

## DOKU REMODELASYONUNUN DÜZENLENMESİ: MATRİKSMETALLOPROTEİNAZLAR (MMP)

### THE REGULATION OF THE TISSUE REMODELATION: MATRIXMETALLOPROTEINASES (MMP)

<sup>1</sup>Aysan LEKTEMUR ALPAN, <sup>2\*</sup>Hakan DEVELİOĞLU

<sup>1</sup>Dt. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, SIVAS.

<sup>2</sup>Doç. Dr. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, SIVAS.

#### Özet

Enzimler yaşayan beden için zorunlu olan biyomoleküllerdir. Matritksmetallopoteinazlar en önemli doku enzimlerinden biridir ve hem normal doku remodelasyonunda hem de anormal ekstrasellüler matritks komponentlerle ilişkili hastalıklarda işlev görürler. Normal koşullarda inaktiftirler ve Ca ve Zn elementlerine ihtiyaç duymaktadırlar. MMP'lerin kollajen substratını hangi yollarla yıkıma uğrattıkları halen açıklanamamıştır. Bu derlemede, MMP'lerin özellikleri ve sağlık ve hastalık durumlarındaki rolleri detaylı açıklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Doku remodelasyonu, periodontal hastalık, matritksmetallopoteinazlar.

#### Abstract

Enzymes are biomolecules, which have essential role in the living body. The matrixmetallopoteinases are one of the important tissue enzymes and has been implicated in both normal tissue remodelling and a variety of diseases associated with abnormal turnover of extracellular matrix components. In normal conditions its inactive and needs Ca and Zn elements. The possible mechanism by which MMPs catabolise the substrat (collagen) has still not explained. In this review the features and role in healthy and disease condition of MMPs were explained in detail.

**Key words:** Tissue remodeling, periodontal disease, matrixmetallopoteinases.

## Enzimler

Enzimler, metabolizma reaksiyonlarının pek çoğunu hızlandıran protein yapısında biyolojik katalizörlerdir. Hücrelerde organik maddelerin yapılması ve yıkılması, sindirim, kas kasılması, hücre solunumu gibi önemli faaliyetler çeşitli metabolizma reaksiyonlarının sonucudur ve bu reaksiyonlar enzimlerin katalitik etkisi ile mümkün olmaktadır. Enzimlerin kimyasal katalizörlerinden en önemli farkı özgül (spesifik) olmalarıdır. Genel olarak enzimler belirli maddeler arasındaki belirli reaksiyonları katalize ederler. Enzimlerin adlandırılması genel olarak katalize ettikleri reaksiyonun niteliğine göre yapılır. Çoğu zaman enzimin etki ettiği substrata 'az' eki getirilerek ya da etkili olduğu substratın sonuna 'litik' eki

getirilerek yoluyla isimlendirilirler. Örneğin proteinleri parçalayan enzimlere 'proteazlar' ya da 'proteolitik enzimler' denir (1).

Enzimlerin etkinliğini, dolayısıyla kimyasal tepkimelerin hızını artıran veya azaltan pek çok faktör vardır. Bu faktörler; substrat konsantrasyonu, enzim konsantrasyonu, pH, sıcaklık, su aktivitesi, reaksiyon süresi, reaksiyon ürünleri, enzim inhibitörleri ve aktivatörleri, radyasyon, basınç, kaynama güçleri ve ışık gibi çeşitli fiziksel faktörler ve hormonlar şeklinde sıralanabilir. Enzimler, substrat ile birleşmelerinin ve girdikleri reaksiyon sonucu ürünün elde edilmesinin ardından, bozulmadan reaksiyondan çıkarlar ve görevlerine devam ederler. İşte bu döngünün kırılması ve bu reaksiyonların dengede tutulabilmesi için çeşitli enzim inhibitörleri bulunur. Enzim-substrat kompleksinin oluşmasını değişik şekillerde etkileyen, enzim faaliyetinin azalmasına yol açan, doğal veya yapay kimyasal maddelere 'enzim inhibitörleri', bu olaya ise 'enzim inhibisyonu' denir. Bu maddeler istenmeyen

#### \*İletişim Adresi

Dr. Hakan DEVELİOĞLU  
Cumhuriyet Üniversitesi  
Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.  
Sivas

Tel: 0 346-2191010  
e-mail: [hdevelioğlu@mynet.com.tr](mailto:hdevelioğlu@mynet.com.tr)

enzim aktivitesinin önlenmesi veya kontrol altında tutulmasına aracı olarak kullanılır (1).

### Enzimler ve Özellikleri

Enzimler biyokimyasal katalizörler olarak tanımlamak mümkündür. Enzimlerin özellikleri şu şekildedir (1).

**1-Etki koşulları dar sınırlıdır:** yaşam veya canlılık, hücre içindeki etkinlikler ve koordinasyonun bütünüdür. Bu, sıcaklık, PH, iyon şiddeti, somatik basınç gibi fiziksel değişkenlerin oldukça dar sınırları içinde meydana gelen bir olgudur. Bu olguyu meydana getiren kimyasal reaksiyonların katalizörleri olan enzimler, etkinliklerin, aynı dar sınırlar içinde gösterirler.

**2-Katalitik etkinlik, kimyasal katalizörlerinkinden çok fazladır ve 10<sup>6</sup>-10<sup>16</sup> kat olabilir.** Bu etkinlik sabit olmayıp, metabolizmanın hızına göre azalır veya çoğalabilir.

**3-Yan ürünler meydana gelmez.** Organik kimyasal reaksiyonlarda aza veya çok kesinlikle yan ürün meydana gelir. Enzim reaksiyonlarında ise hiç yan ürün meydana gelmez ve verimlilik %100'dür

**4-Enzim ve substrat moleküllerinin oranı:** enzimlerle reaksiyon veren maddelere "substrat" denir. Kimyasal katalizörlerin aksine, substrat molekülleri enzimden çok daha küçüktür. Enzimler nükleik asit, protein gibi büyük polimer moleküllere de etkileyebilir. Bu gibi durumlarda da yine enzimin etkilediği bölge polimerin küçük bir kısmıdır.

