

Metaloproteínas: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização

Metalloproteinases: systemic physio-pathological aspects and its importance in the wound healing

Rosângela Vidal de Souza Araújo¹, Flávio Oliveira Silva², Mário Ribeiro Melo-Júnior¹, Ana Lúcia Figueiredo Porto³

¹ Doutores em Ciências Biológicas; ² Mestre em Ciências Veterinárias; ³ Doutora em Biotecnologia.

Resumo

O objetivo deste trabalho foi descrever o papel biológico das metaloproteínas (MMPs), suas variedades estruturais e suas influências no processo cicatricial. As metaloproteínas são enzimas que digerem proteínas da matriz extracelular e que apresentam funções importantes em diversos processos biológicos, como morfogênese, e em todos os estágios da cicatrização: reparação tecidual e remodelação em resposta à injúria. Entretanto, quando não devidamente controladas, ou seja, quando não são inibidas, estão envolvidas na progressão de algumas doenças como aterosclerose, artrite, câncer e esclerose múltipla. Com isso, observam-se diferentes interferências das metaloproteínas. Nesse sentido, pode-se perceber que é necessário haver um controle entre a atividade enzimática e a sua inibição, pois o descontrole dessas etapas pode culminar com o aparecimento ou progressão de determinadas enfermidades. Sendo assim, a investigação da atividade e (ou) expressão das MMPs de grande interesse em estudos sobre os processos fisiopatológicos, e esses estudos já vêm sendo desenvolvidos há algum tempo, no campo de pesquisas clínicas e experimentais.

Palavras-chave: Matriz extracelular. Metaloproteínas. Colagenases. Cicatrização.

Abstract

The aim of this study was to describe the biological role of matrix metalloproteinases (MMPs), their structural varieties and their influence on wound healing. The metalloproteinases are enzymes that digest the extracellular matrix proteins that have important functions in various biological processes such as morphogenesis, and in all stages of healing: tissue repair and remodeling in response to injury, but if not properly controlled, when not are inhibited are involved in the progression of some diseases such as atherosclerosis, arthritis, cancer and multiple sclerosis, there is interference of different metalloproteinases. In this sense, one can see that it is necessary to have a control of the enzymatic activity and its inhibition, because the lack of these steps can lead to the onset or progression of certain diseases, so the investigation of the activity and/or expression of MMPs is of great interest in studies on the physiological and pathological processes, and these studies have been developed for some time in the field of clinical and experimental research.

Keywords: Extracellular matrix. Metalloproteinases. Collagenases. Wound healing

INTRODUÇÃO

Metaloproteínas – conceitos, classificação e estrutura molecular

O primeiro relato sobre as metaloproteínas foi publicado por Jerome Gross e Charles Lapière¹, que encontraram uma enzima ativa em cultura de pele que degradava colágeno tipo I, em 1962.

As metaloproteínas (MMPs) são uma família de endopeptidases Zn²⁺- dependente, que promovem a degradação da matriz extracelular, podendo também ser chamadas de matrixinas. Todos os membros dessa família são secretados como proenzimas. Essas proenzimas são liberadas por neutrófilos, monócitos, macrófagos, fibroblastos e, além disso, também podem ser secretadas pelas células tumorais em resposta a uma variedade de estímulos.²

Recebido em 15 de junho de 2009; revisado em 05 de janeiro de 2011. Correspondência / Correspondence: Rosângela Vidal de Souza Araújo. Associação Caruaruense de Ensino Superior - ASCES. Av. Portugal, nº 584, bairro Universitário. 50670-910. Caruaru, Pernambuco, Brasil. Tel./Fax: (081) 2103-2000/2103-2004. E-mail: rosangela.vidal@gmail.com.

A família das MMPs inclui cerca de 25 proteínas, as quais podem ser divididas em: colagenases (MMP-1, 8 e 13), gelatinases (MMP-2 e 9), estromelinas (MMP-3, 7 e 10), matrilisinas (MMP-7 e 26), MMPs tipo membrana (MMP-14, 15, 16, 17 e 24) e outras MMPs³, que são classificadas pela especificidade ao substrato e, principalmente, de acordo a sua estrutura, como ilustra a Figura 1. Gelatinase B (MMP-9) e gelatinase A (MMP-2) são dois membros intimamente relacionados da família MMP que degradam colágeno desnaturado ou gelatinas.³

A participação das MMPs em diversos eventos biológicos deve-se ao fato de que elas podem influenciar potencialmente o comportamento celular através de algumas ações, como clivagem de proteínas que fazem a adesão célula-célula, liberação de moléculas bioativas na superfície celular ou por clivagem de moléculas presentes na superfície celular, as quais transmitem sinais no ambiente extracelular.

