

Metaloproteinasas de matriz: su implicación en las enfermedades vasculares periféricas

J.C. Bohórquez-Sierra

METALOPROTEINASAS DE MATRIZ: SU IMPLICACIÓN EN LAS ENFERMEDADES VASCULARES PERIFÉRICAS

Resumen. *Objetivos. Aportar los conceptos básicos sobre la estructura y la función de las metaloproteinasas de matriz (MMP) y exponer de forma resumida la información bibliográfica actualizada sobre su implicación en las enfermedades vasculares periféricas. Desarrollo. La matriz extracelular desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la integridad del sistema cardiovascular. En condiciones normales, las fibras de elastina y colágeno resisten la desestructuración espontánea y pueden degradarse por las MMP. Las MMP son enzimas proteolíticas que se encargan de la remodelación de la matriz extracelular y, en su conjunto, pueden degradar todos los constituyentes de ésta. Diversas publicaciones han demostrado la implicación de las MMP en algunas vasculopatías, especialmente en la formación de aneurismas, la hiperplasia intimal, la aterosclerosis y las úlceras venosas, lo que ha llevado a estudiar la inhibición de las MMP en modelos experimentales de enfermedades vasculares. Conclusiones. Las MMP, por su capacidad de degradar los componentes de la matriz extracelular, son enzimas que desempeñan un papel importante en procesos biológicos y patológicos múltiples, entre ellos algunas enfermedades vasculares. Los avances en el conocimiento de sus mecanismos de activación, la especificidad de sustratos y los mecanismos de inhibición por los inhibidores tisulares de las MMP han permitido el diseño de inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas que probablemente permitan diseñar en el futuro nuevas estrategias terapéuticas para combatir dichas enfermedades. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 269-77]*

Palabras clave. *Aneurisma. Aterosclerosis. Hiperplasia intimal. Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas. Insuficiencia venosa crónica. Metaloproteinasas.*

Introducción

Nuestra especialidad, la angiología y cirugía vascular, al igual que otros campos de la medicina, está inmersa en una evolución continua de los conocimientos sobre la etiopatogenia, los métodos diagnósticos y el tratamiento de las enfermedades que

abarca. Actualmente, los estudios moleculares de las enfermedades vasculares han llevado a un mejor conocimiento de determinadas enzimas, como es el caso de las metaloproteinasas de matriz (MMP). Los hallazgos sobre estas enzimas en relación con las enfermedades vasculares no sólo nos permiten conocer más a fondo su etiopatogenia a través de mecanismos moleculares, sino que además pueden ser un punto de partida muy valioso para desarrollar enfoques terapéuticos nuevos, al menos prometedores, en la lucha contra distintas patologías del sistema circulatorio.

La matriz extracelular (MEC) desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la integridad

Aceptado tras revisión externa: 22.06.06.

Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Bohórquez Sierra. Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. E-11009 Cádiz. Fax: +34 956 002 491. E-mail: jcbsierra@terra.es

© 2006, ANGIOLOGÍA

Tabla. Clasificación y propiedades de las metaloproteinasas de matriz (MMP) expresadas en tejidos vasculares.

Subtipo de MMP	Nombre	Sustratos principales
Colagenasas		
MMP-1	Colagenasa intersticial	Colágenos I, II, III, VII, VIII y X, proteoglicanos, MMP-2, MMP-9
MMP-8	Colagenasa de neutrófilos	Colágenos I, II, III, V, VII, VIII y X, gelatina, proteoglicanos
MMP-13	Colagenasa-3	Colágenos I, II, III, y IV, gelatina, proteoglicanos, PAI-2 (inhibidor del activador del plasminógeno)
Gelatinasas		
MMP-2	Gelatinasa-A	Gelatina, colágenos I, IV, V, VII, X, XI y XIV, elastina
MMP-9	Gelatinasa-B	Gelatina, colágenos IV, V, VII y X, elastina
Estromelisinias		
MMP-3	Estromelisina-1	Colágenos III, IV, IX y X, gelatina, MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-9
MMP-10	Estromelisina-2	Colágenos III, IV y V, gelatina, caseína, MMP-1 y MMP-8
MMP-11	Estromelisina-3	Desconocido
MMP de membrana		
MMP-14	MTMMP-1	Colágenos I, II y III, gelatina, MMP-2 y MMP-13
MMP-15	MTMMP-2	MMP-2, gelatina
MMP-16	MTMMP-3	MMP-2
MMP-17	MTMMP-4	Desconocido
Matrilisinias		
MMP-7	Matrilisina-1	Colágenos IV y X, gelatina, fibronectina, laminina
MMP-26	Matrilisina-2	Colágeno IV, fibronectina, fibrinógeno, gelatina
Metaloelastasas		
MMP-12	Metaloelastasa de los macrófagos	Elastina, colágeno IV, gelatina, fibronectina