**5- Özgüllük (Spesifiklik):** Enzimler sadece bir substrata veya aynı fonksiyonel grubu olan substrat serisine karşı etkindir. Moleküler yapı yakın olsa bile bunun dışındaki maddelere karşı etkinlik göstermezler. En basit hücrede bile aynı anda pek çok sayıda biyokimyasal reaksiyon meydana gelir. Buna göre hücrede çok çeşitli sayıda enzimin bulunması doğaldır.

**6- Bağlanma yeri ve aktif merkez:** Enzim molekülü büyük olmakla birlikte, substrat bunun her yerine değil, "aktif merkez" denilen özel bir yerine bağlanır ve biyokimyasal reaksiyon orada meydana gelir. Aktif merkezdeki enzim ve substratın geometrileri birbirine uygundur ve aralarında anahtar-kilit ilişkisine benzer bir ilişki vardır. Bu yolla geometrik olduğu kadar optik stereo spesifiklik de meydana gelir. Aktif merkezde reaksiyonu -COOH,-OH,-SH imidazol halkası gibi gruplar bulunur.

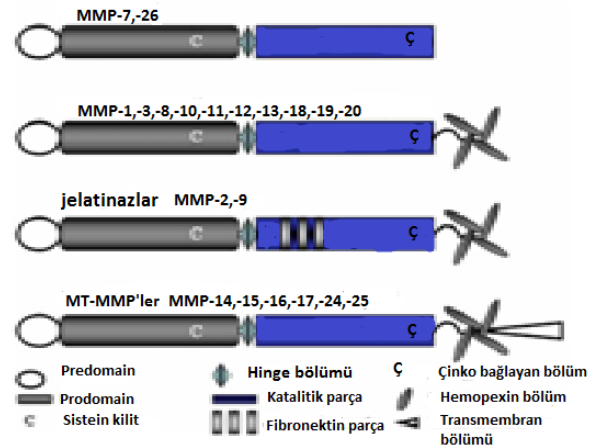
**7- Biyokimyasal reaksiyonlarda da termodinamik yasalar geçerlidir.** Enzimin substratı ürüne dönüştürürken önce onunla bir substrat kompleksi (ES kompleksi), sonra da bu kompleksin ürün ve enzime ayrıştığı kabul edilir.

Periodontal hastalıklar sırasında meydana gelen doku yıkımları çoğunlukla ekstrasellülmatriks (ESM) yapı komponentlerini kapsar. Periodontal dokular başlıca hücreler ve ESM'den oluşmaktadır. ESM esas olarak kollajen, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlardan oluşmaktadır ve periodontal hastalık sırasında proteinazlar tarafından yıkıma uğrar.

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) endopeptidaz ailesinin metalloproteinaz sınıfına ait multigen bir ailenin üyesidir. Matriksinler olarak bilinir ve ESM'in parçalanmasında büyük rolü vardır (2,3).

### Yapısı ve Türleri

MMP' lar çinko ve kalsiyuma bağımlı çeşitli hücrelerden salgılanan endopeptidazlardır. Bu proteinazlar embriyonik gelişim, post-partum uterus iyileşmesi, doku remodelingi, tükürük bezleri morfogenezini gibi birçok fizyolojik olaylarda yer alır. Bunun yanı sıra periodontal hastalık, artrit, kanser, ateroskleroz, diyabet, pulmoner amfizem ve osteoporoz gibi birçok patoloji durumunda da rol oynar (4,5) (Şekil 1).



Şekil 1. MMP yapısının şematik sunumu

MMP'ler yaklaşık 25 enzimden oluşan geniş bir proteolitik enzim ailesidir. MMP'ler yapıları ve substrat özgünlüklerine göre sınıflandırılırlar (6). MMP'ler sistein proteazlar, aspartik proteinazlar ve serine proteinazlar ile

birlikte bazal membran (BM) ve ESM yıkımında rol oynar (7,8).

MMP'lerin patolojideki rolü aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır (8):

**1-Doku yıkımı:** Kanser invazyonu ve metastazı, romatoid artrit, osteoartrit, dekubitus ülser, gastrik ülser, korneal ülserasyon, periodontal hastalık, beyin zedelenmesi, nöroenflamatuvar hastalıklar.

**2-Fibrosiz:** Karaciğer sirozu, fibrotik ciğer hastalığı, otoskleroz, ateroskleroz ve multiple skleroz.

**3-Matriksin zayıflatılması:** Kardiyomiyopati, epidermolisiz büllöza, aortik anevrizma ve restenotik lezyonlar.

MMP'lerin genel olarak özellikleri:

1-Optimum aktivasyonlarını, nötral pH'da gösterirler.

2-Reaksiyon için çinko ve kalsiyuma ihtiyaç duyarlar.

3-Latent formda sentezlenirler daha sonra aktive edilirler.

4-Aktivatörleri: plazmin, tripsin, triptaz ve katepsin-B dir.

5-EDTA, MMP aktivasyonunu bloke ederler.

6-Spesifik inhibitörü olan Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP) ile aktiviterin düzenlenmesi,

7-ESM'de birden fazla bileşeni yıkıma uğratabilirler (9).

Günümüzde sıkça kullanılan sınıflamaya göre, MMP'ler genelde 6 gruba bölünmüştür (Tablo 1). MMP'nin normal dokudaki proteolitik aktiviteleri doku regülasyonu ve remodelingdir. Ayrıca, MMP'lerin salgılanmasının artışı şiddetli patolojik durumlardaki ileri doku yıkımını oluşturur. Bu patolojiler: Artrit, periodontal hastalık kanser metastazı ve tümör büyümesi vb. durumlardır (10).

### 1-Kollajenazlar

MMP-1(kollajenaz-1), MMP-8 (kollajenaz-2), MMP-13 (kollajenaz-3), MMP-18 (xenopus) bu grubun üyeleridir (11) ve yerel kollajen tiplerinden Tip I,II, III, V ve XI'in birçok patolojik durumda niteliğini bozarlar (10).