Diversos processos biológicos ocorrem com a participação das metaloproteínas⁴, como determina-

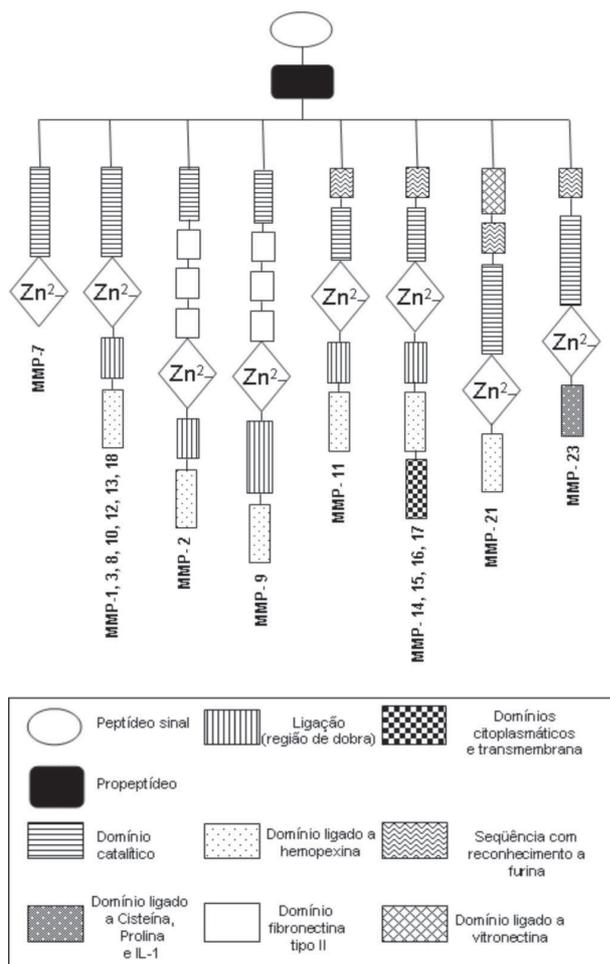


Figura 1- Arranjo dos domínios das diferentes metaloproteinases em humanos, demonstrando as estruturas em comum das metaloproteinases e suas particularidades estruturais.

ção da arquitetura da matriz extracelular (MEC)⁵, desenvolvimento embrionário⁶, implantação do blastocisto, morfogênese dos órgãos, desenvolvimento do sistema nervoso, ovulação, dilatação cervical, regressão uterina pós-parto⁷ desenvolvimento e remodelação do tecido oral⁸, cicatrização, angiogênese⁶ e apoptose.⁹

REVISÃO

Diversidade biológica das MMPs e suas ações nos processos patológicos sistêmicos

As MMPs e seus respectivos substratos (Tabela 1) são constitutivamente expressos e são componentes-chave na rota para a modulação da MEC normal e seus distúrbios de constituição. A alteração dessa dinâmica pode ser um fator crítico no desenvolvimento de algumas doenças, como, por exemplo, diabetes, formação da aterosclerose no sistema vascular e também complicações microvasculares¹⁰. Nesse sentido, a funcionalidade dos inibidores de metaloproteinases (TIMPs) tem de ser perfeita, pois alguns estudos têm

demonstrado que a ausência de inibidores leva a complicações orgânicas. Os TIMPs são moléculas endógenas que controlam a atividade das metaloproteinases. Por exemplo, pesquisas realizadas com animais demonstraram que a ausência de TIMP-3 causou danos alveolares, ou seja, enfisema pulmonar¹¹; em outro trabalho, constatou-se que a ausência de inibidores ocasionou apoptose mais rápida em células epiteliais mamárias, indicando uma função importante dos inibidores *in vivo*.¹²

Alguns dos principais sistemas orgânicos que sofrem influência das MMPs no desenvolvimento de doenças são descritos a seguir.

