



## Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi Matrix Metalloproteinase Enzyme Family

Özlem Görüroğlu Öztürk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Matrix metalloproteinases play an important role in many biological processes such as embryogenesis, tissue remodeling, wound healing, and angiogenesis, and in some pathological conditions such as atherosclerosis, arthritis and cancer. Currently, 24 genes have been identified in humans that encode different groups of matrix metalloproteinase enzymes. This review discuss the members of the matrix metalloproteinase family and their substrate specificity, structure, function and the regulation of their enzyme activity by tissue inhibitors.

**Key words:** Collogenase, gelatinase, matrix metalloproteinase, tissue inhibitors

### ÖZET

Matriks metalloproteinazlar, embriyogenezis, doku yeniden yapılandırılması, yara iyileşmesi ve anjiyogenezis gibi pek çok biyolojik süreçte ve ateroskleroz, artrit ve kanser gibi patolojik durumda önemli rol oynamaktadırlar. Bugüne kadar insanlarda, farklı grup matriks metalloproteinaz enzimlerini kodlayan 24 gen tanımlanmıştır. Bu derlemede, matriks metalloproteinaz ailesinin üyeleri, bunların substrat özgüllüğü, yapıları, fonksiyonları ve enzim aktivitelerinin doku inhibitörleri ile düzenlenmesi tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Doku inhibitörleri, jelatinaz, kollojenaz, matriks metalloproteinaz

### Giriş

Matriksinler olarak ta adlandırılan matriks metalloproteinazlar (MMP); ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren, kalsiyum bağımlı homolog bir enzim ailesidir<sup>1</sup>. MMP'lar; proteinazların 5 alt sınıfından biri olan metalloproteinazlar enzim ailesindedir. Büyük çoğunluğu bağ dokusu



hücreleri ve inflamatuvar fagositler tarafından salınmaktadır. MMP' lar doku yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli rol oynadıkları gibi tümör hücre invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar<sup>1-7</sup>. Bu derlemede, matriks metalloproteinaz ailesinin alt grupları, bunların yapıları, fizyolojik fonksiyonları tartışılacak ve özellikle bu enzim ailesinin kanser gelişimindeki rolleri vurgulanacaktır.

## Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi

MMP enzim ailesi, kollojenazlar (MMP-1, -8, -13, -18), stromelizinler (MMP-3, -7, -10, -11, -12), jelatinazlar (MMP-2, -9) ve membran tip MMP'lar (MT-MMP-14, -15, -16, -17) olmak üzere 4 farklı gruptan oluşmaktadır. Ayrıca yeni tanımlanan MMP-4, -5, -6, -19 ve -20 bu grupların içerisinde değerlendirilememektedir. Kollojenazlar, kollojen tip I, II, III, VII, ve X gibi fibriler kollojenlerin yıkımından sorumludurlar. Jelatinazlar, 72 kDa ve 92 kDa tip IV kollojenazlar (MMP-2, 9) olarak ta bilinirler. Denatüre kollojenin ve bazal membranın yıkımından sorumludurlar. Endotelial, epitelial, yağ, kas, periferik sinir hücrelerinin ekstrasellüler matriksinin yıkımından sorumludur. Stromelizinler, kartilaj proteoglikanları dahil bütün ekstrasellüler matriks bileşenlerini yıkıma uğratabilmektedirler. Ayrıca stromelizin-1 diğer birçok kollojenazı proteolitik olarak aktive edebilmektedir. MT-MMP'lar, hücre yüzeyinde bulunurlar, diğer matriks proteinleri gibi sekrete edilmezler. Karboksit terminal uçlarında transmembran bölge içerirler. Ekstrasellüler matriksi yıkıma uğratırlar. Ayrıca MMP-2 gibi diğer bazı MMP'ları proteolitik olarak aktive ederler<sup>2</sup>.