del sistema cardiovascular. En condiciones normales, las fibras de elastina y colágeno resisten la desestructuración espontánea y pueden degradarse por las MMP o, de forma indirecta, por los activadores del plasminógeno.

Las MMP intervienen en la mayoría de los procesos fisiológicos que requieren la remodelación de la

MEC y tienen un papel bien definido en procesos celulares diversos como la proliferación y la apoptosis. Además de esta función reparadora y de remodelación (reabsorción ósea, recambio endometrial, etc.), la presencia de niveles elevados de algunas MMP se ha asociado a la destrucción tisular en una amplia variedad de procesos patológicos como dise-



Figura. Estructura de las metaloproteinasas de matriz. Cys: cisteína; Zn^{2+} : ión zinc.

minación de metástasis tumorales, artritis, formación de aneurismas, aterosclerosis, etc. [1].

En esta revisión se pretenden aportar los conceptos básicos sobre la estructura y función de las MMP y exponer de forma resumida la información bibliográfica actualizada sobre su implicación en las enfermedades vasculares periféricas.

Metaloproteinasas de matriz

La primera MMP, una colagenasa, se descubrió en el año 1960. Veinte años después, un grupo investigador de Estocolmo encontró que diversas líneas celulares tumorales malignas producían grandes cantidades de otra enzima de este tipo, que estaba íntimamente ligada a la producción de metástasis. Desde entonces, varias investigaciones han demostrado que las MMP están involucradas en el desarrollo y la progresión de diversas enfermedades [2].

Las MMP, también denominadas 'matrixinas', constituyen una familia de al menos 25 enzimas proteolíticas (endopeptidasas), 15 de las cuales se han caracterizado en células de los vasos sanguíneos (Tabla). Estas enzimas pertenecen a la familia de las metalopeptidasas conocida como 'metzininas', ya que su sitio activo contiene un ión zinc (Zn^{2+}). Aunque poseen una similitud estructural en la secuencia de aminoácidos, un gen diferente controla cada una de ellas. Las MMP se encargan de la remodelación de la MEC y, en su conjunto, pueden degradar todos los

constituyentes de ésta. Por su funcionalidad y según el sustrato que son capaces de degradar, se pueden agrupar en seis subfamilias: colagenasas, gelatinasas, estromelisininas, matrilisininas, MMP de membrana y metaloelastasas [3].

Otras características de las MMP son [2]:

- Se sintetizan como proenzimas inactivas (zimógenos) que pueden almacenarse en los gránulos de las células inflamatorias, aunque la mayoría se secretan y se encuentran ancladas a la superficie celular o a otras proteínas de membrana o de la MEC.
- Requieren activación para llevar a cabo su acción proteolítica.
- El sitio activo (catalítico) contiene zinc y precisa un segundo cofactor como el calcio (Ca^{2+}).
- Su actividad enzimática es óptima a pH fisiológico.
- Su acción proteolítica es inhibida por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) y, en menor medida, por la α_2 -macroglobulina plasmática.