MMP-1, çatlaklar oluşmuş fibriler kollajeni tek bir spesifik noktadan sindirebilir. MMP-1'nin; ESM bileşimleri, çözünebilir not-Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

matriks mediyatörler ve diğer MMP'ler gibi birçok substratı vardır (11,12). MMP-1, tümör hücreler tarafından da üretilir ve aktivitesi yara çevresinde fibroblastlar, makrofajlar ve granülasyon dokusundaki diğer hücreler tarafından üretilerek oluşur (8).

MMP-8 (Kollajenaz 2) ayrıca "nötrofil kollajenazi" olarak ta anılır (9) ve PMNL'lerden salgılanır. Tip I, II, III kollajen, agregan, serpin ve  $\alpha 2$  makroglobulin'i yıkar. Tip III kollajeni Tip I ve Tip II 'den daha etkili biçimde yıkar. PMNL'lerden kemik iliğinde olgunlaşma zamanında sentezlenir ve sonra glikolize olur ve subsellüler spesifik granüllerde stimülasyonla tetiklenene kadar depolanır (11,12). Ingman ve ark. (13) yaptıkları çalışmada (kronik periodontitis) KP'li hastalarda (dişeti oluşu sıvısı) DOS ve tükürük örneklerinde MMP-8'in dominant olduğu ve bu kollajenazın periodontal sağlık ile periodontal hastalıkların monitorize edilmesinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Tervahartiala ve ark. (14) çalışmalarında KP, lokalize agresif periodontitis (LAgP) ve sağlıklı bireylerden oluşan gruplardan aldıkları dişeti örneklerinde hibridizasyon ve immunohistokimyasal metotla MMP-7, MMP-8 ve MMP-13 tespiti yapmışlardır. Tüm gruplarda MMP-7 bulunmuş, KP'li hastalarda ise MMP-8 yoğun olarak tespit edilmiştir. MMP-13 ise KP'li ve LAgP 'li hastalarda sağlıklı olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Cole ve ark. (15) araştırmalarında MMP-8'in ayrıca artiküler kondroidler tarafından da sentezlendiği belirtilmiştir. MMP-8 romatoid sinovyal fibroblastlardan, osteoartritli kıkırdak ve melanom hücrelerinden de üretilir (8) ayrıca bronşit, astım, periodontitis, ve artritte resident gingival ve sinovyal fibroblastlar, epitel hücreleri/keratinositler, odontoblastlar, oral kanser hücreleri tarafından da sentezlenebilir (12,16). MMP-1 gibi çok geniş bir substrat alanı vardır ve diğer MMP'lerde bu alanın içindedir (12).

Kollajenaz ailesinin 3. üyesi insan meme kanseri c-DNA havuzundan klonlanmış olan MMP-13 (Kollajenaz 3) dür. Freije ve ark. (6) yaptıkları incelemede MMP-13'ün insanda karsinomlu meme dokusundan salgılandığını ve doku yıkımı ile ilişkili olduğuna, sağlam meme dokusundan ise belirlenemeyecek kadar az salgılandığını rapor etmişlerdir. MMP-13'ün kısıtlı salgılanmasına rağmen çok geniş substrat özgünlüğü ve çok güçlü enzimatik

ENZİM	MMP	MATRİS SUBSTRATI	BİYOLOJİK ETKİLERİ
<b>KOLLOJENAZLAR</b>			
<b>İnterstisyel kollojenaz(kollojenaz1)</b>	MMP-1	Tip I,II,III,VII,X kollajen,jelatin,entaktin, agrekan,tenaskin	Keratinosit migrasyonu ve re-epitelizasyonu
<b>Nötrofil kollojenazi(kollojenaz2)</b>	MMP-8		
<b>Kollojenaz3</b>	MMP-13		Osteoklast aktivasyonu,βFGF salınımı
<b>JELATİNAZLAR</b>			
<b>Jelatinaz A</b>	MMP-2	Jelatin,elastin,fibronektin,Tip I,IV,V,VII,X kollajen,fibrin,fibrinojen, entaktin,tenaskin,vtronektin	Nörit gelişimi, enflamatuvar fenotipe mezenşimal hücre gelişim epitel hücre migrasyonu, MMP-9un biyoyararlanımının artırılması, IL-2 yanıtının azaltılması, Tümör hücresi rezistansı
<b>Jelatinaz B</b>	MMP-9		
<b>STROMELİZİNLER</b>			
<b>Stromelizin 1</b>	MMP-3	Proteoglikan,laminin,fibronektin,jelatin,tip III,IV,V,IX,X,XI kollajen, Fibrin,fibrinojen,entaktin,tenaskin, vitronektin	Meme epitelyum hücre apoptozis,meme alveolar epitelyum formasyonu,meme pite-mezenkimal dönüşüm, βFGF salınımı,TGF-β biyoyararlanımının artırılması,hücre agregasyonun yıkımı,hücre invazyonunu artırılması
<b>Stromelizin 2</b>	MMP-10		
<b>Stromelizin 3</b>	MMP-11	Jelatin,tipIV kollojeni,fibronektin,fibrinojen	
<b>MATRİLİZİNLER</b>			
<b>Matrilizin 1</b>	MMP-7		
<b>Matrilizin 2</b>	MMP-26		
<b>MEMBRAN TİP</b>			
<b>MT1-MMP</b>	MMP-14	Jelatin,fibronektin,vitronektin,kollajen,agrekan	Böbrek tubulogenezis,epitelyal hücre migrasyonu
<b>MT2-MMP</b>	MMP-15		
<b>MT3-MMP</b>	MMP-16		
<b>MT5-MMP</b>	MMP-24		
<b>MT4-MMP</b>	MMP-17	Jelatin	
<b>MT6-MMP</b>	MMP-25	Jelatin,tip IV kollajen, fibrin, fibronektin, laminin1,proteoglikanlar	
<b>METALLOESTELAZ</b>	MMP-12	Elastin,fibronektin,fibrin,fibrinojen,laminin,pro teoglikan	