Ayrıca bu genel substratlar dışında MMP'lerin etkiledikleri pek çok substrat bulunmaktadır. Örneğin; MMP-1 kazeini, jelatini, alfa-1 antitripsini, miyelin temel proteini, L-selektini, pro-TNF'yi, IL-1 beta ve proMMP-2 ve -9'u yıkıma uğratabilmektedir. Yine MMP-2 fibriler kollojeni, elastini, IGF binding proteini, FGF reseptörlerini yıkıma uğrattırırken, MMP-1, -9 ve -13'ü aktive etmektedir (Tablo.1)<sup>8</sup>.

## Matriks Metalloproteinazların Moleküler Yapıları

MMP ailesini kodlamak için 24 farklı gen bulunmaktadır. Bu genler 5 farklı gen bölgesiyle kodlanmaktadır. Bunlar; Sinyal peptid, propeptid, katalitik bölge (çinko bağlama bölgesi içerir), kanca bölgesi ve hemopeksin benzeri bölgedir (şekil 1). Bunlardan sinyal peptid, propeptid ve katalitik bölge bütün MMP'larda bulunmaktadır. Gen bölgeleri N-terminal uca

başlayıp C-terminal uca sonlanmaktadır<sup>9</sup>. N-terminal uçta bulunan propeptid 80 amino asit içermektedir. Bu bölgenin proteolitik olarak ortadan kaldırılmasıyla MMP' lar aktif hale geçerler. Propeptid bölgesinde bulunan sistein rezidüsü MMP' larının inaktif kalmasında kritik rol oynamaktadır. Sistein rezidüsü içerdiği sülfidril grubuyla proMMP' ların aktifleşmesini engellemek için katalitik bölgedeki çinko ile bağlanır. Buna "Sistein switch" adı verilir<sup>10</sup>. Sinyal peptid ise hücreden salınımı kontrol etmektedir. Katalitik Bölge; 180 amino asitten oluşmaktadır. İçerdiği histidin rezidüleri çinko (Zn+2) iyonu için 3 ayrı bağlanma bölgesini oluşturmaktadır. İnaktif MMP'larda bulunan propeptid bölgesindeki sistein rezidüsü ise çinko iyonu için dördüncü bir bağlanma bölgesidir. Katalitik bölge 3 alfa heliksinden ve bükülmüş 5 iplikli beta tabakadan oluşmuştur. Hemopeksin benzeri bölge ise substrat özgünlüğünün devamını ve endojen inhibitörler ile bağlanmayı sağlar (şekil 1)<sup>11</sup>.

