

τους χειρισμούς του ενδοσκοπίου, καθώς και στη μειωμένη κινητικότητα του σπληνός ή του παχέος εντέρου λόγω συμφύσεων. Άλλες θεωρίες περιλαμβάνουν ως αιτιολογικούς παράγοντες τις πολλαπλές συμφύσεις λόγω παγκρεατίδας, φλεγμονής του εντέρου ή προηγούμενων επεμβάσεων στη κοιλιακή χώρα, όπως αναφέρεται στο ιστορικό του 64% των περιπτώσεων και παθήσεις του σπληνός όπως σπληνομεγαλία ή του εντέρου όπως κακοήθεια. Η χρήση ενδοφλέβιων αναισθητικών ή/και αναλγητικών αυξάνει το ρίσκο της επιπλοκής καθώς ο ασθενής δεν εκφράζει το άλγος κατά την διάρκεια της εξέτασης. Επίσης, η διενέργεια πολυπεκτομής και λήψης βιοψιών αυξάνει τον παράγοντα κινδύνου¹⁴.

Η διάγνωση αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό καθώς, κατά την κλινική εξέταση, το κοιλιακό άλγος, εντοπισμένο ή διάχυτο, δύναται να γίνει καθυστερημένα αντιληπτό, από 4 ώρες μέχρι και 7 ημέρες. Ο εργαστηριακός έλεγχος και η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων δύνανται να αναδείξουν, αναιμία και αιμοδυναμική αστάθεια και να εγείρουν έντονη κλινική υποψία ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Οι απεικονιστικές μέθοδοι θέτουν τη διάγνωση. Στο υπερχοράφημα κοιλίας δύναται να αναγνωρισθεί ελεύθερο υγρό στη περιτοναϊκή κοιλότητα καθώς και παρεγχυματική κάκωση του σπληνός. Η αξονική τομογραφία κοιλίας αποτελεί εξέταση εκλογής για αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, καθώς δύνανται να αναγνωρισθούν λεπτομερώς οι πιθανές κακώσεις και να εκτιμηθεί ο βαθμός της κάκωσης του σπληνός.

Η αντιμετώπιση που δύναται να επιλεγεί είναι είτε συντηρητική είτε χειρουργική, αναλόγως της κλινικής, απεικονιστικής και εργαστηριακής εικόνας του ασθενούς. Η συντηρητική θεραπεία κρίνεται επαρκής για ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς, χωρίς αιμοπεριτόναιο, με μικρού βαθμού ρήξεις. Συστήνεται τακτική παρακολούθηση αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και ζωτικών σημείων, απεικονιστικός επανέλεγχος με αξονική τομογραφία και κλινοστατισμός¹⁵. Η ερευνητική λαπαροτομία με διενέργεια σπληνεκτομής αποτελούν τη συνηθέστερη χειρουργική θεραπεία¹⁶⁻¹⁹. Σπανιότερα, σε επιλεγμένες περιπτώσεις δύνανται να διενεργηθεί αρτηριακός εμβολισμός.

Συμπέρασμα

Παρά τη σπανιότητα εμφάνισης της, η ρήξη σπληνός μετά από κολονοσκόπηση, είτε ως διαγνωστική αλλά είτε και ως θεραπευτική μέθοδος, αποτελεί δυνητικά θανατηφόρο επιπλοκή και πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπ' οψιν σε ασθενείς με ύποπτη κλινική εικόνα κι ανάλογο ιστορικό. Η αντιμετώπιση της διαφέρει αναλόγως της αιμοδυναμικής σταθερότητος ή μη του ασθενούς και των απεικονιστικών ευρημάτων, ήτοι συντηρητική, χειρουργική αλλά και με αρτηριακό εμβολισμό σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Λόγω αυξημένης συχνότητας διενέργειας της κολοσκόπησης στη σύγχρονη ιατρική θα πρέπει να αναμένουμε επίσης αύξηση των πιθανών επιπλοκών.

Βιβλιογραφία

- I. Sandra Barbeiro, Catarina Atalaia-Martins, Pedro Marcos et al. Splenic rupture as a complication of colonoscopy. *GE Port J Gastroenterology test Surg.* 2020; 12: 55–67
- I. Piccolo G, Di Vita M, Cavallaro A, Zangh A, Lo Menzo E, Card F, Cappellani A. Presentation and management of splenic injury after colonoscopy: a systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014; 24:95-102
2. Ha JF, Minchin D. Splenic injury in colonoscopy: a review. *Int J Surg.* 2009; 7:424-7
3. Pfefferkorn U, Hamel CT, Viehl CT et al: Haemorrhagic shock caused by splenic rupture following routine colonoscopy. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:559-560
4. Diéguez Castillo C, López de Hierro M, Redondo-Cerezo E. Splenic rupture: an infrequent but potentially severe complication after colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;III:82-83
5. Laanani M, Coste J, Blotière PO, Carbonnel F, Weill A. Patient, Procedure, and Endoscopist Risk Factors for Perforation, Bleeding, and Splenic Injury After Colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17:719-727
1. Zhang AN, Sherigar JM, Guss D, Mohanty SR. A delayed presentation of splenic laceration and hemoperitoneum following an elective colonoscopy: A rare complication with uncertain risk factors. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 Jul 30;6:2050313X18791069.
2. Chime C, Ishak C, Kumar K, Kella V, Chilimuri S. Splenic Trauma during Colonoscopy: The Role of Intra-Abdominal Adhesions. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018;2018
3. Li S, Gupta N, Kumar Y, Mele F. Splenic laceration after routine colonoscopy, a case report of a rare iatrogenic complication. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:49
4. Asadi H, Rhodes A, Mitchell P, Dowling R. Colonoscopic blunt splenic injury: a rare but an important complication. *ANZ J Surg.* 2018;88: E218-219
5. Cullinane C, Gudyma J, McArdle G. Emergency splenectomy post elective colonoscopy. *BMJ Case Rep.* 2017;2017 bcr2016219083
6. Erol G, Reinier de Groot, et al. Shock due to splenic injury after colonoscopy. *Case Rep Gastroenterol.* 2017;127-133
7. Wherry DC, Zehner H Jr: Colonoscopic fiberoptic approach to the colon and polypectomy. *Med Ann Dist Columbia* 1974; 43:189-192.5.
8. Guner A, Kaya U, Kece C, Kucuktulu U: Is non operative management feasible for splenic injury due to colonoscopy? *BMJ Case rep* 2013; 2013: bcr 2013009286.
9. Pfefferkorn U, Hamel CT, Viehl CT et al: Haemorrhagic shock caused by splenic rupture following routine colonoscopy. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:559-560
10. Corcillo A, Aellen S, Zingg T, Bize P, Demartines N, Denys A. Endovascular treatment of active splenic bleeding after colonoscopy: a systematic review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:127-9
- II. McBride R, Dosari D, Magowan H, Mullan M, Yousaf M, Mackele E. Splenic injury after colonoscopy requiring splenectomy. *BMJ Case rep* 2013;2013: bcr
12. Jehangir A, Poudel DR, Masand-Rai A, Donato A. A systematic review of splenic injuries during colonoscopies: Evolving trends in presentation and management. *Int J Surg.* 2016;33:55-59
13. Lauretta A, Busuito G, Bellomo RE. Splenic injury during colonoscopy: a complication hardly thought hence hardly sought. *Am Surg.* 2014;80: E111-3

