

BÖLÜM 4

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARIN ÖNEMİ

Sema TAHTALIOĞLU¹
Burak YAZGAN²

Giriş

Son yıllarda giderek artan ve insan sağlığına büyük zararlar veren kardiyovasküler hastalıklar (KVH), ülkemizde ve dünyada kronik hastalıklar listesinin başında gelmektedir. Yaşlanma, sedanter yaşam tarzı, yüksek kalori içerikli besinlerin sıklıkla tüketilmesinin yanı sıra alkol ve sigara kullanımı KVH'ın yaygın hale gelmesinde önemli bir yere sahiptir (1).

Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesi, hücre dışı proteinazların önemli bir parçasıdır. Bu enzimlerin en önemli görevi, hücre dışı matriksin (ECM) yıkımının gerçekleştirilmesidir. Bu enzimler; ECM'nin turnover'ı, doku remodeling'i, anjiyogenez ve morfogenez gibi biyolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. MMP'lerin aktivitelerindeki kontrol dışı değişimlerin ECM degradasyonu yoluyla akut ve kronik hastalıkların gelişiminde önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu değişimler; ateroskleroz, kardiyak fibrozis, tümörlerin metastazı, artrit ve periodontal hastalık gibi pek çok patolojik durumun gelişimine katkı sağlamaktadır (2,3).

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

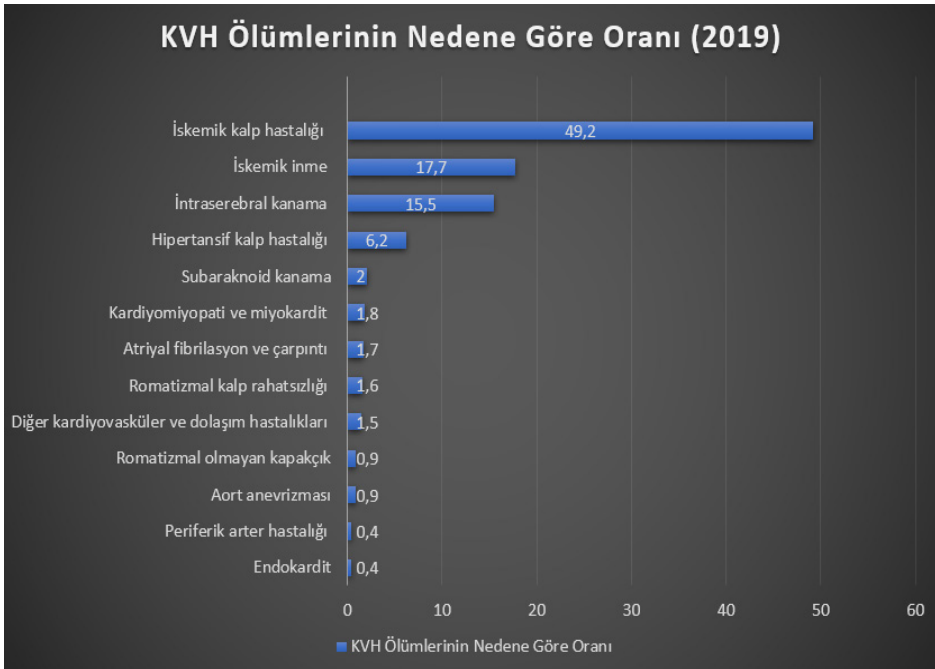
KVH'lar, kalp ve kan damarlarının (arterler ve venler) hastalıklarını içeren bir hastalık grubudur. KVH'lar koroner kalp hastalıkları (miyokart infarktüsü, anjina pektoris), serebrovasküler hastalıklar (geçici iskemik atak veya inme), periferik damar hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, aritmiler ve hipertansif hastalıklar gibi kalbin ve damarların bütün hastalıklarını içerisine almaktadır (4).

¹ Biyolog, MSc Moleküler Biyolog, Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji AD., 08tahtlsema@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, burak_yazgan@yahoo.com

Kardiyovasküler Hastalıkların Dünyadaki Durumu

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2019 yılı verilerine göre KVH kaynaklı ölümler tüm küresel ölümlerin içerisinde %32'lik bir kısmı temsil etmektedir. Dünyada 2019 yılında yaklaşık 17,9 milyon insan KVH'lerden dolayı hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin nedenlere göre dağılımı incelendiğinde %49,2'sinin iskemik kalp hastalığından, %17,7'sinin iskemik inmeden, %15,5'inin intraserebral kanamadan, %6,2'sinin hipertansif kalp hastalığından, %2'sinin subaraknoid kanamadan, %1,8'inin kardiyomiyopati ve miyokarditten, %1,7'sinin atriyal fibrilasyon ve çarpıntıdan, %1,6'sının romatizmal kalp rahatsızlığından, %1,5'inin diğer kardiyovasküler ve dolaşım hastalıklarından, %0,9'unun romatizmal olmayan kapakçık hastalığından, %0,9'unun aort anevrizmasından, %0,4'ünün periferik arter hastalığından ve %0,4'ünün endokarditten kaynaklı olduğu görülmektedir (5). Şekil 1'de KVH ölümlerinin nedenlere göre dağılımı (2019) verilmiştir.



Şekil 1. KVH ölümlerinin nedenlere göre dağılımı (2019) (5)

MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

MMP'ler; 5 proteaz alt sınıfından biri olan metalloproteinazlar enzim ailesindedir. Diğer adıyla matriksinler olarak da adlandırılan MMP'ler ekstrasellüler mat-

riks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren kalsiyum bağımlı bir enzim ailesidir (6).

MMP'ler mezenkimal hücreler, endotel hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler, fibroblastlar, trombositler, epitel hücreleri, osteoblastlar, trofoblastlar, kondrositler, keratinositler ve vasküler düz kas hücreleri gibi çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenebilmektedir. MMP'ler doku yeniden şekillenmesi, organ gelişimi, yara iyileşmesi morfogenez, enflamasyon ve normal gelişim süreçleri gibi fizyolojik durumlarda olduğu kadar fibrozis, anjiyogenez, tümör hücresi invazyonu ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de önemli rol oynamaktadır (7,8).

Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi

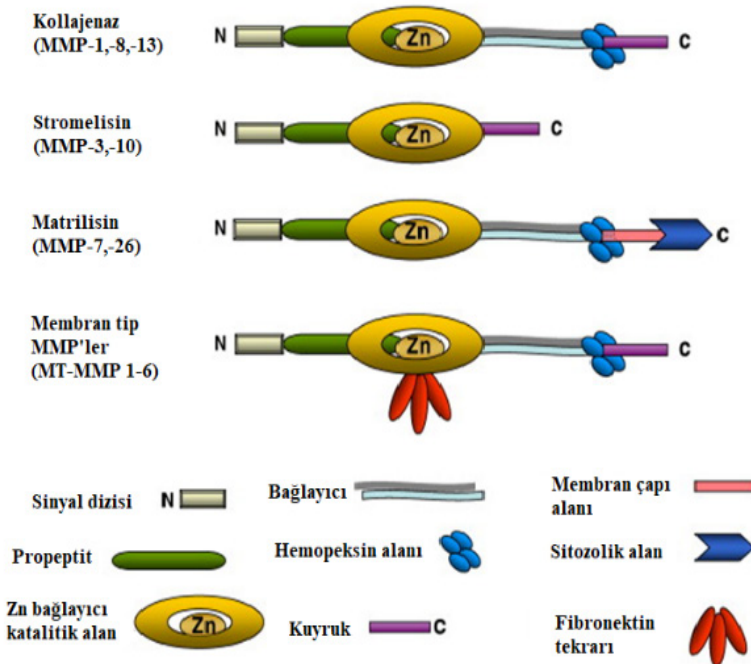
MMP'lerin tanımlanmış 28 üyesi bulunmaktadır. Şekil 2'de bu üyelerin substrat spesifitelerine göre sınıflandırılması gösterilmektedir.

Kollajenazlar	MMP-1 (interstisyel kollajenaz) MMP-8 (nötrofil kollajenaz) MMP-13 (kollajenaz 3) MMP-18 (kollajenaz 4)
Jelatinazlar	MMP-2 MMP-9
Strom elisinler	MMP-3 MMP-10 MMP-11
Matrilisinler	MMP-7 MMP-26
Membran tip metalloproteinaz 1-6 (MT-MMP)	MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP -17 MMP -24 MMP-25
Diğer MMP'ler	MMP-12 (makrofaj metalloelastaz) MMP-19 MMP-20 (enam elisin) MMP-21 MMP-23 (CA-MMP) MMP-27 MMP-28 (epilisin)

Şekil 2. MMP'lerin substrat spesifitelerine göre sınıflandırılması (9)

MMP'ler öncül enzimler olarak sentezlenir ve çoğu inaktif pro-MMP' ler olarak salınırlar. MMP'lerin katalitik bölgeleri enzim aktivitesinin açığa çıkması ve stabilitesi için çinko (Zn^{+2}) ve üç adet kalsiyum (Ca^{+2}) iyonu gerektirir (10). MMP'lerin en basit yapısal alt sınıfı matrilisindir ve bir propeptit bölgesi, bir sinyal peptidi ve çinko bağlayıcı alanı kapsayan katalitik bölgeden meydana gelir (6). Jelatinazlar katalitik bölgeleri içinde fibronektin tip-II'nin üç kez tekrarını içeren ek bir bölge içerir. Bu onlara jelatin ve aynı zamanda tip-IV, V, VII ve X kollajen, laminin ve fibronektini parçalamak için üstünlük sağlar (11-13).

Kollajenazlar tip I, II, III ve diğer fibriler kollajenlerin doğal sarmal yapılarını yıkan, prolinden zengin menteşe bölgesi vasıtasıyla katalitik bölgeye bağlanmış basit hemopeksin benzeri bir bölge içeren küçük yapıları içermektedirler (11,12). Stromelisinler kollajenazlara benzer yapısal bölgelere sahiptir fakat matrilizinler gibi geniş substrat spesifitesine sahiptir ve fibronektin, proteoglikanlar ve lamini kapsayan çoğu ECM komponentlerini parçalar (12). Membran tipi MMP'ler (MT-MMP) glikozilfosfatidilinositol tutunma noktaları veya C-terminal transmembran bölgeleri vasıtasıyla hücre yüzeyine tutunur ve diğer ECM substratları kadar jelatin, fibronektin ve agrekan'ı parçalar (12). Şekil 3'te MMP'lerin modüler alan organizasyonu gösterilmiştir.



Şekil 3. MMP'lerin modüler alan organizasyonu (14)

MMP Aktivitesinin Düzenlenmesi

Bu enzim ailesinin regülasyonu, inaktif zimojenler, gen ekspresyonu veya endojen inhibitörler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Endojen inhibitörler genel dolaşımında alfa-2- makroglobulinken dokuda MMP'lerin doku inhibitörleri (matriks metalloproteinazların doku inhibitörü-TIMPs) tarafından kontrol altında tutulmaktadır (15).

MMP'ler vasküler ECM'nin yıkımında da önemli rol oynamaktadır. Genel olarak MMP'ler aktif olmayan bir proenzim formunda salgılanır. Zimojen aktivasyonu hücre içinde, MT-MMP'ler vasıtasıyla veya önceden aktive edilmiş MMP'lerin diğerlerini aktive etmesiyle meydana gelir. MMP'lerin proteolitik aktiviteleri üç aşamada gerçekleşir. Bu aşamalar; transkripsiyonel olarak, pro-enzim aktivasyonu veya doku inhibitörleri ile düzenlenir (16).