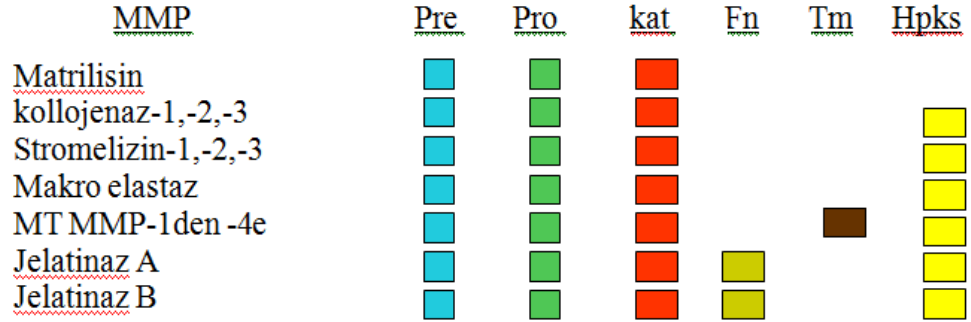
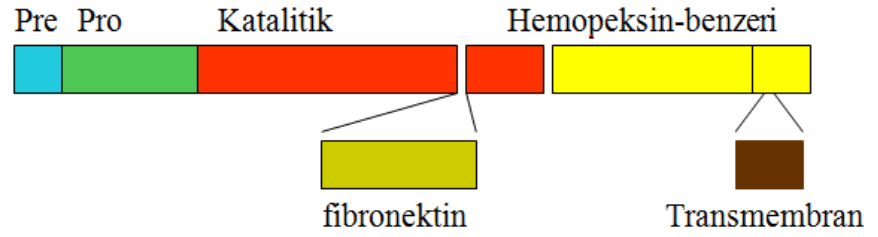
En basit MMP olan MMP-7 de (matrilizin), sinyal peptid, propeptid ve çinko bağlayıcı bölgeyi içeren katalitik bölge olmak üzere üç bölge bulunmaktadır. Kollojenaz ve stromelizinler bu üç bölgeye ek olarak katalitik bölgeye köprü bölgesiyle bağlanan, hemopeksin benzeri bölge içerir. Hemopeksin benzeri bölge; MMP'ların integrinler, hücre yüzey reseptörleri ve doku inhibitörleri gibi diğer proteinlere bağlanmasını sağlamaktadır<sup>10</sup>. Jelatinazlar ise katalitik bölgelerinde denatüre kollojenlere bağlanmayı sağlayan 3 tekrarlı fibronektin bölgesi içerir. MT-MMP'lar hemopeksin benzeri bölgede bu yapıları ek olarak kısa sitoplazmik kuyruğu olan, transmembran bölge içermektedirler. MT-MMP' lar hücre yüzeyine bu transmembran bölge ile veya glikozilfosfotidil inozitol kancası ile bağlanırlar Ayrıca MT-MMP'lar propeptid ve katalitik bölge arasında, fürin-yarığı denilen furin-tip konvertazların etki ettiği bir bölge içermektedir. Bu bölge proenzimlerin intrasellüler aktivasyonundan sorumludur<sup>1</sup>.

**Tablo 1. MMP' ların etki ettiği substratlar (ekstrasellüler matriks bileşenleri)**

MMP alt tip	Proteaz ismi	Biyoaktif substratlar	Aktive edilen proMMP
MMP-1	Kollojenaz-1 (intersitisyel kollojenaz)	Pro IL-1 $\beta$ , pro-TNF- $\alpha$ , IGFBP-2,-3,-5, SDF-1, MCP-1,-2,-3,L-selektin, perlekan, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü, $\alpha$ 1-antikimotripsin, $\alpha$ 2-makroglobulin	proMMP-1 proMMP-2
MMP-2	Jelatinaz A (72kDa jelatinaz)	Pro IL-1 $\beta$ , pro-TNF- $\alpha$ , pro-TGF $\beta$ , IGFBP-3,-5, FGFR-1, SDF-1, MCP-3, dekorin, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü, $\alpha$ 1-antikimotripsin,	proMMP-1 proMMP-2 proMMP-13

