

## O PAPEL DAS METALOPROTEINASES NO DESENVOLVIMENTO DO ANEURISMA DE AORTA<sup>1</sup>

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE DEVELOPMENT OF AORTIC ANEURYSM

Pedro Pereira TENÓRIO<sup>2</sup>; Marcos André Araújo DUQUE<sup>3</sup>; Mônica Modesto ARAÚJO<sup>4</sup>; Nicodemus Teles de Pontes FILHO<sup>5</sup> e Mário Ribeiro de MELO JÚNIOR<sup>6</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** realizou-se uma revisão de literatura enfatizando o papel das metaloproteinasas no desenvolvimento do aneurisma de aorta. **Método:** realizado um levantamento da literatura nas principais bases de dados científicos: Medline, Pubmed, Scienc direct, utilizando os seguintes unitermos: metaloproteinasas, aorta, aneurisma de aorta. **Conclusão:** as metaloproteinasas participam de importantes mecanismos fisiológicos, contudo, os artigos sugerem que o aumento da expressão de alguns tipos de metaloproteinasas promovem um desencadeamento de processos que induzem a lesão e dano no tecido aórtico, o que contribui para o desenvolvimento do aneurisma.

**DESCRITORES:** metaloproteinasas, aorta, aneurisma

### INTRODUÇÃO

As metaloproteinasas (MMPS) constituem uma família de proteases dependentes de cálcio e zinco identificadas em humanos, (1). Diversos processos fisiológicos ocorrem com a participação das metaloproteinasas (2), como determinação da arquitetura da matriz extracelular (3), cicatrização, angiogênese (4) e apoptose (5), contudo várias pesquisas têm indicado um papel fundamental das metaloproteinasas no processo patológico levando ao desenvolvimento do aneurisma de aorta (6), desta forma, objetivamos realizar uma revisão bibliográfica acerca das principais metaloproteinasas que estão envolvidas no desencadear do aneurisma aórtico.

### MÉTODO

Foi realizado um levantamento da literatura nas principais bases de dados científicos, Scielo, Medline, Pubmed, Scienc

direct, utilizando os seguintes unitermos: metaloproteinasas, aorta, aneurisma de aorta.

### DISCUSSÃO

#### A FAMÍLIA DAS METALOPROTEINASES

As metaloproteinasas são membros de uma subfamília de proteinasas, constituída de 25 Proteínas caracterizada pela forte ligação de íons de zinco ( $Zn^{2+}$ ) e cálcio ( $Ca^{2+}$ ). O primeiro relato sobre as metaloproteinasas foi publicado por Jerome Gross e Charles Lapière, em 1962, que encontraram uma enzima ativa em cultura de pele que degradava colágeno tipo I (7). As metaloproteinasas foram subdivididas sendo agrupadas de acordo com o seu substrato. As collagenases que compreendem as (MMPs 1, 8, 13 e 18), as gelatinases (MMP-2, MMP-9) as estromelinas (MMPs 3, 7, 10, 11, 19, 20),

<sup>1</sup> Trabalho realizado na Universidade Federal de Pernambuco-UFPE/ Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami- LIKA. Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>2</sup> Biomédico graduado pela Faculdade ASCES. Caruaru, Pernambuco, Brasil; Mestre em Patologia Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

<sup>3</sup> Biomédico graduado pela Faculdade ASCES. Caruaru, Pernambuco, Brasil; Mestrando em Biologia Aplicada à Saúde UFPE - Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami- LIKA

<sup>4</sup> Graduanda em Medicina - Universidade Federal de Pernambuco- UFPE;

<sup>5</sup> Médico graduado pela Universidade Federal de Pernambuco- UFPE; Professor Titular do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

<sup>6</sup> Graduado em Ciências Biológicas (Bacharelado) pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE; Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