Vasküler Hastalıklarda MMP'lerin Rolü

Çeşitli enflamatuvar, malign ve dejeneratif hastalıklarda MMP aktivitesinin değiştiği, ayrıca patolojik damar yeniden modellenmesi ve diğer damar hastalıklarında da MMP aktivasyonunun bozulduğu bilinmektedir (17). MMP'ler damar hasarı sonucunda damar düz kas hücre migrasyonu ve neointima oluşumunda da rol oynamaktadırlar. Aterosklerotik lezyonlardaki aktif MMP'ler, ECM bileşenlerini yıkıma uğratarak plak stabilizasyonunun bozulmasına aracılık ederler. Ayrıca MMP'ler elastik laminanın proteolitik yıkımına yol açarak anevrizma oluşumunu da tetiklemektedir. Bunların dışında MMP'lerin varis, hipertansiyon ve preeklampsi gibi sistemik damar hastalıklarına da katkısının olabileceği düşünülmektedir (18).

Ateroskleroz

Damar sertliği olarak da bilinen ateroskleroz, damarlarda lipit birikimi ile ortaya çıkan enflamatuvar kompleks bir hastalıktır (19). Dünyada önemli bir sağlık sorunu olan ateroskleroz yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (20).

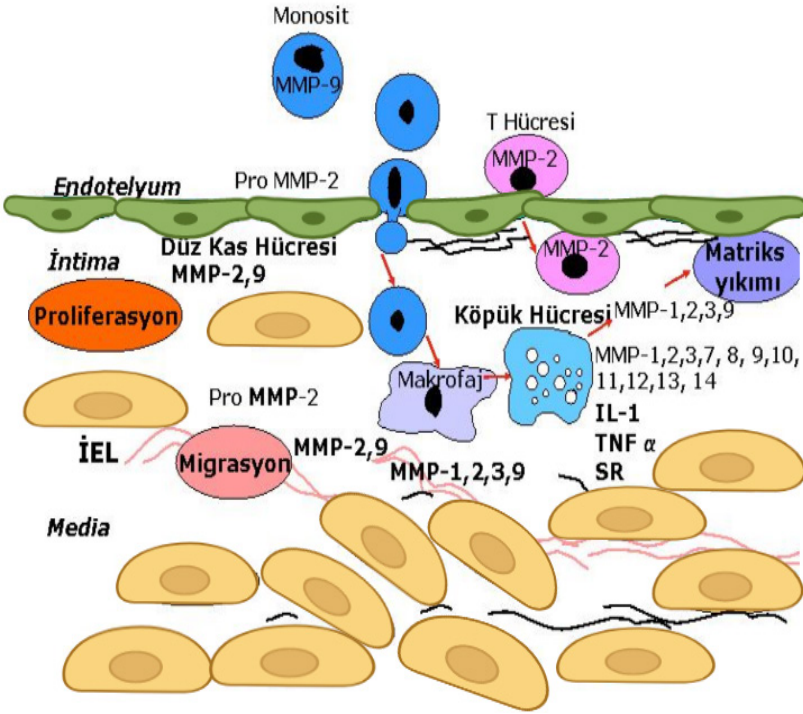
Ateroskleroz patogenezi, lipit birikimi, düz kas hücre proliferasyonu, hücre apoptozu, nekroz ve fibrozis ile karakterize edilmektedir. MMP'ler vasküler enflamasyon, endotel disfonksiyonu, düz kas hücre göçü, vasküler kalsifikasyon, hücre dışı matriks bozulması ve plak aktivasyonu- destabilizasyonu yoluyla ateroskleroz sürecinde anahtar bir rol oynar (21-25).

Subklinik aterosklerozu bulunan hastalarla yapılan çalışmada, MMP-10 serum aktivitesi ile koroner kalsifikasyon derecesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu

gösterilmiştir (26). Yine aynı çalışmada MMP-10 knockout farelerde aterosklerotik lezyonların daha az olduğu bulunmuştur (26). Benzer olarak MMP-9 knockout farelerde yapılan bir çalışmada, MMP-9'un plazmada bulunan fosfolipaz A2 aktivasyonuna sebep olarak kolesterol metabolizmasını modüle edebildiği bu yolla hem ateroskleroz hem de koroner kalp hastalıklarının gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (27). Ayrıca, akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda plazma MMP-9 ve TIMP-1 seviyelerinde önemli bir artış olduğu bulunmuştur, bu durum aktif plak rüptürü sürecini ve gelecekteki kardiyovasküler hastalık riski için yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (28).

Öte yandan deneysel ateroskleroz modellerinde meydana gelen aterosklerotik lezyonlarda ve aortik anevrizması veya aortik okluzif hastalığı olan hastalardan alınan kan örneklerinde özellikle MMP1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13 ve MMP-14'ün ekspresyon ve aktivitelerinde artış olduğu bulunmuştur (29-31). Aktive olan MMP'ler jelatin, elastin, kollajen, laminin ve proteoglikan gibi ECM komponentlerinin yıkımına sebep olarak düz kas hücre migrasyonunu kolaylaştırır ve diğer yandan proliferasyon hızında da artışa sebep olurlar (29-31). ECM yıkımı yanında MMP'ler enflamatuar süreci de etkilemektedir. Hem insanlarda hem de transgenik farelerde MMP-2 eksikliğinin enflamasyonu indükleyerek kardiyovasküler enflamasyona bağlı patolojilere sebep olabileceği bildirilmiştir (32).

Ateromatöz plaklar incelendiğinde MMP-1 ve MMP-13 ekspresyonlarının fibröz lezyonlarla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (33). Benzer olarak, endarterektomi doku kültüründe fibröz plak içindeki lipit yüklü makrofajlarda MMP-7 ve MMP-12'nin önemli oranda arttığı bulunmuştur ve bu artış plak yırtılmasında MMP'lerin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (33). Yapılan başka bir çalışmada, aterosklerotik plaklarda MMP-8 aktivitesinin arttığı ve kollajeni parçalayarak plak destabilizasyonuna katkı sağladığı bildirilmiştir (34). Ayrıca, MMP-10'un aterosklerotik plak makrofajlarında artan ekspresyonunun plak stabilitesini azaltarak yırtılmaları kolaylaştırdığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, insan aterosklerotik lezyonlarında MMP-11 aktivitesinin arttığı ve bu durumun komplikasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (35). Bahsedilen bu bulgular, MMP seviyelerinin plak gelişimi ile birlikte arttığı ve aterosklerotik plak gelişim riski yüksek olan hastaları tahmin etmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. (36) Şekil 4'te ateroskleroz patojenezinde MMP aracılı matriks yıkımı sonrası hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri gösterilmektedir.