Sistema pulmonar

O envolvimento das MMPs no sistema pulmonar é verificado com as MMP-1, 2, 3 e 9, as quais são produzidas por células vasculares do músculo liso e por uma variedade de células, incluindo células endoteliais, macrófagos, fibroblastos e células epiteliais alveolares, afetando potencialmente a circulação pulmonar¹³. Nesse contexto, tem sido proposto que as MMPs possuam um papel importante na remodelação vascular pulmonar e também estejam implicadas no surgimento de hipoxia de hipertensão pulmonar crônica em modelos experimentais.¹³

Estudos recentes sugerem que MMPs estão envolvidas no desenvolvimento de hipertensão pulmonar aguda associada a condições como o embolismo pulmonar¹⁴. Por exemplo, a ativação das MMPs (especialmente MMP-2 e 9) causa fragmentação da camada elástica interna, que é uma característica da hipertensão pulmonar¹⁵. Portanto, é possível que a geração de MMP-2 e 9, na situação citada acima, pode potencializar a vasoconstrição pulmonar durante o embolismo agudo, como também é demonstrado pelos estudos que relacionam o sistema endotelial na patofisiologia da hipertensão pulmonar resultante da embolia.¹⁴

Sistema gastrointestinal

Tratando-se de desordens da mucosa intestinal, existem fortes evidências de que as MMPs são as principais proteinases participantes de alguns eventos, como em doenças inflamatórias intestinais e úlcera péptica. Estudos indicam que a MMP-9 apresenta-se em níveis satisfatório em culturas de células epiteliais de adultos normais e significativamente elevadas em quadros inflamatórios.¹⁶

Outros experimentos que envolvem o sistema gastrintestinal demonstram que MMP-1, 7 e 10 são expressas através de migração de enterócitos de úlceras intestinais de espécimes cirúrgicas provenientes de pacientes com colite isquêmica¹⁷. A expressão dessas MMPs foi observada em culturas de células de linhagem intestinal e é regulada por citocinas como fator de necrose tumoral alfa (a-TNF), interleucina-1 beta (IL-1b)

Tabela 1- Tipos de metaloproteinases humanas com seus diferentes substratos e massas

MMP	Sinônimo	Peso molecular (kDa)	Substrato	Referências
1	Colagenase 1	45	Colágeno tipo I	(61)
2	Gelatinase A	66, 62	Proteoglicanos, colágeno IV, V, VII e X, fibronectina	(69, 61, 44)
3	Estromelisin 1	45	Proteoglicanos, colágeno X, XI, procolágeno	(28)
7	Matrilisina 1	19	Fibronectina, Plasminogênio	(51)
8	Colagenase 2	58	Proteoglicanos	
9	Gelatinase B	86, 67	Plasminogênio, colágeno IV	(69, 61)
10	Estromelisin 2	44	Estromelisin 1	(61)
11	Estromelisin 3	47	IGFBP-1 (proteína de ligação da somatomedina)	(61)
12	Elastase de macrófago	22	Plasminogênio, elastina, colágeno IV, Fibronectina	(28)
13	Colagenase 3	48	Colágeno tipo I	(61)
14	MT1-MMP	54	CD44, Colágeno tipo I	(30)
15	MT2-MMP	61	Transglutaminase de superfície	(44)
16	MT3-MMP	55	Transglutaminase de superfície	(30)
17	MT4-MMP	54	Fibrina	(30)
18	Colagenase 4	-	Colágeno tipo I	(44)

e fator beta de crescimento transformante (FCTb). Esses resultados indicam que principalmente as MMP-1, 7 e 10 estão envolvidas na homeostase intestinal.¹⁷

Sistema nervoso

Outro alvo de pesquisas com as MMPs é o sistema nervoso central (SNC), inclusive recentemente, com pesquisas sobre esclerose múltipla e outras doenças neurológicas, como encefalomielite autoimune¹⁸. Um trabalho recente de Yong et al.⁴ investigou o papel dessas enzimas na esclerose múltipla. O que se sabe atualmente é que um adulto normal apresenta baixos níveis de MMPs, porém várias metaloproteinases não estão corretamente reguladas em várias desordens neurológicas do sistema nervoso central. Em particular, as MMP-9, 7 e 2 têm se mostrado alteradas na esclerose múltipla em vários estudos⁴. O nível elevado de MMPs no SNC é resultado do aumento da expressão por células neuronais e de leucócitos que infiltram o SNC sob qualquer injúria. Essa regulação errônea pode levar a sérios danos, como a promoção de inflamação, rompimento da barreira hematoencefálica, desmielinização e toxicidade de axônios e neurônios.¹⁹

No entanto, assim como em outras situações, as MMPs em níveis normais são benéficas ao SNC. Sobre a função ambígua dessas moléculas, busca-se o controle na utilização de inibidores dessas enzimas em determinadas enfermidades, devendo-se ponderar para a necessidade do uso de tais inibidores, investigando-

se cada situação e se a expressão dessas enzimas está realmente sendo prejudicial.

