

Matrix metalloproteinases and heart failure

Matrixové metaloproteinázy a zlyhávanie srdca

Husseinová M¹, Radošinská J^{1,2}

¹Fyziologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika

Husseinova M, Radosinska J. **Matrix metalloproteinases and heart failure.** Cardiology Lett. 2018;27(6):308–313

Abstract. Matrix metalloproteinases (MMPs) have been identified as enzymes responsible for degradation of the extracellular matrix (ECM). Myocardial ECM is a dynamic medium that is fundamental for the structural and physiological homeostasis of the heart. ECM alterations may lead to both systolic or diastolic dysfunction and development of heart failure (HF). Although the causes of HF are multiple, maladaptive ECM remodeling is a typical and common outcome in the development and progression of this disease. In this review, we aimed to introduce MMPs in general and summarize the recent knowledge concerning the role of MMPs in cardiovascular diseases, focusing on HF. The members of the MMP family are divided according to their structure and substrate specificity. MMP-2 and MMP-9 are the most frequently analyzed MMPs in relation to HF syndrome. Their levels may be useful markers for the identification of patients at higher risk for HF development or the poor outcome of this condition. Moreover, MMP activities and levels can serve as indicators of efficiency of the therapy provided to HF patients, as well as for identification of patients who could profit from particular therapeutic intervention via modification of the MMP pathway. Tab. 1, Ref. 50, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: matrix metalloproteinases – gelatinases – heart failure – biomarkers

Husseinová M, Radošinská J. **Matrixové metaloproteinázy a zlyhávanie srdca.** Cardiology Lett. 2018;27(6):308–313

Abstrakt. Extracelulárny matrix (ECM) myokardu je dynamická súčasť tkaniva srdca, ktorá predstavuje základ pre jeho štruktúrnú a fyziologickú homeostázu. Modifikácie ECM môžu viesť k systolickej alebo diastolickej dysfunkcii a následne ku vzniku srdcového zlyhávania (SZ). Aj keď sú príčiny SZ rôzne, maladaptívna remodelácia ECM je typická zmena vo vývoji a progresii tejto choroby. Matrixové metaloproteinázy (MMP) boli identifikované ako enzýmy zodpovedné za degradáciu ECM. V úvode nášho prehľadového článku ponúkame všeobecný opis MMP a zhrnutie poznatkov týkajúcich sa úlohy MMP pri kardiovaskulárnych ochoreniach, so zameraním na SZ. MMP sa rozdeľujú na jednotlivé typy na základe ich štruktúry a substrátovej špecificity. Vo vzťahu k SZ sa podľa dostupných odborných publikácií najčastejšie študujú MMP-2 a MMP-9. Ich hladiny môžu slúžiť ako užitočné markery za účelom identifikácie pacientov s vyšším rizikom rozvoja SZ. Okrem toho môžu aktivita a hladiny MMP slúžiť ako indikátory účinnosti terapie poskytovanej pacientom so SZ, ako aj na identifikáciu pacientov, ktorí by mohli profitovať z konkrétnej terapeuticko-terapeutickej intervencie práve modifikáciou MMP dráh. Tab. 1, Lit. 50, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: matrixové metaloproteinázy – želatinázy – srdcové zlyhávanie – biomarkery

Matrixové metaloproteinázy (MMP) tvoria rodinu proteolytických enzýmov, ktoré sú významné pri degradácii a remodelácii extracelulárneho matrixu (ECM) za fyziologických

a patologických podmienok. ECM sa dlho považoval za pasívnu štruktúrnú súčasť tkanív, avšak dnes už je známe, že je to dynamická štruktúra, citlivá na mnohé podnety. Preto

Z ¹Fyziologického ústavu, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave a ²Centra experimentálnej medicíny, Ústav pre výskum srdca, Slovenská akadémia vied, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 15. novembra 2018; prijaté dňa 3. decembra 2018

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Jana Radošinská, PhD., Fyziologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Sasinkova 2, 813 72 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jana.radosinska@fmed.uniba.sk

je v súčasnosti predmetom výskumov, keďže zmeny v ECM ovplyvňujú patogenézu rôznych ochorení vrátane srdcového zlyhávania (SZ) (1 – 8).

