

# Metaloproteiny macierzy – ich struktura oraz znaczenie

Agata Wysocka<sup>1</sup>, Sławomir Giziński<sup>2</sup>, Roman Lechowski<sup>1</sup>

z Katedry Chorób Małych Zwierząt z Kliniką<sup>1</sup> oraz Zakładu Rozrodu Zwierząt, Andrologii i Biotechnologii<sup>2</sup> Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Metaloproteiny są grupą enzymów proteolitycznych. Miejsce aktywne enzymu zaliczanego do tej klasy enzymów zawiera związany jon metalu, prawie zawsze cynku. Do metaloprotein macierzy (MMP) należy ponad 20 cynkozależnych enzymów proteolitycznych, należących

do endopeptydaz (tab. 1). Są one podobne strukturalnie oraz czynnościowo, mają zdolność degradacji elementów składowych macierzy pozakomórkowej (extracellular matrix – ECM) i błony podstawnej naczyń krwionośnych. Występują w postaci wolnej lub zakotwiczonej w błonie

komórkowej. Pierwszą poznaną metaloproteiną była kolagenaza 1 (MMP-1), odkryta w ogonie kijanki. O przynależności do grupy metaloprotein MMP decyduje homologia konserwatywnych sekwencji obecnych w MMP-1, takich jak cysteinowy przełącznik PRCGXPD w propeptydzie zymogenu (proMMP) oraz sekwencji HEXGHXXGXXH wiążącej cynk w miejscu katalitycznym (1, 2).

Wytwarzanie metaloprotein ma miejsce w większości komórek tkanki łącznej, leukocytach, makrofagach, komórkach śródbłonna naczyniowego, a także w komórkach nowotworowych (2, 3). Wydzielanie MMP w postaci pre-pro-enzymów jest pobudzane m.in. przez naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor

**Matrix metalloproteinases - their structure and function**

Wysocka A.<sup>1</sup>, Giziński S.<sup>2</sup>, Lechowski R.<sup>1</sup>, Department of Small Animal Diseases with Clinic<sup>1</sup>, Division of Animal Reproduction, Andrology and Biotechnology<sup>2</sup>, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this paper was to present a group of important regulators of various cellular events. Matrix metalloproteinases (MMPs), belong to a large family of multidomain zinc endopeptidases. They are included in the clan of metalloproteinases, containing the motif HExxHxxGxxH as the zinc-binding active site. MMPs are among the most important proteolytic enzymes which digest components of the extracellular matrix and abundant macromolecules on cell surface and take part in many physiological processes, such as apoptosis or angiogenesis. They also play an important and coordinated role in the pathogenesis of certain disorders such as neoplastic disease and osteoarthritis.

**Keywords:** metalloproteinases, proteolytical enzymes, extracellular matrix, collagenases.

– EGF), śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular-endothelial growth factor – VEGF), czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ), interleukinę 1 (IL-1), natomiast działanie hamujące na ich wydzielanie mają hormony steroidowe oraz transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$  – TGF- $\beta$ ; 4, 5, 6).

**Aktywacja metaloproteinaz macierzy**

Po uwolnieniu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej metaloproteinazy są utrzymywane we wszystkich tkankach w postaci nieaktywnej (2, 7, 8). Dzieje się tak dzięki blokadzie centrum aktywnego proenzymu Zn<sub>2</sub> poprzez wiązanie koordynacyjne z cysteiną N-końcowej części łańcucha białkowego. Aktywacja następuje wskutek odszczerpienia cysteiny, co prowadzi do zmiany konformacji cząsteczki oraz odcięcia fragmentu N-końcowego (3, 9). Następstwem tego jest odsłonięcie miejsca aktywnego z obecnym tam atomem cynku. Tym samym ma miejsce powstanie enzymu o mniejszej masie cząsteczkowej (10 kDa), niż postaci nieaktywnej. Zdolność do aktywowania prometaloproteinaz mają także niektóre

enzymy proteolityczne (plazmina, trombina) oraz aktywne MMP, np. MMP-1, MMP-7, MMP-13 (3, 6, 8).

Hamowanie aktywności metaloproteinaz następuje za pomocą swoistych inhibitorów tkankowych – od TIMP-1 do TIMP-4 oraz nieswoistych inhibitorów osoczowych – alfa<sub>2</sub>-makroglobuliny oraz alfa<sub>1</sub>-antyproteazy (10, 11, 12, 13).