Sistema cardíaco

O desenvolvimento de deficiências cardíacas é acompanhado por remodelação dos tecidos ventriculares após o dano, um processo no qual as MMPs desempenham um papel essencial na remodelação do colágeno da MEC cardíaca²⁰. Resultados recentes demonstraram que pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentaram níveis elevados de MMP-9²¹. Esses valores elevados da MMP-9 têm sido considerados como prognóstico valioso de tempo de vida em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado a relação entre a gelatinase B (MMP-9) como um componente importante da estabilidade da placa aterosclerótica²². A ruptura da placa aterosclerótica é caracterizada pelo acúmulo de células mononucleares inflamatórias e o aumento da expressão de MMPs, e tanto essas células quanto a MMP-9 são induzidas por mediadores inflamatórios, incluindo TNF- α e LDL-oxidado. A MMP-9 é derivada principalmente de monócitos e macrófagos, que são os principais tipos celulares envolvidos na iniciação, na progressão e nas complicações da aterosclerose.

A maioria das placas ateroscleróticas aórticas está associada a um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. O envolvimento dessa condição

inflamatória com a formação de ateromas resulta no aumento da expressão de metaloproteinasas, em que principalmente a MMP-9 tem atividade predominante na mobilização dos macrófagos teciduais²³. Dados experimentais demonstraram que estimulação inflamatória, como a que ocorre através das citocinas como a interleucina-1 α , interleucina-6, α -TNF e espécies oxigênio-reativas, aumenta a expressão de MMP-9 e ativa fibroblastos cardíacos²⁴. Essas citocinas pró-inflamatórias bem como o estresse oxidativo estão aumentados em pacientes com deficiência cardíaca, fator que contribui para as mudanças nos níveis séricos de MMP-9.²⁴

Ações das metaloproteinasas na cicatrização

O processo cicatricial envolve uma complexa sequência de eventos celulares e bioquímicos com o objetivo de restaurar a integridade tecidual após o trauma. Dentre os eventos bioquímicos envolvidos nesse processo, estão as várias rotas enzimáticas que são ativadas durante a reparação tecidual. Essas enzimas incluem as metaloproteinasas²⁵. Uma má regulação nesse processo pode induzir a formação de cicatriz exagerada, como se observa nos queloides e nas cicatrizes hipertróficas, o que leva a prejuízos funcionais e psicossociais nos pacientes.²⁶

Em nosso laboratório, o tema cicatrização vem sendo estudado tanto no campo da pesquisa dos mediadores químicos que interferem na cicatrização, como também pesquisas experimentais que envolvem novas possibilidades terapêuticas. Por exemplo, lectinas extraídas de semente de *Canavalia brasiliensis* e polissacarídeos biologicamente ativos extraídos da goma do cajueiro *Anacardium occidentale*^{27,28} têm sido testados como produtos terapêuticos em feridas experimentais, e as próprias MMPs têm sido alvos de investigações sobre seu papel em processos cicatriciais, bem como a ação de lectinas sobre sua expressão. Um trabalho recente do nosso grupo demonstrou que a lectina isolada das sementes da *Canavalia brasiliensis* influenciou a expressão de proteases com atividade colagenolítica, podendo, assim, interferir no processo cicatricial das lesões cutâneas em camundongos.²⁹

As MMPs são imprescindíveis em todos os estágios da cicatrização, degradando todos os componentes da MEC e apresentam habilidade para sintetizar colágeno e outros membros da MEC. Desse modo, são importantes na remodelação da ferida. Essas proteases apresentam grande importância em processos básicos das células, principalmente em mecanismos fisiológicos. Nas doenças, podem representar prejuízos no mecanismo regulatório primário da destruição tecidual (ex. artrite reumatoide) ou deposição (ex. fibrose e cicatrização).³⁰

O processo de cicatrização é um evento biológico complexo, no qual um grande número de células residentes e infiltrantes está envolvido, incluindo

queratinócitos, fibroblastos, neutrófilos, macrófagos, linfócitos e mastócitos. Essas células regulam uma a outra através da mediação de várias citocinas. Esses processos podem ser mediados através da ativação das MMPs, as quais são diferentemente expressas durante o processo cicatricial.³¹

