

Contextualização do estudo de Metaloproteinases de Matriz (MMP's)

Henrique Blank¹; Ingrid Dutra de Avila²; Aline Joana Rolina Wohlmuth Alves dos Santos³

¹Universidade Federal de Pelotas – Curso de Farmácia - henriqueblank3@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – Curso de Química Licenciatura - dingrid523@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - alinejoana@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As Metaloproteinases na Matriz (MMP) são enzimas metal dependentes de Zinco (Zn), cuja principal função é degradar a Matriz Extra Celular (MEC) dos animais (TALLANT; MARRERO; GOMIS-RÜTH, 2010)

Essas enzimas são secretadas na forma de proenzimas, são liberadas em respostas a estímulos do corpo, atualmente são conhecidos mais de 25 tipos de MMP's, classificadas em: collagenases (MMP-1, 8 e 13), gelatinases (MMP-2 e 9), estromelisinas (MMP- 3, 7 e 10), matrilisinas (MMP-7 e 26), MMPs tipo membrana (MMP-14, 15, 16, 17 e 24), entre outras. (ARAÚJO, et al., 2011)

No desenvolvimento embrionário e na reabsorção de tecidos a enzima degrada a MEC, afim reaproveitar os componentes presentes nas células. Esta enzima também atua na apoptose programada nas células. Com o reaproveitamento dos constituintes novos tecidos podem ser formados. (MARTEL-PELLETIER, 1999; TALLANT; MARRERO; GOMIS-RÜTH, 2010)

Com base na perspectiva tecnológica da inibição de MMPs, o objetivo deste trabalho e pesquisa é apresentar uma revisão bibliográfica sobre as MMP's, afim de propor sua inibição a partir da utilização de inibidores naturais suportados em polímero de quitosana a ser realizado futuramente, em atividades práticas de laboratório.

A quitosana é um polímero de suporte orgânico obtido de fonte natural, muito empregado tecnologicamente devido às suas propriedades de biodegradabilidade e atoxicidade. Além disso, outra vantagem está no fato desse polímero apresentar-se sob diferentes formas como: pó, escamas, hidrogéis, membranas, fibras, filmes e outras. (MENDES, et al., 2011)

Este polímero de quitosana que será utilizado em nossos experimentos como suporte para inibidores de MMPs apresenta diferentes grupos funcionais, como hidroxila e amino e acetamida, (Figura 1) que permitem a utilização de diferentes métodos de imobilização. (MENDES, et al., 2011)

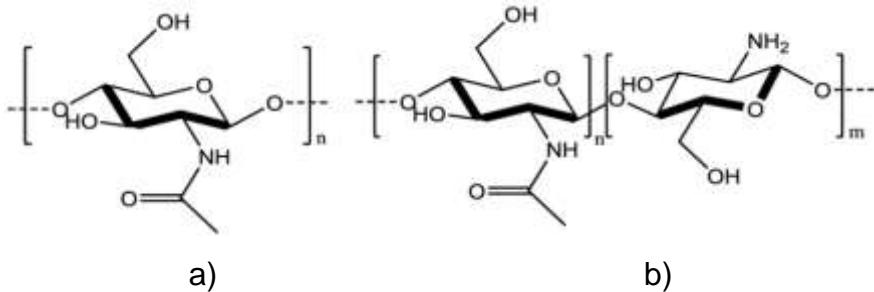


Figura 1. Estrutura polimérica de quitina (a) e quitosana (b).



2. METODOLOGIA

A metodologia desta pesquisa literária teve por base a busca de artigos e livros na base de dados disponível no “Periódicos Capes”. Foram utilizadas como palavras-chaves os seguintes termos: “Metaloproteinases da matriz”, “MMP”, “Estrutura MMP” e os respectivos termos em inglês.

Não foram delimitadas datas de intervalo para a busca teórica que envolve esta pesquisa, mas sim foram avaliados os textos quantos a sua relevância sobre o tema.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As MMP's são transportadas até os tecidos por neutrófilos, monócitos, fibroblastos e macrófagos, que transportam a enzima na forma de proenzima inativada, ela passa a ser ativada nos tecidos quando há uma quebra da Cisteína que transforma as MMP's em enzima ativada, ela depende também do Cálcio (Ca^{2+}) para sua estabilidade (NAVARRO et al., 2006).