Najdôležitejšou úlohou ECM je udržiavať špecifické mechanické a biochemické vlastnosti daného tkaniva. Hlavnými zložkami ECM sú elastín, fibronektín, laminín a rôzne typy kolagénu. Spolu s kolagénovými a nekolagénovými zložkami ECM môžu MMP spracovávať aj extracelulárne a bunkovo-povrchové proteíny, vrátane receptorov, peptidových hormónov a cytokínov, a preto plnia aj významnú signalizačnú úlohu (1, 5, 9). Mnohé štúdie dokazujú, že MMP sú spojené s takmer každým biologickým procesom, ktorý zahŕňa remodeláciu ECM od embryogenézy až po bunkovú smrť (10).

Do extracelulárneho prostredia sa MMP dostávajú v latentnej forme, respektíve vo forme proenzýmu (11). Pre ich proteolytickú aktivitu je dôležité odštiepenie propeptidovej domény, čo ale neplatí pre oxidačný stres. Napríklad peroxy-nitrit posttranslačnými úpravami odкрýva katalytickú doménu MMP-2, čo vedie k jej intracelulárnej aktivácii (12). Medzi aktivátory MMP patria mnohé fyziologické i patologické stavy. Aktiváciu MMP možno sledovať na základe zmien v expresii MMP génov, proteolytickej aktivite proenzýmov, inhibícii katalytickej aktivity chemickými činidlami, alebo ich sekvestracie. Pri kardiovaskulárnych ochoreniach (CVD) sa za najvýznamnejšie faktory, ktoré spôsobujú nežiaducu aktivitu MMP, pokladajú zápalové faktory, zmenené hladiny hormónov a oxidačný stres (4, 11, 13).

Expresia génov pre MMP je v tkanive nízka, zvyšuje sa v procese tkanivovej remodelácie. Podobne je aj aktivita väčšiny MMP nízka. Regulujú ju viaceré prísne ovládané mechanizmy, medzi ktoré patria hormóny, rastové faktory a zápalové cytokíny na úrovni transkripcie, aktivácie prekursorov, interakcie so špecifickými komponentmi ECM a inhibície endogénnymi inhibítormi (11, 14, 15). Hlavnými endogénnymi regulátormi aktivity MMP v tkanive sú endogénne tkanivové inhibitory (TIMP-1 – TIMP-4), ktorých expresia je regulovaná cytokínmi a rastovými faktormi (5, 11). Je všeobecne známe, že TIMP, tak ako aj iné metaloproteinázy, chelatujú katalytický Zn^{2+} MMP a inaktivujú enzýmy (15, 16).

Narušená rovnováha medzi MMP a TIMP môže viesť k nežiaducej remodelácii tkanív a orgánov a k rozvoju mnohých ochorení, vrátane kardiovaskulárnych (14, 15, 17).

Informácie o MMP a ich inhibítoroch vieme zistiť viacerými spôsobmi, treba však rozlišovať medzi hladinou a aktivitou príslušných enzýmov. Hladiny MMP, ako aj TIMP sa stanovujú najčastejšie ELISA metódou, kde sa ich koncentrácia meria využitím špecifických protilátok. Dostupné sú aj kity, prostredníctvom ktorých možno stanoviť koncentráciu iba aktívnych foriem MMP senzitivitou ekvivalentnou k ELISA metóde. Špecifické protilátky sa používajú aj pri semikvantitatívnom stanovení hladín MMP (respektíve TIMP) Western blot metódou. Na aktivity MMP možno poukázať metódou substrátovej zymografie, kedy sa vzorky po elektroforetickej

separácii proteínov v géli nechajú inkubovať s vhodným substrátom pre jednotlivé enzýmy. Proteolytická aktivita MMP sa následne po farbení a odfarbovaní gélu vizualizuje ako nezafarbené miesta na modrom pozadí (18, 19). Pre aktivitu TIMP sa využíva reverzná zymografia, kedy sa do gélu spolu so substrátom inkorporuje aktívna MMP (19). TIMP prítomné vo vzorke inhibujú štiepenie substrátu, pričom podľa stupňa tejto inhibície možno poukázať priamo na ich aktivitu. Na inhibíciu MMP možno poukázať aj nepriamo detekciou komplexov MMP-TIMP rôznymi metódami (napríklad ELISA, imunoprecipitácia).