		$\alpha$ 2-makroglobulin	
MMP-3	Stromelizin-1	Pro IL-1 $\beta$ , pro-TNF- $\alpha$ , pro-HB-EGF, IGFBP-3, SDF-1, MCP-1,-2,-3,-4, E-Kaderin, L-selektin, perlekan,dekorin, endostatin, plazminojen, , $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü, $\alpha$ 1-antikimotripsin, $\alpha$ 2-makroglobulin, antitrombin III	proMMP-1 proMMP-3 proMMP-7 proMMP-8 proMMP-9 proMMP-13
MMP-7	Matrilizin	pro-TNF- $\alpha$ , pro- $\alpha$ -defensin, pro-HB-EGF, FasL, E-Kaderin, $\beta$ 4 integrin, dekorin, endostatin, plazminojen, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü, $\alpha$ 2-makroglobulin	proMMP-1 proMMP-2 proMMP-7 proMMP-9
MMP-8	Kollojenaz-2 (nötrofil kollojenaz)	pro-TNF- $\alpha$ , IGFBP, MCP-1, IP-10, MIG, LIX, L-selektin, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü, $\alpha$ 2-makroglobulin, $\alpha$ 2-antiplazmin.	proMMP-8
MMP-9	Jelatinaz-B (92kDa jelatinaz)	Pro IL-1 $\beta$ , IL2R $\alpha$ , pro IL-8, pro-TNF- $\alpha$ , pro-TGF $\beta$ , IFN- $\beta$ , FGFR-1, SDF-1, endostatin, plazminojen, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü, $\alpha$ 2-makroglobulin, KISS-1/metastin	proMMP-2 proMMP-9 proMMP-13
MMP-10	Stromelizin-2		proMMP-1 proMMP-8 proMMP-10
MMP-11	Stromelizin-3	IGFBP-1, $\alpha$ 1-antitripsin, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü, $\alpha$ 2-makroglobulin	
MMP-12	Metalloelastaz (makrofaj elastaz)	pro-TNF- $\alpha$ , plazminojen, endostatin, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü	
MMP-13	Kollojenaz-3	pro-TNF- $\alpha$ , SDF-1, MCP-3, endostatin, $\alpha$ 1-antikimotripsin, $\alpha$ 2-makroglobulin	proMMP-9 proMMP-13
MMP-14	MT-1MMP	pro-TNF- $\alpha$ , CD44, SDF-1, MCP-3, doku transglutaminazı, sindekan, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü, $\alpha$ 2-makroglobulin, KISS-1/metastin	proMMP-2 proMMP-8 proMMP-13 proMT1-MMP
MMP-15	MT-2MMP	pro-TNF- $\alpha$ , doku transglutaminazı	proMMP-2

			proMMP-13
MMP-16	MT-3MMP	pro-TNF- $\alpha$ , doku transglutaminazi, sindekan, KISS-1/metastin	proMMP-2 proMMP-13
MMP-17	MT-4MMP	pro-TNF- $\alpha$ ,	proMMP-2
MMP-24	MT-5MMP	KISS-1/metastin	proMMP-2 proMMP-13
MMP-25	MT-6MMP (lökolizin)	$\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü	proMMP-2 proMMP-9
MMP-26	Matrilizin-2 (endometaz)	IGFBP-1, $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü	proMMP-9



Şekil 1. Matris metalloproteinaz ailesinin gen bölgelerinin yapıları

## Matriks Metalloproteinaz Enzimlerinin Düzenlenmesi

Bu enzim ailesinin düzenlenmesi, gen ekspresyonu ile, inaktif zimojenlerle veya endojen inhibitörler yolu ile sağlanmaktadır. Endojen inhibitörler genel dolaşımında Alfa-2-makroglobulin iken dokuda MMP'ların doku inhibitörleridir (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-TIMPs)<sup>12</sup>.

### 1) Transkripsiyonla Düzenlenme

Büyüme faktörleri, sitokinler (IL-1, TNF), onkogenler, tümör promotörleri, hormonlar, kimyasal ajanlar veya fiziksel stres gibi durumlarda MMP genleri farklı hücrelerde selektif olarak eksprese olurlar. Örneğin; ultraviyole B' ye maruz kalmak, dermiste MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'un gen ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. Yine hücre-matriks, hücre-hücre etkileşimleri de integrinlerin mediatörlüğü ile MMP ekspresyonunu indükleyebilmektedir<sup>13, 14</sup>. Kanser ve bazı diğer hastalıklarda eksprese olan MMP' lar Tablo 2' de gösterilmiştir.

**Tablo 2: Kanser ve diğer bazı hastalıklarda eksprese olan matriks metalloproteinazlar**

MMP	Kanser	Diğer Hastalıklar
Kollojenazlar (MMP-1, -8, -13)	Meme kanseri	Ateroskleroz, Romatoid artrit
Jelatinazlar (MMP-2, -9)	Meme kanseri, Kolonorektal kanser, Akciğer kanseri, Over kanseri, Malign glioma	Bronşiektazi, Kronik astma, Kronik obstruktif akciğer hastalığı, Kistik fibrozis, HIV ile ilişkili demans, Hipertansyon, İnme
Stromelizinler (MMP-7)	Pankreatik duktal adeno Ca Kolonorektal kanser	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Membran tip MMP (MMP-14)	Meme kanseri	Pre eklempsi