Na Figura 2, são apresentadas as MMP's 2, 10, que são gelatinase e Estromelisina II, respectivamente, com função de degradar os colágenos tipos IV, V, VII e XI (MMP-2), já a MMP-10 degrada proteoglicanos. (ARAÚJO, et al., 2011).

Elas estão envolvidas na degradação e reabsorção das células que compõem a caudas, intestinos e brânquias de sapos e rãs (girinos), agem para que os nutrientes ali presentes sejam reaproveitados por outras células (FUJIMOTO; NAKAJIMA; YAOITA, 2007).

As MMP's têm como principal função a degradação da Matriz Extra Celular (MEC), para que os componentes possam ser utilizados por outras células para diversos fins. Este processo ocorre pelo fato de uma MMP clivar um substrato, neste caso os substratos podem ser Colágenos, Fibronectinas, Proteoglicanos, plasminogênios, entre outros, o processo é complexo pelo fato de haver muitos detalhes. Os processos fisiológicos que acontecem decorrem de sinais extracelulares que são transformados em intracelulares, estes processos são importantes para as MMP's em sua meia vida, as MMP's são ativadas por receptores e desempenham funções essenciais, como na agregação plaquetária, adesão e produção de citocinas. (TALLANT; MARRERO; GOMIS-RÜTH, 2010; YOUNG, et al., 2019; OVERALL, 2002).

Estão presentes no processo de cicatrização de cortes e ferimentos, promovem a regeneração celular nas três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação. Na fase inflamatória agem no desbordamento de feridas com auxílio de neutrófilos e posteriormente de macrófagos, nesta fase ainda há a proliferação de elastase e colagenase, nesta etapa há perda de componentes do plasma degradados pela MMP-9, que assim forma uma nova MEC, formando assim o tecido granuloso e aumento de angiogênese. Nesta fase é essencial que aja um controle por inibição para que não haja crescimento desproporcional dos tecidos, podendo formar queloides (ARAÚJO, et al., 2011).

As enzimas Metaloproteinases da matriz são indispensáveis para a manutenção do corpo, pois regulam a degradação controlada de tecidos, um descontrole nesta regulação pode causar consequências, que podem levar a sérios problemas funcionais de órgão e podem causar a morte do indivíduo, como: hipoxia de hipertensão pulmonar crônica, ao qual ocorre o aumento na pressão dos vasos sanguíneos do pulmão do indivíduo, neste exemplo o aumento

das MMP's 2,9 causam danos na elasticidade pulmonar; colite isquêmica, que é ocasionada pela falta de sangue no cólon, provocando inflamações e desregulação; danos no Sistema Nervoso Central (SNC) por inflamação, rompimento da barreira hematoencefálica, desmielinização e toxicidade a axônios e neurônios. (ARAÚJO, et al., 2011).

O uso de inibidores de Metaloproteinases da matriz (MMP's) é alvo de pesquisas, chamados de TIM's, são moléculas endógenas ou seja, sintetizados pelo próprio organismo, a falta destes controladores pode causar danos ao corpo, mas existem também as que são sintetizados (sintéticos) e utilizam outras formas de inibição, dentre elas se destacam: Zn^{2+} , Ca^{2+} , Sn^{2+} , Clorexidina, a galardina e o ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), e naturais, como as proantocianidinas (PA) (CVIKL, et al., 2018).

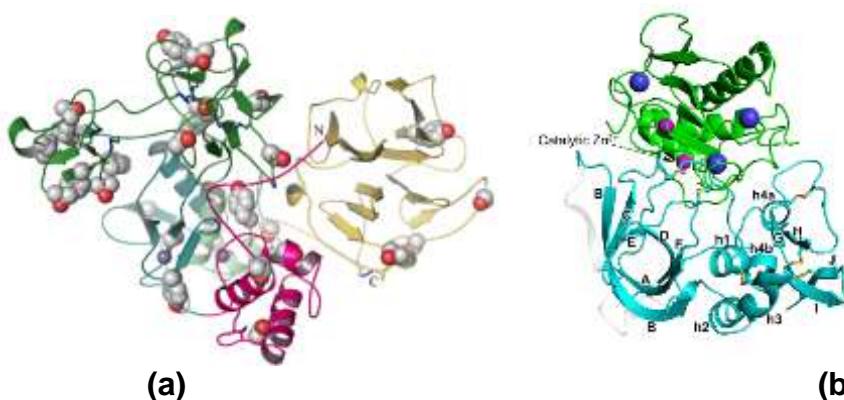


Figura 2. Estrutura tridimensional da MMP-2 (a) Enzima zinco-dependente (esferas em cinza). Com carbono e átomos de oxigênio das cadeias laterais em cinza e vermelho, respectivamente. (JACOB-FERREIRA, et al., 2013), em (b) estrutura tridimensional da MMP-10. Está representado em azul claro o inibidor (TIMP-1), em magenta os íons Zn (II) e em azul os íons de Ca (II) (BATRA, et al., 2012).