Klasifikácia a história MMP

U ľudí je známych vyše 20 MMP začínajúc MMP-1 a končiac MMP-28. Zoznam však nezahŕňa MMP-4, MMP-5, MMP-6 a MMP-22, pretože tieto enzýmy objavili súčasne rôzne výskumné tímy. Boli navrhnuté, ale neskôr boli identifikované ako MMP, ktoré už boli opísané (5, 20). Názvoslovie MMP je založené na základe ich štruktúry a substrátovej špecifity. Rozoznávame šesť skupín MMP (**tabuľka 1**) a všetky MMP môžeme ešte rozdeliť na základe ich lokalizácie na secerňované (cytozólóvé) a membránovo viazané. Všetky MMP na svojom aktívnom mieste obsahujú ióny Zn^{2+} . Katalytická funkcia a štruktúrna integrita MMP počas enzymatickej reakcie závisí práve od týchto iónov (1, 4).

Prvého člena rodiny MMP, kolagenázu, indentifikovali v žubrienke v roku 1962 Gross a Lapier, ktorí zistili, že závitnice v priebehu metamorfózy obsahujú enzým, ktorý by mohol degradovať fibrilárny kolagén. Následne sa u ľudí v postihnutej koži a synovii našla intersticiálna kolagenáza, respektíve kolagenáza-1 alebo MMP-1. V tomto roku Gross a Lapiere prvýkrát hovorili o kolagenolytickej aktivite MMP. Záujem o MMP sa zvýšil koncom šesťdesiatych a začiatkom sedemdesiatych rokov po zistení, že MMP sú upregulované pri rôznych ochoreniach, vrátane reumatoidnej artritídy a rakoviny (17, 20). Prvá ľudská kolagenáza bola purifikovaná v roku 1975 (21).

Tabuľka 1 Klasifikácia matrixových metaloproteináz (MMP)

Table 1 Classification of matrix metalloproteinases (MMPs)

Skupina MMP	Členovia skupiny MMP
Kolagenázy	MMP-1, MMP-8, MMP-13
Želatinázy	MMP-2, MMP-9
Stromelyzíny	MMP-3, MMP-10, MMP-11
Matrilýzíny	MMP-7, MMP-26
Membránové MMP	transmembránové: MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-24
	vnorené: MMP-17, MMP-25
Ostatné MMP	MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-23, MMP-28

MMP – matrixová metaloproteináza

Želatinázy: MMP-2 a MMP-9

ECM je fundamentálnym prostredím, ktoré zabezpečuje homeostázu srdcového svalu. Porušenie homeostázy vedie k dysfunkcii až zlyhaniu orgánu. Progresia SZ zahŕňa zmeny v štruktúre, kompozícii a architektúre ľavej komory (LK). Najčastejšie sa v súvislosti so SZ skúmajú práve želatinázy, o ktorých sa vie, že sa zúčastňujú procesu remodelácie srdca a vývoja SZ. Detegujú sa v krvnej plazme, sére, alebo v samotnom tkanive myokardu. Úlohou želatináz je prednostne štiepenie denaturovaného kolagénu typu IV v oblasti bazálnej membrány buniek (2, 13, 22).

Napriek tomu, že MMP-2 a MMP-9 sú veľmi podobné enzýmy svojou štruktúrou a substrátovou špecifitou, odlišujú sa bunkovým pôvodom. MMP-2 je odvodená z fibroblastov, endotelových buniek a osteoblastov, MMP-9 je exprimovaná polymorfonukleárnymi leukocyty, makrofágmi a epitelovými bunkami (8, 23, 24).

