

METALOPROTEINASES: SUA IMPORTÂNCIA NOS PROCESSOS BIOLÓGICOS E SUA PARTICIPAÇÃO NA PROGRESSÃO DE DIVERSAS DOENÇAS

METALLOPROTEINASES: IT'S IMPORTANCE IN BIOLOGICAL PROCESSES AND THEIR PARTICIPATION IN THE PROGRESSION OF SEVERAL DISEASES

¹GARCIA, Evandro; ²FRANCISCO, Odair.

^{1e2}Departamento de Ciências Biológicas – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

Metaloproteinasas da Matriz (MMPs) configuram-se como um importante grupo de enzimas proteolíticas zinco-dependentes que atuam na degradação da matriz extracelular e membranas basais. Elas apresentam funções importantes em diversos processos biológicos. No entanto, quando não são devidamente controladas por seus inibidores teciduais (TIMPs), estão envolvidas na progressão de várias doenças. Desta forma, é necessário que exista um controle entre a atividade da metaloproteinase e a sua inibição, pois o descontrole destas enzimas pode favorecer o aparecimento ou desenvolvimento de algumas enfermidades. O objetivo deste trabalho consiste em abordar a definição de metaloproteinasas, sua importância e também o envolvimento de algumas doenças que se desenvolvem quando ocorre há descontrole entre a atividade enzimática e a inibição das metaloproteinasas. Metaloproteinasas tem importante função em vários processos biológicos, mas para desempenhar um papel positivo, torna-se imprescindível que exista um controle perfeito entre a atividade enzimática e sua inibição.

Palavras-chave: Metaloproteinasas. MMPs. Enzimas. Matriz Extracelular.

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a major group of zinc-dependent proteolytic enzymes involved in the degradation of extracellular matrix and basement membranes. They have important roles in many biological processes. However, when they are not properly controlled by their tissue inhibitors (TIMPs), are involved in the progression of various diseases. Thus, it is necessary to have a control of metalloproteinase activity and its inhibition, as previously described for the lack of these enzymes can promote the onset of development of certain diseases. The objective of this study was to address the definition of metalloproteinases, its beneficial importance and also the approach of some diseases that develop when there is the lack of enzyme activity and inhibition of metalloproteinases. Through various studies it was reported that metalloproteinases plays an importance and also the approach of some diseases that develop when there is the lack of enzyme activity and inhibition of metalloproteinases. Through various studies it was reported that metalloproteinases plays an important role in various biological processes, but to play a positive role it is important to have a perfect control of its enzymatic activity and its inhibition.

Keywords: Metalloproteinases. MMPs. Enzymes. Extracellular Matrix.

INTRODUÇÃO

As metaloproteinasas (MMPs) consistem de um grupo de enzimas endopeptidases, que são responsáveis pela degradação da matriz extracelular (MEC). Os tecidos vegetais e animais não são apenas constituídos por células, mas também por um espaço extracelular preenchido por um conjunto de componentes fibrosos e proteicos. Tais conjuntos são denominados de matriz extracelular, os quais constituem-se em proporções mistas de proteínas e polissacarídeos organizados em

rede, os quais são responsáveis pela diversidade funcional morfológica e patológica dos tecidos, de forma a oferecer substrato adequado para o crescimento e variação dos tipos celulares do organismo. (PEREIRA et al., 2005).

Todos os constituintes do grupo das metaloproteinases são secretados como proenzimas. Estas proenzimas são liberadas no organismo por algumas células, entre tais configuram-se os neutrófilos, monócitos, macrófagos, fibroblastos. (ARAUJO et al.,2011).

As MMPs precisam de zinco e cálcio para executar suas funções (PEREIRA et al.,2006; REZENDE et al.,2012).

O grupo das MMPs podem ser classificadas de acordo com o número e características de domínios proteicos individuais específicos funcionais. Estas enzimas podem degradar todos os constituintes da matriz extracelular. (JUCA et al.,2008).

A família das MMPs inclui em média 25 proteínas e são divididas em colágenas (MMP-1, 8 e 13), gelatinases (MMP-2 e 9), estromelinas (MMP-3, 7 e 10), matrilisinas (MMP-7 e 26), MMPs tipo membrana (MMP-14, 15, 16, 17 e 24) enquanto outras MMPs são classificadas pelo seu substrato específico e de acordo com a sua estrutura (ARAUJO et al.,2011).