Περιοδοντική Νόσος και Μεταλλοπρωτεΐνασες (MMPs)

Αγγελική Γιαννοπούλου¹, Νεκτάριος Κορρές², Φλώρα Ζερβού-Βάλβη¹

¹Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν. "Ασκληπιείο Βούλας"

²Α' Ορθοπαδική Κλινική Γ.Ν.Α. "ΚΑΤ"

Periodontal Inflammation and Matrix Metalloproteinases

A. Giannopoulou¹, N. Korres², F. Zervou-Valvi¹

¹Dental Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

²KAT First Department of Orthopaedics and Trauma

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Αγγελική Γιαννοπούλου, Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας», Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα, τηλ. 2132163320

e-mail: a.tsironi@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περιοδοντίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ περιοδοντικών βακτηρίων και της φλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή, οδηγώντας στην καταστροφή των περιοδοντικών ιστών και φατνιακού οστού.

Οι Μεταλλοπρωτεΐνασες (MMPs) είναι πρωτεΐνικά ένζυμα, τα οποία ανήκουν στις πρωτεάσεις, στο μόριο των οποίων περιλαμβάνεται ιόν ψευδαργύρου (Zn²⁺). Αυτές είτε εκκρίνονται είτε προσδένονται στην κυτταρική μεμβράνη συμμετέχοντας στις διαδικασίες μεταβολισμού της εξωκυττάριας ουσίας (ECM).

Η τεράστια πολυπλοκότητα των λειτουργιών των μεταλλοπρωτεΐνασών εντός του «ιστού πρωτεάσης» είναι κρίσιμη για πολλές φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της

συγκέντρωσης ενεργών μεταλλοπρωτεΐνασών και των αναστολέων τους (TIMPs) μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές αλλαγές που σχετίζονται με τον ανεξέλεγκτο κύκλο εργασιών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM), την αναδιαμόρφωση ιστού, τη φλεγμονώδη απόκριση, την κυτταρική ανάπτυξη και τη μετανάστευση. Σύμφωνα με μελέτες οι μεταλλοπρωτεΐνασες είναι βασικές πρωτεάσεις που εμπλέκονται με περιοδοντικές νόσους.

Σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζονται τα κρίσιμα σημεία της υπάρχουσας γνώσης σχετικά με το ρόλο των MMPs ως ρυθμιστών της περιοδοντικής φλεγμονής.

Λέξεις κλειδιά: Μεταλλοπρωτεΐνασες (MMPs), χρόνια περιοδοντίτιδα, ρύθμιση περιοδοντικών φλεγμονών, αναστολές των μεταλλοπρωτεΐνασών.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disorder characterized by a complex interaction between periodontal bacteria and the host's inflammatory response, leading to the destruction of periodontal tissues and alveolar bone. Matrix metalloproteinases (MMPs) belong to a family of structurally related zinc-dependent proteolytic enzymes. The huge complexity of MMPs functions within the 'protease web' is crucial for many physiologic and pathologic processes. Disruption of the balance between the concentration

of active metalloproteinases and their inhibitors (TIMPs) may lead to pathological changes associated with uncontrolled ECM turnover, tissue remodeling, inflammatory response, cell growth and migration. Matrix metalloproteinases (MMPs) are key proteases involved in destructive periodontal diseases. In this review, we provide an overview of emerging evidence of MMPs as regulators of periodontal inflammation.

Key words: Matrix metalloproteinases; periodontal disease; inflammation.

Εισαγωγή

Η περιοδοντίτιδα είναι μια φλεγμονώδης διαδικασία που προκαλείται από πολυμικροβιακή λοίμωξη, η οποία σταδιακά, εάν δεν διαγνωστεί και δεν αντιμετωπιστεί, οδηγεί σε μη αναστρέψιμη καταστροφή των περιοδοντικών ιστών και τέλος σε απώλεια δοντιών^{1,2}. Εκτός από το γεγονός ότι η περιοδοντίτιδα αντιπροσωπεύει την πρώτη αιτία απώλειας δοντιών σε ενήλικες, μελέτες αναφέρουν ότι συμβάλλει στην αυξημένη ευαισθησία σε συστηματικές ασθένειες, όπως στη δημιουργία ενδοθηλιακής βλάβης στα αγγεία και στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων, ότι σχετίζεται με το διαβήτη, τα εγκεφαλικά επεισόδια, τη φλεγμονή στη θωρακική κοιλότητα, την πρόωρη γέννηση, επιπλοκές προσθετικών αποκαταστάσεων κ.α.^{3,4}.

Οι παθολογικές μεταβολές που εμφανίζονται στις φλεγμονώδεις νόσους του περιοδοντίου αφορούν σε αλοιώσεις στο προσπεφυκός επιθήλιο, στο συνδετικό ιστό και στην καταστροφή της φατνιακής αποφύσεως. Οι αλοιώσεις οφείλονται σε τοξικές μικροβιακές ουσίες, κυρίως σε πρωτεολυτικά ένζυμα, καθώς και σε προϊόντα των φλεγμονώδων κυττάρων⁵.

Προϋπόθεση για την εμφάνιση της περιοδοντικής νόσου είναι η μετατροπή της φυσιολογικής χλωρίδας, σε δυνητικά περιοδοντοπαθογόνα. Μια συνεχής μικροβιακή πρόκληση, συνήθως, προκαλεί επιφανειακή φλεγμονή, εφόσον η ροή των ουδετερόφιλων (PMNs) προς την ουλοδοντική σχισμή ελέγχει τη βακτηριακή προσβολή. Σε περίπτωση μετατροπής της μικροβιακής χλωρίδας σε παθογόνο, ή και δυσλειτουργίας των PMNs, τα βακτήρια διαφεύγουν από την άμυνα των PMNs και ο ξενιστής αναπτύσσει γρήγορα ανοσιακή απάντηση, παράγοντας αντισώματα, με συνέπεια τη διαμόρφωση ουλίτιδας ή αρχόμενης περιοδοντίτιδας. Η αποτυχημένη δράση των PMNs έχει ως αποτέλεσμα την διείσδυση των βακτηριακών στοιχείων στην κυκλοφορία.

Η περιοδοντική νόσος αποτελεί συνάρτηση της βλαπτικής επίδρασης των μικροβίων και της αρμυντικής ικανότητας του περιοδοντίου. Η λεπτή ισορροπία, που υπάρχει ανά-

μεσα στον προστατευτικό και καταστρεπτικό ρόλο, τόσο της φλεγμονής, όσο και της ανοσολογικής αντιδράσεως, εξαρτάται από την ποιότητα, τη ένταση και την χρονιότητα του αντιγονικού ερεθίσματος, καθώς και από την αντίδραση του ξενιστή.