MMP	Sinônimo	Peso molecular (kDa)	Substrato
1	Colagenase 1	45	Colágeno tipo I
2	Gelatinase A	66, 62	Proteoglicanos, colágeno IV, V, VII e X, fibronectina
3	Estromelislina 1	45	Proteoglicanos, colágeno X, XI, procolágeno
7	Matrilislina 1	19	Fibronectina, Plasminogênio
8	Colagenase 2	58	Proteoglicanos
9	Gelatinase B	86, 67	Plasminogênio, colágeno IV
10	Estromelislina 2	44	Estromelislina 1
11	Estromelislina 3	47	IGFBP-1 (proteína de ligação da somatomedina)
12	Elastase de macrófago	22	Plasminogênio, elastina, colágeno IV, Fibronectina
13	Colagenase 3	48	Colágeno tipo I
14	MT1-MMP	54	CD44, Colágeno tipo I
15	MT2-MMP	61	Transglutaminase de superfície
16	MT3-MMP	55	Transglutaminase de superfície
17	MT4-MMP	54	Fibrina
18	Colagenase 4	-	Colágeno tipo I

Araújo, et al 2011

matrilisinas (7 e 16) e as de tipo membrana MT-MMPs (MMPs 14,15, 16, 17, 24 e 25) (8,1) (Tabela I).

As colagenases são assim denominadas pela sua capacidade de degradar a tripla hélice da molécula de colágenos intersticiais como os tipos I, II e III. As colagenases aparecem difusamente distribuídas nos tecidos e em áreas de contato entre as células e os elementos matriciais, mesmo quando não há evidências de degradação da matriz, porém desaparecem progressivamente nos processos de fibrose evolutiva, indicando sua importância no equilíbrio entre síntese e degradação do tecido. As gelatinases atuam, sobretudo, em fragmentos já degradados pelas colagenases bem como sobre o colágeno tipo IV e elastina. As estromelisinas degradam proteoglicanos como o agregano, proteínas de ligação, fibronectina, laminina e os colágenos tipo

III e IV (9). As matrilisinas degradam versican, elastina, fibronectina, colágeno tipo IV entre outros. (8).

As metaloproteínas de membrana estão envolvidas na degradação de colágenos do tipo I, II e III, e são capazes de ativar algumas outras metaloproteínas da matriz, mas nem todas apresentam atuação na parede vascular. Todas as metaloproteínas são sintetizadas na forma inativa sendo ativadas posteriormente, seja intra ou extracelularmente. A principal via de ativação in vivo das MMPs é o sistema do plasminogênio. A ativação das pró-MMPs se faz diretamente pela plasmina. O plasminogênio é convertido em plasmina (enzima ativa) pelo ativador de plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) ou pelo ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA) que se encontram ligados a um receptor na membrana celular, receptor u-PA (u-PAR). As principais MMPs ativadas pela plasmina são proMMP-1, proMMP-3, proMMP-7, proMMP-9, proMMP-10 e proMMP-13. Uma vez ativadas elas podem participar da ativação de outras MMPs (8).

A atividade proteolítica das MMPs pode ser regulada em 3 níveis: pelo controle da expressão gênica (regulação da transcrição), ativação das pró-enzimas e inibição direta por inibidores teciduais de metaloproteínas (TIMPs) ou outros inibidores como a  $\alpha$  2-macroglobulina (8).

## ANEURISMA DE AORTA

Os aneurismas são dilatações circunscritas das artérias ou das câmaras cardíacas (10). A grande maioria dos aneurismas é encontrada na aorta, sendo os aneurismas aórticos caracterizados por progressiva dilatação da parede do vaso, envolvendo as três túnicas: média, íntima e adventícia, podendo evoluir para uma ruptura. Quanto à forma, os aneurismas podem ser saculares (com boca estreita) ou fusiformes (dilatação de toda a circunferência de um segmento). Todos parecem ser conseqüências da perda da resistência da parede. O processo inicia-se por alterações estruturais da camada média que resultam em redução da resistência do vaso, provocando alongamento e tortuosidade da parede e dilatação da luz

(10). Esta perda da resistência é, sobretudo, devida a ação das metaloproteinases, podendo também ser ativada através da inativação da enzima  $\alpha$ -1 antitripsina (11).

## **METALOPROTEINASES E O ANEURISMA DE AORTA**

Não é inesperado que muitas modificações dos aneurismas atinjam a MEC, visto que o espaço extracelular que corresponde à maior parte da parede aórtica. Cada um dos três maiores componentes que ocupam este espaço desempenha um papel fisiológico relacionado à tensão arterial intermitente (pulsante) são eles: a. o colágeno dá sustentação mecânica (12) b. o sistema elástico proporciona a elasticidade (13) c. os grandes proteoglicanos, como o versican, respondem pela absorção das tensões sofridas durante a sístole, uma vez que estes funcionam com uma esponja diminuindo e aumentando seu volume (14).