### 2) Proenzimin Aktif Hale Getirilmesiyle Düzenlenme

Hücreden salınan MMP' ların çoğu inaktif moleküller olarak salınmaktadır. Propeptid içeren inaktif MMP'ler, otokataliz ile, doku veya plazma proteinazları ile, oportunistik bakterial

proteinazlar ile ürokinaz plazminojen aktivatör/plazmin sistemi ile veya diğer MMP'lar ile aktifleşirler. Örneğin bazı hücrelerin yüzeylerinde proMMP-2'nin aktifleşmesi MT-MMP' nin mediatörlüğünde gerçekleşmektedir. MMP 'ların büyük kısmı ekstrasellüler olarak aktive edilmektedir. Fakat MMP-11, -14, -15, -16,- 17 ve -28 furin benzeri serin proteazlar ile intrasellüler olarak aktive edilebilmektedirler<sup>9</sup>.

### 3) Doku İnhibitörleri ile Düzenlenme

MMP' lar vücutta doğal olarak bulunan doku inhibitör proteinleriyle (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-TIMPS) inhibe edilmektedir. İnsanda genetik olarak farklı 4 TIMPS bulunmaktadır. TIMP-1, -2, -3, -4 arasında % 40 sekans benzerliği bulunmaktadır. TIMPS' lar, MMP'lar ile koordineli olarak eksprese edilmektedirler. TIMPS, Aktif enzimi inhibe etme özelliğine sahiptir. Otoaktivasyonu inhibe etmemektedir. Bu durum enzimlerin, TIMPS ile inaktive olana kadar etki göstermesini sağlamaktadır. Bu şekilde ekstrasellüler matris yıkımı kontrol altında tutulmaktadır. TIMPS'lerin MMP inhibisyon aktivitesine ek olarak mitojenik ve hücre büyümesini indüklemeye aktivitesi de vardır. TIMP-1 ve TIMP-2 bazı tümör hücreleri için büyüme faktörleridir. Yüksek TIMP düzeylerinin kanser progresyonu ile birliktelik gösterdiği bildirilmiş ve bazı tümör tiplerinde kötü prognostik değer gösterdiği bildirilmiştir. TIMP-3, ekstrasellüler matrisle sıkıca bağlıdır. TIMP-3 ayrıca TNF-alfa dönüştürücü enzimi inhibe eder ve apoptozisi indükler. TNF-alfa reseptörlerinin hücre yüzeyinde stabilizasyonunu sağlar. TIMP-4 ise ekstrasellüler matrisin hemostazisini ve apoptozisin stimülasyonunu sağlar<sup>15</sup>. Bununla birlikte MMP/ inhibitör oranının değişmesi romatoid artrit, osteoartrit, aterosklerozis, kalp yetmezliği, pulmoner amfizem gibi hastalıklarda da gözlenmektedir<sup>2, 10</sup>.

### Matriks Metalloproteinazların Fizyolojik Fonksiyonları

Normal fizyolojik koşullarda, MMP' lar embriyonik büyüme, doku morfogenezisi ve büyümenin devamlılığı için bağ dokusunda üretilmektedir. Bu üretim, trofoblast implantasyonu, menstürel siklus, ovulasyon, doku hasarının tamiri ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde oldukça önem taşımaktadır<sup>1,2</sup>.

MMP' ların dokuların yeniden yapılandırılmasındaki rollerini gösteren çalışmalar bildirilmiştir<sup>7,6-20</sup>. MMP genlerinin, menstürel siklus, ovülasyon gibi reproduktif durumlar ile uterus, meme ve prostat involusyonu sırasında yüksek düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir<sup>16, 17</sup>. Örneğin, kollojenaz 2 ve kollojenaz 3 postpartum uterus involusyonunda up-

regüle olmaktadır<sup>18,19</sup>. Ayrıca gonadotropinin indüklediği ovulasyonda MMP genlerinde ekspresyon olduğu ve MMP' ların follüküler duvar yıkımına yol açtığı bildirilmiştir<sup>16,20</sup>. MMP-2 ve MMP-3 pubertede meme bezlerinin morfogenezisini düzenlemektedir<sup>7</sup>. MMP-2 ve MMP-9 adiposit differansiyasyonunu sağlayarak adipogenezde rol almaktadır<sup>21</sup>.