**Tablo 1.** MMP'lerin sınıflaması, biyolojik etkileri, matris substratları

özelliği vardır (17). MMP-13 kemik gelişim sırasında, gingival/oral yara iyileşmesi sırasında salgılanmaktadır (18,19). MMP-13 inaktif protoform şeklinde birçok hücreden üretilir ve aktive olması için proteolitik bir aktivasyon gereklidir bu aktivasyon MMP-2 ve MMP-14' ü de kapsar (20,21). Plazmin, protoform MMP-13 için bir aktivatördür fakat aynı zamanda aktif

MMP-13 'ü de aktive edebilir. Tripsin 2'nin ise direkt olarak MMP-13'ü aktive edebileceğini belirtilmiştir. MMP-13'ün geniş substrat spesifikliğı vardır. Kollajen Tip I,III, IV, agrekan, jelatin, galektin-3, MMP-9 protoformu ve fibrinojen bu substratlardan bazılarıdır ayrıca Hiller O. ve ark. (22) yaptıkları çalışmada MMP-

13'ün faktör 12 (hageman faktörü) inhibe ettiği de belirtmişlerdir.

MMP-13 insan epidermal keratinositlerinden, fibroblast hücre hatlarından ve değişik anatomik lokasyonu olan fibroblastlardan, sinoviositlerden, kondroisitlerden, vasküler düz kas hücrelerinden, osteoblastlardan, nöronlardan, endotelial hücrelerden, granülasyon dokularından salgılanır. Sulkala M. ve ark. (23) yaptıkları araştırmada diş pulpası hücrelerinden de MMP-13 salgılandığını rapor etmişlerdir, diğer ve MMP'lerle ESM'nin majör komponentlerini yıkar böylece iskeletsel gelişim, doku remodelingi ve yara iyileşmesinde rol oynar. MMP-13'ün artmış seviyeleri artrit, periodontal durumlar, kronik ülser, ateroskleroz ve birçok tip malign tümör durumunda görülmektedir (14). MMP-13'ün Tip II kollajeni sindirmesi Tip I ve Tip III' e göre 10 kat fazladır ayrıca MMP-13 artritteki patofizyolojik olaylarda rastlanılabilir (12,17). MMP-13 tetrasiklinler ve bifosfanatalendronat ile inhibe olmaktadır (11,22).

## 2-Jelatinazlar

72 kDA jelatinaz-a (MMP-2) ve 92 kDA jelatinaz-b (MMP-9) bu gruba aittir. MMP-9 ve MMP-2 denatüre kollajenleri kolayca sindirirler. Benzer substrat özgünlükleri vardır (11). Bunlar jelatin, elastan, fibronektin, Tip I, IV, V, VII, X, XI kollajen, fibrin, fibrinojen, entaktin, tenaskin ve vitronektin olarak bilinmektedir (9).

MMP-2 ve MMP-9 çürük lezyonlarındaki denden kollajeni yıkımlarında kritik bir rol oynar (24). MMP-2'nin çok önemli biyolojik etkileri vardır ve nörit büyümesinde, enflamatuvar fenotipte mezenşimal hücre farklılaşmasında, epitel hücre migrasyonunda, MMP-9' un biyoyaralanımını artırmada, IL-2 yanıtını azaltmada ve tümör hücre dayanıklılığını artırma bu biyolojik etkilerinden bazılarıdır (25). Martignetti ve ark. (26) yaptıkları çalışmada, MMP-2 deki defektlerin multicentric osteolysis nodulosis and arthropathy (MONA) olarak da bilinen "Torg-Winchester Syndrome (TWS)" na neden olduğuna dikkat çekmişlerdir.

MMP-9 ise keratinosit, osteoklast, eosinofil, nötrofil, ve makrofajlar gibi birçok hücreden salgılanır. Periodontitis, peri implantitis ve perikoronitis gibi enflamasyon durumlarında salgılanmaları artar (27,28). TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ , IL-2 gibi sitokinlerle Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

indüklenebilir, ayrıca IL-10 ve IL-4 aktivasyonu ile azalmaya uğrar (27). MMP-9, sağlık ve enflamasyon durumlarında salgılanmasının yanı sıra kanser ile ilgili araştırmalarda en fazla önem verilen enzimlerden biridir. MMP-9 gen deregülasyonu, enflamasyon, KOAH, oto immun hastalık ve kanser gelişme olasılığını gösterir. Lindeman ve ark. (29) doksisisilin matriks metalloproteinaz aktivitesini inhibe ederek aortik anevrizma gelişmesini baskıladığını vurgulamışlardır.

## 3-Stromelizinler

MMP-3 (Stromelizin-1), MMP-10 (Stromelizin-2) ve MMP-11 (Stromelizin-3) bu grubun üyeleridir (8). Ana substratları laminin ve interstisyel kollajen olmayan Tip IV kollajen gibi bazal membran (BM) ürünleridir. Bunların yanı sıra proteoglikan, laminin, fibronektin, jelatin, Tip III, V, IX, X, XI kollajen, fibrin, fibrinojen, entaktin, tenaskin, vitronektin gibi ürünlerde bu grubun substratları olarak bilinmektedir (9).