A resposta à injúria e o subsequente reparo (reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e fibroplasia) estão relacionados à atividade celular, que é influenciada por interações célula-célula e célula-MMPs. A sequência de eventos do reparo pode ser dividida em três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação. A fase inflamatória é caracterizada pelo influxo de neutrófilos; posteriormente, os macrófagos concluem o processo inflamatório, realizando um debridamento no local da injúria³². Esse processo não é apenas facilitado pela fagocitose, mas também pela produção de enzimas como a colagenase e elastase.³²

Nessa fase, há o escapamento de componentes do plasma, incluindo fibrina, e observam-se altos níveis de MMP-9. O recrutamento de neutrófilos ocorre poucas horas após a injúria, e, logo em seguida, chegam os linfócitos e macrófagos. Nesse estágio, a MMP-9 encontrada nos grânulos de macrófagos e neutrófilos é liberada no local da lesão³⁰. Uma vez que o sítio da ferida foi limpo, ocorre também um aumento na angiogênese, e fibroblastos migram para iniciar a fase proliferativa e para a deposição de colágeno para uma nova MEC, formando, assim, o tecido de granulação. Nessa fase, é essencial que ocorra um controle entre a ação e a inibição das MMPs, pois, como foi observado por Fujiwara et al.³³, foi encontrado um aumento na produção de colágeno e MMPs em cultura de fibroblastos derivados de queloides, quando comparada com a de fibroblastos de pele normal.

Tem sido demonstrada, nessa fase, uma superexpressão de MMP-1, 3 e 9 na borda da cicatrização do ferimento. Uma distribuição espacial de MMPs tem sido observada em distintas populações de queratinócitos, sugerindo que ocorrem diferenças na expressão das MMPs entre as fases aguda e crônica da cicatrização. A fase de remodelação é marcada por uma nova matriz colagenosa, a qual se torna entrelaçada e organizada. As MMPs facilitam a migração de fibroblastos na MEC e no leito da ferida. Estudos demonstraram que um aumento na produção de MMPs facilita a contração do colágeno mediada por fibroblastos, conduzindo ao fechamento da ferida.³⁰

Recentemente, Egozi et al.³⁴ demonstraram que, na fase inflamatória da cicatrização, a infiltração neutrofilica na ferida foi significativamente menor em camundongos com deficiência de mastócitos em relação a camundongos normais. A relação das MMPs e mastócitos foi observada na angiogênese. Tem sido demonstrado que a infiltração de mastócitos e a ativação de MMP-9 coincidem com a mudança angiogênica em lesões pré-malignas, durante a

carcinogênese do epitélio escamoso em camundongos³⁵. Em outro estudo, foi observado que os níveis de MMP-2 e 9 estão aumentados dez a quinze dias após o ferimento experimental em roedores, ou seja, quando a angiogênese é ativada.³⁶

As MMPs têm sido encontradas em quantidade elevada em feridas crônicas, que não progridem para a devida resolução. Esses níveis elevados podem resultar numa degradação não-controlada e uma nova deposição de componentes da matriz extracelular, como colágeno, glicosaminoglicanos e proteoglicanos, bem como na degradação de vários fatores de crescimento proteicos necessários a uma cicatrização bem coordenada. O comportamento normal dessas enzimas seria um pico enzimático durante o início da cicatrização, e então um declínio no estágio de aparecimento de tecido de granulação e, subsequentemente, novo tecido epitelial no ferimento.³⁷

DISCUSSÃO

Um dos eventos mais importantes na cicatrização é a migração e proliferação de células, principalmente queratinócitos, para a periferia da ferida. Esses eventos são regulados por três moléculas principais: fatores de crescimento, integrinas e metaloproteinases.³⁸

As MMPs pertencem a uma família de endopeptidases metal-dependentes, que representam a maior classe de enzimas responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC). Conjuntamente, as MMPs são capazes de degradar todas as proteínas da MEC³⁹. Por esse motivo, essas enzimas estão envolvidas em vários processos patológicos sistêmicos.