Todas las MMP tienen en su estructura tres regiones o dominios diferentes: el dominio propéptido (prodominio), el dominio catalítico y el extremo carboxi(C)-terminal, cada uno de ellos con una función específica (Figura). Se ha demostrado que el paso primordial en la activación de la forma latente de las MMP se basa en el mecanismo 'llave' de la cisteína (Cys), de manera que la proteólisis y la escisión del propéptido iniciada por proteinasas tisulares o plasmáticas (plasmina, calicreínas, catepsinas) u otras MMP desestabilizan la unión $Cys-Zn^{2+}$ y convierten la MMP en su forma activa [4]. El activador fisiológico principal de las MMP es la plasmina generada a partir del plasminógeno por acción del activador tisular del plasminógeno (tPA) unido a la fibrina y por la urocinasa activadora del plasminógeno (uPA)

unida a un receptor de la superficie celular [5]. Varios tipos de células, entre ellas las musculares lisas, las endoteliales y las implicadas en la remodelación de los tejidos, especialmente los macrófagos, expresan uPA y sus receptores [6].

La actividad de las MMP puede regularse a cuatro niveles:

- Transcripción genética.
- Secreción.
- Activación extracelular de las proenzimas inactivas (latentes).
- Unión de las MMP activas a los TIMP (y de forma menos específica a la α_2 -macroglobulina).

Las MMP se expresan a niveles bajos en los tejidos normales, pero se sintetizan y activan rápidamente en situaciones que requieren la remodelación tisular. A nivel transcripcional, la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral α , el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el inductor de MMP extracelular tienen efecto estimulador [1].

Los inhibidores naturales específicos de las MMP son los TIMP, que se unen a ellas de forma irreversible en una razón molar de 1:1, por lo que el nivel neto de actividad proteolítica dependerá de las concentraciones relativas de MMP activas y sus inhibidores. Además, los TIMP poseen propiedades reguladoras del crecimiento celular.

Hasta el momento se han identificado cuatro inhibidores en mamíferos: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4. A pesar de tener cierta similitud estructural entre ellos, existen diferencias entre la especificidad de los diversos TIMP. Así, TIMP-1 resulta particularmente importante en la regulación de la actividad de MMP-9, y TIMP-2 para el control de la actividad de MMP-2 [7]. TIMP-3, a diferencia de TIMP-1 y TIMP-2, puede inducir apoptosis celular, por lo que su sobreexpresión puede inducir apoptosis de las células musculares lisas vasculares y, de esta forma, estar implicado en la patogenia de la aterosclerosis [8].

MMP en enfermedades arteriales

Existe un interés creciente por conocer el papel que puedan desempeñar las MMP en aquellas enfermedades en las que la desestructuración de la MEC es un hallazgo característico. En este sentido, diversas publicaciones han demostrado la implicación de las MMP en algunas vasculopatías, especialmente en la formación de aneurismas, la hiperplasia intimal y la aterosclerosis, lo que ha llevado a estudiar la inhibición de las MMP en modelos experimentales de enfermedades vasculares [7,9,10].

Aterosclerosis

Las MMP parecen estar implicadas en los estadios iniciales del desarrollo de las placas de ateroma. El engrosamiento intimal y la formación de la placa tienen lugar por un incremento en el número y la diversidad celular acompañado de un acúmulo de MEC. Así, la degradación de la membrana basal del endotelio vascular (compuesta de colágeno tipo IV) por la MMP-2 induce la migración de células musculares lisas al espacio subintimal, por lo que podría ser éste el primer paso limitante en la aterogénesis controlado, al menos en parte, por las MMP [9].

Quizá más importantes son los trabajos que sugieren que las MMP están estrechamente implicadas en la destrucción del tejido conectivo previo a la rotura de la placa y al fenómeno aterotrombótico. De esta forma, los macrófagos activados por los linfocitos T producen estas enzimas proteolíticas [11], capaces de degradar el colágeno de la capa fibrosa protectora de la placa y la vuelven susceptible a la rotura.

Diversos trabajos han demostrado un incremento de la actividad gelatinasa (MMP-2 y MMP-9) en aortas con enfermedad aterosclerótica oclusiva, en comparación con aortas sanas [12,13].

Estudios llevados a cabo en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea han encontrado una elevación en los niveles y en la expresión de MMP-1 [14], MMP-9 [13], MMP-7 y MMP-12 [15], en las

placas de ateroma, sobre todo de aquellos enfermos que presentaron síntomas recientes (MMP-9) o signos de inestabilidad con hemorragia intraplaca (MMP-1). También existen datos consistentes que sugieren que un desequilibrio entre los niveles de MMP y sus inhibidores inclinaría la balanza a favor de un incremento localizado en la degradación de la MEC que podría ser responsable de la rotura de la placa y la aparición de los síntomas de aterotrombosis. Por tanto, las MMP representan un blanco posible para el desarrollo de nuevos fármacos destinados a la prevención de la desestabilización de la placa de ateroma; una serie de fármacos ha demostrado su capacidad de inhibir la actividad de las MMP [16,17].