**Budowa metaloproteinaz macierzy**

Cząsteczki metaloproteinaz mają budowę wielodomenową. Zbudowane są z fragmentów białka. Peptyd sygnałowy odgrywa ważną rolę podczas transportu cząsteczki enzymu przez siateczkę śródplazmatyczną, MMP utrzymywane są w postaci nieaktywnej dzięki propeptydowi, natomiast domena katalityczna odpowiedzialna jest za ich aktywność proteolityczną. W domenie tej znajduje się centrum aktywne zawierające jeden katalityczny i jeden strukturalny jon cynku oraz najczęściej trzy jony wapniowe. Centrum te położone jest na powierzchni enzymu w bruzdzie dzielącej domenę na dwie podjednostki: dolną (mniejszą) oraz górną (większą). W rozpoznawaniu substratu oraz w wiązaniu enzymu z inhibitorem uczestniczy domena

**Tabela 1.** Wykaz metaloproteinaz, ich nazwy potoczne oraz substraty, na jakie działają

Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej	Nazwa	Substraty, na jakie działają
MMP-1	kolagenaza 1	kolagen typu I, II, III, V, VII, VIII i X, żelatyna, etaktyna, agrekan
MMP-2	żelatynaza A	kolagen typu I, IV, V, VII, X, XI, XIV, żelatyna, elastyna, fibronektyna, laminina, agrekan
MMP-3	stromelizyna 1, proteoglikanaza	kolagen typu III, IV, V, IX, X, XI, elastyna, laminina, fibronektyna, agrekan, żelatyna, proMMP-1, -8, -9
MMP-7	matrylizyna, metaloendopeptydaza	kolagen typu IV, X, żelatyna, laminina
MMP-8	kolagenaza 2	kolagen typu I, II, III, V, VII, VIII, X, proteoglikany, fibronektyna
MMP-9	żelatynaza B	kolagen typu IV, V, VII, X, XIV, żelatyna, agrekan, elastyna, etaktyna, fibronektyna
MMP-10	stromelizyna 2	kolagen typu III, IV, V, żelatyna, kazeina, elastyna, laminina, agrekan, fibronektyna
MMP-11	stromelizyna 3	kolagen IV, fibronektyna, laminina, agrekan, kazeina, żelatyna
MMP-12	elastaza, metaloelastaza makrofagowa	kolagen typu IV, elastyna, żelatyna, fibronektyna, witronektyna, laminina
MMP-13	kolagenaza 3	kolagen typu I, II, III
MMP-14	MT1-MMP	kolagen typu III, żelatyna, fibronektyna, witronektyna, agrekan, perlekan, laminina, tenescyna
MMP-15	MT2-MMP	agrekan, perlekan, laminina, bronektyna, tenescyna, nidogen
MMP-16	MT3-MMP	kolagen typu III, żelatyna
MMP-17	MT4-MMP	prekursory cytokin
MMP-18	kolagenaza 4	kolagen typu I, II, III
MMP-20	enamelizyna	amelogenin
MMP-23	CA-MMP	
MMP-24	MT5-MMP	proMMP-2, -13
MMP-25	MT6-MMP	proMMP-2
MMP-26	matrylizyna, endometaza	

karboksyterminalna (hemopeksyny), która połączona jest z domeną katalityczną za pomocą „elastycznego łącznika”. Jest on zbudowany z 15–65 aminokwasów i odgrywa istotną rolę w utrzymaniu stabilnej struktury cząsteczki enzymu (4, 14, 15, 16).

### Znaczenie metaloproteinaz macierzy

Główna rola metaloproteinaz polega na degradacji białek macierzy pozakomórkowej (ECM): kolagenu, lamininy, proteoglikanów i fibronektyny, co ułatwia migrację komórek oraz powoduje uwolnienie czynników wzrostu, które oddziałują na komórki. W warunkach fizjologicznych metaloproteinazy regulują procesy rozwojowe, embriogenezę, kontrolują angiogenezę i gojenie się ran, a także uczestniczą w procesie tworzenia receptorów komórkowych oraz w wielu procesach immunologicznych (1, 17, 18).

Metaloproteinazy macierzy zaangażowane są również w liczne procesy patologiczne. W zapaleniach stawów i ozębnej, w miażdżycy oraz chorobach sercowo-naczyniowych i innych stanach występuje nadmierna aktywacja metaloproteinaz (2, 17, 19). Wielokrotnie potwierdzono ich rolę w procesach fizjologicznych rogówki, jak również w patogenezie wielu jej chorób, m.in. we wrzodziejącym zapaleniu rogówki (12, 20, 21). Metaloproteinazy odgrywają istotną rolę w rozwoju i nasilaniu powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę (22). Przypisywany jest im udział w różnicowaniu, migracji oraz śmierci komórek, a także w angiogenezie (19).