A constante participação das MMPs em vários eventos biológicos é devido ao fato de que estas podem influenciar potencialmente o comportamento da célula através de ações, como liberação de moléculas bioativas na superfície da célula, clivagem de proteínas que fazem adesão célula-célula, ou por clivagem de moléculas, as quais transmitem sinais no ambiente extracelular. (ARAUJO et al., 2011).

As MMPs estão envolvidas com a remodelação tecidual e vários processos patológicos como metástases tumorais, a cicatrização, angiogênese, desenvolvimento embrionário, artrites e processos inflamatórios. (LORENA et al., 2012).

Os inibidores de tecido de metaloproteinases de tecido (TIMPs) são os inibidores fisiológicos de maior importância das MMPs. São proteínas secretadas que se ligam as MMPs de forma individual e desta forma, regulam a sua atividade de cada MMP. Em conjunto, as MMPs e TIMPs formam um sistema biológico complexo que controla especificamente a degradação da MEC. (JUCA et al., 2008).

A modificação dessa dinâmica pode ser um fator preocupante para o desenvolvimento de várias doenças, como por exemplo, diabetes, formação da

aterosclerose no sistema vascular e complicações microvasculares. (ARAUJO et al., 2011)

O objetivo deste trabalho é apresentar alguns estudos relacionados à participação e importância das MMPs nos diversos eventos biológicos e a descrição de alguns dos principais sistemas orgânicos que sofrem influência das MMPs no desenvolvimento de doenças.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento sobre as publicações científicas referentes ao tema dos últimos 10 anos em bases de dados, tais como Lilacs, Medline, Bireme, PubMed e Scielo.

Para a busca, foram utilizadas as palavras-chave *metaloproteinases, enzimas, matriz extracelular*.

DESENVOLVIMENTO

As metaloproteinases na modulação da matriz extracelular

As MMPs são constantemente expressas e são componentes principais na rota para a modulação da matriz extracelular (MEC) e seus descontroles de constituição. A alteração dessa dinâmica pode ser um fator crucial no desenvolvimento de algumas doenças, como exemplo, o diabetes, a formação da aterosclerose no sistema vascular, assim como as complicações microvasculares, fibroses e também, as desordens neurológicas. Portanto, verifica-se que a funcionalidade dos inibidores de metaloproteinases (TIMPs) necessita ser exata, pois estes tecidos demonstram que a falta de inibidores leva a complicações do organismo. (ARAUJO et al., 2011; RIBEIRO et al., 2008).

Vários sistemas do organismo sofrem influência as MMPs no desenvolvimento de doenças como o sistema pulmonar, pois estudos atuais sugerem que MMPs estão envolvidas no desenvolvimento de hipertensão pulmonar aguda ligada às condições particulares, como no caso de embolia pulmonar. No sistema gastrointestinal, ao tratar-se de desordens da mucosa intestinal, existem grandes indícios que as MMPs são as principais proteinases, participantes em doenças inflamatórias e úlcera péptica. Outro ponto de pesquisa com as MMPs é o sistema nervoso central (SNC), trabalhos recentes investigam o papel destas enzimas na esclerose múltipla e outras doenças neurológicas. (ARAUJO et al., 2011).

As metaloproteinases MMP-1 e MMP-7 estão envolvidas no processo de iniciação da carcinogênese, pois permitem a invasão tumoral na célula e promovem o processo de metástase (JUCÁ et al., 2008).

Estudos indicam que o aumento na atividade nos níveis de MMP-2, pode prejudicar o relaxamento vascular que depende do endotélio e desta forma, pode causar a hipertrofia arterial, principalmente da camada média, deposição exagerada de colágeno e elastina e, por fim, contribuir negativamente para disfunção e remodelamento vascular hipertensivo. (GUIMARÃES et al., 2000).

A atividade das MMPs está relacionada também à destruição de articulações nos casos de artrite reumatoide, osteoartrite, infarto agudo do miocárdio, câncer e aneurisma aórtico abdominal. (NAVARRO et al., 2006).

Evidências indicam também que as MMPs contribuem consideravelmente para o desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica, com a migração de células inflamatórias no pulmão e a remodelagem e destruição do tecido pulmonar. Estas enzimas também catalisam componentes protéicos da matriz extracelular, de maneira a produzir moléculas peptídicas, que tem sua participação do processo inflamatório envolvido na doença pulmonar obstrutiva crônica. (SANTOS et al., 2009).