Τα περιοδοντικά παθογόνα και τα προϊόντα τους, εμφανίζουν την ικανότητα διείσδυσης στα κύτταρα του ξενιστή. Τα επιθηλιακά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα βακτήρια και λειτουργούν ως διασυνδετικά στοιχεία, που παράγουν και μεταδίδουν σήματα, ανάμεσα στους «εισβολείς», τα παρακείμενα και υποκείμενα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Πολλοί μικροοργανισμοί προκαλούν μόλυνση στα επιθηλιακά κύτταρα, εισέρχονται σε αυτά και ανατρέπουν τον έλεγχο του δικτύου σηματοδότησης.

Παρατηρείται απελευθέρωση μεγάλου αριθμού προφλεγμονώδων μεσολαβητών όπως κυτοκινών, ιντερλευκίνης 1 (IL-1), παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α), αυξητικών παραγόντων, προσταγλανδίνης E2, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), μεταλλοπρωτεΐνας (MMPs), των αναστολέων τους (TIMPs), των ρυθμιστών τους, που προάγουν την παρουσία της φλεγμονής και προκαλούν την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών. Μελέτες έχουν δείξει ότι ακολουθεί εκφυλισμός συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας (ECM), οστεοκλαστογένεση και ενεργοποίηση οστεοκλαστών⁶⁻⁸. Η υποβάθμιση της ECM των περιοδοντικών ιστών επιτυγχάνονται μέσω ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών οδών. Η αναδιαμόρφωση της εξωκυτταρικής οδού επιτελείται από εικκρινόμενες πρωτεάσεις. Οι MMPs είναι βασικές πρωτεάσεις που εμπλέκονται στις νόσους του περιοδοντίου⁹. Πληθώρα μελετών υποστηρίζουν ότι οι MMPs αποκινδούν τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας¹⁰.

Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στις κολλαγενάσες (MMP-8 και MMP-13) και στις ζελατινάσες (MMP-2 και MMP-9) όσον αφορά στη μελέτη των νόσων του περιοδοντίου, λόγω της ικανότητας αυτών να διασπούν το κολλαγόνο τύπου I αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος της εξωκυττάριας ουσίας του περιοδοντίου⁹. Γενικότερα οι MMPs έχουν συσχετισθεί με ένα ευρύ φάσμα φλεγμονώδων δι-

παταραχών.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση του ρόλου των MMPs στους βιολογικούς μηχανισμούς των περιοδοντικών ιστών και στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου. Αυτές οι πληροφορίες είναι απαραίτητες στα πλαίσια της έρευνας που στοχεύουν στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων για την αποκατάσταση των νόσων του περιοδοντίου.

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΟ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ο όρος περιοδόντιο αναφέρεται στους ιστούς που περιβάλλουν το δόντι. Οι περιοδοντικοί ιστοί, οι οποίοι έχουν σαν κοινή λειτουργική αποστολή, τη στήριξη και συγκράτηση των δοντιών, είναι τα ούλα, το περιρρίζιο ή ενδοφάτνιο, το φατνιακό οστό και η οστείνη. Περιοδοντίτιδα είναι η φλεγμονή όλων των ιστών του περιοδοντίου η οποία οδηγεί στην καταστροφή τους και αποτελεί επέκταση της χρόνιας ουλίτιδας στο περιρρίζιο και στο φατνιακό οστό. Η επέκταση της φλεγμονής στους ιστούς κατά βάθος επιτελείται με τα αιμοφόρα αγγεία, μέσω των οποίων τα προϊόντα των μικροβίων και οι τοξίνες τους, από την ουλοδοντική σχισμή και το προσπεφυκός επιθήλιο, εισχωρούν στο χόριο των ούλων και το συνδετικό ιστό. Στη συνέχεια, μέσω του φατνιακού περιοστέου εισχωρούν στις μυελοκυψέλες του φατνιακού οστού και από αυτές στο περιρρίζιο¹¹. Η συγκράτηση και η στήριξη του δοντιού μέσα στο φατνί του επιτελείται κατά κύριο λόγο από το περιρρίζιο μέσω των ινών του κολλαγόνου, οι οποίες εκτείνονται σε δέσμες από την οστείνη της ρίζας προς τα ούλα και το φατνιακό οστό. Ο περιοδοντικός σύνδεσμος αποτελείται από εξειδικευμένο συνδετικό ιστό, ο οποίος αποτελείται από εξωκυττάρια ουσία και κύτταρα. Η πρώτη, αλληλεπιδρώντας με τα κύτταρα, εξυπηρετεί ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, το οποίο περιλαμβάνει τη μηχανική υποστήριξη και τον προσανατολισμό των κυττάρων, τον έλεγχο της κυτταρικής αύξησης, της αναγέννησης και της διαφοροποίησης. Η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται από το οργανικό υπόστρωμα, μέσα στο οποίο βρίσκονται εμβυθισμένες ίνες. Οι ίνες διακρίνονται κυρίως σε ίνες κολλαγόνου και ίνες οξυταλάνης. Το σύστημα των κολλαγόνων ινών εγκαθιστά το αμφίδρομο της σχέσης ανάμεσα στην εξωκυττάρια ουσία και τα κύτταρα¹².

Οι βασικότερες μεταβολές που συμβαίνουν στους περιοδοντικούς ιστούς για την εκδήλωση της περιοδοντικής νόσου είναι :

1. Βλάστηση και μετατόπιση του προσπεφυκότος επιθήλιου των ούλων και μετατροπή του σε επιθήλιο θυλάκου
2. Μεταβολή του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από καταστροφή του κολλαγόνου και των ινών και παραγωγή ινώδους (ουλώδους) ιστού
3. Καταστροφή του οστού της φατνιακής αποφύσεως¹¹.