W obrębie ośrodkowego układu nerwowego, enzymy te uczestniczą w procesach zapalnych, przede wszystkim przez uszkodzenie bariery krew-mózg, a także zwiększanie napływu leukocytów oraz uwalnianie cytokin i czynników wzrostowych. Podkreśla się ich istotny udział w patogenezie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, stwardnienia rozsianego oraz chorób neurodegeneracyjnych. Istnieje wiele publikacji o badaniach, z których wynika, że metaloproteinazy uczestniczą w procesach uszkodzających w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, jednak w ostatnich latach odkryto również ich działanie w czasie rozwoju układu nerwowego, jak i podczas procesów naprawczych (15, 23, 24). Wykazano, że metaloproteinazy uczestniczą w neurogenezie. Ich proteolityczne działanie ujawnia się przy wydłużaniu wypustek komórki nerwowej, a przez interakcję z receptorami odpowiedzialnymi za naprowadzenie wpływają na ukierunkowanie wydłużającego się aksonu. Ponadto uczestniczą w wytwarzaniu osłonki mielinowej komórek nerwowych

przez oligodendrocyty. Pełnią one istotną, fizjologiczną rolę poza okresem neurogenezy, na co wskazuje fakt, że wiele z nich jest obecnych w dojrzałym mózgu. Woszczycka-Korczyńska i wsp. (24) podczas badań na modelach zwierzęcych wykazały, że stężenie MMP-1, -2 oraz -9 zwiększa się podczas regeneracji wypustek nerwu wzrokowego u szczurów, natomiast MMP-9 uczestniczy w procesie remielinizacji uszkodzonych włókien nerwowych u myszy.

Metaloproteinazy odgrywają ważną rolę w nowotworzeniu oraz w powstawaniu przerzutów. Wykazano wzmożoną ekspresję MMP-9 w tkance nowotworu jelita grubego, korelującą ze stopniem zaawansowania choroby, większą inwazyjnością oraz krótszym czasem przeżycia chorych (2, 19, 25). Ich ekspresja była monitorowana m.in. w przypadku kostniakomięsaków, guzów z komórek tłuszczowych i chłoniaków zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Ich aktywność była skorelowana ze stopniem złośliwości guzów oraz skłonnością do przerzutów (2, 17, 19). Metaloproteinazy powodują wspomnianą już wcześniej degradację błony podstawnej naczyń oraz macierzy zewnątrzkomórkowej, co umożliwia wzrost guzów oraz ich przerzutowanie. Istotny wydaje się fakt, że metaloproteinazy jako jedyne trawią kolagen typu IV, który stanowi szkielet błony podstawnej naczyń, a jak wiadomo dopiero jej uszkodzenie umożliwia migrację komórek śródbłonna naczyniowego do macierzy zewnątrzkomórkowej i tworzenie nowych naczyń. Przez uszkodzona błonę podstawną mogą migrować nie tylko komórki śródbłonna, ale również komórki nowotworowe, co prowadzi do powstawania przerzutów (14, 18, 26). W przypadku nowotworów złośliwych zwiększona aktywność metaloproteinaz w istotny sposób koreluje z gorszym rokowaniem. Jednak należy zaznaczyć, że jednocześnie, paradoksalnie, może wpływać na możliwość bardziej intensywnego leczenia pacjentów. Z jednej strony są one czynnikiem prognostycznym, a z drugiej są czynnikiem monitorującym skuteczność terapii choroby.

### Podział metaloproteinaz macierzy

Rodzina macierzowych metaloproteinaz dzieli się na podgrupy różniące się strukturą czwartorzędową oraz swoistością substratów. Wszystkie MMP zawierają propeptyd i wchodzący w jego strukturę peptyd sygnałowy kierujący je do miejsc docelowych oraz domenę katalityczną (3, 27). W skład macierzowych metaloproteinaz wchodzi: matrylizyna, kolagenazy, stromelizyna, żelatynazy, metaloproteinazy błonowe oraz pozostałe.

