

Metaloproteinasas de la matriz extracelular y su participación en el proceso de cicatrización

Andrea Ferranti-Ramos¹

Gregorio Garza-Garza²

Jorge Bátiz-Armenta³

Guillermo Martínez-Delgado⁴

Francisco De la Garza-Álvarez⁵

Héctor R. Martínez-Menchaca⁶

Gerardo Rivera-Silva⁷

¹Médico. División de Ciencias de la Salud. Universidad de Monterrey. Nuevo León. México.

²Estudiante de VI semestre de Medicina. División de Ciencias de la Salud. Universidad de Monterrey. Nuevo León. México.

³Estudiante de III semestre de Medicina. División de Ciencias de la Salud. Universidad de Monterrey. Nuevo León. México.

⁴Estudiante de VIII semestre de Medicina. División de Ciencias de la Salud. Universidad de Monterrey. Nuevo León. México.

⁵Estudiante de V semestre de Medicina. División de Ciencias de la Salud. Universidad de Monterrey. Nuevo León. México.

⁶Odontólogo. Odontopediatra. Maestro en Ciencias Department of Orthodontics, Pediatric Dentistry and Special Care. University of Louisville. Kentucky. United States of America.

⁷Médico. Especialista en Pediatría. Doctor en Morfología. Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa. Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de Monterrey. Nuevo León. México.

Correspondencia: Dr. Gerardo Rivera Silva. Dirección: Avenida. Ignacio Morones Prieto 4500 Pte. San Pedro Garza García. CP 66500. Nuevo León. México. Teléfono: 01 (52) 8181 151446. Correo electrónico: gerardo.rivera@udem.edu

RESUMEN

Introducción: las metaloproteinasas son enzimas fundamentales para el mantenimiento estructural de la matriz extracelular, así como para su degradación en situaciones donde se requiere un proceso de reparación tisular. **Objetivo:** realizar una revisión de los aspectos más actuales de las metaloproteinasas y su papel en la cicatrización. **Metodología de búsqueda:** se realizó una revisión de 95 artículos, durante el período comprendido entre el 18 de julio de 2015 y 20 de septiembre de 2016 se utilizó las bases de datos *Medline*, *Scopus*, *Scielo* y *Science Direct*. **Resultados:** existen seis subfamilias de metaloproteinasas: colagenasas, estromalinas, elastasas, gelatinasas, matrilinas y las metaloproteinasas asociadas a la membrana plasmática. Las células endoteliales vasculares las secretan en donde hay daño epitelial y se requiere de un proceso de cicatrización. **Conclusiones:** las metaloproteinasas son endopeptidasas dependientes de zinc fundamentales para el mantenimiento y degradación de la matriz extracelular. Cuando el mecanismo de regulación falla y las metaloproteinasas tienen una sobreexpresión, ocurren procesos de cicatrización deficientes, condicionando la aparición de heridas crónicas, cicatrices hipertróficas o queloides, pterigión, fibrosis pulmonar y hepática, entre otras condiciones. **MÉD.UIS. 2017;30(2):55-62.**

Palabras clave: Matriz Extracelular. Metaloproteinasas de la Matriz. Cicatrización de Heridas.

Matrix metalloproteinases and their participation in the healing process

ABSTRACT

Introduction: Matrix metalloproteinases are essential for structural maintenance of extracellular matrix enzymes, as well as degradation in situations where tissue repair process is warranted. **Objective:** To review the most current aspects of matrix metalloproteinases and their role in the healing process. **Research Methodology:** A review of about 95 papers was conducted during the period from July 18,

2015 to September 20, 2016; PubMed, Scopus, Scielo and Science Direct were used. **Results:** There are six subfamilies of metalloproteinases: collagenases, stromalysins, elastases, gelatinases, matrilysins and metalloproteinases associated with the plasma membrane. Vascular endothelial cells secrete them where there is epithelial damage and a healing process is required. **Conclusions:** Metalloproteinases are zinc dependent endopeptidases that are essential for the maintenance and degradation of the extracellular matrix. When the adjustment mechanism fails and matrix metalloproteinases are overexpressed, poor healing processes occur, causing problems such as liver chronic wounds, keloids or hypertrophic scars, pterygium, pulmonary and liver fibrosis, among other clinical conditions. **MÉD.UIS. 2017;30(2):55-62.**

Keywords: Extracellular Matrix. Matrix Metalloproteinases. Wound Healing.