Παρότι οι μικροοργανισμοί και κυρίως τα αναιερόβια βακτήρια είναι οι αρχικοί παράγοντες εμφάνισης της νόσου, η ανάπτυξη και η εξέλιξη αυτής επηρεάζεται από την απόκριση του ξενιστή που τροποποιείται από περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες¹³. Το κολλαγόνο τύπου I είναι το κύριο συστατικό της ECM των περιοδοντικών ιστών, το οποίο θεωρείται ως ένα σημαντικό συστατικό που καθορίζει την παθοφυσιολογία της περιοδοντικής νόσου¹⁴. Το κολλαγόνο θεωρείται το βασικό δομικό στοιχείο που εξασφαλίζει στο περιρρίζιο σταθερότητα και ελαστικότητα. Η διάσπαση του κολλαγόνου που σχετίζεται με τη διάσπαση των ιστών, την αναδιαμόρφωση των τραυμάτων, λαμβάνει κύρω και στη περιοδοντική νόσο. Ακόμη και κατά τη διάρκεια της πρώιμης ουλίτιδας, πολλές από τις ίνες κολλαγόνου στα ούλα διασπώνται για να επιτρέψουν τη διήθηση φλεγμονώδων κυττάρων. Η περαιτέρω πρόσδοση στην περιοδοντική ξαρκητηρία επιβάθμιση στην περιοδοντική ινών και του φατνιακού οστού¹⁵. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι MMPs παίζουν σημαντικό ρόλο στον καταβολικό κύκλο εργασιών των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας (ECM)¹⁶. Επίσης έρευνες έχουν δείξει ότι οι MMPs ρυθμίζουν τη δραστηριότητα αρκετών υποστρωμάτων εκτός της ECM, συμπεριλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών, κημειοκινών, κυτταρικών υποδοχέων, οι οποίοι καθορίζουν το μικροπεριβάλλον των ιστών του περιοδοντίου^{17,18}.

ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΧΩΡΟΥ (MMPs)

Οι Μεταλλοπρωτεΐνασες (MMPs) είναι πρωτεΐνικά ένζυμα, τα οποία ανήκουν σε μία υπεροικογένεια πρωτεαών γνωστή ως μεταλλοφευδαργυρική οικογένεια (metzincin super family)¹⁹. Ο αγγλοσαξονι

Δομή και λειτουργία μεταλλοπρωτεΐνασών

Όλα τα μέλη της οικογένειας των MMPs παρουσιάζουν ομοιότητες όσον αφορά στη βασική χημική δομή τους. Διαφέρουν ως προς την ειδικότητα του υποστρώματος. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η ταξινόμηση των MMPs με βάση την ειδικότητα του υποστρώματος αυτών. Για τις περισσότερες από αυτές που μέχρι σήμερα είναι γνωστές έχει περιγραφεί το είδος του υποστρώματος όπου δρουν. Ωστόσο ο κατάλογος των γνωστών υποκατηγοριών συνέχως βαίνει αυξανόμενος²³⁻²⁷.

Η οικογένεια των μεταλλοπρωτεΐνασών εξελίχθηκε από γονιδιακό διπλασιασμό, μετατόπιση εξονίων και συγχώνευση γονιδίων²⁸. Όλες οι MMPs αν και κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια, έχουν κοινά δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένης της ιδανικής λειτουργίας σε ουδέτερο ρΗ και της απαίτησης για Ca2+ και Zn2+ για τη βιολογική λειτουργία τους. Χαρακτηρίζονται από μία μοριακή δομή με τρεις διακριτές περιοχές που είναι παρούσες σε όλα τα ένζυμα και φαίνεται ότι αποτελούν τμήματα ενός γονιδίου²⁸. Ειδικότερα αυτές οι περιοχές είναι: η καταλυτική περιοχή, η περιοχή του προ-πεπτιδίου, που είναι το N άκρο της αλυσίδας (N-) και η περιοχή της αιμοπτηξίνης C στο καρβοξυλικό άκρο (-COOH). Λειτουργικά η πιο σημαντική περιοχή είναι η καταλυτική, η οποία είναι παρόμοια σε όλες τις MMPs^{29,30}.

Σηματοδοτικό πεπτίδιο (signal peptide): αποτελείται από 17-29 αμινοξέα και κατευθύνει το προϊόν μετάφρασης στο ενδοπλασματικό δίκτυο ώστε να ακολουθήσει την πορεία των εκκρινόμενων ενζύμων³¹.

Προπεπτίδιο (propeptide) – αμινοτελικό άκρο: είναι το αμινοτελικό άκρο του μορίου, αποτελείται από 77-87 αμινοξέα³² και επικαλύπτει το ενεργό κέντρο του ενζύμου,

μέσω ενός δεσμού που αναπτύσσεται μεταξύ Zn2+ και μιας Cys (κυστεΐνης), που διατηρεί την μεταλλοπρωτεΐναση σε ανεργή μορφή (προ – MMP)³³.

Καταλυτική περιοχή: αποτελείται από 165 αμινοξέα περίπου, φέρει περιοχές δέσμευσης των απαραίτητων για τη δράση δισθενών μετάλλων (Zn2+ ή Ca2+) και είναι υπεύθυνη για την υδρολυτική δράση του ενζύμου έναντι των υποστρωμάτων του καθώς και για την αυτολυτική δράση του³⁴.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΜΕΛΗ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΩΝ MMPS ΚΑΙ ΤΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ ΤΟΥΣ				
Group	MMP	Collagenous substrates	Noncollagenous ECM substrates	Nonstructural ECM component substrates
Collagenases				
Collagenase 1	MMP-1	collagens I, II, III, VII, VIII, X, XI, gelatins	proteoglycans, fibronectin, entactin, laminin, tenascin, vitronectin	α-1-antiprotease, pro-TNFα
Collagenase 2	MMP-8	collagens I, II, III, V, VII, VIII, X	fibronectin, laminin, proteoglycans	ADAMTS-1, pro-MMP-8
Collagenase 3	MMP-13	collagens I, II, III, IV, V, VII, IX, X, gelatins	proteoglycans, fibronectin, laminin, tenascin	fibrinogen, proMMP-9 and -13
Gelatinases				
Gelatinase A	MMP-2	gelatins, collagens I, II, III, IV, VII, X	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans	pro-MMPs -9 and -13, α-1-antiprotease, IGFBPs, IL-1β, TGFβ
Gelatinase B	MMP-9	gelatins, collagens IV, V, VII, X, XI	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans	α-1-antiprotease, CXCL5, IL-1β, TGFβ, plasminogen
Stromelysins				
Stromelysin 1	MMP-3	collagens III, IV, V, VII, IX, X, XI, gelatins	laminin, fibronectin, elastin, proteoglycans	pro-MMPs, pro-TNFα, Ecadherin, L-selectin, fibrinogen
Stromelysin 2	MMP-10	collagens I, III, IV, V, IX, X, gelatins	laminins, proteoglycans	pro-MMPs
Matrilysins				
Matrilysin 1	MMP-7	gelatins, collagens I and IV	laminin, elastin, fibronectin, proteoglycans, tenascin	pro-MMPs, pro-α-defensin, pro-TNFα, E-cadherin
Matrilysin 2	MMP-26	as above	as above	as above
Membrane-type (MT) MMPs				
MT1-MMP	MMP-14	gelatin, collagens I, II, III	proteoglycans, fibronectin, tenascin, fibrinogen	Pro-MMP-2 and -13
MT2-MMP	MMP-15			Pro-MMP-2
MT3-MMP	MMP-16	gelatins, collagen III	fibronectin	Pro-MMP-2
MT4-MMP	MMP-17			
MT5-MMP	MMP-24		fibronectin	Pro-MMP-2
MT6-MMP	MMP-25	gelatin		
Other MMPs				
Stromelysin 3	MMP-11		fibronectin	α-1-antiprotease, serpins
Metalloelastase	MMP-12	collagens, gelatins	elastin, proteoglycans	plasminogen
RASI	MMP-19		components of basement membranes	
Enamelysin	MMP-20		amelogenin	
-	MMP-21	gelatin		
-	MMP-23			
-	MMP-27			
Epilysin	MMP-28			Pro-TGFβ