Diversas metaloproteinases estão relacionadas com o desencadear do aneurisma de aorta, a seguir descreveremos as principais:

### **a) MMP-2**

A MMP-2 é a enzima dominante na parede dos primeiros pequenos aneurismas (15). A superexpressão do gene para a MMP-2 pode ser importante na formação do aneurisma (16, 17). O gene da MMP-2 pode ser diferencialmente expresso podendo, portanto, ser responsável pela elastólise e degeneração aneurismática da aorta (17). Recente estudo relatou que os níveis de protéicos de MMP-2 e o mRNA foram significativamente maiores nos aneurismas de aorta que nos controles (18).

### **b) Relação entre a MMP-2 e MMP-9:**

A MMP-9 foi encontrada como a mais abundante proteinase elastolítica secretada por implantes de tecidos com aneurisma de aorta in vitro. Ela também está expressa ativamente em aneurismas por infiltração de macrófagos localizados nos danos dos tecidos in situ. Embora a MMP-2 seja a enzima elastolítica dominante na parede de pequenos aneurismas, a MMP-9 se torna proeminente com o aumento do

tamanho do aneurisma (15). Isso também é apoiado por outros cientistas que encontraram um aumento estatisticamente significativo na atividade de MMP-9 no tecido com aneurisma, mas nenhum aumento na atividade da MMP-2 comprovando assim o aumento mais consistente (19).

### **c) Relação entre a MMP-3 e MMP-7:**

As MMP-3 e MMP-7 são capazes de degradar uma série de proteínas, como fibronectina, laminina, tenascina, bem como alguns tipos de colágeno, elas podem também ativar algumas pró-MMPs e principalmente clivar proteoglicanos (20). Porém, o que chama a atenção é o fato da MMP-7 degradar o versican. A ação desta enzima sobre este proteoglicano parece ser muito mais eficiente que a exercida por outras MMPs também capazes de degradá-lo, como a MMP-3 e MMP-9. O versican é o principal proteoglicano presente na parede da aorta. Este proteoglicano é importante na integridade estrutural da parede da aorta e também na participação da regulação de muitos eventos biológicos. Sendo assim, pode-se inferir que uma alteração na estrutura física do versican esteja relacionada tanto com os aneurismas como as dissecções aórticas (21).

## **CONCLUSÃO**

As metaloproteinases participam de uma variedade de eventos importantes para o organismo. Para garantir a integridade do tecido, é necessário um balanço dinâmico entre as MMPs e a atividade dos inibidores dessas enzimas, ou seja, os TIMPs, pois um descontrole na atividade de MMPs provoca uma excessiva degradação ou acumulação de elementos constitutivos da MEC, levando a um quadro patológico. É observado que este desequilíbrio entre a expressão gênica das metaloproteinases e a inibição enzimática está intimamente ligado aos aneurismas de aorta, sendo diversos tipos de metaloproteinases relacionadas com o desencadear desta afecção. Atualmente poucos estudos focam o real mecanismo de ação destas enzimas e de seus inibidores teciduais no desenvolver dos aneurismas de aorta. Portanto faz-se

necessário a realização de mais investigações a respeito das metaloproteinases e de seus inibidores, no intuito de diminuir a morbimortalidade decorrente dos aneurismas de aorta em humanos.

## SUMMARY

### THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE DEVELOPMENT OF AORTIC ANEURYSM

Pedro Pereira TENÓRIO; Marcos André Araújo DUQUE; Mônica Modesto ARAÚJO; Nicodemos Teles de Pontes FILHO e Mário Ribeiro de MELO-JÚNIOR

**Objective:** we conducted a literature review emphasizing the role of matrix metalloproteinases in the development of aortic aneurysm. **Method:** it was a structured survey of the literature on major scientific databases: Medline, Pubmed, Science Direct, using the following keywords: Metalloproteinases, aorta, aortic aneurysm. **Conclusion:** the matrix metalloproteinases participate in important physiological mechanisms, however, the papers suggest that increased expression of some types of metalloproteinases promote a trigger processes that lead to injury and damage to the aortic tissue, which contributes to the development of the aneurysm.