¿Cómo citar este artículo?: Ferranti-Ramos A, Garza-Garza G, Bátiz-Armenta J, Martínez-Delgado G, De la Garza-Álvarez F, Martínez-Menchaca HR, et al. Metaloproteinasas de la matriz extracelular y su participación en el proceso de cicatrización. MÉD.UIS. 2017;30(2):55-62.

INTRODUCCIÓN

La cicatrización es un mecanismo fisiológico encargado de la reparación o regeneración de una herida a través de mecanismos bioquímicos e interrelaciones celulares y tisulares. La reparación es el reemplazo de los tejidos afectados por tejido conectivo nuevo, mientras que la regeneración es la sustitución de los tejidos destruidos por otros histológicamente similares. Existen tres clases de cicatrización dependiendo de la velocidad y de su formación, los cuales son influenciados por el tipo de tejido lesionado y las condiciones del cierre de la herida¹.

La cicatrización de primera intención se distingue por la presencia de poco edema, se produce en un período reducido de tiempo, no hay infección local, y se lleva a cabo en tres fases distintas: fase I o de respuesta inflamatoria (1-5 días), en donde se produce una costra para impedir la infección bacteriana; fase II o de migración y proliferación (5-7 días), en esta fase los fibroblastos migran hacia la herida y producen colágeno y sustancia fundamental; y la fase III o de maduración y remodelación (7-14 días), que se identifica por el entrecruzamiento de las fibras de colágena y depósito de tejido conectivo fibroso, que da como resultado la formación de la cicatriz. Por otro lado, la cicatrización por segunda intención está vinculada a infección, traumatismo grave con pérdida de tejido; la herida se deja abierta, para estimular la formación de tejido de granulación que contiene miofibroblastos que condicionarán su cierre por retracción, lo que corresponde a un evento lento. La cicatrización por tercera intención o cierre primario diferido, sucede cuando las dos superficies de tejido de granulación son aproximadas, durante los cuatro a seis días después de la lesión; por lo general se trata de heridas contaminadas o con pérdida abundante de tejido².

Las Metaloproteinasas de la Matriz Extracelular (MMPs) son enzimas que pertenecen a la familia de las endopeptidasas zinc-dependientes³. En la actualidad, se conocen más de veinte y cinco subtipos⁴, que difieren por su localización en la célula y la especificidad del sustrato de proteólisis⁵. Debido a su interacción con átomos metálicos tienen funciones de regulación, catálisis, y estructuración. Las MMPs son expresadas por diferentes tipos de células durante la cicatrización, como lo son de manera destacada en los fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos; y la mayoría se localiza principalmente en la Matriz Extracelular (MEC), (Ver Figura 1)⁶. Así mismo, ejercen un papel fundamental en el proceso de implantación embrionaria, remodelación de tejidos, desarrollo de órganos, involución uterina, carcinogénesis, enfermedades degenerativas y autoinmunes⁷. De igual forma, se han identificado niveles elevados de MMPs en la isquemia cerebral, esclerosis múltiple y en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

El zinc es el compuesto metálico más abundante en las células. Tiene un papel fundamental en el funcionamiento de más de trescientas enzimas que estabilizan la doble hélice de ADN e interviene en el control de la expresión de genes⁸. Mediante la activación de una molécula de unión al zinc, las MMPs se encargan de romper los sustratos de las proteínas de la MEC, con la finalidad de facilitar los procesos de quimiotaxis y diapédesis. Algunas de las características funcionales más importantes de las MMPs, incluyen la capacidad de eliminar proteínas dañadas⁹ y de degradar componentes de la MEC. Además, pueden ser inhibidas por Inhibidores Tisulares de las Metaloproteinasas (TIMPs)¹⁰. En cuanto a su participación en los procesos vasculares, están relacionadas con la proliferación y apoptosis de las fibras musculares lisas y de las células endoteliales. Adicionalmente, las MMPs tienen la

capacidad de intervenir en el desarrollo de las células durante la embriogénesis^{10,11}.