Ενεργοποίηση και δράση των MMPs

Όλες οι μεταλλοπρωτεΐνασης παράγονται σε ανενεργή μορφή (pro MMP) χωρίς πρωτεολυτική, ενζυμική δραστηριότητα τόσο στο εξωκυττάριο στρώμα, όσο και λιγότερο συχνά ενδοκυττάρια³⁵. Οι ανενεργές μορφές προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ του υπολείμματος κυστεΐνης και του ιόντος ψευδαργύρου της καταλυτικής περιοχής. Για να επιτευχθεί η ενεργοποίηση από την ανενεργή μορφή πρέπει να απομακρυνθεί από την προ-πολυπεπτιδική αλυσίδα, η πεπτιδική αλυσίδα που ονομάζεται πεπτιδο-σήμα και περιέχει την κυστεΐνη, διότι μπλοκάρει το ενεργό κέντρο του ενζύμου, αφού συνδέεται με το ιόν του ψευδαργύρου (Cys –Zn2+)^{36,37}. Επομένως οι μεταλλοπρωτεΐνασης είναι δομημένες με το φυσικό αναστολέα τους και ενεργοποιούνται όταν αυτό το πεπτίδιο που περιέχει την κυστεΐνη απομακρυνθεί από το ενεργό κέντρο του ενζύμου. Επίσης σύμφωνα με μελέτες πολλές μεταλλοπρωτεΐνασης αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και αυτοενεργοποιούνται³⁸.

Γενικά η δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεΐνασών βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο τριών επιπέδων:

- α) της μεταγραφής (transcription) του αντίστοιχου γονιδίου των MMPs
- β) της ενεργοποίησης (proteolytic activation) της ζυμογόνου μορφής των MMPs
- γ) της αναστολής της δράσης του ενεργού ενζύμου (inhibition) από πλήθος φυσικών αναστολέων, ειδικών και μη³⁹.

Η γονιδιακή τους μεταγραφή είναι μία διαδικασία που επάγεται από μία σειρά παραγόντων, οι οποίοι δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Οι περισσότερες MMPs, εφόσον μεταφραστούν, εικρίνονται με συνεχή ρυθμό. Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποιες αξιοπρόσεκτες περιπτώσεις εικριτικού ελέγχου. Η MMP-8 και η MMP-9 συντίθενται από διαφοροποιούμενα κοκκιοκύτταρα στο μυελό των οστών κι αποθηκεύονται στα ειδικά κοκκία των κυττάρων αυτών, ενώ απελευθερώνονται έπειτα από ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων από φλεγμονώδεις παράγοντες⁴⁰. Στα μακροφάγα επίσης, η πλασμίνη και η θρομβίνη επάγουν την έκριση της MMP-12, σε απάντηση του σήματος της πρωτεΐνης C, χωρίς όμως να υπάρχει επίδραση στο ρυθμό μετάφρασης⁴¹.

Από τις πρώτες παρατηρήσεις οι MMPs αναγνωρίστηκαν ως οι κύριοι διαχειριστές της εξωκυττάριας ουσίας συμμετέχοντας στον κύκλο δόμησης – αποδόμησης και αποκατάστασης των ιστών όπως κατά την επούλωση των τραυμάτων, την απορρόφηση των οστών, την αγγειογένεση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τη μορφογένεση^{19,42,43}. Πιο πρόσφατα αναγνωρίστηκαν πιο εξειδικευμένες ιδιότητες που αφορούν διεργασίες ενεργοποίησης ή απενεργοποίησης άλλων πρωτεΐνων μέσω εκλεκτικής πρωτεόλυσης πεπτιδικών δεσμών καθώς και απελευθέρωσης στην κυκλοφορία συνδεδεμένων με την κυτταρική μεμβράνη μορίων. Ως

υποστρώματα στις παραπάνω διεργασίες αναγνωρίζονται διάφορες προ-πρωτεάσεις, αναστολέις πρωτεασών., παράγοντες πήξης, αντιμικροβιακά πεπτίδια, χημειοτακτικά και συνδετικά μόρια, αιχνητικοί παράγοντες, ορμόνες, κυττοκίνες καθώς και οι υποδοχείς τους και οι συνδετικές πρωτεΐνες^{19,44-47}.

Οι διαταραχές της ισορροπίας, της έκφρασης, ή της δραστηριότητάς των MMPs, είναι αυτές που καθορίζουν τη συμμετοχή τους στις παθολογικές διεργασίες²². Για κάθε συστατικό αυτών των λειτουργιών υπάρχει τουλάχιστον ένα ένζυμο αυτής της οικογένειας ικανό να οδηγήσει σε αποκιδόμηση, με συνέπεια την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων όπως φλεγμονή, εξέλκωση, ίνωση, αρθρίτιδα, περιοδοντίτιδα, καρδιαγγειακά νοσήματα, εμφύσημα. Απορρύθμιση της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεΐνασών παρατηρείται επίσης σε διάφορα στάδια της καρκινογένεσης⁴⁸⁻⁵³. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα MMPs μπορούν επίσης να ασκήσουν αντιφλεγμονώδη δράση στην άμυνα του ξενιστή με επεξεργασία αντιφλεγμονώδων κυτοκινών και χημειοκινών, καθώς και με ρύθμιση αποπτωτικών και ανοσολογικών αποκρίσεων⁸.

Σειρά μελετών υποστηρίζουν ότι οι MMPs εμφανίζουν πολυπλοκότητα χαρακτηριστικών και δράσεων, επιπλέον ότι θεωρείται υπεραπλουστευμένη η άποψη ότι αυτές είναι αποκλειστικά ένζυμα ιστών. Η πρωτεολυτική δραστηριότητα των MMPs ελέγχεται επίσης από ενδογενείς ιστικούς αναστολείς (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases - TIMPs) καθώς και από άλλους αναστολεί

καθορίζουν τη δραστηριότητα MMPs. Είναι γνωστό ότι όλες οι MMPs υπάρχουν σε πολλαπλές μορφές, δηλαδή λανθάνουσες μορφές, ενεργές ή ενεργοποιημένες μορφές, κατακερματισμένα είδη, σύνθετα είδη και μορφές που συνδέονται με τα κύτταρα⁵⁷. Έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι η κλινική εξέλιξη της περιοδοντίτιδας χαρακτηρίζεται από υπερβολική αύξηση των ενεργών μορφών MMPs, δηλαδή μετατροπή της λανθάνουσας μορφής σε ενεργή μορφή ή ως δραστηριότητα, δηλαδή ποσοτικοποίηση της υδρόλυσης του υποστρώματος σε δείγματα ουλικού υγρού (GCF), σάλιου από συγκεκριμένες περιοχές με έντονη περιοδοντίτιδα, αλλά και σε ασθενείς που πάσχουν από γενικευμένη περιοδοντίτιδα^{57,58}. Η δραστηριότητα των MMPs μπορεί να ρυθμίζεται από αλληλεπιδράσεις με τους ενδογενείς αναστολείς τους (TIMPs) και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, καθώς και στα επίπεδα της γονιδιακής μεταγραφής⁵⁹. Κατά συνέπεια, μπορεί να υποτεθεί ότι οι λειτουργικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια MMPs μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση ή δραστηριότητα των MMPs. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι τα επίπεδα mRNA των MMPs αυξάνονται σημαντικά σε φλεγμαίνοντα ουλώδη ιστό⁵⁸.