MMP-2 (želatináza A) sa vyskytuje takmer vo všetkých srdcových bunkách a degraduje mnohé extracelulárne aj intracelulárne substráty, ako aj substráty, ktoré nie sú súčasťou ECM. Oxidačný stres sa uplatňuje v patogenéze mnohých CVD a môže tiež stimulovať produkciu a aktiváciu MMP. Napríklad reaktívne metabolity dusíka a kyslíka v cievnej stene prispievajú k aktivácii MMP-2. Oxid dusnatý je naopak látka, ktorá tvorbu MMP-2 tlmí (25). V porovnaní s MMP-9 sa MMP-2 viac spája s neurohumorálnou aktivitou. MMP-9 (želatináza B) má podobnú úlohu ako MMP-2, okrem toho spracováva aj niektoré zápalové chemokíny a je zapojená do proteolytickej aktivácie mnohých cytokínov. Spája sa aj s ischemickými procesmi v myokarde a s remodeláciou srdcového svalu po infarkte myokardu (IM) (2, 8, 24, 26).

Expresia MMP sa reguluje na úrovni transkripcie a posttranskripčne. Želatinázy sa z buniek vylučujú ako proenzýmy, ktorých aktivácia je kľúčová pre degradáciu ECM. Premena prekursorov MMP na aktívne enzýmy prebieha postupnou aktiváciou, alebo aktiváciou na povrchu buniek prostredníctvom membránovo viazanej MMP, prípadne intracelulárnou aktiváciou. V zdravom myokarde sú želatinázy exprimované v relatívne nízkych hladinách. Pri vývoji SZ sa aktivácia týchto želatináz zvyšuje, rovnako sa menia aj hladiny cirkulujúcich MMP-2 a MMP-9 (27 – 29).

Tlakové preťaženie LK vedie ku koncentrickej hypertrofii myokardu, ktorá sa spája s akumuláciou ECM. V našej predchádzajúcej práci sme poukázali na znížené plazmatické aktivity MMP-2 u hypertenzných pacientov. Následný prechod hypertrofie do SZ bol sprevádzaný aktiváciou MMP-2 (30). Aj v článkoch iných autorov sa popisuje, že obe želatinázy sa podieľajú na progresii SZ v jeho konečných štádiách (8, 13, 20, 31, 32).

Chu et al. skúmali, či existuje súvislosť medzi endogénnymi hladinami MMP-9 (respektíve TIMP-1), diastolickou dysfunkciou (DD) a prognózou pacientov s ischemickou chorobou

srdca (CAD). Zistili, že zvýšené hladiny aktívnych MMP-9 sa spájajú s ťažšou DD u pacientov s CAD a zachovanou systolickou funkciou nezávisle od hypertrofie LK. Toto zistenie naznačuje, že abnormálny metabolizmus ECM pri ischemii myokardu predstavuje alternatívnu etiológiu DD, ktorá priamo nezávisí od remodelácie ECM pozorovanej pri hypertrofii LK (33). Výsledky tejto štúdie boli potvrdené aj v štúdiu Morishita et al., kde zistili, že hladiny MMP-9 a TIMP-1 pozitívne korelujú so závažnosťou SZ. MMP-9 sa ukázal ako významný prediktor SZ, čo naznačuje, že zmeny v pomere hladín MMP-9/TIMP-1, prípadne zvýšené hladiny MMP-9 môžu pomôcť predpovedať progresiu ochorenia do SZ (34).

Pacientov so SZ rozdeľujeme na základe ejekčnej frakcie (EF) na skupinu s redukovanou EF (HF-REF) a na skupinu so zachovanou EF (HF-PEF). Štúdia Kobusiaka-Prokopowicza et al. poukázala na pozitívnu koreláciu medzi EF a hladinami MMP-2 u všetkých pacientov so SZ. Sérové hladiny MMP-2 a TIMP-2 sa však medzi HF-REF a HF-PEF pacientmi neodlišovali. Zaujímavosťou bolo, že hoci u všetkých pacientov so SZ hladiny MMP-2 a TIMP-2 pozitívne korelovali, v skupine pacientov s HF-REF zaznamenali pozitívnu koreláciu aj medzi TIMP-2 a N-terminálnou časťou molekuly prohormónu nátriuretického peptidu typu B (NT-proBNP). To znamená, že iba u pacientov s HF-REF korelujú markery neurohumorálnej aktivácie a markery prestavby ECM (29).