Por lo anterior, surge la cuestión sobre cuales son los conocimientos actuales acerca de las MMPs y su participación en la cicatrización. Debido a que este tipo de enzimas son secretadas por fibroblastos, que son las células más importantes en la producción

de colágeno y sustancia fundamental, elementos de importancia en el proceso de reparación tisular, puesto que son los principales constituyentes del tejido conectivo de neo-formación. Empero, las MMPs son secretadas por otras células implicadas en el proceso de regeneración tisular por lo que resulta muy interesante el conocer información actualizada sobre las mismas.

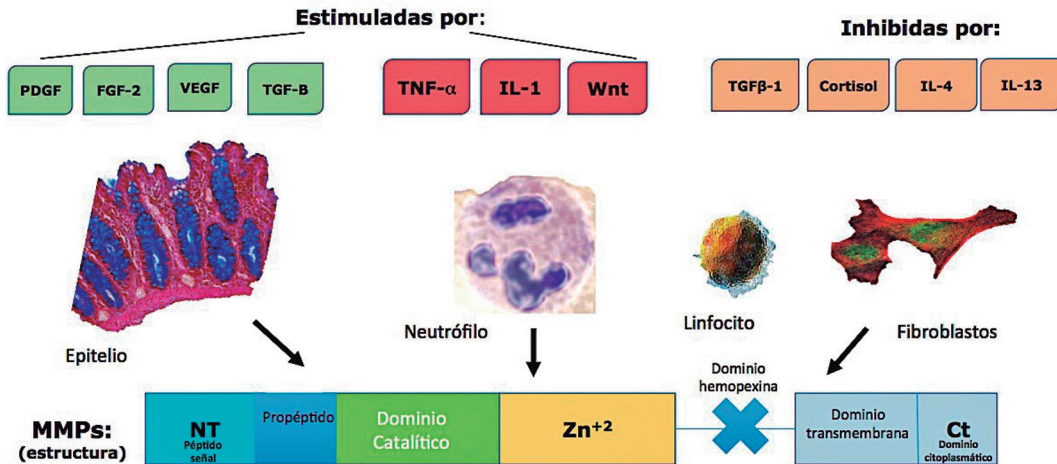


Figura 1. Estructura general de las MMPs con los factores relacionados con su estimulación e inhibición y las células asociadas con su síntesis. (PDGF = factor de crecimiento derivado de plaquetas, FGF-2 = factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2, VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular, TGF-β = factor de crecimiento transformador β, TNF-α = factor de necrosis tumoral α, Wnt = proteínas de señalización Wingless e Int , TGFβ-1 = factor de crecimiento transformador β-1, IL-4 = interleucina 4, IL-13 = interleucina 13, NT = N terminal del dominio catalítico, Zn²⁺ = zinc, Ct = citoplasmático).

Fuente: Autores

El conocimiento de todos los aspectos actualizados de las MMPs, como elementos implicados en el proceso de cicatrización, mecanismo esencial para la reparación y rehabilitación tisular es de fundamental importancia y es el objetivo del presente trabajo, debido a que se podría llegar a la comprensión de mecanismos que resultarían en la generación de nuevos mecanismos terapéuticos para mejorar la cicatrización. El objetivo de este estudio es realizar una revisión de los aspectos más actuales de las MMPs y su papel en la cicatrización.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión de 95 artículos, en un período de 15 meses en el período comprendido entre el 18 de julio de 2015 y 20 de septiembre de 2016. Se empleó como palabras clave: matriz extracelular, metaloproteinasas, cicatrización, inhibidores de la metaloproteinasas y factores de crecimiento, utilizando como bases de datos *Medline*, *Scopus*, *Scielo* y *Science Direct*. De igual manera, para la selección de artículos se tomó en consideración a los autores más destacados en el tema mediante

el *Science Citation Index*; y que las revistas donde se publicaron dichos estudios fueran arbitradas e indexadas. Fueron considerados artículos originales y de revisión, escritos en idioma inglés y español.