MMP-3'ün proteolitik aktivitesi MMP-10'dan daha güçlüdür. ESM sindirimi dışında MMP-3 bazı pro-MMP'lerin aktivasyonunda rol oynar ve kısmen tam aktif MMP-1'in öncüsü olan pro MMP-1 sürecine katılır (11). MMP-3 doku remodelingi ve yıkımı, apoptozis ya da diferansiyasyonunu sağlamak gibi birçok konuda rolü vardır (12,19). Ayrıca Ingman ve ark. (13) MMP-1, 3, 8 ve 9 'un ve bunların doku inhibitörlerinin özellikle agresif periodontitiste gingival doku ve DOS'ta arttığı ortaya konmuşlardır. Çoğu MMP inaktif protoprotein olarak salgılanır ve ekstrasellüler proteinazlara bağlanınca aktive olurlar fakat MMP-11 furin ile intrasellüler olarak devamlı salgı yoluyla aktive olur. İnsan MMP-11 diğer MMP'ler gibi ESM komponentleri olan kollajeni, laminini, fibronektini ve elastini yıkıma uğratmaz. ESM komponentleri olmayan  $\alpha$ 2-makroglobulin, casein, IGFBP (insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini) MMP-11 ana substratları arasındadır (30).

## 4-Matrilizinler

Bu grupta MMP-7 (Matrilizin-1) ve MMP-26 (Matrilizin-2) bulunmaktadır. Matrilizinler karakteristik olarak hemopexin alanları yoktur ayrıca endometaz olarak da bilinirler (11).

MMP-7'nin ana substratları arasında proteoglikan, laminin, fibronektin, jelatin, Tip III, IV, V, IX, X, XI, kollajen, fibrin, fibrinojen, entaktin, tenaskin, vitronektin gibi bileşenler vardır (6). ESM bileşenlerinin yanı sıra pro-alfa defensin, fas-ligand, pro tümör nekrozis faktör ve e-cadherin gibi hücre yüzey molekülleri de dâhil edilebilir (11).

MMP-26 Tip IV kollajen, fibronektin, fibrinojen, casein, vitronektin, α1 antitripsin, α2-macroglobulin (A2M), and insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP)'i degrade eder ayrıca ayrılma yolu ile MMP-9 u aktive eder diğer MMP'lerden farkı korunmuş c-terminal alanının olmamasıdır.

### 5-Membran Tip MMP'ler

Bu gruptaki MMP'ler diğer MMP'lerden hücre yüzeyine bağlanmalarıyla ayrılırlar (12). 6 değişik MT-MMP vardır. Bunlardan 4'ü Tip 1 trans membran proteinlerdir (MMP-14, MMP-15, MMP-16 ve MMP-24), diğer ikisi glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapalı proteinlerdir (MMP-17, MMP-25).(11)

MT1, MT2, MT3 ve MT5-MMP' in bir trans membranı vardır ve sitosolik C-terminal parçaya sahiptir (4,6). Glikozil fosfatidil inositol çapalı gibi davranan c-terminal hidrofobik uzantı ile hücre yüzeyine bağlanır (20,31). MT4-MMP hariç hepsi pro MMP-2'nin aktivasyonunu yaparlar. MT1-MMP nin' angiogenesizde önemli rolü vardır. Sekine-Aizawa Y ve ark. (32) tarafından ratlar ile yapılan çalışmada MT5-MMP 'ın RNA'sını rat beyninden özellikle de serebellumdan salgılandığını bulmuşlardır. MT6-MMP PMNL'lerden, periferik kan lökositlerinden ve meningeomlar hariç anaplastik astrokromalardan ve glioblastomalardan salgılanır (11).

Substratlarından bazıları jelatin, Tip IV kollajen, fibrin, fibronektin, laminin-1 ve proteoglikanlardır. MT4-MMP özellikle jelatini degrade ederken, MT1, MT2, MT3 ve MT5-MMP jelatinin yanı sıra, fibronektin, vitronektin, kollajen ve ageraganı da degrade eder (9). MT-MMP'ler proMMP-2, proMMP-8 ve proMMP-13'ü aktive ederler (12). MT-MMPler; birçok malign tümörlerde, artrit ve periodontitis gibi inflamatuvar hastalıklarda artış göstermektedir (33). MT6-MMP ve MT1-MMP'in çözünmüş ve çözünmemiş formları insan renal mezengial hücrelerinde, meme kanseri hücrelerinde, Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

periodontitiste DOS'ta, enflamasyonlu bronştan alınan lavajlarda ve gözyaşında bulunmuştur. Holopainen ve ark. (34) fotoreaktif keratektomi işleminden sonra gözyaşında artmış MMP-8 ve MT1-MMP aktivitesini tespit etmişler.

### 6-Diğer Tipteki MMP'ler

Bu sınıflandırmaya göre 7 MMP sınıflandırılmamıştır. MMP-12 esas olarak makrofajlardan salgılanır ve makrofaj migrasyonu için zorunludur (11). Metalloelastazda denir ve ana substratları elastin, fibronektin, fibrin, fibrinojen, laminin ve proteoglikandır (9). Kolb ve ark. ((35), MMP-19'un (RASI olarak da adlandırılır) romatoid arteritli hastaların kan damarlarının tunuca medya kısmından sinovyuma salgılandığı göstermiştir.

MMP-20 diğer adıyla enamelysin yeni oluşmuş dişin etrafındaki amelogenini sindirir. Li ve ark. (36) amelogenesiz imperfekta ile ilgili yaptıkları çalışmada MMP-20 geninde mutasyonların varlığını göstermişlerdir (39).

MMP-22 tavuk fibroblastlarında görülmüştür ve etkinliği tam bilinmemektedir (11). MMP-23 sistein dizisi MMP olarak bilinir ve Wernicke. ve ark. (37), MMP-23 mRNA'sı kırık ve kemik formasyonda bir açıdan rol oynayarak kondroitinlerden ve osteoblastlardan salgılandığını rapor etmişlerdir.

MMP-28 diğer adıyla" epilysin "genel olarak keratinositlerden salgılanır ayrıca sağlam ve yaralı deriden salgılanması doku homeostazında ve yara iyileşmesinde rol oynadığını düşündürmektedir (11,14).