Η αποδόμηση των ινών κολλαγόνου τύπου I, που όπως αναφέρθηκε αντιπροσωπεύει μεγάλες ποσότητες της εξωκυττάριας ουσίας των περιοδοντικών ιστών, πραγματοποιείται από MMPs οι οποίες ανταποκρίνονται στα φλεγμονώδη ερεθίσματα. Οι κολλαγενάσες ενδιάμεσου στρώματος (MMP-1, -8 και -13) είναι σε θέση να διασπάσουν όλες σχεδόν τις υποκατηγορίες του κολλαγόνου, και κυρίως ινώδη κολλαγόνα, τα οποία προσφέρουν μηχανική αντοχή στους ιστούς. Η κολλαγενάση 4 (MMP-18) περιγράφεται ως κολλαγενάση αμφίβια και συχνά παραλείπεται από τους καταλόγους των ανθρωπίνων MMPs. Ωστόσο, υπάρχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα του mRNA για το ένζυμο αυτό και έχει βρεθεί σε ανθρώπινους συνδέσμους⁶⁰. Σημαντική επίσης θεωρείται η συμβολή των ζελατινασών MMP-9 και MMP-14 στη καταστροφή των περιοδοντικών ιστών, ενώ άλλες MMPs φαίνεται να παίζουν δευτερεύοντα ρόλο. Ικανός αριθμός μελετών έχει δείξει ως κύριες πρωτεάσες που περιλαμβάνονται στην περιοδοντική καταστροφή τις MMP-8, MMP-13 και MMP-9^{58,61}. Οι Neumarker και συν. αναφέρουν ότι η MMP-8 σχετίζεται με τη σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου. Κατά τη διάρκεια της περιοδοντικής νόσου, η MMP-8 εκκρίνεται από διάφορους τύπους φλεγμονώδων κυττάρων, όπως ουδετερόφιλα και μακροφάγα, και οι υψηλές συγκεντρώσεις MMP-8 σχετίζονται με την καταστροφή των ιστών⁶². Σε μία άλλη έρευνα επίσης παρατηρήθηκε ότι η παθολογική υπερέκκριση της MMP-8, είναι μεταξύ των βασικών παραγόντων της περιοδοντικής καταστροφής, επηρεάζοντας σημαντικά την υποβάθμιση του κολλαγόνου τύπου I. Μελετήθηκε η MMP-8 στο βακτηρίδιο *Porphyrromonas gingivalis* το οποίο εμπλέκεται σε πολλές μορφές περιοδοντίτιδας. Η υπερέκκριση MMP-8 σε ποντίκια knockout προκάλεσε μία πιο εκτεταμένη

απώλεια φατνιακού οστού από ότι η παρατηρούμενη ανεπάρκεια της MMP-8 στα άγρια τύπου (WT) ποντίκια⁶³. Παράλληλα τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι MMPs ασκούν και αντιφλεγμονώδεις δράσεις, ενδεχομένως με την επεξεργασία των αντιφλεγμονώδων κυττοκινών και κημειοκινών⁶⁴. Στατιστικά σημαντική αύξηση της έκφρασης MMP-8 έδειξε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δείγματα περιοδοντικού ιστού που ελήφθησαν από ασθενείς με περιοδοντική νόσο, και διαβήτη συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που νοσούν μόνο από περιοδοντική νόσο και την ομάδα υγιών μαρτύρων. Η αυξημένη έκφραση στην ομάδα των ασθενών που πάσχουν από περιοδοντίτιδα και διαβήτη θα μπορούσε να οφείλεται στην υπερχοληστερολαιμία η οποία απελευθερώνει φλεγμονώδεις κυτοκίνες που προκαλούν υπερέκκριση της MMP-8⁶⁵. Οι Marcaccini και συν. σε μελέτη τους έδειξαν αυξημένα επίπεδα των MMP-8 και MMP-9 στο πλάσμα ασθενών που έπασχαν από χρόνια περιοδοντίτιδα και τόνισαν τη σημασία της περιοδοντικής θεραπείας για την αποφυγή αυξημένων επιπέδων, που σχετίζονται με πολλές συστηματικές διαταραχές⁶⁶. Η MMP-13 είναι μια κολλαγενάση που ανιχνεύεται στους ινοβλάστες, στα μακροφάγα, στους οστεοβλάστες, στα κύτταρα του πλάσματος και στα επιθηλιακά κύτταρα του ουλικού ιστού. Αν και ανιχνεύεται σε μικρότερες ποσότητες, σύμφωνα με μελέτες εμπλέκεται στην περιοδοντική καταστροφή των μαλακών ιστών. Επίσης μαζί με την MMP-9, εμπλέκεται στην απορρόφηση του φατνιακού οστού⁵⁸. Εκφράζεται από οστεοκλάστες, και είναι γνωστό ότι απαιτείται για τη μετανάστευση των οστεοκλαστών. Τα αυξημένα επίπεδα των MMP-14, MMP-8 και MMP-13, έχουν συσχετιστεί με ασθενείς που πάσχουν από χρόνια περιοδοντίτιδα, κάτι που υποδηλώνει συνεργατικό ρόλο ή και πιθανό διακανονισμό των καταρρακτών ενεργοποίησης των κολλαγενάσων⁶⁷. Η MMP-14 μπορεί να ενεργοποιήσει τις MMP-8 και MMP-13 *in vitro*, καθώς και την MMP-2, και έχει συσχετιστεί *in vivo* με ενεργό MMP-13 σε περιοδοντική νόσο⁵⁸. Αυτοί οι μηχανισμοί θα μπορούσαν να ενισχύσουν τη διάσπαση των περιοδοντικών ιστών και να συμβάλουν στη χρόνια εξέλιξη της περιοδοντίτιδας⁶⁸. Μελέτες σε knockout ποντίκια έδειξαν ήπιες φαινοτυπικές αλλαγές στο MMP-2 γονιδίο⁶⁹. Στον άνθρωπο η μετάλλαξη του MMP-2 γονιδίου είχε ως αποτέλεσμα οστεόλυση. Άλλες μελέτες επίσης υποστηρίζουν ότι η MMP-2 έχει σημαντική σχέση με την περι-εμφυτευτίδα επειδή είναι σε θέση να διασπάσει κολλαγόνο τύπου I, το οποίο είναι άφθονο συστατικό στον συνδετικό ιστό των ούλων και συνδέεται με την παρακολούθηση της αποδόμησης του κολλαγόνου και κατ' επέκταση έχει συσχετιστεί με την καταστροφή του ιστού σε χρόνια περιοδοντίτιδα⁷⁰. Σύμφωνα με μελέτες κατά τη διάρκεια της έναρξης και της πορείας των φλεγμονώδων αποκρίσεων στην περιοδοντίτιδα, οι προφλεγμονώδεις μεσολαβήτες, συμπεριλαμβανομένων των MMPs, ρυθμίζονται προς τα πάνω όχι μόνο στους προσβεβλημένους ιστούς αλλά και στα στοματικά