CLASIFICACIÓN DE LAS METALOPROTEINASAS

Es posible agrupar las distintas MMPs en seis subfamilias diferentes como colagenasas, estromalinas, elastasas, gelatinasas, metaloproteinasas asociadas a la membrana plasmática y matrilisinas (Ver Tabla 1)¹². Su clasificación depende de la proteína diana de cada enzima particular¹³.

La subfamilia de las colagenasas esta constituida por MMPs 1, 8, 13 y 18, las cuales degradan el colágeno tipo I, II y III; y además originan colágeno desnaturalizado^{14,15}. La MMP-8 en conjunto con la MMP-9 se caracterizan por su almacenamiento en los gránulos de los neutrófilos. Las colagenasas MMP-1 y 8 son de vital importancia para la angiogénesis, ya que promueven la proliferación y migración de células endoteliales; sin embargo, la MMP-8 también

se asocia a la progresión y crecimiento de placas ateroscleróticas. Con respecto a la MMP-13, esta produce una destrucción del cartílago articular, inducida por la interleucina 1^{16,17}.

Tabla 1. Clasificación de las diferentes Metaloproteinasas

Subfamilia	Tipificación numérica	Nombre
Colagenasas	MMP-1	Colagenasa de vertebrados
	MMP-5	Colagenasa tisular
	MMP-8	Colagenasa del neutrófilo
	MMP-13	Colagenasa 3
	MMP-18	Colagenasa 4
	MMP-19	RASI-1 o 6
Gelatinasas	MMP-2	Gelatinasa A
	MMP-9	Gelatinasa B
Estromelisininas, Matrilisininas, Metaloeslatasa	MMP-3	Estromelisinina 1
	MMP-10	Estromelisinina 2
	MMP-11	Estromelisinina 3
	MMP-7	Metaloenodopeptidasa uterina
	MMP-26	Matrilisinina 2
	MMP-12	Elastasa del macrófago
Metaloproteinasas Tipo membrana	MMP-14	Metaloproteinasas de la Matriz tipo 1
	MMP-15	Metaloproteinasas de la Matriz tipo 2
	MMP-16	Metaloproteinasas de la Matriz tipo 3
	MMP-17	Metaloproteinasas de la Matriz tipo 4
	MMP-24	Metaloproteinasas de la Matriz tipo 5
	MMP-25	Leucolisina
No clasificadas	Envellsina	No reportada
	MMP-20	Enamelisina
	MMP-21	Metaloproteinasas de la matriz 21
	MMP-22	Metaloproteinasas de la matriz 22
	MMP-23	Metaloproteinasas de la matriz 23
	MMP-28	Epilisina
	MMP-4	Telopeptidasa
	MMP-6	MMPácida

Fuente: Modificada de Mora Solera *et al.*¹²

Por otro lado, la subfamilia de las gelatinasas incluye a las MMPs dos y nueve. Dichas enzimas intervienen en la destrucción de las membranas basales, colágeno tipo IV, V, VII, X, elastina y colágeno desnaturalizado. Ambas tienen una unidad de fibronectina estructural tipo II, la cual les proporciona la afinidad necesaria para degradar los componentes mencionados con antelación¹⁸. Además, participa en la angiogénesis y neurogénesis al modificar moléculas de la lámina basal e inducir las a apoptosis. Los fibroblastos son las células responsables de secretar las MMP-2, mientras que las MMP-9 son originadas por los leucocitos y queratinocitos. Cuando hay un incremento de la convertasa C5, la cual estimula la liberación de las MMPs por parte de neutrófilos, fibroblastos, linfocitos u otros; se ha demostrado que las gelatinasas intervienen en este mecanismo¹⁹. La subfamilia de las estromelisininas esta compuesta por las MMPs 3, 10, 27, poseen gran participación en la progresión de procesos tumorales²⁰. Las MMPs pertenecientes a esta familia pueden degradar elastina y colágenos tipo IV, V, VII, X y XI. Además, tienen la capacidad de madurar pro-metaloproteinasas y MMPs funcionales.