MMP ako potenciálne biomarkery

Fibróza myokardu je hlavným determinantom DD, ktorá prispieva k progresii do HF-PEF. Vo svojej štúdiu ju skúmali aj Martos et al. Ich cieľom bola analýza prestavby kolagénu a zvýšených sérologických markerov ako prediktorov progresie DD do HF-PEF. Zistili, že významnými prediktormi HF-PEF sú okrem iného hladiny MMP-2. Konkrétne, hladina MMP-2 1585 ng/ml poskytuje 91 % senzitivitu a 76 % špecifitu rozvoja HF-PEF u hypertenzných pacientov, čo sa v tejto štúdiu ukázalo užitočnejšie ako hladina BNP (35).

Nová štúdia autorov Wu et al. bola zameraná na sledovanie vzťahu medzi závažnosťou symptómov SZ a plazmatickými markermi fibrózy myokardu u pacientov s HF-PEF. Aj keď boli hladiny NT-proBNP signifikantne asociované so symptómami SZ, na závažnosť fibrózy sa ich pomocou nedalo poukázať. U týchto pacientov boli iba hladiny MMP-2 signifikantne asociované s celkovou fibrózou myokardu, a to aj po zohľadnení vplyvu iných rizikových faktorov. Táto štúdia poskytuje dôkazy, že iba biomarkery odzrkadľujúce obrat kolagénu poukazujú na štruktúrne zmeny myokardu a mohli by predstavovať cieľ pre terapiu alebo vhodné prediktory HF-PEF (36).

V štúdiu Denus et al. boli po prvýkrát porovnané biomarkery zápalu (vysoko citlivý C-reaktívny proteín – hsCRP), prestavby ECM (želatinázy) a neurohormonálnej aktivácie (NT-proBNP) medzi pacientmi s HF-PEF a pacientmi s HF-REF. U pacien-

tov s HF-REF korelovali NT-proBNP s MMP-2 a TIMP-1, kým u pacientov s HF-PEF významne koreloval iba hsCRP s MMP-2 (37). Z toho môžeme usudzovať, že HF-REF má skôr neurohumorálny charakter a HF-PEF predovšetkým zápalový charakter.

Cieľom štúdie Collier et al. bolo sledovať a profilovať rôzne fibrozápalové biomarkery v rôznych štádiách hypertenznej choroby srdca a skúmať, či možno pomocou určitých biochemických profilov identifikovať vyššie riziko rozvoja HF-PEF u asymptomatických pacientov. Asymptomatickí hypertenzní pacienti s indexovaným objemom ľavej predsieňe (LAVI) ≥ 34 ml/m² mali vyššie hladiny MMP-9 a nižšie hladiny TIMP-1 v porovnaní s pacientmi, ktorí mali LAVI < 34 ml/m². Stanovenie hladín MMP-9 a TIMP-1 tak poskytuje možnosť skoršej detekcie pacientov s rizikom vývoja HF-PEF a umožňuje tak zamerať sa na účinnú prevenciu práve u týchto pacientov (38).

Huerta et al. zistili, že u pacientov s HF-PEF bola zvýšená hladina cysteínu C (proteín používaný ako biomarker funkcie obličiek, nový potenciálny prediktor CVD) v porovnaní so zdravými pacientmi. Cystein C pozitívne koreloval s hladinami TIMP-1 a záporne koreloval s pomerom MMP-1 : TIMP-1. Nadbytok cysteínu C tak môže prispievať k prehĺbeniu DD u pacientov s HF-PEF (39).

Zvýšené hladiny a aktivity MMP-2 sa pozorovali pri vaskulárnej remodelácii spôsobenej hypertenziou. Fenotypové zmeny buniek hladkého svalstva ciev (VSMC) zahŕňajú ich proliferáciu, migráciu a následnú remodeláciu cievnej steny. V animálnej štúdii Belo et al. zistili, že zvýšená aktivita MMP-2 a proliferácia VSMC predchádza chronickej vaskulárnej remodelácii (40). Detekcia zvýšených hladín MMP-2 u hypertonikov by teda mohla slúžiť ako skorý marker remodelácie ciev.