MMP'lar aynı zamanda yara iyileşmesinde yara kenarlarındaki hasarlı yüzeyde re-epitelizasyonu gerçekleştirmek için keratinosit migrasyonunu sağlar. Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda MMP-1 in proteolitik aktivitesinin keratinosit migrasyonu için gerekli olduğunu göstermiştir<sup>6</sup>. MMP'ların yara iyileşmesindeki rolü MMP-3 defisitli farelerde yara kontraksiyonundaki bozulması ile gösterilmiştir<sup>22</sup>. Kollojenaz resistans farelerde yara iyileşmesinde gecikme gözlenmiştir<sup>23</sup>.

MMP'lar vasküler fonksiyonları da regüle etmektedirler. Örneğin, MMP-2 önemli vazokonstriktör ajanlardan endotelinin salınımını arttırırken, vazodilatasyona yol açan kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (calcitonin gene related peptide) düzeyini azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada farelerde MT1-MMP geni inaktive edilmiştir. Bu inaktivasyonun iskelet ve konnektif dokuda özellikle anjiogenezde defektlere yol açtığı görülmüştür<sup>5</sup>.

## Kanser ve Matriks Metalloproteinazlar

MMP' ların kanser gelişimindeki rolü, ekstrasellüler matriks komponentleri üzerindeki yıkıcı etkisinden daha karmaşıktır. MMP' lar tümör progresyonunun, hücre büyümesi, anjiogenez, invazyon, apoptozis ve metastaz olmak üzere her basamağında rol almaktadırlar. Kanser erken evrelerinde, insulin-benzeri büyüme faktörleri gibi biyoaktif moleküllerin MMP' lar tarafından proteolitik olarak salınması sonucunda malign transformasyon gerçekleşmektedir<sup>4</sup>. MMP' lar tümör hücrelerinin konak immün cevabından kaçmasında da görev almaktadır. Örneğin: MMP-9, IL-2R alfa sinyalizasyonunu bozarak T lenfosit proliferasyonunu baskılar<sup>24</sup>. MMP ekspresyonunun, bazı kanser tiplerinde diagnostik ve prognostik değeri olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Tümör çevresindeki stromadan salınan MMP'lar, ile tümör hücre yüzeyindeki MT-MMP'lar tümör grade'i ile korelasyon göstermektedir<sup>4,13</sup>. Malign tümörlerde farklı MMP ekspresyonu, benign tümörlere oranla daha fazladır. Ayrıca MMP' lar primer tümörün büyümesi için gerekli mitojenik faktörlerin salınımına yol açmaktadır. Hücre ölümünü regüle eden substratların açığa çıkmasını sağlamaktadır. Metastatik kanser hücreleri dokulara giriş çıkış ve doku kanlanmasını sağlamak için MMP'ları kullanmaktadırlar. Jelatinaz A ve B'nin neovaskülarizasyonda rol aldığı düşünülmektedir. Kanser hücreleri, kemokin



reseptörleri kullanarak metastatik hücrelerin farklı organlara hedeflenmesini sağlamaktadır. MMP'lerin kemokin gradientlere bağlanması, metastatik hücrelerin hedeflenmesinde önem taşıdığı düşünülmektedir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda MMP'lerin kemokin aktivitesinin düzenlenmesi ve bu sayede inflamasyonun modülasyonu gibi rolleri de olduğu bildirilmiştir<sup>4</sup>.