4. CONCLUSÕES

Evidencia-se nesta breve revisão bibliográfica que uma desordem enzimática de Metaloproteinases de Matriz (MMPs) pode causar muitos danos ao corpo humano, neste caso, sua inibição é favorável, para que a homeostase do corpo seja restabelecida. O uso de inibidores de MMPs (TIM's) é uma destas formas, sendo que associados à quitosana também podem apresentar potencial de inibição das MMP's. Esta pesquisa está sendo desenvolvida no Laboratório de Sólidos Inorgânicos (LASIR) com o intuito de desenvolver este tema experimentalmente assim que possível.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, R. V. S.; SILVA, F. O.; MELO-JÚNIOR, M. R.; PORTO, A. L. F. Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Universidade Federal da Bahia. v. 10, n. 1, p. 82-88, 8 jul. 2011. <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v10i1.5470>.



BATRA, J.; ROBINSON, J.; SOARES, A. S.; FIELDS, A. P.; RADISKY, D. C.; RADISKY, E. S. Matrix Metalloproteinase-10 (MMP-10) Interaction with Tissue Inhibitors of Metalloproteinases TIMP-1 and TIMP-2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 19, p. 15935-15946, 16 mar. 2012. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m112.341156>.

CVIKL, B.; LUSSI, A.; CARVALHO, T. S.; MORITZ, A.; GRUBER, R.; Stannous chloride and stannous fluoride are inhibitors of matrix metalloproteinases. **Journal of Dentistry**, v. 78, p. 51-58, nov. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2018.08.002>.

FUJIMOTO, K.; NAKAJIMA, K.; YAOITA, Y.. Expression of matrix metalloproteinase genes in regressing or remodeling organs during amphibian metamorphosis. **Development, Growth & Differentiation**, v. 49, n. 2, p. 131-143, fev. 2007. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-169x.2007.00916.x>.

JACOB-FERREIRA, A. L.; KONDO, M. Y.; BARAL, P. K.; JAMES, M. N. G.; HOLT, A.; FAN, X.; SCHULZ, R.. Phosphorylation Status of 72 kDa MMP-2 Determines Its Structure and Activity in Response to Peroxynitrite. **Plos One**, v. 8, n. 8, p. 1-10, 27 ago. 2013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071794>.

MARTEL-PELLETIER, J.. Pathophysiology of osteoarthritis. **Osteoarthritis And Cartilage**, v. 7, n. 4, p. 371-373, jul. 1999. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/joca.1998.0214>.

MENDES, A. A. et al. APLICAÇÃO DE QUITOSANA COMO SUPORTE PARA A IMOBILIZAÇÃO DE ENZIMAS DE INTERESSE INDUSTRIAL. **Química Nova**, Sete Lagoas – Mg, Brasil, v. 34, n. 5, p.831-840, 15 dez. 2010. Disponível em: <http://quimicanova.sbj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=4342>.

NAVARRO, V. P.; NELSON-FILHO, P.; SILVA, L. A. B.; FREITAS, A. C. A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**. 35(4): 233-38, 2006.

OVERALL, C. M. Molecular Determinants of Metalloproteinase Substrate Specificity: matrix metalloproteinase substrate binding domains, modules, and exosites. **Molecular Biotechnology**, v. 22, n. 1, p. 051-086, 2002. <http://dx.doi.org/10.1385/mb:22:1:051>.

TALLANT, C.; MARRERO, A.; GOMIS-RÜTH, F. X. Matrix metalloproteinases: fold and function of their catalytic domains. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular Cell Research**, v. 1803, n. 1, p. 20-28, jan. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.04.003>.

YOUNG, D.; DAS, N.; ANOWAI, A.; DUFOUR, A. Matrix Metalloproteases as Influencers of the Cells' Social Media. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 16, p. 3847-3867, 7 ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20163847>.