### Matrylizyny

Najmniejszą grupą wchodzącą w skład MMP są matrylizyny, nazywane także endometaloproteinazami (MMP-7, MMP-26). Ich charakterystyczną cechą jest brak domeny hemopeksyny. Mają one zdolność do degradowania fibronektyny, fibrynogenu oraz kolagenu typu IV. Matrylizyny są także markerem stopnia złośliwości nowotworów płuc i sutka u ludzi. Ich aktywność znacznie wzrasta podczas przejścia nowotworu z formy niezłośliwej w złośliwą, a wzrost ekspresji koreluje z inwazyjnością guza oraz zdolnością do przerzutów (3, 14, 28). MMP-7 przypisuje się również rolę w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego. Patologiczną przebudowę macierzy pozakomórkowej obserwuje się między innymi w przebiegu kardiomiopatii rozrzeniowej, zawału serca i niewydolności serca. MMP-7, obok MMP-1, -2, -3, -9, uczestniczy w tworzeniu oraz destabilizacji blaszki miażdżycowej (6, 29, 30). Przeprowadzone zostały również badania, które sugerują istotny udział MMP w etiologii jaskry otwartego kąta u ludzi. Rolą metaloproteinaz macierzy w oku jest przede wszystkim udział w przebudowie sieci beleczkowania, która odpowiada za utrzymanie właściwego poziomu odpływu cieczy wodnistej z gałki ocznej. Prowadzone badania dają nadzieję na ewentualne wykorzystanie w przyszłości tych metaloproteinaz jako markerów molekularnych jaskry kąta oka. Do dziś nie ma urządzeń, które umożliwiłyby przewidzenie jakie jest prawdopodobieństwo wystąpienia jaskry u określonego pacjenta, dlatego istotne wydaje się zbadanie wpływu zmian w genach kodujących zarówno MMP, jak i czynników indukujących ich ekspresję oraz ich inhibitory (31, 32, 33).

### Kolagenazy

MMP-1, -8, -13 nazywane są kolagenazami. W przeciwieństwie do matrylizyn zawierają one domenę hemopeksyny oraz giętki łącznik spajający ją z domeną katalityczną. Kolagenazy mają zdolność do degradacji praktycznie wszystkich podtypów kolagenu (29). Cechą charakterystyczną tych enzymów jest zdolność do hydrolizowania superhelisy kolagenowej w około ¼ długości łańcucha między Gly775 – Ile776 α1 łańcucha i Gly775- Leu776 2 (34). MMP-1 odgrywa rolę w rozwoju raka jelita grubego, płuc, trzustki, raków płaskonabłonkowych oraz czerniaka. Potwierdzono podwyższone stężenie MMP-8 u chorych z rakiem kory nadnerczy oraz w przebiegu peridontoz (11, 13, 15).

## Stromelizyny

Do tej grupy należą dwa enzymy: MMP-3 i MMP-10, które wykazują tę samą swoistość substratową. MMP-3 posiada jednak większą efektywność proteolityczną, aktywuje liczne proenzymy, a jej obecność jest konieczna do aktywacji MMP-1 (3, 30, 35). MMP-3 odgrywa rolę w rozwoju raków układu moczowego, kory nadnercza, płaskonabłonkowych oraz w chorobach nienowotworowych, takich jak choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (36, 37, 38). Zwiększoną ilość MMP-3 wykazano również w tkankach osób chorych na jaskrę (8).

## Żelatynazy

Przynależne do tej grupy enzymy MMP-2 oraz MMP-9 cechują się występowaniem w domenie katalitycznej motywu złożonego z trzech modułów typu II fibronektyny oraz swoistości substratowej względem zdenaturowanego kolagenu i żelatyny. MMP-2 ma znaczenie w rozwoju, naciekanii i powstawaniu odległych przerzutów m.in. raka trzustki u ludzi (2, 19). Żelatynazy są również najbardziej rozpowszechnioną grupą metaloproteinaz występującą w układzie nerwowym (12). Metaloproteinazy tej grupy mają istotne znaczenie zarówno w onkologii ludzkiej, jak i zwierzęcej, a także w innych dziedzinach medycyny, m.in. w kardiologii, dermatologii, urologii i okulistyce (3, 11, 12). Duży udział przypisuje się im w rozwoju miażdżycy, a dokładniej w degradacji świeżego, jak i dojrzałego kolagenu oraz glikozaminoglikanów i proteoglikanów (3, 6, 29). Badania z wykorzystaniem transgenicznych myszy (zwierzęta pozbawione apoproteiny E spontanicznie rozwijające miażdżycę skrzyżowano z osobnikami z wyciszoną ekspresją genu MMP-9), wykazały, iż mimo zwiększonej podaży cholesterolu w pokarmie, u ich potomstwa zaobserwowano znacznie mniej zmian miażdżycowych w naczyniach oraz osłabioną degradację włókien elastyny w błonie środkowej naczyń (30, 31, 33). MMP-2 oraz -9 ulegają również nadekspresji w raku piersi (32, 33). W badaniach przeprowadzonych metodami immunohistochemicznymi stwierdzono, że prawie 60% chorych wykazywało ekspresję tych metaloproteinaz. Ekspresja ta istotnie korelowała z krótszym przeżyciem bezobjawowym chorych (21). Korelację taką znajdowano tylko incydentalnie, np. w przypadku raka jelita grubego (32).