Şekil 4. Ateroskleroz patogenezinde MMP aracılı matris yıkımı sonrası hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimleri (37)

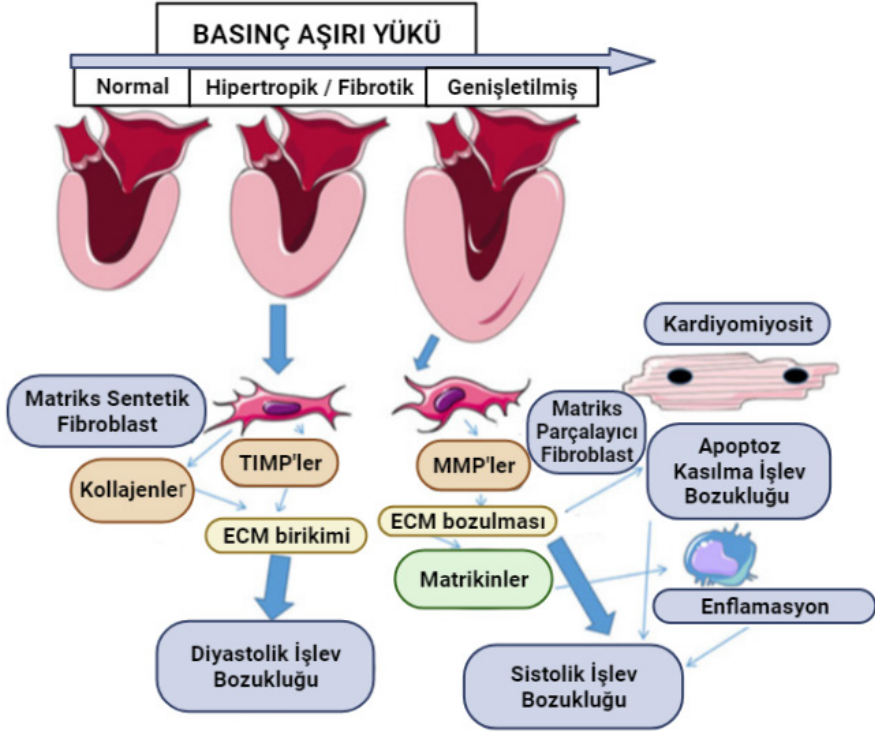
Miyokardiyal İnfarktüs (MI)

MI, koroner arterlerde akut ve kalıcı iskemik hipoksiye bağlı olarak miyokart nekrozu ile karakterize bir hastalıktır (38).

Kalp kasının yapısal bütünlüğünün sağlanmasında ECM önemli görev almaktadır. Kalp doku ECM'si mekanik uyarıların kalp kası hücrelerine iletilmesini sağlar. Böylece kalp kası hücrelerinin büyümesini etkilerler. ECM'deki yapısal değişiklikler kalp kası hücrelerinin ve bütün olarak miyokardın işlevini ve yapısını etkiler (39).

Birçok hücre ve hücre dışı etmenler miyokardiyal infarktüs sonrası kalp kası yeniden modellenmesine katılmaktadır. Özellikle miyosit kaybı, kalan miyositlerin hipertrofisi, boyutu ve sayısı artmış olan miyosit dışı hücrelerin varlığı ventrikül duvarının değişmesine neden olur. Miyokardiyal infarktüs sonrası kardiyak yara iyileşmesi, enflamatuvar evre ve doku yeniden modellenmesi evrelerine ayrılır. İlk evre koroner damar tıkanıklığı sonrasında başlar, normal ECM parçalanması, enflamatuvar hücrelerin hasarlı alana sızması, biyoaktif peptitlerin ve sitokinlerin

uyarılması gerçekleşir. Ancak ECM'nin parçalanmasını belirgin miktarda matriks depolanması izler. Miyokardiyal infarktüstten sonraki 3 saatte kollajen bütünlüğü proteinaz etkinliğinin artmasıyla birlikte zayıflar (39). Şekil 5'de kardiyak hasar ve MMP'ler gösterilmiştir.



Şekil 5. Kardiyak hasar ve MMP'ler (40)

MI sonrası yeniden şekillenme süreci üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, insan, sıçan ve domuzların kalplerinde daha yüksek düzeyde MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 ekspresyonu ve aktivitesinin olduğu saptanmıştır (41-45). Ayrıca, farelerde yapılan çalışmalarda MMP-2'nin aşırı ekspresyonunun/aktivasyonunun troponin I proteolizine, kardiyak mitokondriyal disfonksiyona, sol ventrikülün yeniden şekillenmesine ve sistolik kalp yetmezliğine yol açarak çeşitli kardiyak patolojik değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir (46,47). Bunun yanında, iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına yanıt olarak MMP-2 aktivitesinin troponin I, MLC-1, desmin, titin ve α -aktinin dahil olmak üzere kardiyak sarkomerik proteinlerin bozulmasına ve kardiyak kontraktil disfonksiyona neden olduğu bulunmuştur (48-50). Ayrıca, vasküler düz kas hücrelerinde MMP-2'nin,

enflamasyon ve immün yanıtı tetikleyerek anjiyotensin II'nin neden olduğu vasküler hasara aracılık ettiği belirtilmektedir (51). Benzer olarak, koroner arter baypas greft hastalarında kardiyoplejiyi takiben reperfüzyondan kısa bir süre sonra alınan atriyal kan örneklerinde MMP-2 ve MMP-9 aktivitelerinde artış olduğu gösterilmiştir (52). Kardiyak hasar durumunda artmış fibroz durumu görülmektedir. Fibroz durumu ECM'nin doku içerisinde fazla birikmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle ateroskleroz, koroner arter hastalıkları ve miyokart infarktüsü durumlarında serumda MMP 2, MMP 7 ve MMP 9 miktarlarının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (53,54). Elde edilen bu sonuçlar, MMP üretimi ve aktivitesinin enflamasyon, oksidatif stres, hemodinamik stres, yaralanma ve vasküler yeniden yapılanma mekanizmalarında aktif rol oynadığını göstermektedir (31).