A atividade dessas enzimas é controlada, principalmente, através de inibidores proteicos teciduais denominados TIMPs. As MMPs e seus inibidores determinam a arquitetura da MEC.⁴⁰

Na cicatrização normal, todas as MMPs podem ser inibidas, especialmente, pelos TIMPs. Entretanto, em feridas crônicas, as MMPs não estão devidamente reguladas, pois há igual concentração de inibidores e de proteases. Em feridas crônicas, como, por exemplo, as presentes na neuropatia diabética e na periodontite crônica, a grande atividade neutrofílica leva a uma extensa liberação de MMPs, especialmente MMP-8 e elastase, as quais são proteases envolvidas na degradação do tecido de granulação. Quando não são reguladas, levam a uma extensa degradação da MEC.⁴¹

A atividade das MMPs pode ser controlada por outras MMPs. Quanto à expressão das MMPs, elas podem ser controladas por moléculas endógenas, como citocinas inflamatórias ou fatores de crescimento⁸. Recentes achados têm demonstrado que as MMPs, particularmente as gelatinases A (MMP-2) e B (MMP-9), apresentam um papel central durante a angiogênese. A invasão de células endoteliais é um evento essencial

durante a angiogênese, e esse processo envolve a degradação da base das membranas. Nesse caso, pode-se perceber que essas MMPs podem estar envolvidas nos casos da angiogênese fisiológica, como, por exemplo, a reparação tecidual, o desenvolvimento placentário, e a angiogênese patológica, como no desenvolvimento de tumores sólidos.⁴²

As MMP-2 e MMP-9 e a MMP-14 estão envolvidas em vários aspectos do desenvolvimento tecidual, na sua manutenção e cicatrização⁴². As MMP-2 e 9 clivam principalmente o colágeno tipo IV. Entretanto, possuem a habilidade de degradar outros componentes da MEC. A MMP-2 é a principal metaloproteinase produzida por fibroblastos da pele, e está envolvida em processos patológicos, como lesões de pele cancerosas ou pré-cancerosas após exposição à radiação UV⁴³. Tanto a MMP-2 como a MMP-9 possuem um papel nas diferentes fases (idades) da pele⁴³, no desenvolvimento tumoral⁴⁴, bem como em outras lesões cutâneas, como psoríases e dermatites.⁴⁵

A variedade de informações encontradas nesta atualização sobre as metaloproteinases e seus inibidores é de grande importância e vem aumentando a cada dia, revelando suas funções na gênese de diversos e processos patológicos. Entretanto, muito se tem ainda a esclarecer a respeito dessas intrigantes moléculas, pois sua ação *in vivo* é complexa e bastante diversificada.

Dentre as linhas de pesquisa e aplicação biológica das MMPs, podemos destacar o tratamento e o diagnóstico. Estudos realizados por Boz et al.⁴⁶ demonstraram, em estudos clínicos, a possibilidade de o interferon- α regular os níveis de MMPs, sobretudo a MMP-9, em pacientes com esclerose múltipla, ou seja, uma significativa redução dos níveis dessa enzima, que se encontra alterada nessa doença.

Recentemente, estudos têm demonstrado que os níveis séricos de MMP-9 estão aumentados em pacientes com diabetes tipo 2⁴⁷, contribuindo potencialmente para o aumento de risco cardiovascular.

Destaca-se, também, a utilização de MMPs como marcadores teciduais de determinadas doenças, como sua expressão em lesões benignas e malignas de tireoide. Estudos demonstraram que as MMP-2 e 7 podem ser utilizadas como marcadores no diagnóstico diferencial para distinguir carcinoma folicular invasivo e adenoma folicular⁴⁸.

Dessa forma, pode-se constatar que ainda existem muitas aplicações em relação ao uso das MMPs e há perspectivas futuras nas pesquisas com essas moléculas, nos aspectos terapêuticos, biotecnológicos e referentes a diagnóstico.

CONCLUSÕES

As MMPs participam de uma variedade de eventos importantes para o organismo. Entretanto, para garantir a integridade do tecido, é necessário um balanço

dinâmico entre as MMPs e a atividade dos inibidores dessas enzimas, ou seja, os TIMPs, pois um descontrole na atividade de MMPs provoca uma excessiva degradação ou acumulação de elementos constitutivos da MEC.

O papel de degradação das MMPs tem fundamental importância, uma vez que elas controlam os diversos eventos biológicos, como a remodelação tecidual. Contudo é observado que o desequilíbrio entre a expressão e a inibição enzimática está intimamente ligado ao desenvolvimento de diversas doenças, como tem sido observado em eventos anormais nos sistemas pulmonares, cardíaco, intestinal e neurológico.

Vale ressaltar que a importância das MMPs vai além da sua participação na remodelação tecidual: seu papel é muito importante na manutenção estrutural e funcional dos tecidos, para que eles não venham a perder sua arquitetura normal, com o consequente aparecimento de uma desordem orgânica.