## Metaloproteinazy błonowe

Błonowe MMP dzielą się na dwie grupy, do pierwszej zalicza się makrocząsteczki

należące do typu I białek błonowych (MMP-14, -15, -16, -24), natomiast do drugiej grupy należą białka połączone z glikofosfatydyloinozytolem (GPI), tj. MMP-17 i -25. Błonowe MMP, z wyjątkiem MMP-17, biorą udział w aktywacji MMP-2, a MMP-14 bierze istotny udział w procesie angiogenezy (11, 15, 39).

## Pozostałe metaloproteinazy

Siedem enzymów należących do metaloproteinaz nie zostało przypisanych do żadnej z wyżej wymienionych grup. Metaloelastaza odpowiada za zdolność do migracji, enmelizyna (MMP-20) występuje w nowo powstałym szkliwie (jej brak wywołuje problemy z jego rozwojem), MMP-19 zostało odkryte w naczyniach krwionośnych błony maziowej w reumatoidalnym zapaleniu stawów, MMP-23 występuje głównie w tkankach rozrodczych, a epilizyna (MMP-28) w keratynocytach, przypisuje się jej rolę w procesie hemostazy oraz w gojeniu się ran (3).

## Metaloproteinazy macierzy w medycynie weterynaryjnej

Znaczenie metaloproteinaz zostało dość dokładnie zbadane oraz opisane u ludzi. W ostatnich latach temat ten stał się bardzo powszechny, lekarze zauważyli, że enzymy te biorą udział w wielu procesach patologicznych, jak i fizjologicznych, a ich znajomość może dawać nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. Medycyna weterynaryjna również zaczęła doceniać potencjał tej dużej rodziny enzymów, jaką są metaloproteinazy macierzy. Zainteresowanie metaloproteinazami u zwierząt staje się coraz bardziej popularne, chociaż temat ten w porównaniu z medycyną ludzi jest jeszcze na etapie raczkowania. Istnieją publikacje, które donoszą o badaniach nad MMP m.in. w onkologii zwierzęcej oraz w innych dziedzinach (40, 41, 42).

Aktywność metaloproteinaz została oznaczona u psów z guzem z komórek tłuszczowych (mast cell tumor – MCT), który jest jednym z najczęściej spotykanych nowotworów skóry u psów (26, 40, 43). Przeprowadzone badania dowiodły, że aktywność MMP-2 oraz -9 jest większa w tkankach objętych procesem nowotworowym, w porównaniu z tkankami zdrowymi. Wyniki otrzymane w badaniach na guzach z komórek tłuszczowych wykazują, że w tym przypadku większe znaczenie diagnostyczne oraz prognostyczne ma MMP-9, podczas gdy aktywność MMP-2 różniła się w zależności od stopnia zróżnicowania guza, jednak nie w tak znaczącym stopniu. Większa ekspresja widoczna jest również w guzach o większej złośliwości (40).

Wcześniejsze badania przeprowadzone na innych rodzajach nowotworów u psów (chłoniak, guzy gruczołu sutkowego) wykazywały, że potencjał złośliwości oraz zdolność do przerzutowania w istotny sposób koreluje z aktywnością MMP-2 (43, 44, 45).

Udział MMP w pierwszych etapach procesu przerzutowego jest istotny dla rozwoju metod syntezy inhibitorów metaloproteinaz (antynowotworowa aktywność tych czynników jest badana przede wszystkim na przedklinicznych modelach zwierzęcych), mogących w przyszłości stanowić potencjalne źródło leków antynowotworowych (26, 46). W niektórych przypadkach klinicznych u psów i kotów (kostniakomięsaki, chłoniaki) zastosowanie inhibitorów metaloproteinaz okazało się nieskuteczne. Niepowodzenia te mogą wynikać ze złożoności procesu przerzutowego oraz z faktu, że nie jest on do końca poznany, zwłaszcza migracja komórek do wnętrza naczyń, która jest pierwszym etapem tworzenia się przerzutu (17, 19, 47).