### Matriksmetaloproteinazların Periodontal Patogenezdeki Yerleri

Periodontal hastalıklar sırasında meydana gelen doku yıkım çoğunlukla ESM yapı bileşenlerini kapsar. Periodonsiyumu oluşturan hücreler epitelyum hücreleri, fibroblastlar, farklılaşmamış mezenseyal hücreler, mallassezin epitel artıkları, savunma hücreleri, mast hücreleri, sementoblastlar, sementoklastlar, osteoblastlar, osteoklastlar, endotel hücreleri, plazma hücreleri, ve sinir hücreleridir. ESM esas olarak kollajen, kollajen olmayan proteinler, ve proteoglikanlardan oluşur. ESM yıkan konak proteinazlar içinde MMP'ler periodontal hastalıklar sırasında



İkinci mekanizma da ise, MMP'lerin inaktif formda salınması aktif forma geçmek için bir uyarana ihtiyaç duymasındır.

Üçüncü olarak da; MMP'lerin çoğu çözünebilir tipte hücrelerden salınır MT-MMP'ler ise sadece hücre yüzeyinde işlev görür. Aktive olmuş MMP ve konak kaynaklı endojen inhibitörler arasındaki dengenin bozulması periodontal hastalığın başladığını ifade eder (37).

MMP'lerin periodontal yıkımdaki rolleri, 30 yılı aşkın süredir pek çok in vitro/in vivo hayvan ve insan çalışmalarında araştırılmıştır. Ryan ve Golub (4) yaptıkları bir öncü çalışmada iltihaplı dişeti hücrelerini kültüre etmiş ve kollajenaz seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Heath ve ark. (40)'nın iltihaplı dişeti hücrelerini kültüre ederek yaptıkları araştırmada da kollajenaz aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (46) daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, DOS ve iltihaplı dişeti dokusunda yapılan incelemelerde kollajenaz aktivitelerinin patolojik olarak yükseldiği rapor edilmiştir ayrıca MMP inhibitörlerinin periodontal hastalığıdaki rollerine ait bulgular da elde edilmiştir (41,42).

Bunlara ilaveten hem kalan gingival hücreler ve periodontal ligament fibroblastları da kollajenaz üretir fakat bu kollajenaz doku turnoverında rol oynar. Nötrofil, makrofaj da metalloproteinaz üretirler periodontitis gibi enflamatuvar hastalıklarda kollajenaz ve jelatinaz üretir. MMP'lerin periodontal yıkımda rol oynamaları yıllar boyunca yapılan hastalıklı gingival doku kültürlerindeki kollajenaz miktarlarıyla araştırılmıştır (4).

Bu çalışmalarda yine MMP aktif formlarının varlığı periodontitisin aktif fazıyla ilişkilendirilmiş (42) ve DOS örneklerinin incelendiği çalışmalarda tedavi sonrasında kollajenaz aktivitelerinin düştüğü veya latent formların baskın hale geçtiği bulunmuştur (43). Son 10 yılda MMP'ler ve endojen inhibitörlerine ait farklı gereç ve yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, periodontal ataşman ve kemik kaybı ile karakterize periodontal hastalıklarda MMP-2'lerin yıkıcı rolleri ortaya konmuş, dişetindeki ve kök yüzeyine yapışık haldeki kollajen fibrillerin parçalanması ve epitelin apikal ve lateral proliferasyonu ile başlayan periodontal lezyonların, mikroorganizma-konak etkileşimi sırasında konak hücreleri tarafından salgılanan interstisyel kollajenaz aktivitesiyle başlayıp ilerlediği kabul edilmiştir (44,45). Başlamış periodontal hastalıkta MMP'ler Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

proteolitik olarak aktive edilip (oksijen metabolitleri, katepsin-b, tripsin benzeri enzimler) kollajenin üçlü heliks yapısını yıkıma uğratar ve denatüre olmuş proteinler daha az spesifik enzimlerce ileri düzeyde parçalanmaktadır. ESM yıkımında şimdiye kadar tespit edilmiş 5 farklı yıkım mekanizması mevcuttur (Tablo 2).

YOL	YIKILAN DOKU	ENZİMLER	LOKASYONU
Plazminojen bağını yol	İnterstisyel dokusu Bazal membran	bağ Plazmin	Ekstrasellüler
MMP bağını yol	İnterstisyel dokusu Bazal membran	bağ MMP'ler	Ekstrasellüler
PMN serin proteinaz yolu	İnterstisyel dokusu Bazal membran	bağ PMN elastaz Katepsin G	Ekstrasellüler
Fagositik yol	İnterstisyel dokusu Bazal membran	bağ Katepsinler	Intrasellüler
Osteoklastik yol	Kemik, Dentin, Mine	Kartilaj, Sement,	Katepsinler Ekstrasellüler

**Tablo 2.** ESM yıkım mekanizmaları

Kemik yıkımının periodontal hastalık için ana risk olsa da, MMP'lerin kemik yıkımındaki rolleri tam olarak çözülememiştir. Birçok BMP'den katepsin -k ile osteoklast ortaya çıkması perioblastik hücre ve osteoblast kaynaklı MMP'lerle birlikte kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır (46,47). Osteoklastik kemik rezorpsiyonunda katepsin -k osteoklast demineralizasyonundan sonra matriks yıkımı için anahtar proteindir. Katepsin-k 'nın insan kollajenini birçok alandan yıkıma uğrattığı bilinmektedir (48).

MMP'ler osteoklastların yıkım bölgesine geçmesi için çok önemli rolleri vardır. MMP inhibisyonu bu hücrelerin ilerleyişini durudur. Bu açıdan bakılınca MMP-9 ve MMP-14 en önemli proteazlardır (46,47).

MMP-14 osteoklastların sınırlarında bulunarak, osteoklastların kemik yüzeyine ataşmanını ve deataşmanını, osteoklast-matriks etkileşimini yöneterek gerçekleştirir. Osteoklast olmayan osteoblast kökenli hücreler (periosteoklastik hücreler, osteoblastlar, osteositler) ise MMP-13 üretirler.

