

Turnover da Matriz Extracelular: Um Equilíbrio entre as MMPs e seus Inibidores

Extracellular Matrix Turnover: a Balance between MMPs and their Inhibitors

Emre Yalcinkaya¹, Murat Celik², Baris Bugan³

Aksaz Military Hospital - Departamento de Cardiologia¹, Mugla, Turquia; Gulhane Military Medical Faculty - Departamento de Cardiologia², Ankara, Turquia; Malatya Military Hospital - Departamento de Cardiologia³, Malatya, Turquia

Ao editor,

Lemos com muito interesse o artigo de Santos e cols.¹, intitulado "Mudança Precoce da Matriz Extracelular e Parâmetros Diastólicos na Síndrome Metabólica", que foi publicado na edição de outubro dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Os autores¹ tiveram como objetivo comparar a função diastólica, biomarcadores representando a atividade da matriz extracelular (MMP9 e TIMP1), inflamação e estresse hemodinâmico cardíaco em pacientes com síndrome metabólica e controles saudáveis. Agradecemos aos autores os seus excelentes dados e o valioso estudo, contudo, alguns comentários podem ser benéficos.

As metaloproteínas de matriz (MMPs) desempenham papéis importantes no desenvolvimento de tecidos, o turnover do colágeno de matriz, a reparação e a renovação²⁻⁵. Os TIMPs são normalmente secretados juntamente com

quantidades variáveis de seus MMPs e regulam as atividades proteolíticas dos MMPs ligando-se firmemente aos seus pontos catalíticos².

O turnover de matriz extracelular (ECM) é amplamente modulado pela interação entre MMPs e seus TIMPs²⁻⁵. Uma correlação e influências recíprocas entre MMP e seus TIMP determina o efeito combinado sobre o turnover do ECM^{4,5}.

Padrões de expressão de MMP9 e TIMP1 (um inibidor específico de MMP9) estão estreitamente correlacionados com os processos fisiológicos, patológicos e micro-ambientais caracterizados pela degradação e acúmulo de ECM³. Um equilíbrio entre MMP9 e TIMP1 é um parâmetro importante na regulação tanto da ativação da enzima quanto da funcionalidade no tecido³⁻⁵. Por conseguinte, a relação MMP9/TIMP1 poderia ser vista como um marcador mais fiável, útil e determinante na avaliação da sua potencial capacidade prognóstica comparada com o MMP9 e o TIMP1 separadamente. Determinar as alterações no equilíbrio e atividade de ECM usando um método mais adequado poderia possibilitar a observação das influências sobre os resultados com maior precisão.

Palavras-chave

Metaloproteínas 1 da matriz; Inibidores de metaloproteínas de matriz; Síndrome metabólica; Matriz extracelular.

Correspondência: EmreYalcinkaya •

Aksaz Military Hospital Department of Cardiology; Aksaz Asker Hastanesi, KardiyolojiBolumu, 48750, Aksaz/Marmaris/Mugla, Turkey.

Email: dremreyalcinkaya@gmail.com

Artigo recebido em 13/12/13; revisado em 07/01/14; aceito em 07/01/14.

DOI: 10.5935/abc.20140061

Referências

1. Santos AB, Junges M, Silvello D, Macari A, Araújo BS, Seligman BC, et al. Early change of extracellular matrix and diastolic parameters in metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):311-6.
2. Roderfeld M, Graf J, Giese B, Salguero-Palacios R, Tschuschner A, Müller-Newen G, et al. Latent MMP-9 is bound to TIMP-1 before secretion. *Biol Chem*. 2007;388(11):1227-34.
3. Avădanei R, Căruntu ID, Amălinei C, Lozaneanu L, Balan R, Crigoraş A, et al. High variability in MMP2/TIMP2 and MMP9/TIMP1 expression in secondary liver tumors. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3):479-85.
4. Cogni AL, Farah E, Minicucci MF, Azevedo PS, Okoshi K, Matsubara BB, et al. Metalloproteinases-2 and -9 predict left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):315-21.
5. Kim Y, Remacle AG, Chernov AV, Liu H, Shubayev I, Lai C, et al. The MMP-9/TIMP-1 axis controls the status of differentiation and function of myelin-forming Schwann cells in nerve regeneration. *PLoS One*. 2012;7(3):e33664.

Carta-resposta

Agradecemos os comentários inteligentes e valiosos. Sabe-se que o equilíbrio entre a metaloproteinase (MMP) e seus inibidores de tecido (TIMP) regula parcialmente a homeostase da matriz extracelular do miocárdio. Os comentaristas sugeriram que a descrição da relação de MMP / TIMP poderia fornecer informações adicionais sobre a degradação e a modulação da síntese de colágeno. Isto poderia ser inferido a partir da nossa análise anterior, onde os pacientes com síndrome metabólica (SM) apresentaram níveis mais altos de MMP9 em comparação com controles saudáveis, apesar de terem níveis semelhantes de TIMP1. Optamos principalmente por mostrar estes biomarcadores individualmente fornecendo uma descrição mais detalhada do cenário, considerando a resposta individual e a interação entre estes biomarcadores.

Realizando a análise sugerida, a relação MMP9/TIMP1 foi maior no MS em relação aos controles ($2,4 \pm 1,1$ vs $1,5 \pm 0,6$ no grupo controle, $p < 0,001$), refletindo os achados iniciais. Além disso, na análise multivariada, a MMP9/TIMP1 mais elevada manteve-se associada ao MS ($p = 0,006$), independentemente das restantes co-variáveis relevantes. A relação MMP9/TIMP1 superior, reforça o conceito de que um aumento do *turnover* de colágeno está associado ao MS, mesmo nesta população jovem. Se as alterações do MMP9 individualmente ou na relação MMP9/TIMP1 tem valor prognóstico em MS continua a ser determinado. O fato das alterações do MMP9 individualmente ou na relação MMP9/TIMP1 terem ou não valor prognóstico em MS continua por esclarecer.