Badania przeprowadzone na psach zakażonych lejszmaniami wykazały, że MMP-9 nie ma istotnego znaczenia w procesach zapalnych obejmujących mózg, podczas gdy MMP-2 jest bardziej przydatne (48, 49, 50). Podobne wyniki zostały otrzymane podczas badania aktywności metaloproteinaz macierzy, a w szczególności MMP-2 oraz MMP-9, u psów z podostłą nosówką (41, 51). Doświadczenie przeprowadzono na 14 psach zakażonych wirusem nosówki psów oraz na 10 psach zdrowych. Otrzymane wyniki wykazały, że u zakażonych zwierząt aktywność metaloproteinaz, jak i ich proenzymów znacząco wzrasta zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak i w tkance mózgdzku. MMP-2 oraz MMP-9 odgrywają istotną rolę w degradacji mieliny, a także przyczyniają się do zwiększonego napływu leukocytów do tkanki nerwowej (41).

## Podsumowanie

Metaloproteinazy biorą udział w wielu procesach w organizmie. Odgrywają rolę w nowotworzeniu patologicznych zmian w obrębie układu nerwowego, skóry i wielu innych. Coraz bardziej poznajemy ich właściwości oraz znaczenie, a modulowanie ich funkcji może być obiecującym sposobem terapii w przyszłości. Już dziś wiadomo, że ich aktywność koreluje z czasem przeżywalności pacjentów w przebiegu niektórych nowotworów (14, 18, 46). Wprowadzenie swoistych inhibitorów może przyczynić się do zahamowania tych procesów, a oznaczanie tych białek w płynach ustrojowych może mieć duże znaczenie

diagnostyczne. Mimo wielu publikacji odnoszących się do ludzi, niewiele jest doniesień dotyczących zwierząt (12, 26). Dokładniejsza znajomość tych białek u zwierząt może dać medycynie weterynaryjnej nowe możliwości diagnostyczne oraz terapeutyczne.