MMP'ler osteoklast gereksinimlerini, aktivitesini, kemik matriksinde MMP-9 'dan



TGF- $\beta$ , MMP-14'den receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) salgılatarak ya da reseptörlere mesaj bağlama düzenlemesi yoluyla düzenleyerek osteoklastik kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunurlar. Johansson ve ark. ile Holmbeck ve ark. yaptıkları çalışmalarda MMP-2, MMP-9, MMP-13 ve MMP-14 'ünde kemik gelişimi ve formasyonunda etkileri olduğu belirtmişlerdir (49,50).

MMP-14 osteosit varlığının korunması gerekli bir enzimdir. MMP-2 ve MMP-9'un periodontitiste doku yıkımından sorumlu olduğu çalışmalarla bulunmuştur jelatinazların periodontal hastalık sırasında artış gösterdiği ve geleneksel periodontal tedavi ile düşüşe geçtiği bulunmuştur (25). Aktif nötrofil kollajenazının patolojik durumlarda periodontal bağdoku yıkımında direk rolü vardır. Aktif kollajenazın progresif periodontal yıkımda zamanla birlikte artmaktadır. Jelatinazın ve kollajenazın birçok hücrel kaynağı olduğu ve periodontitis varlığında birçok hücreden salgılanmaktadır. MMP-1 ve MMP-8 periodontitiste aktive olurlar. Ingman ve ark MMP-1 seviyeleri periodontitisli hasta salivasında kontrol gruplarına göre artmış bulunmuştur ayrıca periodontitisli bireylerde artmış MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 oranları salyada bulunmuştur (13).

Kinane ve ark. (51), MMP-8 in periodontal hastalıktaki rolünü ortaya koymuşlardır. Detertraj ve kök düzleştirme ve idame periodontal tedavi sonrası MMP-8 seviyelerinde düşüş olduğu bulunmuş DOS'ta bulunan MMP-8 seviyeleri periodontal hastalık için indikatördür ve ileride oluşabilecek periodontal hastalık için belirleyici olabilir. TIMP'ler periodontitiste patolojik olarak yükselmiş MMP seviyelerini inhibe etmekte yetersiz kalmaktadır.

## Sonuç

Periodontal patojenler ve yıkıcı konak yanıtlar periodontitisin ilerlemesine katkıda bulunurlar. Hastalığın uzun süreli kontrolü ise bu iki durumu kontrol etme stratejisi ile ilgilidir. MMP 'ler ESM komponentlerini yıkıma uğratabilme kabiliyetlerinden dolayı birçok biyolojik ve patolojik proseste önemli bir yere sahiptir. İlave çalışmalar bu konudaki bilgilerimizi daha da aydınlatacaktır.

## Kaynaklar

1. Tüzün C. Biyokimya. Palme Yayınları Değişikliklerle İkinci Baskı. 1992:25.
2. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. J Periodontol. 1993;64(5 Suppl):474-84.
3. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. Periodontol 2000. 2009;51:25-37.
4. Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. Periodontol 2000. 2000;24:226-38.
5. Bode W, Fernandez-Catalan C, Grams F, Gomis-Ruth FX, Nagase H, Tschesche H, et al. Insights into MMP-TIMP interactions. Ann N Y Acad Sci. 1999;878:73-91.
6. Freije JM, Diez-Itza I, Balbin M, Sanchez LM, Blasco R, Tolia J, et al. Molecular cloning and expression of collagenase-3, a novel human matrix metalloproteinase produced by breast carcinomas. J Biol Chem. 1994;269(24):16766-73.
7. Woessner JF, Jr. Role of matrix proteases in processing enamel proteins. Connect Tissue Res. 1998;39(1-3):69-73; discussion 141-9.
8. Amalinei C, Caruntu ID, Giusca SE, Balan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. Rom J Morphol Embryol. 2010;51(2):215-28.
9. Çağlayan G. Periodontoloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 2010:116-23.
10. Mikhailova M, Xu X, Robichaud TK, Pal S, Fields GB, Steffensen B. Identification of collagen binding domain residues that govern catalytic activities of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). Matrix Biol. 2012;31(7-8):380-8.
11. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circ Res. 2003;92(8):827-39.
12. Sorsa T, Tjaderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. Ann Med. 2006;38(5):306-21.
13. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. J Clin Periodontol. 1996;23(12):1127-32.
14. Tervahartiala T, Pirila E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, et al. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. J Dent Res. 2000;79(12):1969-77.
15. Cole AA, Kuettner KE. MMP-8 (neutrophil collagenase) mRNA and aggrecanase cleavage products are present in normal and osteoarthritic human articular cartilage. Acta Orthop Scand Suppl. 1995;266:98-102.
16. Cole AA, Chubinskaya S, Schumacher B, Huch K, Szabo G, Yao J, et al. Chondrocyte matrix metalloproteinase-8. Human articular chondrocytes express neutrophil collagenase. J Biol Chem. 1996;271(18):11023-6.
17. Knauper V, Lopez-Otin C, Smith B, Knight G, Murphy G. Biochemical characterization of human collagenase-3. J Biol Chem. 1996;271(3):1544-50.
18. Johansson N, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in squamous cell carcinoma. Histochem J. 2000;15(1):225-37.
19. Kahari VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumour growth and invasion. Ann Med. 1999;31(1):34-45.
20. Knauper V, Will H, Lopez-Otin C, Smith B, Atkinson SJ, Stanton H, et al. Cellular mechanisms for human procollagenase-3 (MMP-13) activation. Evidence that MT1-MMP (MMP-14) and gelatinase a (MMP-2) are able to