MMP ako možné prediktory účinnosti liečby

Pri DD dochádza k fibróze myokardu, ktorá je charakterizovaná excesívnym zosieťovaním a depozíciou kolagénu typu I. Biochemický fenotyp zosieťovania s vysokým obsahom kolagénu identifikuje pacientov s HF-PEF rezistentných proti priaznivým účinkom spironolaktónu (diuretikum). Na základe svojej štúdie Ravassa et al. predpokladajú, že na nadmerné zosieťovanie kolagénu možno poukázať stanovením pomeru hladín degradačného produktu kolagénu (CITP, z angl. carboxy-terminal telopeptide of collagen type I) a MMP-1. Nízky pomer CITP : MMP-1 v sére je typický pre pacientov, u ktorých sa antifibrotický účinok spironolaktónu neprejavil (41).

V štúdii Kampourides et al. zistili, že u pacientov po akútnom IM so zachovanou EF LK určovala nízka hladina MMP-9 podskupinu pacientov, u ktorých podávanie eplerenónu (blokátor aldosterónu) malo pozitívne prognostické účinky. V praxi to znamená, že klinický benefit eplerenónu (ako látky pôsobiacej proti úmrtiu z kardiovaskulárnych

príčin, proti hospitalizácii na opakovaný IM, alebo nestabilnú angínu pectoris a proti vývoju symptómov SZ) je obmedzený iba na pacientov s nízkymi hladinami MMP-9. Použitie eplerenónu u týchto pacientov významne zvýšilo hladiny MMP-9 (42).

Do terapie pacientov v pokročilom štádiu SZ sa zaviedla aj mechanická podpora funkcie LK (LVAD). Významnou komplikáciou a príčinou mortality pacientov po tomto zákroku je následný vývoj pravostranného SZ. Ako už bolo uvedené, pokročilé štádia SZ sú spojené so zvýšeným obratom markerov ECM. Zistilo sa, že hladiny MMP-2 ostávali po spomínanom zákroku významne zvýšené u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia a vývoju pravostranného SZ. U pacientov, ktorí odolávali vývoju pravostranného SZ, došlo po implantácii LVAD k normalizácii zvýšených hladín MMP-2 (43). Zaujímavosťou tiež je, že v inej štúdii pozorovali u pacientov zníženie hladín cirkulujúcich MMP-9 len po implantácii LVAD s pulzatilným tokom a nie po implantácii LVAD s kontinuálnym prietokom krvi (44).

Kardiálna resynchronizačná liečba (CRT) sa využíva u vybraných pacientov s chronickým SZ, ktorí nereagujú na medikamentóznú liečbu. U pacientov, ktorí reagovali na CRT (t. j. ich end-systolický objem sa po šiestich mesiacoch od implantácie CRT znížil o viac ako 10 %) sa pozoroval pokles hladín cirkulujúcich MMP-9, kým hladiny MMP-2 ostali nezmenené. U pacientov bez odpovede na CRT sa hladiny želanáz nezmenili (45). Štúdia Tolosana et al. ukázala, že pacienti s vyššou bazálnou hladinou MMP-2 nereagovali na CRT, a preto bola hladina MMP-2 navrhnutá ako prognostický marker následnej slabej odpovede na túto terapiu (46). U ischemických pacientov so SZ indukovala CRT priaznivú remodeláciu myokardu, čo viedlo k zlepšeniu biventrikulárnej funkcie a taktiež k normalizácii zvýšených hladín MMP-9. Zaujímavosťou je, že u pacientov, ktorí odpovedali na CRT znížením hladín MMP-9, sa pred implementáciou CRT pozorovala normálna alebo nižšia koncentrácia CRP (47).

Záver

Zmeny v štruktúre a funkcii srdcového svalu sú výsledkom zmien tak kardiomyocytov, ako aj ECM. V tomto procese majú významnú úlohu práve MMP. Skúmanie patofyziológie závislej od ECM je preto veľmi dôležité a môže viesť k pokrokom v diagnostike a liečbe SZ.