REFERÊNCIAS

- GROSS, J.; LAPIÈRE, C. M. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. **Proc Natl. Acad. Sci. U S A**, Washington, DC, v. 48, n. 6, p. 1014-1022, 1962.
- WOESSNER Jr, J. F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. **FASEB J.**, Bethesda, v. 5, n. 8, p. 2145-2154, 1991.
- VISSE, R.; NAGASE, H. Matrix Metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. **Circ. Res.**, Baltimore, v. 92, n. 8, p. 827-839, 2003.
- YONG, V. W. et al. Elevation of matrix metalloproteinases (MMPs) in multiple sclerosis and impact of immunomodulators. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v. 259, n. 1-2, p. 79-84, 2007.
- LEE, M. H.; MURPHY, G. Matrix metalloproteinases at a glance. **J. Cell. Sci.** London, v. 117, n. 18, p. 4015-4016, 2004.
- CHEN, W. et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue-derived inhibitors of metalloproteinase in fetal and adult skins. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, Exeter, v. 39, n. 5, p. 997-1005, 2007.
- NAGASE, H.; WOESSNER, J. F., Jr. Matrix metalloproteinases. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 274, n. 2, p. 491-494, 1999.
- SOUZA, A. P.; LINE, S. R. P. The biology of matrix metalloproteinases. **Rev. FOB**, Bauru, v. 10, n. 1, p. 1-6, jan./mar.2002.
- NAGASE, H.; VISSE, R.; MURPHY, G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Cardiovasc. Res.**, London, v. 69, n. 3, p. 562-573, 2006.
- SIERVOGEL, M. J. et al. Matrix metalloproteinases: a therapeutic target in cardiovascular disease. **Curr. Pharm. Des.**, Schiphol, v. 9, n. 13, p. 1033-1040, 2003.
- LECO, K. J. et al. Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3). **J. Clin. Invest.**, New York, v. 108, n. 6, p. 817-829, 2001.
- FATA, J. E. et al. Accelerated apoptosis in the Timp3-deficient mammary gland. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 108, n. 6, p. 831-841, 2001.
- FRISDAL, E. et al. Gelatinase expression in pulmonary arteries during experimental pulmonary hypertension. **Eur. Respir. J.**, Copenhagen, v. 18, n. 5, p. 838-845, 2001.
- FORTUNA, G. M. et al. A role for matrix metalloproteinase-9 in the hemodynamic changes following acute pulmonary embolism. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 114, n. 1, p. 22-27, 2007.
- TODOROVICH-HUNTER, L. et al. Increased pulmonary artery elastolytic activity in adult rats with monocrotaline-induced progressive hypertensive pulmonary vascular disease compared with infant rats with nonprogressive disease. **Am. Rev. Respir. Dis.**, New York, v. 146, n. 1, p. 213-223, 1992.
- ATKINSON, J. J.; SENIOR, R. M. Matrix Metalloproteinase-9 in Lung Remodeling. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, New York, v. 28, n. 1, p. 12-24, 2003.
- SALMELA, M. T. et al. Collagenase-1 (MMP-1), matrilysin-1 (MMP-7), and stromelysin-2 (MMP-10) are expressed by migrating enterocytes during intestinal wound healing. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 39, n. 11, p. 1095-1104, 2004.
- WEAVER, A. et al. An elevated matrix metalloproteinase in experimental autoimmune encephalomyelitis is protective by affecting Th1/Th2 polarization. **FASEB J.**, Bethesda, v. 19, n. 12, p. 1668-1670, 2005.
- YONG, V. W. et al. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. **Nat. Rev. Neurosci.**, London, v. 2, n. 7, p. 502-511, 2001.
- FELDMAN, A. M.; LI, Y. Y.; MCTIERNAN, C. F. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. **Lancet.**, London v. 357, n. 9257, p. 654-655, 2001.
- INOKUBO, Y. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. **Am. Heart. J.**, St. Louis, v. 141, n. 2, p. 211-217, 2001.
- GOUGH, P. J. et al. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 116, n. 1, p. 59-69, 2006.
- BOYUM, J. et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, St. Louis, v. 127, n. 3, p.686-691, 2004.
- SIWIK, D. A.; PAGANO, P. J.; COLUCCI, W. S. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.**, Bethesda, v. 280, n. 1, p. 53-60, 2001.
- KAPOOR, M.; APPLETON, I. Wound healing: Abnormalities and future therapeutic targets. **Curr Anaesth Crit Care.**, Edinburgh, v. 16, n. 2, p. 88-93, 2005.
- ROBLES, D. T.; BERG, D. Abnormal Wound Healing: Keloids. **Clin. Dermatol.**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 26-32, 2007.
- SCHIRATO, G. V. et al. The polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. in the inflammatory phase of the cutaneous wound healing. **Cienc. Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 149-154, 2006.
- MONTEIRO, F. M. F. et al. Immobilization of trypsin on polysaccharide film from *Anacardium occidentale* L. and its application as cutaneous dressing. **Process Biochem.**, London, v. 42, n. 5, p. 884-888, 2007.
- SILVA, F. O. et al. Proteases profile of skin wounds treated with lectin from *Canavalia brasiliensis* seeds. **Cienc. Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 6, p. 1808-1814, 2009. *In Press*
- WANG, W. et al. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. **Circulation**, Dallas, v. 106, n. 12, p. 1543-1549, 2002.
- NAITO, Y.; YOSHIKAWA, T. Role of metalloproteinases in inflammatory bowel disease. **Mol. Aspects. Med.**, Elmsford, v. 26, n. 4-5, p. 379-390, 2005.
- DIEGELMANN, R. F.; EVANS, M. C. wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. **Front. Biosci.**, Tampa, v. 9, n. 1, p. 283-289, 2004.
- FUJIWARA, N. H. et al. Type 1 Collagen as an Endovascular Stent-Graft Material for Small-diameter Vessels: A Biocompatibility Study.