υγρά, όπως το ουλικό υγρό (GCF), το σάλιο. Η έκφραση κολλαγενασών και ζελατινασών έχει μελετηθεί στους ουλικούς ιστούς αλλά και στα στοματικά υγρά ασθενών με περιοδοντίτιδα⁷¹. Παρότι η κλινική εξέταση είναι απαραίτητη και δεν μπορεί να αντικατασταθεί προκειμένου να διαγνωστεί η περιοδοντική νόσος, ο έλεγχος των βιοδεικών θα μπορούσε να δώσει συμπληρωματικές σχετικές πληροφορίες. Η ανάλυση του στοματικού υγρού για την ανίχνευση των επιπέδων κολλαγενασών (όπως της MMP-8), έχει αποδειχθεί ότι είναι ευαίσθητος και αντικειμενικός βιοδεικτης, είτε ως δείκτης υγείας, είτε παθολογικών διαδικασιών και φαρμακολογικής απόκρισης στη θεραπευτική παρέμβαση. Μελέτες αναφέρουν επίσης την απόκριση σε φαρμακευτική αγωγή με δοξυκυκλίνη ως αναστολέα των MMPs⁵⁷. Η δραστηριότητα της κολλαγενάσης στο ουλικό υγρό (GCF) και η ενεργοποίηση της MMP-8 βρέθηκε να συσχετίζεται με τα επίπεδα διάσπασης του κολλαγόνου τύπου I που ξεπερνά την προστατευτική ασπίδα που παρέχεται από τον αναστολέα TIMP-1⁷⁷. Η επικράτηση της MMP-8 στο GCF συσχετίστηκε με αυξημένο αριθμό πολυμορφοπούρηγων ουδετερόφιλων (PMNs) που προσλήφθηκαν ως μέρος της φλεγμονώδους απόκρισης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπεραπόκριση των ουδετερόφιλων μπορεί να συμβάλει στην καταστροφή των ιστών σε περιοδοντικές ασθένειες. Οι ζελατινάσες (MMP-2 και -9) διασπούν μικρότερα τεμάχια κολλαγόνου, που απελευθερώθηκαν κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας των κολλαγονασών. Οι MMP-1 και MMP-13 μπορεί να σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση ιστού σε χρόνια τραύματα και ως εκ τούτου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πιθανοί δείκτες επιδιόρθωσης σε πάσχοντες περιοδοντικούς ιστούς⁷².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια οι μεταλλοπρωτεΐνασες αποτελούν ένα τομέα διαρκούς μελέτης και έρευνας σε πλήθος παθήσεων. Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι MMPs διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στους βιολογικούς μηχανισμούς των περιοδοντικών ιστών και στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου. Σε φλεγμαίνοντες ιστούς μπορεί να συμμετέχουν σε καταρράκτες αυτόματης ή και διασταυρούμενης ενεργοποίησης. Ανάλογα με το ερεθίσμα και το τοπικό περιβάλλον, οι MMPs θα μπορούσαν να αυξήσουν ή να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των μορίων σηματοδότησης πολλών οδών και συμπληρωματικών μηχανισμών, που μπορεί να οδηγήσουν σε εκτεταμένη απώλεια περιοδοντικών ιστών και παρατεταμένη φλεγμονή.

Οι πληροφορίες αυτές κρίνονται απαραίτητες στα πλαίσια της έρευνας που στοχεύει στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων για την αποκατάσταση των νόσων του περιοδοντίου.

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για τη αποσαφήνιση των μο-

ριακών μηχανισμών διά των οποίων οι MMPs συμβάλλουν στην πρόσδοτη περιοδοντίτιδα, καθώς και για τον ακριβή καθορισμό του ρόλου τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kinane DF: Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol 2000*. 2000;24:215–225.
- Gesell-Salazar MG, Jehllich N, Murr A, Dhople VM, Holtfreter B, Hammer E et al: Identification of periodontitis associated changes in the proteome of whole human saliva by mass spectrometric analysis. *J Clin Periodontol*. 2013;40: 825–83.
- Nitta H, Katagiri S, Nagasawa T, Izumi Y, Ishikawa I, Izumiya H et al: The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: Results of a multicenter hospital-based cross-Sectional Study. *JDI*. 2017;8(5):677-686.
- Pussinen PJ, Paju S, Mantyla P, Sorsa T: Serum microbial- and host-derived markers of periodont