- generate active enzyme. *J Biol Chem.* 1996;271(29):17124-31.
21. Cowell S, Knauper V, Stewart ML, D'Ortho MP, Stanton H, Hembry RM, et al. Induction of matrix metalloproteinase activation cascades based on membrane-type 1 matrix metalloproteinase: associated activation of gelatinase A, gelatinase B and collagenase 3. *Biochem J.* 1998;331 ( Pt 2):453-8.
  22. Hiller O, Lichte A, Oberpichler A, Kocourek A, Tschesche H. Matrix metalloproteinases collagenase-2, macrophage elastase, collagenase-3, and membrane type 1-matrix metalloproteinase impair clotting by degradation of fibrinogen and factor XII. *J Biol Chem.* 2000;275(42):33008-13.
  23. Sulkala M, Paakkonen V, Larmas M, Salo T, Tjaderhane L. Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13, collagenase-3) is highly expressed in human tooth pulp. *Connect Tissue Res.* 2004;45(4-5):231-7.
  24. Tjaderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T. The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *J Dent Res.* 1998;77(8):1622-9.
  25. Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjaderhane L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand.* 2007;65(1):1-13.
  26. Martignetti JA, Aqeel AA, Sewairi WA, Boumah CE, Kambouris M, Mayouf SA, et al. Mutation of the matrix metalloproteinase 2 gene (MMP2) causes a multicentric osteolysis and arthritis syndrome. *Nat Genet.* 2001;28(3):261-5.
  27. Beklen A, Laine M, Venta I, Hyrkas T, Kontinen YT. Role of TNF-alpha and its receptors in pericoronitis. *J Dent Res.* 2005;84(12):1178-82.
  28. Makela M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *J Dent Res.* 1994;73(8):1397-406.
  29. Lindeman JH, Abdul-Hussien H, van Bockel JH, Wolterbeek R, Kleemann R. Clinical trial of doxycycline for matrix metalloproteinase-9 inhibition in patients with an abdominal aneurysm: doxycycline selectively depletes aortic wall neutrophils and cytotoxic T cells. *Circulation.* 2009;119(16):2209-16.
  30. Manes S, Mira E, Barbacid MM, Cipres A, Fernandez-Resa P, Buesa JM, et al. Identification of insulin-like growth factor-binding protein-1 as a potential physiological substrate for human stromelysin-3. *J Biol Chem.* 1997;272(41):25706-12.
  31. Seiki M. Membrane-type matrix metalloproteinases. *APMIS.* 1999;107(1):137-43.
  32. Sekine-Aizawa Y, Hama E, Watanabe K, Tsubuki S, Kanai-Azuma M, Kanai Y, et al. Matrix metalloproteinase (MMP) system in brain: identification and characterization of brain-specific MMP highly expressed in cerebellum. *Eur J Neurosci.* 2001;13(5):935-48.
  33. Matsuda A, Itoh Y, Koshikawa N, Akizawa T, Yana I, Seiki M. Clusterin, an abundant serum factor, is a possible negative regulator of MT6-MMP/MMP-25 produced by neutrophils. *J Biol Chem.* 2003;278(38):36350-7.
  34. Holopainen JM, Moilanen JA, Sorsa T, Kivela-Rajamaki M, Tervahartiala T, Vesaluoma MH, et al. Activation of matrix metalloproteinase-8 with membrane type 1-MMP and their expression in human tears after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(6):2550-6.
  35. Kolb C, Mauch S, Peter HH, Krawinkel U, Sedlacek R. The matrix metalloproteinase RASI-1 is expressed in synovial blood vessels of a rheumatoid arthritis patient. *Immunol Lett.* 1997;57(1-3):83-8.
  36. Li W, Gibson CW, Abrams WR, Andrews DW, DenBesten PK. Reduced hydrolysis of amelogenin may result in X-linked amelogenesis imperfecta. *Matrix Biol.* 2001;19(8):755-60.
  37. Wernicke D, Schulze-Westhoff C, Brauer R, Petrow P, Zacher J, Gay S, et al. Stimulation of collagenase 3 expression in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis by contact with a three-dimensional collagen matrix or with normal cartilage when coimplanted in NOD/SCID mice. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):64-74.
  38. Lopez-Otin C, Overall CM. Protease degradomics: a new challenge for proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(7):509-19.
  39. Reynolds JJ, Hembry RM, Meikle MC. Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors. *Adv Dent Res.* 1994;8(2):312-9.
  40. Heath JK, Gowen M, Meikle MC, Reynolds JJ. Human gingival tissues in culture synthesize three metalloproteinases and a metalloproteinase inhibitor. *J Periodontol Res.* 1982;17(2):183-90.
  41. Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, Kohut B, Blieden T, Payonk G, et al. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28(2):146-56.
  42. Özgören Ö. Kronik periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavisi ile birlikte kullanılan non-steroidal antiinflamatuar ilacın (tenoxicam) dişeti oluşu sıvısı MMP-8 ve TNF-alfa düzeylerine etkisi. Doktora tezi Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2010.
  43. Chen HY, Cox SW, Eley BM, Mantyla P, Ronka H, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2000;27(5):366-9.
  44. Sorsa T, Mantyla P, Ronka H, Kallio P, Kallis GB, Lundqvist C, et al. Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:130-40.
  45. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res.* 1993;28(6 Pt 2):500-10.
  46. Delaisse JM, Andersen TL, Engsig MT, Henriksen K, Troen T, Blavier L. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Microsc Res Tech.* 2003;61(6):504-13.
  47. Parikka V, Vaananen A, Risteli J, Salo T, Sorsa T, Vaananen HK, et al. Human mesenchymal stem cell derived osteoblasts degrade organic bone matrix in vitro by matrix metalloproteinases. *Matrix Biol.* 2005;24(6):438-47.
  48. Garnero P, Borel O, Byrjalsen I, Ferreras M, Drake FH, McQueney MS, et al. The collagenolytic activity of cathepsin K is unique among mammalian proteinases. *J Biol Chem.* 1998;273(48):32347-52.
  49. Johansson N, Saarialho-Kere U, Airola K, Herva R, Nissinen L, Westermarck J, et al. Collagenase-3 (MMP-13) is expressed by hypertrophic chondrocytes, periosteal cells, and osteoblasts during human fetal bone development. *Dev Dyn.* 1997;208(3):387-97.
  50. Holmbeck K, Bianco P, Caterina J, Yamada S, Kromer M, Kuznetsov SA, et al. MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover. *Cell.* 1999;99(1):81-92.
  51. Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, et al. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontol Res.* 2003;38(4):400-4.