**KEY WORDS:** Metalloproteinases, aorta, aortic aneurysm

#### REFERÊNCIAS

1. Visse, R; Nagase, H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003, v. 92:827-39
2. Yong, VW et al. Elevation of matrix metalloproteinases (MMPs) in multiple sclerosis and impact of immunomodulators. *J. Neurol. Sci., Amsterdam.* 2007, v. 259, n. 1-2, p. 79-84
3. Lee, MH; Murphy, G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J. Cell. Sci. London.* 2004, v. 117, n. 18, p. 4015-4016
4. Chen, W et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue-derived inhibitors of metalloproteinase in fetal and adult skins. *Int. J. Biochem Cell. Biol., Exeter* 2007, v. 39, n. 5, p. 997-1005
5. Nagase, H; Visse, R; Murphy, G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res., London.* 2006, v. 69, n. 3, p. 562-573
6. Folkesson M et al. Presence of NGAL/MMP-9 complexes in human abdominal aortic aneurysms. *Thromb Haemost.* 2007, v. 98: 427-433
7. Araújo, RVS et al. Metaloproteinases: Aspectos Fisiopatológicos Sistêmicos e sua Importância na Cicatrização. *R. Ci. md. biol., Salvador.* 2011, v.10, n.1, p.89-93
8. Thompson e Loftus, The role Of Matrix Metalloproteinases in Vascular Disease. *Vascular Medicine.* 2002, v. 7: 117-133
9. Birkedal-Hansen, H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J. Periodontol.* 1993, v. 64, p.474-484
10. Virmani, R; Burke, AP. Nonatherosclerotic diseases of the aorta and miscellaneous diseases of the main pulmonary arteries and large veins. In: SILVER MD, GOTLIEB AI, SCHOEN FJ, 3. Ed.. *Cardiovascular Pathology, Churchill Livingstone,* 107-137, 2001
11. Nollendorfs, A; Greiner, TC; Nagase, H; Baxter, BT: The expression and localization of membrane type-1 matrix metalloproteinase in human abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2001, v. 34: 316-322
12. Hay, ED. Biogenesis and organization of extracellular matrix. *Faseb J.* 1999, Dec; 13 Suppl 2: S281-3
13. Jacob, MP. Élastine: préparation, caractérisation, structure, biosynthèse et catabolisme. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1993, v, 187(2): 166-80

14. Yanagishita, M. Function of the proteoglycans in the extracellular matrix. *Acta Pathol Jpn.* 1993 v, 7: 1208-1218
15. Freestone, T et al. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995, v, 15: 1145–51
16. Goodall, S et al. Ubiquitous elevation of MMP-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. *Circulation.* 2001, v, 104: 304–309
17. Liapis e Paraskevas. The pivotal role of matrix metalloproteinases in the development of human abdominal aortic aneurysms. *Vascular Medicine.* 2003, v, 8: 267-271
18. Davis, V; R, Persidskaia; L, Baca-Regen et al. Matrix metalloproteinase- 2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Throm Vasc Biol.* 1998, v, 18: 1625–33
19. Sakalihasan, N; Delvenne, P; Nusgens, BV; Limet, R; Lapiere, CM. Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1996, v, 24: 127–33
20. Hijova, E. Matrix Metalloproteinases: their biological functions and clinic implications. *Bratisl lek listy.* 2005, v, 3: 127-132
21. Halpert, I; Sires, UI; Roby, JD; Potter-Perigo, S; Wight, TN; Shapiro, SD; Welgus, HG; Wickline, SA; Parks, WC. 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, v, 93:9748-53

#### **ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA**

Pedro Pereira Tenório

Universidade Federal de Pernambuco

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami

ENDEREÇO: Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE  
CEP:50670-901

Telefone: (81) 2126-8484

Email: [pedrotenorio28@gmail.com](mailto:pedrotenorio28@gmail.com)

Recebido em 30.01.2012 – Aprovado em 05.12.2012