Abdominal Aort Anevrizması (AAA)

Abdominal aort anevrizması yaşlılarda sık görülen, aortun odaksal bir noktada gevşemesi ile seyreden, ilerleyici, dejeneratif bir hastalıktır (18). MMP'lerin anevrizma gelişimi üzerindeki etki mekanizmaları, ECM proteinleri üzerindeki proteolitik etkilerine bağlı oluşan aort duvarının zayıflamasına yol açmalarıyla açıklanmaktadır (55). AAA'da ve özellikle de anevrizma yırtığı olan hastalarda MMP'lerin plazma seviyelerinin ve aort duvarında ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (55-57). Özellikle MMP-2 ve MMP-9'un anevrizma oluşumunda önemli rolünün olduğu belirtilmektedir (57-59). Ayrıca damar duvarı matriksinde herhangi bir yıkım olmaksızın damar düz kas kasılmasının MMP aracılığıyla inhibe olabileceği düşünülmektedir. AAA duvarında özellikle MMP-9'un aort kasılmalarında çok güçlü bir inhibitör işlev gösterdiği, bununla birlikte MMP-2'nin de bu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (57).

Anjiyogenez

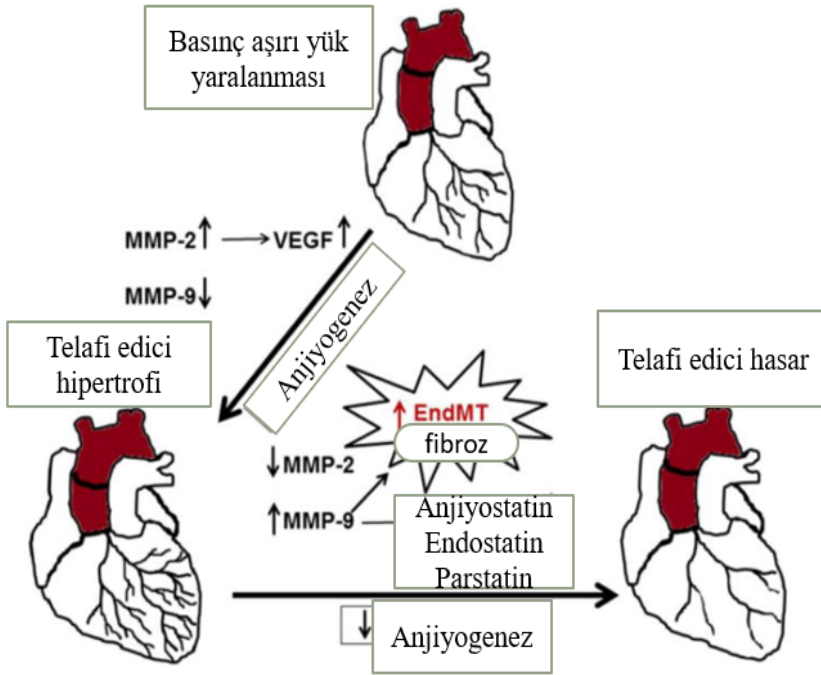
Anjiyogenez mevcut olan damarlardan yeni kan damarlarının oluşum süreci olarak tanımlanabilir. Bu süreç, endotel hücrelerinin çevre dokulara göçünü sağlamak için damarın bazal membranının yıkılmasını ve ECM'nin yeniden modellenmesini gerektirir (60).

MMP'ler bazal membranların yeniden modellenmesine ve ECM bileşenlerinin yıkımına katılırlar. MMP'ler;

- Damarlardan perisitlerin ayrılmasına yardımcı olmak,
- ECM'ye bağlı anjiyogenik faktörlerin salınmasını sağlamak,
- Gizli proanjiyogenik faktör bağlanma bölgelerinin açığa çıkmasını sağlamak,
- Endotel hücre-hücre adezyonlarını ayırarak anjiyogenez hızlandırmak gibi etkilere sahiptir.

MT1-MMP'nin, anjiyogenezde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (61).

MMP'ler endojen anjiyogenez inhibitörlerini üreterek anjiyogenezin negatif yönde de etkileyebilirler. Bunu, belirli kollajen zincirleri ve plazminojenin proteolitik ayrımı ile ya da ligand bağlanma bölgelerini ayırarak hücre reseptör sinyallerini değiştirmek suretiyle gerçekleştirirler. MMP-7, MMP-9 ve MMP-12'nin özellikle plazminojeni anjiyostatine dönüştürerek anjiyogenezin bloke edebildiği bildirilmiştir (6). MMP-9'un, anjiyogenez ve doku yeniden şekillenmesi ile MI sonrası ventriküler yeniden şekillenmeye katıldığı gösterilmiştir (62). Şekil 6'da aşırı basınç (yükselen aort bantları) mekanizması gösterilmektedir.



Şekil 6. Aşırı basınç (yüksek aort bantları) mekanizması (63). VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü; EndMT, endotelial mezenkimal geçiş

Hipertansiyon

18 yaş üstü bireylerde sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg ve diyastolik kan basıncının ≥ 80 mmHg olması hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (64). Hipertansiyon, ECM proteinleri de dahil olmak üzere damar duvarı bileşenlerinin yeniden düzenlenmesi ile karakterize damarın yeniden modellenmesinden so-

rumludur. Hipertansiyonun sorumlu olduğu damar yeniden modellenmesinde MMP ve TIMP'lerin rolünü araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Kırk dört hipertansif hasta ve 44 kontrolde yapılan bir klinik çalışmada; hipertansif kişilerde TIMP-1, MMP-2 ve MMP-9 plazma seviyelerinin ve aktivitelerinin kontrole kıyasla önemli oranda arttığı, dolayısıyla anormal ECM metabolizmasının varlığı bildirilmiştir (65).