Aneurismas arteriales

Aunque se sabe que los aneurismas de aorta abdominal (AAA) consisten en un proceso degenerativo crónico, la etiopatogenia de éstos se desconoce; se ha implicado, entre otros factores, un incremento de la actividad proteolítica en la pared de la aorta, atribuido fundamentalmente a una elevación en los niveles y la actividad de las MMP.

En algunos trabajos se ha sugerido que la degradación de la elastina de la pared aórtica es la responsable del inicio de la dilatación arterial, mientras que la pérdida de las fibras de colágeno predispondría a la rotura de los aneurismas [18]. Así, el contenido en colágeno de la pared aórtica aneurismática se incrementa con el tamaño de éste [19]. Este hecho parece que se debería a un mecanismo compensador del incremento de la distensión parietal puesto que se conoce que ésta estimula la síntesis de la MEC por las células musculares lisas *in vitro* [20].

Varios estudios han evidenciado que las MMP con capacidad elastolítica (MMP-2, MMP-9, MMP-7 y MMP-12) y colagenolítica (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) producidas principalmente por los macrófagos y por las células musculares lisas participan de forma activa en la patogénesis de los AAA [21-27]. Sin embargo, el papel que desempeñan estas enzi-

mas en los AAA y su potencial terapéutico para una intervención farmacológica no se han esclarecido [28].

Hiperplasia intimal

La hiperplasia intimal se caracteriza por la proliferación y la migración de células musculares lisas desde la capa media hasta la íntima arterial. Una vez aquí, y tras una segunda fase proliferativa, tiene lugar un estado de latencia, con síntesis de MEC. Estos cambios son los responsables de la mayoría de los fracasos tardíos por reestenosis en las derivaciones, angioplastias y endarterectomías [29].

Parece que la rotura de la membrana basal producida por la migración de las células musculares lisas sería el paso crítico para el desarrollo de la hiperplasia intimal. Existen datos que demuestran que las MMP controlan esta fase del proceso y que, por tanto, están estrechamente implicadas en la patogénesis de la hiperplasia a través de su expresión por las células musculares lisas. Así, la lesión de un injerto venoso durante su preparación para el implante induce cambios fenotípicos en un subgrupo de células musculares lisas que conllevan un incremento en la actividad de las MMP [30].

Estudios realizados sobre modelos animales [31, 32] y en cultivos de vena safena humana [33] han puesto de manifiesto que la inhibición de las MMP disminuye la hiperplasia neointimal. En consecuencia, estos hallazgos podrían tener implicaciones terapéuticas dirigidas a la profilaxis de la hiperplasia intimal, focalizadas en las MMP y sus inhibidores.

MMP en la insuficiencia venosa crónica

En la actualidad no se conoce con exactitud cuál es el acontecimiento responsable del desarrollo de una úlcera venosa y de los mecanismos implicados en la cronificación de ésta. La cicatrización de la úlcera es un proceso secuencial y ordenado que comprende las fases de inflamación, reepitelización, deposición de

componentes de la MEC y, por último, remodelación tisular. Los dos últimos son procesos controlados por las MMP y los TIMP. Las alteraciones en la producción de ambos podrían modular la fibrosis de los tejidos que tiene lugar en la extremidad inferior de los pacientes con insuficiencia venosa crónica. En este sentido, en enfermos con úlceras venosas activas se ha demostrado un incremento de la expresión y la actividad de diversos subtipos de MMP en el exudado de la úlcera y una disminución de la expresión de TIMP-1 en los queratinocitos procedentes de éstas [34-36]. Estos hallazgos sugieren que una proteólisis excesiva podría ser responsable del enlentecimiento en la cicatrización de las úlceras por hipertensión venosa.