21. Nagase H, Visse R, Murphy G: Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562-73.
22. Sternlicht MD, Werb Z: How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
23. 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(2-3):177-203.
24. Visse R, Nagase H: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827-39.
25. Nagase H, Visse R, Murphy GQ: Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3): 562-73.
26. Koromantzos PA, Makriliais K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA et al: Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2. *J Periodontol.* 2012;83(1):3-10.
27. Ilman SA, Lehti K, Keski-Oja J, Lohi J: Epilysin (MMP-28) induces TGF- β mediated epithelial to mesenchymal transition in lung carcinoma cells. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 18):3856-65.
28. Collier IE, Bruns GA, Goldberg GI, Gerhard DS: On the structure and chromosome location of the 72- and 92-kDa human type IV collagenase genes. *Genomics.* 1991;9(3):429-34.
29. Netzel-Arnett S, Sang QX, Moore WG, Navre M, Blkedal-Hansen H, Van Wart HE: Comparative sequence specificities of human 72- and 92-kDa gelatinases (type IV collagenases) and PUMP (matrilysins). *Biochemistry.* 1993;(32):6427-32.
30. McGeehan GM, Bickett DM, Green M, Kassel D, Wiseman JS, Berman J: Characterization of the peptide substrate specificities of interstitial collagenase and 92-kDa gelatinase. Implications for substrate optimization. *Biol Chem.* 1994;(269):32814-20.
31. Einhorn TA, Boskey AL, Gundberg CM, Vigorita VJ, Devlin VJ, Beyer MM: The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes. *J Orthop.* 1988;6:317-323.
32. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK: Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4(2):197-250.
33. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A et al: Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4(2):197-250.
34. Murphy G, Knäuper V: Relating matrix metalloproteinase structure to function: why the «hemopexin» domain. *Matrix Biol.* 1997;15(8-9):511-8.
35. Harper E, Bloch KJ, Gross J: The zymogen of tadpole collagenase. *Biochemistry.* 1971;10(16):3035-41.
36. Springman EB, Angleton EL, Birkedal-Hansen H, Van Wart HE: Multiple modes of activation of latent human fibroblast collagenase: evidence for the role of a Cys 73 active-site zinc complex in latency and a “cysteine switch” mechanism for activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(1):364-8.
37. Van Wart HE, Birkedal-Hansen H: The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(14):5578-82.
38. Nagase H: Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem.* 1997;378(3-4):151-60.
39. Mark D, Werb Sternlicht, Zena How: How Matrix Metalloproteinases Regulate Cell Behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
40. Hasty KA, Pourmotabbed TF, Goldberg GI, Thompson JP, Spinella DG, Stevens RM et al: Human neutrophil collagenase. A distinct gene product with homology to other matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1990;265(20):11421-11424.
41. Raza S, L, Nehring L, Cornelius L, A: Proteinase-activated receptor-I regulation of macrophage elastase (MMP-12) secretion by serine proteinases. *J Biol Chem.* 2000;275(52):41243-50.
42. Mandal M, Mandal A, Das S, Chakraborti T, Sajal C: Clinical implications of matrix metalloproteinases. *Mol Cell Biochem.* 2003;252(1-2):305-29.
43. Ramnath N, Creaven PJ: Matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2004;6(6): 96-102.
44. Kossakowska AE, Edwards DR, Prusinkiewicz C, Zhang C, Guo D: Interleukin-6 regulation of matrix metalloproteinase (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) expression in malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* 1999;94(6):2080-2089.
45. Corps AN, Curry VA, Buttle DJ, Hazleman BL, Riley GP: Inhibition of interleukin-1 β -stimulated collagenase and stromelysin expression in human tendon fibroblasts by epigallocatechin gallate ester. *Matrix Biol.* 2004;23(3):163-9.
46. Gabison EE, Hoang-Xuan T, Mauviel A, Menashi S: EMMPRIN/CD147, an MMP modulator in cancer, development and tissue repair. *Biochimie.* 2005;87(3-4):361-8.
47. Tallant C, Marrero A, Gomis-Rüth FX: Matrix metalloproteinases: Fold and function of their catalytic domains. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1803(1):20-8.
48. Pearce WH, Shively VP: Abdominal aortic aneurysm as a complex multifactorial disease: interactions of polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1085:117-32.
49. Roomi M.W, Kalinovsky T, Rath M, Niedzwiecki A: Modulation of MMP-2 and MMP-9 secretion by cytokines, inducers and inhibitors in human glioblastoma T-98G cells. *Oncol Rep.* 2017;3 (3):1907-1913.
50. Ohta K, Naruse T, Ishida Y, Shigeishi H, Nakagawa T, Fukui A et al: TNF- α -induced IL-6 and MMP-9 expression in immortalized ameloblastoma cell line established by hTERT. *Oral Dis.* 2017;23(2):199-209.
51. Butler G.S, Overall C.M: Matrix metalloproteinase processing of signaling molecules to regulate inflammation. *Periodontol 2000.* 2013;(63):123-148.
52. Jia X, Dang S, Cheng Y, Zhang X, Li M, Li Y et al: Effects of saikogenin-d on syndecan-2, matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in rats with hepatocellular carcinoma. *J Tradit Chin Med.* 2012;32(3):415-22.
53. Bramono DS, Richmond JC, Weitzel PP, Kaplan DL, Altman GH: Matrix metalloproteinases and their clinical applications in orthopaedics. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(428):272-85.
54. Murphy G, Nagase H: Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med.* 2008;29(5):290-308.
55. Nagase H, Woessner J.F.Jr: "Matrix metalloproteinases". *J Biol Chem.* 1999;274 (31):21491-21494.
56. Sternlicht M.D., Werb Z: "How matrix metalloproteinases regulate cell behavior". *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
57. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilahti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen A.M et al: Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res.* 2011;63(2):108-13.
58. Hernandez M, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N et al: Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2011;90:II164-II170.
59. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE: Circulating Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Hypertension. *Clin Chim Acta.* 2012;413(7-8):656-62.
60. Foos MJ, Hickox JR, Mansour PG, Slatterbeck JR, Hardy DM, Foos MJ et al: Expression of Matrix Metalloprotease and Tissue Inhibitor of Metalloprotease Genes in Human Anterior Cruciate Ligament. *J Orthop Res.* 2001;19(4):642-9.
61. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhaton S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J et al: Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2016;70(1):142-63.
62. Neumärker M K, Lorenz K, Koch R: Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012;47:121-128.
63. Kuula H, Salo T, Pirilä E, Tuomainen AM, Jauhainen M, Uitto VJ et al: Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infect Immun.* 2009;77(2):850-9.
64. Gutierrez-Fernandez A, Masaki I, Balbin M, Fueyo A, Pitiot A, Astudillo A et al: Puente Increased inflammation delays wound healing in mice deficient in collagenase-2 (MMP-8). *FASEB J.* 2007;21:2580-2591.
65. Hardy DC, Ross JH, Schuyler CA, Leite RS, Slate EH, Huang Y: Matrix metalloproteinase-8 expression in periodontal tissues surgically removed from diabetic and non-diabetic patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2012;39:249-255.
66. Marcaccini AM, Novaes AB Jr, Meschiari CA Souza S: Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) & MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clin Chim Acta.* 2009;409(1-2):117-22.
67. De Morais E F, Pinheiro J C, Leite R B, Santos P P A, Barboza C A G, Freitas R A: Matrix metalloproteinase-8 Levels in Periodontal Disease Patients: A Systematic Review. *J Periodontal Res.* 2018;53(2):156-163.
68. Hernandez M, Gamonal J, Tervahartiala T, Mantyla P, Rivera O, Dezerega A et al: Associations between matrix metalloproteinase-8 and -14 and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid from subjects with progressive chronic periodontitis: a longitudinal study. *J Periodontol.* 2010;81(11):1644-52.
69. Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, et al: Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase-A deficient mice. *Cancer Res.* 1998, 58:1048-1051.
70. Bataiosu M, Taisescu CI, Piscescu CG, Pascu EI, Tuculina MJ, Daguci L, et al: Effects of therapy with two combinations of antibiotics on the imbalance of MMP-2+TIMP-2 in chronic periodontitis. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(1):77-83.
71. Mouzakiti E, Pepelassi E, Fanourakis G, Markopoulou C, Tseleni-Balafouta S, Vrotsos I: The effect of smoking on the mRNA expression of MMPs and TIMP-1 in untreated chronic periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2011;46:576-583.
72. Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CAG: Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infect Immun.* 1999;67: 2319-2326.