Buna karşılık, esansiyel hipertansiyon hastalarında aktif MMP-2 ve MMP-9 plazma konsantrasyonlarının azaldığını gösteren farklı sonuçların alındığı çalışmalar da bulunmaktadır (66). Ayrıca altı ay süreyle uygulanan amlodipin tedavisinin MMP-9 plazma düzeylerini normalize ederken MMP-2 düzeylerinde değişikliğe sebep olmadığı bildirilmiştir (66). Ayrıca, MMP-9 knockout farelerle yapılan bir çalışmada MMP-9'un hipertansiyonun ilerlemesindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kondüktans damarlarda anjiyotensin II tarafından oluşturulan hipertansiyona başlangıçta damarlardaki MMP-9 aktivitesinin artması eşlik etmiştir. MMP-9 aktivitesinin olmayışı ise damar sertliği ve nabız basıncında artma ile sonuçlanmıştır. Bu durum MMP-9 aktivasyonunun erken hipertansiyonda hem damar duvarını korumada, hem de kan basıncını azaltmada önemli bir rol oynadığını göstermektedir (67).

Preeklampsi

Preeklampsi, kan basıncında ciddi artışlar nedeniyle oluşan hamilelik sürecinin çok önemli bir komplikasyonudur. MMP aracılı vasküler yeniden modellenme hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (68).

Plazmadaki MMP artışının kaynağı tam olarak bilinmemektedir. Ancak çalışmalar plasentayı potansiyel kaynak olarak önermektedir. Yapılan bir çalışmada, gebeliğin ikinci trimesterindeki diyabetik sıçanların plasentasında MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (69). Ayrıca, insan göbek kordonu arter duvarı ekstresinde düşük miktarlarda MMP-1, MMP-9 ve MMP-3 saptanmıştır (70). Göbek kordonu arter duvarında MMP içeriği ve aktivitesinin azalmasının arter duvarındaki kollajen yıkımını azaltıcı bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır. MMP-2'nin hem inaktif, hem de aktif formu, göbek kordonu arter duvarının en temel kollajenolitik enzimidir. Ayrıca göbek kordonu arterinde elastin içeriğinin azalmasıyla eş zamanlı olarak kollajen birikiminin oluşmasının da arter duvarının elastik yapısını ve preeklampsili kadınların fetüsündeki kan akışını azaltan bir faktör olabileceği düşünülmektedir (70).

Bununla birlikte, yapılan başka bir çalışmada normal ve preeklampsili kadınların desidual endotel hücre kültürü çalışmalarında MMP salınımı araştırılmıştır.

MMP-9 ve TIMP-1 her iki grupta da benzer düzeylerde saptanmıştır. Ancak bazal ve uyarılmış MMP-1 salınımı normal endotel hücrelerde, preeklampitik endotel hücrelere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Preeklampsili kadınların desidual endotel hücre kültürlerinde MMP-1 ekspresyonunun azalması sitotrofoblastlar aracılığıyla endovasküler invazyonu inhibe edebilir. Bu bulgular preeklampsili hamilelerde trofoblastların annenin desidual kan damarlarını istila etmedeki yetersizliğini kısmen de olsa açıklamaktadır (71).

SONUÇ

Vasküler sistem, MMP inhibitörleri (hem moleküler, hem de farmakolojik bakımdan) için cazip bir hedefdir, çünkü sistemik uygulamada karşılaşılan birçok sorunu ortadan kaldıracak doğrudan lokal transluminal uygulama için fırsatlar sunar. MMP'ler klasik kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir ve aterosklerozun farklı aşamalarında önemli rol oynarlar. MMP'lerin olmaması, tkayıcı olabilecek veya bir aterosklerotik plağın kırılabilirliğini artırabilecek anormal bir matriks birikimine neden olabilir. Bunların dışında MMP'ler hipertansiyon, preeklampsi gibi sistemik damar hastalıklarında da rol oynamaktadır. Hastalık modellerinde spesifik MMP'lerin yer almasına ilişkin daha fazla çalışma, MMP'lerin rollerinin aydınlatılmasına ve kardiyovasküler hastalıkları tedavi etmek için yeni ilaç hedeflerinin keşfedilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, MMP'ler bu hastalıkların erken tanısı için yakın zamanda klinikte kullanılabilme potansiyeline sahip önemli biyobelirteç adaylarıdır.

KAYNAKÇA

- 1 Yeşil P, Altınok M. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde fiziksel aktivitenin önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 2012; 1-10. doi:10.5543/khd.2012.005
- 2 Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure?. *Circ Res*. 2001;89(3): 201-210. doi:10.1161/hh1501.094396. PMID: 11485970.
- 3 Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res*. 2003;59(4): 812-823. doi:10.1016/s0008-6363(03)00516-9. PMID: 14553821.
- 4 Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1743-1749. doi:10.1093/eurheartj/ehl092. PMID: 16782720.
- 5 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25): 2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010. PMID: 33309175.
- 6 Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*. 2005;9(2): 267-285. doi:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x. PMID: 15963249.