El grupo de las metaloproteinasas asociadas a membrana plasmática incluyen las MMPs 14,15,16 y 24 (tienen un sitio hidrófobo), y las MMPs 17 y 25 (poseen glicofosfatidilinositol)²¹; estas se diferencian de las demás en que no son secretadas directamente en la MEC²². Las MMPs 2, 9, 13 y 14 son responsables de la degradación de la matriz orgánica ósea, por lo que predisponen a la ausencia de reabsorción ósea y están presentes en afectaciones como la enfermedad periodontal²³. La subfamilia de las metaloelastinas está conformada únicamente por la MMP-12, conocida como la macrófago metaloelastasa. Algunas de las funciones de la macrófago metaloelastasa se han asociado con su influencia sobre la función de la MEC y la angiogénesis, teniendo como proteína diana la elastina²⁴.

La subfamilia de las matrilisininas esta compuesta por las MMPs 7 y 26. La MMP-7, al disponer de múltiples sustratos implicados en el procesamiento de la elastina y la re-epitelización del lecho de una herida, se ve altamente involucrada en los procesos fisiopatológicos de la fibrosis pulmonar. Se ha demostrado que en las células alveolares epiteliales pulmonares, las MMPs interactúan con la osteopontina, una glucoproteína que estimula a los fibroblastos y por lo tanto la síntesis de MEC,

lo cual potencia su acción²⁵. Adicionalmente, la MMP-7 tiene una gran variedad de proteínas diana, incluyendo el colágeno IV, laminina, fibronectina, gelatina, elastina, entre otras proteínas^{26,27}. Por otro lado, la MMP-26 se dedica principalmente a degradar diversos componentes de la MEC²⁸⁻³⁰. En tanto a las MMPs restantes, las que aún no se han agrupado en alguna familia son las MMPs 20, 27, 19, 23 y 27.

FACTORES ASOCIADOS A LAS MMPs

El factor de crecimiento derivado de plaquetas origina un incremento en la expresión de la MMP-1, y cuando esta última interactúa con el factor de crecimiento transformador (TGF- β), expresa más TIMP-1 mientras reduce la expresión de las mismas MMPs³¹. Las expresiones de la MMP 1 y TIMP-1 están involucradas en la patogenia del asma bronquial, ya que condicionan la degradación del colágeno. El factor de crecimiento epidérmico favorece la expresión de la MMP-1, la cual degrada el colágeno tipo I y tipo III, induciendo la cicatrización y la migración de queratinocitos para la reepitelización. Asimismo, el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento de fibroblastos favorecen la angiogénesis, y pueden inducir la expresión de las MMPs, facilitando procesos tipo metástasis. El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) secretado por las MMP-2, MMP-3, MMP-7 y MMP-9, es una citoquina pro-inflamatoria involucrada en aumentar la capacidad invasora de algunas células neoplásicas al favorecer su crecimiento.

MMPS DURANTE LA CICATRIZACIÓN

Las MMPs están implicadas en situaciones donde hay daño epitelial, endotelial y se requiera un proceso de cicatrización²⁸⁻³¹. Durante los primeros días de una lesión, las células inflamatorias liberan MMPs, las cuales proporcionan el debridamiento inicial de las proteínas de la matriz extracelular y de los tejidos que fueron dañados o desnaturalizados durante la herida.

Las células endoteliales vasculares secretan MMPs al responder a los factores angiogénicos de la membrana basal de las arteriolas. A través de estos vasos, las nuevas células endoteliales capilares migran hacia el lecho de la herida isquémica generando tejido de granulación. Los miofibroblastos secretan las MMPs que ayudan a la formación de nuevo tejido cicatrizal, mientras que las células epiteliales las utilizan para migrar debajo de la costra y sobre la superficie del nuevo lecho de la herida. Después de la formación

de la cicatriz, durante la fase de remodelamiento, los fibroblastos secretan las MMPs para ayudar a remover las porciones iniciales e irregulares de la matriz del tejido de neoformación²⁹⁻³¹. De las MMPs mencionadas anteriormente, las MMPs 1, 3 y 9 son las reguladoras más importantes de quimiocinas durante la cicatrización, degradándolas por medio de proteólisis para generar receptores antagonistas³⁰⁻³¹.