MMP'lerin endotelial hücreler üzerine pek çok etkisi olduğu bilinmektedir. MMP'ler endotelial hücre migrasyonunda ve tüp formasyonunda oldukça önemlidir<sup>25</sup>. Endotelial hücre migrasyonunu, fibrin bariyerlerine invazyonu sağlayan ve fibrinolitik aktiviteyi en çok gösteren MMP'ler, MT-MMP'lerdir<sup>1</sup>. MMP-7 (Matrilizin) endotelial hücre proliferasyonuna ve MMP-1, ve MMP-2'nin endotelial ekspresyonunda up-regülasyonuna yol açar ve in-vivo ortamda anjiogenezisi indükler<sup>3,26</sup>. Ayrıca invitro koşullarda ekzojen MMP-9'un hücre büyümesini arttırdığı bilinmektedir<sup>1</sup>. Anjiogenez de ise VEGF, FGF, TGF beta gibi bazı proanjiogenik faktörler, MMP'ler tarafından aktive edilmektedirler<sup>1</sup>. Ayrıca MMP-9 tümör makrofajlarında ve endotel hücrelerinde indüklenerek, neovaskülarizasyonu arttırdığı ve akciğer metastazlarına yol açtığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise farklı bazı MMP'lerin anjiogenezisin endojen inhibitörleri olan anjiostatin ve endostatinin prekürsörlerinin salınımına yol açarak anjiogenezisi engellediği bildirilmiştir<sup>27</sup>.

MMP-2 aktivitesinin tümör gelişimi ve progresyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. MMP-2, insülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor, IGF) bağlayıcı proteinleri yıkarak IGF'lerin salınımına yol açmaktadır. Bu da hücre proliferasyonu ve apoptozisini modülasyonunu sağlamaktadır. Price ve arkadaşları MMP-2'nin promotör bölgesinde -1306C→T polimorfizmini göstermişlerdir<sup>28</sup>. CC genotip MMP-2 transkripsiyonunda ve enzim aktivasyonunda artışa yol açarak, neoplazmaya yatkınlığı olan bireyleri etkilemektedir. Yu ve arkadaşları akciğer kanserli hastalarda CC genotipinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde artış saptamışlardır<sup>29</sup>. Miao ve arkadaşları ise gastrik adenokarsinomlu hastalarda CC genotipini yüksek düzeyde saptamışlardır<sup>30</sup>. Bu gözlemler sonucunda MMP inhibisyonu ile geliştirilecek anti-kanser tedavi çalışmalarının önemi ortaya çıkmaktadır<sup>31</sup>.

## Sonuç

Gelişimsel süreç gibi fizyolojik olayların yanı sıra başta kanser olmak üzere konnektif doku hastalıkları, akciğer hastalıkları, kardiyak hastalıklar, cilt hastalıkları ve bazı metabolik hastalıklar gibi pek çok hastalıkta rol aldığı gösterilen MMP enzim ailesinin ve inhibitörlerinin

önemi gittikçe artmaktadır. MMP enzim ailesinin ve inhibitörlerinin bu hastalıkların tedavilerinde potansiyel terapötik ajanlar olarak kullanılması söz konusu olmakla birlikte, ileride MMP genlerinin de kişiye özel tedavide önem kazanacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2005;9:267-85.
2. Maskos K. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. *Biochimie.* 2005;87:249-63.
3. Nishizuka I, Ichikawa Y, Ishikawa T, Kamiyama M, Hasegawa S, Momiyama N et al. Matrilysin stimulates DNA synthesis of cultured vascular endothelial cells and induces angiogenesis in vivo. *Cancer Lett.* 2001;173:175-82.
4. Folgueras AR, Pendás AM, Sánchez LM, López-Otín C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int J Dev Biol* 2004;48:411-24.
5. Zhou Z, Apte SS, Soininen R, Cao R, Baaklini GY, Rauser RW et al. Impaired endochondral ossification and angiogenesis in mice deficient in membrane-type matrix metalloproteinase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:4052-7.
6. Pilcher BK, Dumin JA, Sudbeck BD, Krane SM, Welgus HG, Parks WC. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol.* 1997;137:1445-57.
7. Wiseman BS, Sternlicht MD, Lund LR, Alexander CM, Mott J, Bissell MJ et al. Site-specific inductive and inhibitory activities of MMP-2 and MMP-3 orchestrate mammary gland branching morphogenesis. *J Cell Biol.* 2003;162:1123-33.
8. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev.* 2000;14:2123-33.
9. Borkakoti N. Matrix metalloproteases: variations on a theme. *Prog Biophys Mol Biol.* 1998;70:73-94.
10. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol.* 2003;200:448-64.
11. Overall CM, López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:657-72.
12. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: An overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253:269-85.
13. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2000;18:1135-49.
14. Fini ME, Cook JR, Mohan R. Regulation of MMP gene expression, in Parks WC, Mecham RP (eds): *Matrix Metalloproteinases.* San Diego, CA: Academic Press; 1998. p. 299-356.

15. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92:827-39.
16. Curry TE Jr, Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev.* 2003;24:428-65.
17. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod.* 1997;3:27-45.
18. Balbin M, Fueyo A, Knauper V, Pendás AM, López JM, Jiménez MG. Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes. Analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus. *J Biol Chem.* 1998;273:23959-68.
19. Rudolph-Owen LA, Hulboy DL, Wilson CL, Mudgett J, Matrisian LM. Coordinate expression of matrix metalloproteinase family members in the uterus of normal, matrilysin-deficient, and stromelysin-1-deficient mice. *Endocrinology.* 1997;138:4902-11.
20. Hagglund AC, Ny A, Leonardsson G, Ny T. Regulation and localization of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the mouse ovary during gonadotropin-induced ovulation. *Endocrinology.* 1999;140:4351-8.
21. Bouloumie A, Sengenès C, Portolan G, Galitzky J, Lafontan M. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9 involvement in adipose differentiation. *Diabetes.* 2001;50:2080-6.
22. Bullard KM, Lund L, Mudgett JS, Mellin TN, Hunt TK, Murphy B et al. Impaired wound contraction in stromelysin-1-deficient mice. *Ann Surg.* 1999;230:260-5.
23. Beare AH, O'kane S, Krane SM, Ferguson MW. Severely impaired wound healing in the collagenase-resistant mouse. *J Invest Dermatol.* 2003;120:153-63.
24. Sheu BC, Hsu SM, Ho HN, Lien HC, Huang SC, Lin RH. A novel role of metalloproteinase in cancer-mediated immunosuppression. *Cancer Res.* 2001;61:237-42.
25. Nguyen M, Arkell J, Jackson CJ. Human endothelial gelatinases and angiogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33:960-70.
26. Huo N, Ichikawa Y, Kamiyama M, Ishikawa T, Hamaguchi Y, Hasegawa S et al. MMP-7 (matrilysin) accelerated growth of human umbilical vein endothelial cells. *Cancer Lett.* 2002;177:95-100.
27. Ferreras M, Felborb U, Lenhard T, Olsen BR, Delaissé J. Generation and degradation of human endostatin proteins by various proteinases. *FEBS Lett.* 2000;486:247-51.
28. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2001;276:7549-58.
29. Yu C, Pan K, Xing D, Liang G, Tan W, Zhang L et al. Correlation between a single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 promoter and risk of lung cancer. *Cancer Res.* 2002;62:6430-3.

30. Miao X, Yu C, Tan W, Xiong P, Liang G, Lu W et al. A Functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 gene promoter (-1306C/T) is associated with risk of development but not metastasis of gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2003;63:3987–90.
31. Pavlaki M, Zucker S. Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPis): the beginning of phase I or the termination of phase III clinical trials. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22:177-203.

**Correspondence Address / Yazışma adresi:**

Özlem Görüroğlu Öztürk,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
01330 Adana, Turkey  
e-mail: ozlem\_goruroglu@yahoo.com