- 7 Wiseman BS, Sternlicht MD, Lund LR, et al. Site-specific inductive and inhibitory activities of MMP-2 and MMP-3 orchestrate mammary gland branching morphogenesis. *J Cell Biol.* 2003;162(6): 1123-1133. doi:10.1083/jcb.200302090. PMID: 12975354.
- 8 Foidart P, Yip C, Radermacher J, et al. Expression of MT4-MMP, EGFR, and RB in Triple-Negative Breast Cancer Strongly Sensitizes Tumors to Erlotinib and Palbociclib Combination Therapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(6): 1838-1850. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1880. PMID: 30504427.
- 9 Garcia-Fernandez N, Jacobs-Cachá C, Mora-Gutiérrez JM, et al. Matrix Metalloproteinases in Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2020;9(2): 472. doi:10.3390/jcm9020472. PMID: 32046355.
- 10 Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1999;274(31): 21491-21494. doi:10.1074/jbc.274.31.21491. PMID: 10419448.
- 11 Lee MH, Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci.* 2004;117(18): 4015-4016. doi:10.1242/jcs.01223. PMID: 15316076.
- 12 McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore!. *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13(5): 534-540. doi:10.1016/s0955-0674(00)00248-9. PMID: 11544020.
- 13 Allan JA, Docherty AJ, Barker PJ, et al. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J.* 1995;309 (1): 299-306. doi:10.1042/bj3090299. PMID: 7619071.
- 14 Sela-Passwell N, Rosenblum G, Shoham T, et al. Structural and functional bases for allosteric control of MMP activities: can it pave the path for selective inhibition?. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1803(1): 29-38. doi:10.1016/j.bbamcr.2009.04.010. PMID: 19406173.
- 15 Chakraborti S, Mandal M, Das S, et al. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253(1-2): 269-285. doi:10.1023/a:1026028303196. PMID: 14619979.
- 16 Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2007;23(9): 727-733. doi:10.1016/s0828-282x(07)70818-8. PMID: 17622396.
- 17 Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, et al. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension.* 1993;21(4):391-397. doi:10.1161/01.hyp.21.4.391. PMID: 8458640.
- 18 Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(2): 346-359. doi:10.1016/j.bcp.2007.07.004. PMID: 17678629.
- 19 Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature.* 2008;451(7181): 904-913. doi:10.1038/nature06796. PMID: 18288179.
- 20 Stephen SL, Freestone K, Dunn S, et al. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease. *Int J Hypertens.* 2010;2010: 646929. doi:10.4061/2010/646929. PMID: 20981357.
- 21 Olejarz W, Łacheta D, Głuszko A, et al. RAGE and TLRs as Key Targets for Antiatherosclerotic Therapy. *Biomed Res Int.* 2018;2018: 7675286. doi:10.1155/2018/7675286. PMID: 30225265.
- 22 Olejarz W, Głuszko A, Cyran A, et al. TLRs and RAGE are elevated in carotid plaques from patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2020;24(4): 1573-1580. doi:10.1007/s11325-020-02029-w. PMID: 32076951.
- 23 Myasoedova VA, Chistiakov DA, Grechko AV, et al. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018;123: 159-167. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.08.026. PMID: 30172754.
- 24 Brown BA, Williams H, George SJ. Evidence for the Involvement of Matrix-Degrading Metalloproteinases (MMPs) in Atherosclerosis. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;147: 197-237. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.01.004. PMID: 28413029.
- 25 Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease.

- se. *Adv Pharmacol.* 2018;81: 241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002. PMID: 29310800.
- 26 Purroy A, Roncal C, Orbe J, et al. Matrix metalloproteinase-10 deficiency delays atherosclerosis progression and plaque calcification. *Atherosclerosis.* 2018;278: 124-134. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.022. PMID: 30268068.
- 27 Hernandez-Anzaldo S, Brglez V, Hemmerlyckx B, et al. Novel Role for Matrix Metalloproteinase 9 in Modulation of Cholesterol Metabolism. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10): e004228. doi:10.1161/JAHA.116.004228. PMID: 27694328.
- 28 Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 2001;141(2): 211-217. doi:10.1067/mhj.2001.112238. PMID: 11174334.
- 29 Zaltsman AB, Newby AC. Increased secretion of gelatinases A and B from the aortas of cholesterol fed rabbits: relationship to lesion severity. *Atherosclerosis.* 1997;130(1-2): 61-70. doi:10.1016/s0021-9150(96)06046-7. PMID: 9126649.
- 30 Zempo N, Koyama N, Kenagy RD, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell migration and proliferation in vitro and in injured rat arteries by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(1): 28-33. doi:10.1161/01.atv.16.1.28. PMID: 8548422.
- 31 Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002;90(3): 251-262. PMID: 11861412.
- 32 Fernandez-Patron C, Kassiri Z, Leung D. Modulation of Systemic Metabolism by MMP-2: From MMP-2 Deficiency in Mice to MMP-2 Deficiency in Patients. *Compr Physiol.* 2016;6(4): 1935-1949. doi:10.1002/cphy.c160010. PMID: 27783864.
- 33 Halpert I, Sires UI, Roby JD, et al. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996;93(18): 9748-9753. doi:10.1073/pnas.93.18.9748. PMID: 8790402.
- 34 Herman MP, Sukhova GK, Libby P, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation.* 2001;104(16): 1899-1904. doi:10.1161/hc4101.097419. PMID: 11602491.
- 35 Cho A, Graves J, Reidy MA. Mitogen-activated protein kinases mediate matrix metalloproteinase-9 expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(12): 2527-2532. doi:10.1161/01.atv.20.12.2527. PMID: 11116048.
- 36 Olejarz W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *IntJ Mol Sci.* 2020;21(11): 3946. doi:10.3390/ijms21113946. PMID: 32486345; PMCID: PMC7313469.
- 37 Reel B. Matriks metalloproteinaz enzimleri ve ateroskleroz. *Turkiye Klinikleri J Med Sci,* 2006; 26(5): 527-37.
- 38 Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50(22): 2173-2195. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.011. PMID: 18036459.
- 39 Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3): 636-645. doi:10.1016/j.cardiores.2005.07.015. PMID: 16122719.
- 40 Frangogiannis NG. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *Circ Res.* 2019;125(1): 117-146. doi:10.1161/Circresaha.119.311148. PMID: 31219741.
- 41 Carlyle WC, Jacobson AW, Judd DL, et al. Delayed reperfusion alters matrix metalloproteinase activity and fibronectin mRNA expression in the infarct zone of the ligated rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997;29(9): 2451-2463. doi:10.1006/jmcc.1997.0482. PMID: 9299368.
- 42 Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, et al. Regulation of collagen degradation in the rat myo-

