cytoskeletal lattices in a laminin-deficient muscular dystrophy. **J. Cell Sci.**, v. 117, n. Pt 5, p. 735-742, 2004.

YURCHENCO, P. D.; O'REAR, J. J. Basal lamina assembly. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 6, n. 5, p. 674-681, 1994.

YURCHENCO, P. D.; WADSWORTH, W. G. Assembly and tissue functions of early embryonic laminins and netrins. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 16, n. 5, p. 572-579, 2004a.

YURCHENCO, P. D.; WADSWORTH, W. G. Assembly and tissue functions of early embryonic laminins and netrins. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 16, n. 5, p. 572-579, 2004b.

ZAMBONIN-ZALLONE, A.; TETI, A.; CARANO, A.; MARCHISIO, P. C. The distribution of podosomes in osteoclasts cultured on bone laminae: effect of retinol. **J. Bone Miner. Res.**, v. 3, n. 5, p. 517-523, 1988.

ZENG, X.; YANG, P.; CHEN, B.; JIN, X.; LIU, Y.; ZHAO, X.; LIANG, S. Quantitative secretome analysis reveals the interactions between epithelia and tumor cells by in vitro modulating colon cancer microenvironment. **J. Proteomics**, v. 89, n., p. 51-70, 2013.

ZIOBER, A. F.; FALLS, E. M.; ZIOBER, B. L. The extracellular matrix in oral squamous cell carcinoma: friend or foe? **Head Neck**, v. 28, n. 8, p. 740-749, 2006.