Priamo poukázať na aktiváciu MMP v myokarde na základe hladín, respektíve aktivít cirkulujúcich MMP sa môže zdať nespoľahlivé, avšak z rozsiahlych štúdií vyplýva, že práve MMP-2 a MMP-9 stanovené v plazme možno spoľahlivo využiť v klinickej praxi. MMP-2 bola rozsiahlou analýzou určená ako biomarker odzrkadľujúci prognózu pacientov v začiatkoch štádia SZ (48). Cirkulujúce MMP-9 majú zase prognostickú úlohu pri vývoji SZ a mortalite po IM (28, 49, 50).

V budúcnosti by mohla byť rozšírená aj detekcia želatináz ako salivárnych biomarkerov. Keďže v slinách sa nachádza derivát krvnej plazmy, majú výpovednú hodnotu o hladinách cirkulujúcich MMP (2). Odber slín je nenáročný, neinvazívny, pre pacienta netraumatický a rýchly, a rovnako ako z krvi, dokáže odhaliť riziko CVD na základe zmeny hladín, respektíve aktivít MMP. Rovnako sa tak dá u pacientov so SZ sledovať účinnosť liečby, respektíve stanoviť prognóza.

Literatúra

- Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;97:4–27.
- Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med* 2017;59:241–253.
- Lindsey ML, Iyer RP, Jung M, et al. Matrix metalloproteinases as input and output signals for post-myocardial infarction remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2016;91:134–140.
- Myasoedova VA, Chistiakov DA, Grechko AV et al. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2018;123:159–167.
- Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016;31(sup1):177–183.
- Louzao-Martinez L, Vink A, Harakalova M, et al. Characteristic adaptations of the extracellular matrix in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016;220:634–646.
- Rubiś P, Wiśniowska-Śmialek S, Wypasek E, et al. Fibrosis of extracellular matrix is related to the duration of the disease but is unrelated to the dynamics of collagen metabolism in dilated cardiomyopathy. *Inflamm Res* 2016;65:941–949.
- DeLeon-Pennell KY, Meschiar CA, Jung M, et al. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017;147:75–100.
- Hopps E, Caimi G. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:2583–2589.
- Rodríguez D, Morrison CJ, Overall CM. Matrix metalloproteinases: What do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 2010;1803:39–54.
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69:562–573.
- Harrison DG, Gongora MC, Guzik TJ, et al. Oxidative stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2007;1:30–44.
- Liu P, Sun M, Sader S. Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22(Suppl B):25B–30B.
- Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem* 2007;15:2223–2268.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Circ Res* 2003;92:827–839.
- Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;274:21491–21494.
- Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:221–233.
- Cathcart J. Assessment of matrix metalloproteinases by gelatin zymography. *Methods Mol Biol* 2016;1406:151–159. doi: 10.1007/978-1-4939-3444-7_12.
- Ren Z, Chen J, Khalil AR. Zymography as a Research Tool in the Study of Matrix Metalloproteinase Inhibitors. *Methods Mol Biol* 2017;1626:79–102.
- Azevedo A, Prado AE, Antonio RC, et al. Matrix metalloproteinases are involved in cardiovascular diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;115:301–314.
- Woolley DE, Glanville RW, Crossley MJ, et al. Purification of rheumatoid synovial collagenase and its action on soluble and insoluble collagen. *Eur J Biochem* 1975;54:611–622.
- Meluzin J, Tomandl J, Podrouzkova H, et al. Can markers of collagen turnover or other biomarkers contribute to the diagnostics of heart failure with normal left ventricular ejection fraction? *Biomed Pap* 2013;157:331–339.
- Pereira Gonçalves R, Damante CA, Luis F, et al. Detection of MMP-2 and MMP-9 salivary levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal treatment. *Detecção de MMP-2 e MMP-9 antes e após o tratamento periodontal de pacientes com periodontite crônica. Rev odonto ciênc* 2009;24:264–269.
- Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases. *Circulation* 2006;113:2089–2096.
- Milkiewicz M, Kelland C, Colgan S, et al. Nitric oxide and p38 MAP kinase mediate shear stress-dependent inhibition of MMP-2 production in microvascular endothelial cells. *J Cell Physiol* 2006;208:229–237.
- Qorri B, Kalaydina R-V, Velickovic A, et al. Agonist-biased signaling via matrix metalloproteinase-9 promotes extracellular matrix remodeling. *Cells* 2018;7:117.
- Beber ARC, Polina ER, Biolo A, et al. Matrix Metalloproteinase-2 Polymorphisms in Chronic Heart Failure: Relationship with Susceptibility and Long-Term Survival. *PLoS One* 2016;11(8):e0161666.
- Wagner DR, Delagardelle C, Ernens I, et al. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2006;12:66–72.
- Kobusiak-Prokopowicz M, Krzysztosik J, Kaaz K, et al. MMP-2 and TIMP-2 in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Open Med* 2018;13:237–246.
- Giannakos E, Vardali E, Bartekova M, et al. Changes in activities of circulating MMP-2 and MMP-9 in patients suffering from heart failure in relation to gender, hypertension and treatment: A cross-sectional study. *Physiol Res* 2016;65:S149–S152.
- Halade GV, Jin Y-F, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: A proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacol Ther* 2013;139:32–40.
- Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, et al. Matrix metalloproteinase-9: many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology* 2013;28:391–403.
- Chu JW, Jones GT, Tarr GP, et al. Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients

- with preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2013;167:1242–1246.
34. Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Hear Fail* 2017;4:321–330.
 35. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail* 2009;11:191–197.
 36. Wu C-K, Su M-Y, Wu Y-F, et al. Combination of plasma biomarkers and clinical data for the detection of myocardial fibrosis or aggravation of heart failure symptoms in heart failure with preserved ejection fraction patients. *J Clin Med* 2018;7:427.
 37. de Denus S, Lavoie J, Ducharme A, et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol* 2012;28:62–68.
 38. Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011;13:1087–1095.
 39. Huerta A, Lopez B, Ravassa S, et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *J Hypertens* 2016;34:130–138.
 40. Belo V de A, Parente JM, Tanus-Santos JE, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 decreases calponin-1 levels and contributes to arterial remodeling in early hypertension. *Biochem Pharmacol* 2016;118:50–58.
 41. Ravassa S, Trippel T, Bach D, et al. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1290–1299.
 42. Kampourides N, Tziakas D, Chalikias G, et al. Usefulness of matrix metalloproteinase-9 plasma levels to identify patients with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction who could benefit from eplerenone. *Am J Cardiol* 2012;110:1085–1091.
 43. Kato TS, Chokshi A, Singh P, et al. Markers of extracellular matrix turnover and the development of right ventricular failure after ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure. *J Hear Lung Transplant* 2012;31:37–45.
 44. Kato TS, Chokshi A, Singh P, et al. Effects of continuous-flow versus pulsatile-flow left ventricular assist devices on myocardial unloading and remodeling. *Circ Hear Fail* 2011;4:546–553.
 45. Hessel MHM, Bleeker GB, Bax JJ, et al. Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1058–1063.
 46. Tolosana JM, Mont L, Sitges M, et al. Plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1): an independent predictor of poor response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:492–498.
 47. Szulik M, Stabryła-Deska J, Boidol J, et al. Echocardiography-based qualification and response assessment to cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. The matrix metalloproteinase-9 substudy. *Kardiologia Pol* 2011;69:1043–1051.
 48. Sanchis L, Andrea R, Falces C, et al. Prognosis of new-onset heart failure outpatients and collagen biomarkers. *Eur J Clin Invest* 2015;45:842–849.
 49. Bajraktari G, Miccoli M, Buralli S, et al. Plasma metalloproteinase-9 and restrictive filling pattern as major predictors of outcome in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur J Intern Med* 2012;23:616–620.
 50. Dini FL, Buralli S, Bajraktari G, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 better predicts outcome than N-terminal protype-B natriuretic peptide in patients with systolic heart failure and a high prevalence of coronary artery disease. *Biomed Pharmacother* 2010;64:339–342.