- cardium after infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995;27(6): 1281-1292. doi:10.1016/s0022-2828(05)82390-9. PMID: 8531210.
- 43 Danielsen CC, Wiggers H, Andersen HR. Increased amounts of collagenase and gelatinase in porcine myocardium following ischemia and reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998;30(7): 1431-1442. doi:10.1006/jmcc.1998.0711. PMID: 9710810.
- 44 Sato S, Ashraf M, Millard RW, et al. Connective tissue changes in early ischemia of porcine myocardium: an ultrastructural study. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1983;15(4): 261-275. doi:10.1016/0022-2828(83)90281-x. PMID: 6876183.
- 45 Tyagi SC, Kumar SG, Haas SJ, et al. Post-transcriptional regulation of extracellular matrix metalloproteinase in human heart end-stage failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996;28(7): 1415-1428. doi:10.1006/jmcc.1996.0132. PMID: 8841929.
- 46 Bergman MR, Teerlink JR, Mahimkar R, et al. Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(4): 1847-1860. doi:10.1152/ajpheart.00434.2006. PMID: 17158653.
- 47 Wang GY, Bergman MR, Nguyen AP, et al. Cardiac transgenic matrix metalloproteinase-2 expression directly induces impaired contractility. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3): 688-696. doi:10.1016/j.cardiores.2005.08.023. PMID: 16183043.
- 48 Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, et al. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation.* 2002;106(12): 1543-1549. doi:10.1161/01.cir.0000028818.33488.7b. PMID: 12234962.
- 49 Ali MA, Chow AK, Kandasamy AD, et al. Mechanisms of cytosolic targeting of matrix metalloproteinase-2. *J Cell Physiol.* 2012;227(10): 3397-3404. doi:10.1002/jcp.24040. PMID: 22212960.
- 50 Ali MA, Cho WJ, Hudson B, et al. Titin is a target of matrix metalloproteinase-2: implications in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2010;122(20): 2039-2047. doi:10.1161/Circulationaha.109.930222. PMID: 21041693.
- 51 Barhouni T, Fraulob-Aquino JC, Mian MOR, et al. Matrix metalloproteinase-2 knockout prevents angiotensin II-induced vascular injury. *Cardiovasc Res.* 2017;113(14): 1753-1762. doi:10.1093/cvr/cvx115. PMID: 29016715.
- 52 Lalu MM, Pasini E, Schulze CJ, et al. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart. *Eur Heart J.* 2005;26(1): 27-35. doi:10.1093/eurheartj/ehi007. PMID: 15615796.
- 53 Mishra A, Srivastava A, Mittal T, et al. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. *Clin. Chim. Acta.* 2012;413(19-20): 1668-1674. doi:10.1016/j.cca.2012.05.012. PMID: 22664146.
- 54 Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C, et al. The Association of Matrix Metalloproteinases with Chronic Kidney Disease and Peripheral Vascular Disease: A Light at the End of the Tunnel?. *Biomolecules.* 2020;10(1): 154. doi:10.3390/biom10010154. PMID: 31963569.
- 55 Boyle JR, McDermott E, Crowther M, et al. Doxycycline inhibits elastin degradation and reduces metalloproteinase activity in a model of aneurysmal disease. *J. Vasc. Surg.* 1998;27(2): 354-361. doi:10.1016/s0741-5214(98)70367-2. PMID: 9510291.
- 56 Newman KM, Malon AM, Shin RD, et al. Matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysm: characterization, purification, and their possible sources. *Connect Tissue Res.* 1994;30(4): 265-276. doi:10.3109/03008209409015042. PMID: 7956205.
- 57 Sakalihasan N, Delvenne P, Nusgens BV, et al. Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 1996;24(1): 127-133. doi:10.1016/s0741-5214(96)70153-2. PMID: 8691515.
- 58 Petersen E, Gineitis A, Wågberg F, et al. Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in abdominal aortic aneurysms. Relation to size and rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(5):

- 457-461. doi:10.1053/ejvs.2000.1211. PMID: 11112465.
- 59 Chew DK, Conte MS, Khalil RA. Matrix metalloproteinase-specific inhibition of Ca²⁺ entry mechanisms of vascular contraction. *J. Vasc. Surg.* 2004;40(5): 1001-1010. doi:10.1016/j.jvs.2004.08.035. PMID: 15557917.
- 60 Folkman J. Angiogenesis. *Annu. Rev. Med.* 2006;57: 1-18. doi:10.1146/annurev.med.57.121304.131306. PMID: 16409133.
- 61 Pepper MS. Extracellular proteolysis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* 2001;86(1): 346-355. PMID: 11487024.
- 62 Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(3): 221-233. doi:10.1038/nrm2125. PMID: 17318226.
- 63 Mishra PK, Givvimani S, Chavali V, et al. Cardiac matrix: a clue for future therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12): 2271-2276. doi:10.1016/j.bbdis.2013.09.004. PMID: 24055000.
- 64 Dülek H, Tuzcular Vural E. Z, Gönenç I. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri. *Jour Turk Fam Phy.* 2018; 9(2), 53-58. doi: 10.15511/tjtfp.18.00253.
- 65 Derosa G, D'Angelo A, Ciccarelli L, et al. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. *Endothelium.* 2006;13(3): 227-231. doi:10.1080/10623320600780942. PMID: 16840178.
- 66 Zervoudaki A, Economou E, Stefanadis C, et al. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens.* 2003;17(2): 119-124. doi:10.1038/sj.jhh.1001518. PMID: 12574790.
- 67 Flamant M, Placier S, Dubroca C, et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension.* 2007;50(1): 212-218. doi:10.1161/Hypertensionaha.107.089631. PMID: 17515450.
- 68 Merchant SJ, Davidge ST. The role of matrix metalloproteinases in vascular function: implications for normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG.* 2004;111(9): 931-939. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00223.x. PMID: 15327607.
- 69 Pustovrh MC, Jawerbaum A, Capobianco E, et al. Increased matrix metalloproteinases 2 and 9 in placenta of diabetic rats at midgestation. *Placenta.* 2005;26(4): 339-348. doi:10.1016/j.placenta.2004.06.011. PMID: 15823620.
- 70 Galewska Z, Bańkowski E, Romanowicz L, et al. Pre-eclampsia (EPH-gestosis)-induced decrease of MMP-s content in the umbilical cord artery. *Clin Chim Acta.* 2003;335(1-2): 109-115. doi:10.1016/s0009-8981(03)00296-1. PMID: 12927692.
- 71 Gallery ED, Campbell S, Arkell J, et al. Preeclamptic decidual microvascular endothelial cells express lower levels of matrix metalloproteinase-1 than normals. *Microvasc Res.* 1999;57(3): 340-346. doi:10.1006/mvre.1998.2142. PMID: 10329260.