## Piśmiennictwo

- Bogaczewicz J, Sza-Jędrzejowska A, Woźnicka A.: Rola Metaloproteinaz macierzy w pierwotnych układowych zapaleniach naczyń. *Pol. Merk. Lek.* 2008, **24**, 140–146.
- Haq M., Shaeii A.E., Zverov E.E., Rosemurgy A.S.: *In vitro* and *in vivo* matrix metalloproteinase production by pancreatic cancer cells and by distant organs. *Int. J. Surg. Invest.* 2000, **1**, 459–465.
- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherosclerosis: the good, the bad, the ugly. *Circ Res.* 2002, **90**, 251–262.
- Bode W, Maskos K.: Structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases. *Biol. Chem.* 2003, **358**, 863–872.
- Brew K., Dinakarpanian D., Nagase H.: Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochem. Biophys.* 2000, **1477**, 267–290.
- Fic P., Zakrocka I., Kurzepa J., Stepulak A.: Metaloproteinazy w miazdżycy naczyń krwionośnych. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2011, **65**, 16–27.
- Arianna Aricò, Mery Giantin, Mariaelena Gelain, Fulvio Riondato, Michele Mortarino, Stefano Comazzi, Mauro Dacasto, Massimo Castagnaro, Luca Aresu: Matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factor expression in canine leukaemias. *Vet. J.* 2013, **196**, 260–262.
- Kowalski M., Walczak A., Majsterek I. Metaloproteinazy macierzowe (MMPs) – nowoczesne markery molekularne do prognozowania i terapii jaskry otwartego kąta. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008, **62**, 582–592
- Wojtowicz-Praga S.M., Dickson R.B., Hawkins M.J.: Matrix metalloproteinase inhibitors. *Invest. New Drugs* 1997, **15**, 61–75.
- Kolomecki K.: Hamowanie funkcji metaloproteinaz – możliwości zastosowania klinicznego. *Onkol. Pol.* 2000, **3**, 163–167.
- Li H.C., Cao D.C., Liu Y., Hou Y.F., Wu J., Lu J.S., Di G.H., Liu G., Li F.M., Ou Z.L., Jie C., Shen Z.Z., Shao Z.M.: Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treatm.* 2004, **88**, 75–85
- Maślanka T.: Metaloproteinazy macierzy oraz ich inhibitory a wrzodzące zapalenie rogówki u zwierząt. *Życie Wet.* 2004, **79**, 676–680.
- Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., Seiki M.: A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. *Nature* 1994, **370**, 61–65.
- Lipka D., Boratyński J.: Metaloproteinazy MMP. Struktura i funkcja. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008, **62**, 328–336.
- Łukaszewicz M., Mroczko B., Szmittowski M.: Rola metaloproteina i ich inhibitorów w raku trzustki. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008, **62**, 141–147.
- Nagase H.: Activation mechanism of matrix metalloproteinases. *Biol. Chem.* 1997, **378**, 149–160.
- Collins H.M., Morris T.M., Watson S.A.: Spectrum of matrix metalloproteinase expression in primary and metastatic colon cancer: relationship to the tissue inhibitors of metalloproteinases and membrane type-1-matrix metalloproteinase. *Br. J. Cancer* 2001, **84**, 1664–1670.
- Widel M.S., Widel M.: Mechanizmy przerzutowania i molekularne markery progresji nowotworów złośliwych. I. Rak jelita grubego. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2006, **60**, 453–470.
- Egeblad M. Werb Z.: New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2002, **2**, 163–176.
- Williams J.K., Sukhova G.K., Herrington D.M., Libby P.: Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, **31**, 684–691.
- Tziakas D.N., Chalikiak G.K., Parissis J.T., Hatzinikolaou E.L., Papadopoulos E.D., Tripiannas G.A., Papadopoulos E.G., Tentas K., Karas S.M., Chatseras D.I.: Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration. *Int. J. Cardiol.* 2004, **94**, 269–277.
- Rogowicz A., Zozulińska D., Wierusz- Wysocka B.: Znaczenie metaloproteinaz i ich inhibitorów w progresji naczyń powikłań cukrzycy- możliwości terapeutyczne. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007, **117**, 103–108.
- Sulik A., Oldak E.: Metaloproteinazy macierzy w ośrodkowym układzie nerwowym: znaczenie kliniczne oraz perspektywy terapeutyczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008, **24**, 141, 278.
- Woszyczka- Korczyńska I., Górka D., Matuszek I., Pietrucha-Dutczak M., Lewin-Kowalik J.: Aktywność metaloproteinaz (MMP-2, MMP-9) w odcinkach dystalnych przeciętych nerwów kulszowych dorosłych szczurów. *Wiad. Lek.* 2005, **58**, 411–414.
- Kolomecki K., Stepien H., Narebski J.M.: Matrix metalloproteinase serum levels in surgically treated adrenal tumours. *J. Endocrinol. Invest.* 1999, **22** (supl. 7), 63.
- Withrow S. J., Vail D. M.: *Small Animal Clinical Oncology*. Saunders, Elsevier, 2007, s. 41–44.
- Salowe S.P., Marcy A.I., Cuca G.C., Smith C.K., Kopka I.E., Hagmann W.K., Hermes J.D.: Characterization of zinc-binding sites in human stromelysin-1: stoichiometry of the catalytic domain and identification of a cysteine ligand in the proenzyme. *Biochemistry* 1992, **31**, 4535–4540.
- Bolon I., Devouassoux M., Robert C.: Expression of urokinase-type plasminogen activator, stromelysin-1, stromelysin-3 and matrilysin genes in lung carcinomas. *Am. J. Pathol.* 1997, **150**, 1619–1629.
- Lottus JM, Naylor AR, Bell PRF. Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability. *Br. J. Surg.* 2002, **89**, 680–694.