Vários estudos mostram que a expressão das MMPs e de seus inibidores (TIMPs) estão presentes em carcinomas epidermóides. Os autores destes estudos verificaram que as MMPs 2-7-9 e 11 executaram um importante papel no progresso de metástases nestes tipos de tumores. (PEREIRA et al., 2005; PEREIRA et al., 2006).

Diversos estudos mostram também que, um desequilíbrio entre as MMPs e seus inibidores provoca ulcerações corneais persistentes. (PERCHES et al., 2012)

Estudos recentes mostram que as alterações na produção celular de MMPs e seus inibidores específicos contribuem para a fisiopatologia do colesteatoma adquirido na orelha média, caracterizada como uma lesão epitelial escamosa queratinizante é hiper proliferativa benigna. (REZENDE et al., 2012).

As MMP-2 e 9 tem sido alvo constante de estudos, pois atuam na degradação da membrana basal e estimulam processos de invasão tumoral e metástases. Tais enzimas também estão envolvidas em processos de diferenciação celular, angiogêneses, apoptose e estão intimamente envolvidas no prognóstico de diversos processos neoplásicos. (COSTA et al., 2008).

Entretanto, as MMPs em níveis normais, são benéficos a vários sistemas do organismo. Em decorrência dessas moléculas terem função ambígua, busca-se o

controle na utilização de inibidores das MMPs em doenças específicas, as quais devem ter um controle para a necessidade do uso de inibidores, que também devem ser avaliadas para cada situação, assim como também deve ser verificado se a expressão das MMPs estão realmente sendo prejudiciais.

Alguns trabalhos têm sido realizados, com o objetivo de se obter inibidores sintéticos de MMPs, já que os inibidores naturais (TIMPs) são farmacologicamente instáveis. Os inibidores sintéticos se expressam sobre o centro ativo das matrizes metaloproteinases e sobre a capacidade de catalisar do zinco, de forma a cessar a sua ação. Alguns grupos de inibidores sintéticos já foram descritos, como hidroxamato, carboxilato, fostinato, thiolato e fosfonato. (PERCHES et al., 2012).

Finalmente, deve-se considerar a importância benéfica das MMPs para o organismo, pois por meio de estudos, observa-se que o equilíbrio entre a produção de MMPs e a de TIMPs representa um ponto primordial para manter a homeostase da matriz extracelular. As MMPs também participam de processos de remodelação normais, como no desenvolvimento embriológico, remodelação óssea, na reparação de feridas, na ovulação e na involução pós-parto do útero. (NAVARRO et al., 2006).

Os estudos realizados nos últimos anos têm sido conduzidos dentro de uma proposta a qual utiliza como método, o registro prospectivo dos pacientes, após o seu primeiro infarto do miocárdio anterior, os quais concluem que níveis séricos elevados da MMP-9 inativados, foram associados à preservação dos volumes ventriculares esquerdo, assim como, os níveis séricos elevados da forma ativa da MMP-2 foi o preditor da remodelação ventricular seis meses depois do infarto do miocárdio anterior. (COGNI et al., 2012).

A MMP-9 atua nas fases aguda e crônica de doenças inflamatórias e neoplásicas e também mostra ser essencial para a iniciação do processo de reabsorção osteoclástica, pois remove a camada de colágeno a partir da superfície óssea antes de se iniciar a desmineralização. (LORENA et al., 2012).

As MMPs são importantíssimas em todas as fases da cicatrização, pois degrada todos os componentes da MEC e apresentam habilidade para sintetizar colágeno e outros membros da MEC. Desta maneira, são fundamentais na remodelação da ferida. (ARAUJO et al., 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, as metaloproteinases participam de vários eventos de grande importância para o organismo, em relação à manutenção estrutural e fisiológica dos tecidos.