Según los cambios morfológicos, el proceso de cicatrización se puede dividir en tres fases, inflamatoria, proliferativa y de regeneración. La fase inflamatoria comienza con el daño de los capilares³¹ y de la barrera epidérmica, en la cual los queratinocitos secretan interleucina 1 y TNF- α como mecanismo de alerta^{31,32}. En esta fase, la herida se sella con un coágulo de fibrina, y aumenta la expresión de la MMP-2. Los fibroblastos migran a la zona de la herida y utilizan las MMPs para remodelar el coágulo de fibrina y fibronectina, remplazándolo por una nueva MEC. Las células epiteliales regulan la expresión de las MMPs y migran hacia la herida. En esta fase intervienen con mayor frecuencia la MMP-8, requerida para la degradación de colágeno, al igual que las MMPs 1, 3, 9 y 13³³, permaneciendo las heridas crónicas en esta etapa de cicatrización. Además presentan concentraciones elevadas de MMPs y una pérdida del balance entre la producción y degradación de los componentes de la MEC³⁴. La interleucina 10, conocida como una citoquina favorablemente sensible, es la reguladora de esta fase. La expresión de interleucina 10 se eleva alrededor de 15 minutos después de una lesión y una vez que la respuesta inflamatoria de los macrófagos y citoquinas disminuye, el TGF-B1 aumentando la liberación de MMPs y por ende su disminución en el depósito de la matriz extracelular^{32,35}.

La segunda fase de la cicatrización es la proliferativa, en la cual los procesos de re-epitelización y angiogénesis se llevan a cabo. Las MMPs 1, 3, 9, 10, enzimas contribuyentes en el proceso de migración de los queratinocitos, son elementos celulares claves para la re-epitelización³⁶. Dicho proceso requiere la disolución hemidesmosómica de los queratinocitos basales epidérmicos con la finalidad de perder el contacto con la membrana basal y permitir la migración hacia la matriz de la herida³⁷. En específico, la MMP-1 es necesaria para la re-epitelización de la epidermis, reparación de membrana basal, la elongación y la reorganización celular³⁸. Las MMPs son esenciales para que los queratinocitos puedan moverse a través del coágulo de fibrina y fibronectina que se crea

durante la primera etapa. Posteriormente, degradan la membrana basal, disecan la MEC y generan túbulos por donde las células endoteliales acceden a la zona lesionada e inducen angiogénesis.

La tercera y última etapa es la de regeneración, la cual consiste en la formación de la cicatriz y la remodelación de tejido de granulación. Además existen cambios en la composición de la MEC, aproximadamente un año después de que la herida haya cerrado. Inicialmente, la fase comienza con la degradación del colágeno tipo III, con la finalidad de iniciar la síntesis de colágeno tipo I y formar la nueva MEC. Durante esta fase, la regulación de las MMPs es necesaria por sus inhibidores correspondientes; de lo contrario, el proceso de cicatrización no ocurriría correctamente debido a una degradación excesiva de la MEC, como sucede en el caso de las heridas crónicas³⁹.

INHIBICIÓN DE LAS MMPs

La homeostasis del tejido se logra con la proteólisis de las MMPs mediante la expresión de las TIMPs, ya que éstas últimas son las encargadas de la inhibición de las MMPs. El TIMP está compuesto por 184 a 194 aminoácidos subdivididos en un subdominio N-terminal y uno C-terminal. Además de tener función inhibitoria, las TIMPs pueden estimular la proliferación de fibroblastos al igual que inducir su diferenciación a miofibroblastos⁴⁰.