- Luttun A., Lutgens E., Manderveld A., Maris K., Collen D., Carmeliet P., Moons L.: Loss of matrix metalloproteinase-9 or matrix metalloproteinase-12 protects apolipoprotein E-deficient mice against atherosclerotic media destruction but differentially affects plaque growth. *Circulation* 2004, **109**, 1408–1414.
- Rodriguez-Feo J.A., Sluijter J.P., de Kleijn D.P., Pasterkamp G.: Modulation of collagen turnover in cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.* 2005, **11**, 2501–2514.
- Stawowy P., Meyborg H., Stibenz D., Borges Pereira Stawowy N., Roser M., Thanabalasingam U., Veinot J.P., Chrétien M., Seidah N.G., Fleck E., Graf K.: Furin-like proprotein convertases are central regulators of the membrane type matrix metalloproteinase-pro-matrix metalloproteinase-2 proteolytic cascade in atherosclerosis. *Circulation* 2005, **111**, 2820–2827
- Whalting C, McPheat W, Hurt-Camejo E.: Matrix management assigning different role of MMP-2 and MMP-9 in vascular remodeling. *Arterioscler. Thomb. Vasc. Biol.* 2004, **24**, 10–11.
- Ala-aho R., Kähäri V.M.: Collagenases in cancer. *Biochimie* 2005, **87**, 273–286.
- Suzuki K., Enghild J.J., Morodomi T., Salvesen G., Nagase H.: Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin). *Biochemistry* 1990, **29**, 10261–10270.
- Pellikainen J.M., Ropponen K.M., Kataja V.V., Kellokoski J.K., Eskelinen M.J., Kosma V.M.: Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in breast cancer with special reference to activator protein-2, HER-2 and prognosis. *Clin. Cancer Res.* 2004, **10**, 7621–7628.
- Pepper L.M., Garfield S.H., Thorgeirsson U.P.: Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) binds to the cell surface and translocates to the nucleus of human MCF-7 breast carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, **257**, 494–499.
- Smolarczyk K., Błasiak J.: Rola proteaz w progresji nowotworów. *J. Oncol.* 2001, **51**, 420–427.
- Vise R., Nagase H.: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003, **92**, 827–839.
- Giantin M., Aresu L., Benali S., Arico A., Morello E.M., Martano M., Vascellari M., Castagnaro M., Lopparelli R.M., Zancanella V., Granato A., Mutinelli F., Dacasto M.: Expression of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and vascular endothelial growth factor in canine mast cell tumours. *J. Comp. Path.* 2012, **147**, 419–429.
- Gisele F. Machado, Guilherme D. Melo, Milena S. Souza, Addressa A. Machado, Daniela S. Migliolo, Olivia C. Moraes, Cárís M. Nunes, Érica S. Ribeiro: Zymographic patterns of MMP-2 and MMP-9 in the CSF and cerebellum of dogs with subacute distemper leukoencephalitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2013, **154**, 68–74.
- Aresu L., Giantin M., Morello E., Vascellari M., Castagnaro M., Lopparelli R., Zancanella V., Granato A., Garbisa S., Arico A., Bradaschia A., Mutinelli F., Dacasto M.: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in canine mammary tumors. *BMC Vet. Res.* 2011, **7**, 33.
- Preziosi R, Sarli G, Paltrinieri M Prognostic value of intratumoral vessel density in cutaneous mast cell tumor of the dog. *J. Comp. Pathol.* 2004, **130**, 143–151.
- Papparella S, Restucci B, Paciello O, Maiolino P. Expression of matrix metalloprotease-2 (MMP-2) and the activator membrane type 1 (MT1-MMP) in canine mammary carcinomas. *J. Comp. Pathol.* 2002, **126**, 271–276.
- Ranieri G, Passantino L, Patrino R, Passantino G, Jirillo F. The dog mast cell tumour as a model to study the relationship between angiogenesis, mast cell density and tumour malignancy. *Oncology Reports* 2003, **10**, 1189–1193.
- Wojtowicz-Praga S., Torri J., Johnson M.: Phase I trial of marimastat (BB-2516), a novel matrix metalloproteinase inhibitor administered orally to patients with advanced lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998, **16**, 2150–2156.
- Manowska B., Arkuszewski P., Kobos J.: Ocena ekspresji metaloproteinaz 1 i 2 (MMP-1 i MMP-2) oraz inhibitora metaloproteinaz (TIMP-3) w torbielach i nowotworach zębopochodnych części twarzowej czaszki. *Czas. Stomatol.* 2009, **62**, 271–280.
- Ciaramella, P., Oliva, G., DeLuna, R., Ambrosio, R., Corsete, L., Persechino, A., Gradoni, L., Scalone, A.: A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet. Rec.* 1997, **141**, 539–543.
- Machado G.F., Melo G.D., Moraes O.C., Souza M.S., Marcondes M., Perri S.H.V., Vasconcelos R.O.: Differential alterations in the activity of matrix metalloproteinases within the nervous tissue of dogs in distinct manifestations of visceral leishmaniasis. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2010, **136**, 340–345.
- Melo G.D., Marcondes M., Machado G.F.: Canine cerebral leishmaniasis: Potential role of matrix metalloproteinase-2 in the development of neurological disease. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2012, **148**, 260–266.
- Stein V.M., Puff C., Genini S., Contioso V.M., Baumgartner W., Tipold A.: Variations on brain microglial gene expression of MMPs, RECK, and TIMPs in inflammatory and non-inflammatory diseases in dogs. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2011, **144**, 17–26.

Lek. wet. Agata Wysocka,  
e-mail: agata\_wet@interia.pl