No entanto, um descontrole na atividade das MMPs causa uma grande degradação dos constituintes da MEC e tal desequilíbrio da expressão das MMPs, está também relacionado ao desenvolvimento de várias doenças. Em vários sistemas orgânicos, com finalidade de garantir a participação benéfica das MMPs e a integridade dos tecidos e desta forma, torna-se muito importante o equilíbrio eficaz entre a atividade das MMPs e de seus inibidores, os TIMPs.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, Rosângela Vidal de Souza; SILVA, Flávia Oliveira; MELO-JUNIOR, Mário Ribeiro; PORTO, Ana Lúcia Figueiredo. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v.10, n.1, p.82-88, 2011.
- COGNI, Ana Lucia; FARAH, Elaine; MINICUCCI, F.Marcos; AZEVEDO, Paula S.; OKOSHI, Katashi; MATSUBARA, Beatriz B; ZANATI, Silméia; HAGGEMAN, Rodrigo; PAIVA, Sergio A.R; ZORNOFF, Leonardo A. M. M. Metaloproteinases 2 e 9 são Preditoras de Remodelação Ventricular Esquerda após o Infarto do Miocárdio. **Arq. Bra. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v.100, n.4, p.315-321, 2013.
- COSTA, F.S., Cardoso, M. J. L.; MUNIZ, L. M. R.; VULCANO, L. C. ; JUSTULIN JUNIOR, L. A; FELISBINO, S.L.; MARTINS FILHO, S. Avaliação das metaloproteinases de matriz -2 e -9 em gatos com desmineralização óssea secundária à tirotoxicose induzida. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v.60, n.5, p.1053-1060, 2008.
- GUIMARÃES, Danielle Aparecida; RIZZI, Élen; CERON, Carla Speroni; MARTINS-OLIVEIRA, Alisson; GERLACH, Raquel Fernanda; SANTOS, José Eduardo Tanus dos. Inibição de metaloproteinases da matriz extracelular: uma possível estratégia terapêutica na hipertensão arterial? . **Ver. Bras. Hipertens.**, Rio de Janeiro, v.17, n.4, p.226-230, 2010.
- JUCÁ, Mário; NUNES, Benicio Luiz Bulhões Barros Paula; MENEZES, Hunaldo Lima de; GOMES, Edmundo Guilherme de Almeida; MATOS Delcio. Metaloproteinases 1 e 7 e Câncer Colorretal. **Rev. bras. Coloproct.**, Rio de Janeiro , v.28, n.2, p.353-362, 2008.
- LORENA, Rachel Pollyana Falcão; SILVA, Leorik Pereira da; SOBRAL, Ana Paula Veras. Estudo da Expressão Imuno-Histoquímica da Metaloproteinase-9 (MMP-9) em Lesões Periapicais. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, Porto Alegre, v.53, n.1, p.5-9, 2012.

NAVARRO, Valéria Pontelli; NELSON-FILHO, Paulo; SILVA, Léa Assed Bezerra; FREITAS, Alderina Campos. A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**, Araraquara, v.35, n.4, p.233-238, 2006.

PERCHES, Cintia Sesso; BRANDÃO, Cláudia Valéria Seullner; RANZANI, José Joaquim Tilton; ROCHA, Noeme Souza; SERENO Maria Guadalupe; FONZAR, Joice Furtado. Matriz metaloproteinases na reparação corneal. Revisão de literatura. **Vet. e Zootec.**, Botucatu, v.19, n.4, p.480-489, 2012.

PEREIRA, Antônio L.A.; VERAS, Simone S.L.; SILVEIRA, Ericka J.D.; SEABRA, Flávio R.G.; PINTO, Leão Pereira; SOUZA, Lélia B.; FREITAS, Roseana A. O papel das proteínas da matriz extracelular e das metaloproteinases em carcinomas de cabeça e pescoço: uma atualização bibliográfica. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, v.71, n.1, p.81-86, 2005.

PEREIRA, Andressa Costa; CARMO, Elaine Dias do; SILVEIRA, Vanessa Ávila Sarreira; AMADEI, Susana Ungaro; ROSA, Luiz Eduardo Blumer. O papel das MMP-2 e -9 no desenvolvimento do carcinoma epidermóide. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Salvador, v.52, n.3, p.257-262, 2006.

REZENDE, Carlos Eduardo Borges; SOUTO, Ricardo Peres do; RAPOPORT, Priscila Bogar; CAMPOS, Laís de; GENERATO, Marcela Bovo. Cholesteatoma gene expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors by RT-PCR. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, Rio de Janeiro, v.78, n.3, p.116-121, 2012.

RIBEIRO, Rosy Iara Maciel de Azambuja; BORGES JUNIOR, Paulo Cesar; CARDOSO, Sérgio Vitorino; CANDELORI, Ignez; ESPÍNDOLA, Foued Salmen; CASSALI, Geovanni Dantas; LOYOLA, Adriano Mota. Expressão de metaloproteinases de matriz e de seus inibidores teciduais em carcinomas basocelulares. **Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.44, n.2, p.115-121, 2008.

SANTOS, Alecsandra Aparecida dos; MALAGUTI, Carla; CORSO, Simone Dal; SILVA, Carlos Alberto da. Expressão das metaloproteinases da matriz 2 e 9 na saliva de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, v.16, n.4, p.299-305, 2009.