Además se ha señalado que las MMP podrían desempeñar un papel doble en las úlceras venosas crónicas. Por una parte, son elementos esenciales durante la fase de reepitelización y, por otra, un aumento en la degradación de la MEC ocasionado por las matrixinas presentes en el exudado y el lecho de la úlcera prolongan de forma significativa el tiempo de cicatrización de dichas lesiones.

Inhibición de las MMP

En el campo de las enfermedades vasculares, la mayoría de las publicaciones relacionadas con la inhibición de las MMP se han limitado a investigar su efecto sobre la hiperplasia intimal y el desarrollo de aneurismas. Los métodos posibles de inhibición son:

- Incrementar los niveles de TIMP bien mediante la administración exógena de TIMP recombinante o por estimulación de su producción local a través de terapia genética.
- Administración de inhibidores sintéticos.
- Reducción de la producción de MMP.

Inhibidores tisulares de las MMP

Los trabajos con TIMP se han realizado en modelos animales y cultivo *in vitro* de células de vasos sanguí-

neos humanos, y están especialmente relacionados con la hiperplasia neointimal, aterosclerosis y formación de aneurismas [32,33,37,38]. Sin embargo, la extrapolación de los beneficios obtenidos en esos estudios a los seres humanos es compleja, ya que los TIMP administrados de forma exógena podrían metabolizarse y desnaturalizarse con una penetración tisular mínima en el sitio donde han de actuar. Por tanto, el tratamiento tendría que ser en forma de liberación tisular local o mediante terapia genética.

Inhibidores sintéticos de las MMP

Entre ellos se han investigado los péptidos batimastat y marimastat. El batimastat es un inhibidor de amplio espectro de las MMP que ha mostrado resultados prometedores en la limitación del crecimiento de aneurismas en modelos experimentales [39], aunque su empleo a largo plazo se ve limitado por su falta de biodisponibilidad vía oral. El marimastat, de segunda generación, sí es activo por vía oral. Sin embargo, posee un 30% de efectos secundarios a nivel musculoesquelético, aunque se ha estudiado en modelos experimentales humanos de hiperplasia intimal y aneurismas, con resultados alentadores [40,41].

Por último, se están ensayando inhibidores específicos, entre ellos de la MMP-2 y la MMP-9, cuyos resultados aún se desconocen en las enfermedades vasculares [42].

Tetraciclinas

A este grupo farmacológico pertenece la doxiciclina, que, además de su acción antibacteriana, es un potente inhibidor no específico de las MMP. Trabajos realizados *in vitro* han puesto de manifiesto que este fármaco disminuye la hiperplasia intimal en un modelo realizado con cultivo de vena humana [43], al igual que previene la degeneración aneurismática de la aorta abdominal en la rata [44].

Por otra parte, se ha demostrado que la administración de tetraciclina previa a la intervención quirúrgica del aneurisma no sólo penetra rápidamente

en la pared arterial, sino que además disminuye de modo significativo la expresión de MMP-2 y MMP-9 en el aneurisma [45].

Otros inhibidores

Entre ellos se encuentran los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (fluvastatina, simvastatina, pravastatina y cerivastatina), que ofrecen una modificación potencial de la regulación de la MEC en las enfermedades vasculares a través de la reducción en la expresión de diversas MMP [16,17].

Conclusiones

Las MMP son enzimas que desempeñan un papel importante en múltiples procesos biológicos y pato-

lógicos por su capacidad de degradar los componentes de la MEC. En las últimas décadas se han conseguido avances importantes en el conocimiento de sus mecanismos de activación, la especificidad de sustratos y los mecanismos de inhibición por los TIMP. Además, los progresos en el análisis estructural han llevado al diseño de inhibidores sintéticos de las MMP, algunos de los cuales han demostrado su eficacia en modelos animales. Por el contrario, los trabajos llevados a cabo en humanos no han demostrado un beneficio significativo. Por tanto, las investigaciones futuras deberán ir encaminadas a la síntesis de inhibidores específicos de las MMP con el fin de diseñar nuevas estrategias terapéuticas para las patologías asociadas con un desequilibrio en la degradación de la MEC, como las enfermedades vasculares a las que hemos hecho referencia.