- J. Vasc. Interv. Radiol.**, Reston, v. 16, n. 9, p. 1229-1236, 2005.
34. EGOZI, E. I. et al. Mast cells modulate the inflammatory but not the proliferative response in healing wounds. **Wound Repair Regen.**, St. Louis, v. 11, n. 1, p. 46-54, 2003.
35. COUSSENS, L. M. et al. Inflammatory mast cells upregulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. **Genes Dev.**, Cold Spring Harbor, v. 13, n. 11, p. 1382-1397, 1999.
36. IBA, Y. et al. Possible involvement of mast cells in collagen remodeling in the late phase of cutaneous wound healing in mice. **Int. Immunopharmacol.**, Amsterdam, v. 4, n. 14, p. 1873-1880, 2004.
37. OVINGTON, L. G. Advances in wound dressings. **Clin. Dermatol.**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 33-48, 2007.
38. SANTORO, M. M. et al. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. **Experim. Cell. Res.**, New York, v. 304, p. 274-286, 2005.
39. FORTUNA, G. M. et al. A role for matrix metalloproteinase-9 in the hemodynamic changes following acute pulmonary embolism. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 114, n. 1, p. 22-27, 2007.
40. CHEN, W. et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue-derived inhibitors of metalloproteinase in fetal and adult skins. **Int. j. biochem. cell biol.**, Exeter, v. 39, n. 5, p. 997-1005, 2007.
41. LOBMANN, R. et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. **Diabetologia**, Berlin, v. 45, p. 1011-1016, 2002.
42. FU, X. B. et al. Epidermal stem cells are the source of sweat glands in human fetal skin: Evidence of synergetic development of stem cells, sweat glands, growth factors, and matrix metalloproteinases. **Wound Repair Regen.**, St. Louis, v. 13, p. 102-108, 2005.
43. KOIVUKANGAS, V. et al. UV irradiation induces the expression of gelatinases in human skin *in vivo*. **Acta Derm. Venereol.**, Stockholm, v. 74, p. 279-282, 1994.
44. JINGA, D. C. et al. MMP-9 and MMP-2 gelatinases and TIMP-1 and TIMP-2 inhibitors in breast cancer: correlations with prognostic factors. **J. Cell. Mol. Med.**, Bucharest, v. 10, p. 499-510, 2006.
45. SUOMELA, S. et al. Metalloelastase (MMP-12) and 92-kDa gelatinase (MMP-9) as well as their inhibitors, TIMP-1 and -3, are expressed in psoriatic lesions. **Exp. Dermatol.**, Copenhagen, v. 10, p. 175-183, 2001.
46. BOZ, C. O. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta. **Clin. Neurol. Neurosurg.** Assen, v. 108, n. 2, p. 124-128, 2006.
47. HAFFNER, S. M. et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Circulation**, Dallas, v. 106, n. 6, p. 679-684, 2002.
48. MAR, K. C. et al. Expression of matrix metalloproteinases in benign and malignant follicular thyroid lesions. **Histopathol.**, Oxford, v. 48, n. 3, p. 286-294, 2006.