Bibliografía

- Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 602-8.
- McDonnell S, Morgan M, Lynch C. Role of matrix metalloproteinases in normal and disease processes. *Biochem Soc Trans* 1999; 27: 734-40.
- Nagase H, Woessner Jr. JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-4.
- Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463-516.
- Mazzieri R, Masiero L, Zanetta L, Monea S, Onisto M, Garbisa S, et al. Control of type IV collagenase activity by components of the urokinase-plasmin system: a regulatory mechanism with cell-bound reactants. *EMBO J* 1997; 16: 2319-32.
- Estreicher A, Muhlhauser J, Carpentier JL, Orci L, Vassalli JD. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J Cell Biol* 1990; 111: 783-92.
- Loftus IM, Thompson MM. The role of matrix metalloproteinases in vascular disease. *Vasc Med* 2002; 7: 117-33.
- Baker AH, Zaltsman AB, George SJ, Newby AC. Divergent effects of tissue inhibitor of metalloproteinase-1, -2 or -3 overexpression on rat vascular smooth muscle cell invasion, proliferation and death, in vitro. *J Clin Invest* 1998; 101: 1478-87.
- Pauly RR, Passaniti A, Bilato C, Monticone R, Cheng L, Papadopoulos N, et al. Migration of cultured vascular smooth muscle cells through a basement membrane barrier requires type IV collagenase activity and is inhibited by cellular differentiation. *Circ Res* 1994; 75: 41-54.
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493-503.
- Shonbeck U, Mach F, Sukhova GK, Murphy C, Bonnefoy JY, Fabunmi RP, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res* 1997; 81: 448-54.
- Vine N, Powell JT. Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci* 1991; 81: 233-9.
- Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Crowther M, Jones L, Bell PR, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke* 2000; 31: 40-7.
- Nikkari ST, O'Brien KD, Ferguson M, Hatsukami T, Welgus HG, Alpers CE, et al. Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human carotid atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 1393-8.
- Halpert I, Sires UI, Roby JD, Potter-Perigo S, Wight TN, Shapiro SD, et al. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localises to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9748-53.

16. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, Hill CC, Enomoto M, Hirouchi Y, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; 103: 276-83.
17. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926-33.
18. Dobrin PB, Mrkvicka R. Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation. *Cardiovasc Surg* 1994; 2: 484-8.
19. Halloran BG, Baxter BT. Pathogenesis of aneurysms. *Semin Vasc Surg* 1995; 8: 85-92.
20. White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ. Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysmal development. *J Vasc Surg* 1993; 17: 371-80.
21. Tamarina NA, McMillan WD, Shively VP, Perce WH. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery* 1997; 122: 264-71.
22. Knox JB, Sukhova GK, Whittemore AD, Libby P. Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation* 1997; 95: 205-12.
23. Patel MI, Melrose J, Ghosh P, Appleberg M. Increased synthesis of matrix metalloproteinases by aortic smooth muscle cells is implicated in the etiopathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996; 24: 82-92.
24. Crowther M, Brindle NJ, Sayers R, Bell PF, Thompson MM. Aneurysmal smooth muscle cells exhibit increased matrix metalloproteinase-2 production in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 800: 283-5.
25. Davis V, Persidskaia R, Baca-Regen L, Itoh Y, Nagase H, Persidsky Y, et al. Matrix metalloproteinase-2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1625-33.
26. Curci JA, Liao S, Huffman MD, Shapiro SD, Thompson RW. Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1998; 102: 1900-10.
27. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ, et al. Targeted gene disruption of MMP-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2001; 105: 1641-9.
28. Carmeliet P. Proteinases in cardiovascular aneurysms and rupture: targets for therapy? *J Clin Invest* 2000; 105: 1519-20.
29. Davis MG, Hagen PO. Pathobiology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 1994; 81: 1254-69.
30. Johnson JL, Van Eys GJJM, Angelini GD, George SJ. Injury induces dedifferentiation of smooth muscle cells and increased matrix-degrading metalloproteinase activity in human saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1146-51.
31. Southgate KM, Fisher M, Banning AP, Thurston VJ, Baker AH, Fabunmi RP, et al. Upregulation of basement membrane-degrading metalloproteinase secretion after balloon injury of pig carotid arteries. *Circ Res* 1996; 79: 1177-87.
32. Lijnen HR, Collen SD. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 impairs arterial neointima formation after vascular injury in mice. *Circ Res* 1999; 85: 1186-91.
33. George SJ, Johnson JL, Angellini A, Newby AC, Baker AH. Adenovirus-mediated gene transfer of the human TIMP-1 gene inhibits smooth muscle cell migration and neointimal formation in human saphenous vein. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 867-77.
34. Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, Sorsa T, Kontinen YT. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1119-24.
35. Saarialho-Kere UK, Kovacs SO, Pentland AP, Olerud JE, Welgus HG, Parks WC. Cell-matrix interactions modulate interstitial collagenase expression by human keratinocytes actively involved in wound healing. *J Clin Invest* 1993; 92: 2858-66.
36. Vaalamo M, Leivo T, Saarialho-Kere UK. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, -2, -3 and -4) in normal and aberrant wound healing. *Hum Pathol* 1999; 30: 795-802.
37. Allaire E, Forough R, Clowes M, Starcher B, Clowes AW. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model. *J Clin Invest* 1998; 102: 1413-20.
38. Rouis M, Adamy C, Duverger N, Lesnik P, Horellou P, Moreau M, et al. Adenovirus-mediated overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 reduces atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999; 100: 533-40.
39. Bigatel DA, Elmore JR, Carey DJ, Cizmeci-Smith G, Franklin DP, Youkey JR. The matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 limits expansion of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 29: 130-9.
40. Porter KE, Loftus IM, Peterson M, Bell PR, London NJ, Thompson MM. Marimastat inhibits neointimal thickening in a model of human vein graft stenosis. *Br J Surg* 1998; 85: 1373-7.
41. Treharne GD, Boyle JR, Goodal S, Loftus IM, Bell PR, Thompson MM. Marimastat inhibits elastin degradation and matrix metalloproteinase-2 activity in a model of aneurysm disease. *Br J Surg* 1999; 86: 1053-8.
42. Michaelides MR, Curtin ML. Recent advances in matrix metalloproteinase inhibitors research. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 787-819.
43. Loftus IM, Porter K, Peterson M, Boyle J, London NM, Bell PR, et al. MMP inhibition reduces intimal hyperplasia in a human vein graft stenosis model. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 547-50.
44. Petrincic D, Liao S, Holmes DR, Reilly JM, Parks WC, Thompson RW. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vasc Surg* 1996; 23: 336-46.
45. Thompson RW, Baxter BT. MMP inhibition in abdominal aortic aneurysms: rationale for a prospective randomized clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 159-78.

MATRIX METALLOPROTEASES: THEIR INVOLVEMENT IN PERIPHERAL VASCULAR DISEASES

Summary. *Aims. To report on the fundamental concepts concerning the structure and function of metalloproteases and to offer a brief summary of the latest data from the literature about the involvement of matrix metalloproteases (MMPs) in peripheral vascular diseases. Development. The extracellular matrix plays an essential role in maintaining the integrity of the cardiovascular system. Under normal conditions, elastin and collagen fibres withstand spontaneous destructuring and can be degraded by MMPs. MMPs are proteolytic enzymes that are responsible for remodelling the extracellular matrix and, taken as a whole, can degrade all its components. Several publications have demonstrated the involvement of MMPs in certain vascular diseases, especially in the formation of aneurysms, intimal hyperplasias, atherosclerosis and venous ulcers, and this has led researchers to study the inhibition of MMPs in experimental models of vascular diseases. Conclusions. Owing to their capacity to degrade the components of the extracellular matrix, MMPs are enzymes that play an important role in numerous biological and pathological processes, including some vascular diseases. The progress being made in our understanding of its mechanisms of action, substrate specificity and the mechanisms of inhibition used by the tissue inhibitors of MMPs has enabled us to design synthetic metalloprotease inhibitors that will probably make it possible in the future to design new therapeutic strategies with which to fight these diseases. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 269-77]*

Key words. *Aneurysm. Atherosclerosis. Chronic venous insufficiency. Intimal hyperplasia. Metalloprotease. Tissue inhibitors of metalloproteases.*