La inducción de la expresión y la activación de las MMPs es provocada frecuentemente por inflamación. La expresión del gen de las MMPs está regulado por las citocinas y moléculas de señalización TGF- β , IL-1 β , TNF- α y las proteínas de señalización *Wingless e Int (Wnt)*⁴⁰. Existe otro grupo de compuestos de la MEC, las trombospodinas 1 y 2, que son glicoproteínas extracelulares que regulan las interacciones de la matriz celular, la formación de colágeno y la angiogénesis al modular las MMPs⁴¹. Se ha demostrado que las heridas agudas tienen un buen proceso de cicatrización, dado por una elevación de la actividad de las MMPs; reguladas por los TIMPs. Mientras que en heridas crónicas se ha comprobado que los TIMPs se encuentran en cantidades mínimas, y que hay un aumento en la cantidad de MMPs que participan en el proceso (MMPs 2, 8 y 9).

La medición de los niveles de las MMPs es un indicador confiable para pronosticar la calidad de cicatrización. Elevados niveles de las MMPs 2 y 9 son un indicador de que el proceso de cicatrización será deficiente.

Además, medir el rango entre MMP-9/TIMP, es un indicador adecuado para analizar el resultado del proceso de cicatrización⁴². Este desequilibrio entre MMPs y TIMPs dificulta la cicatrización al degradar la MEC e inactivar los factores de crecimiento y sus receptores⁴³.

El incremento en la síntesis de MMP-8 se observa en heridas crónicas causadas por trastornos vasculares, isquemia local, insuficiencia venosa, vasculitis y diabetes. En este tipo de lesiones se encuentran niveles elevados de elastasas, colagenasas, citocinas proinflamatorias, quimiocinas y neuropéptidos, contribuyendo a que no cicatrice de manera rápida y efectiva la herida⁴⁴. Los pacientes con padecimientos metabólicos como diabetes tienen los niveles elevados de las MMPs 2 y 9, al igual que los niveles de los TIMPs 1 y 2⁴⁵. Así mismo, se ha demostrado la participación de las MMPs en la disminución del crecimiento tumoral; sin embargo, la sobreexpresión de las mismas puede producir el efecto contrario⁴⁶.

Además de las TIMPs, las cuales participan en la inactivación de las MMPs, existen otros factores o mecanismos que pueden participar en la regulación de estas enzimas. Entre estos mecanismos destacan la transcripción, la compartimentalización y la activación de zimógenos⁴⁷. Debido a que las MMPs se sintetizan inicialmente como zimógenos, para su activación es necesaria la eliminación del dominio N-terminal que se encuentra antes del dominio catalítico. La activación de las MMPs ocurre por la hidratación del ión zinc en los sitios activos de la proenzima. Generalmente, las proenzimas son activadas en situaciones donde sea requerida exclusivamente la degradación de la MEC. Algunas citocinas como interleucina 4 y interleucina 13 son antiinflamatorias y por lo tanto, pueden ejercer funciones inhibitorias de las MMPs, principalmente de su forma latente⁴⁸.

PARTICIPACIÓN DE LAS MMPs EN LA GENERACIÓN DE CICATRICES HIPERTRÓFICAS

La cicatriz hipertrófica o queloide se define como una cicatriz visible y elevada que se caracteriza por la proliferación de tejido dérmico, con exceso de depósito de proteínas de MEC derivada del fibroblasto, debido a periodos prolongados de inflamación y fibrosis⁴⁹. La fisiopatología del proceso de cicatrización queloide es complejo, ya que involucra factores genéticos y ambientales⁵⁰. Los fibroblastos atípicos han demostrado un papel clave

en la enfermedad; sin embargo, es probable que los queratinocitos y señalizaciones alteradas así mismo tengan un papel dentro de la fisiopatogenia. Este tipo de cicatriz se relaciona con la activación de las MMPs 2 y 9⁵¹. La MMP-2 degrada la MEC de la periferia del queloide, contribuyendo a la migración e invasión de fibroblastos queloides hacia regiones vecinas. Es posible que las MMPs estén disminuidas en el centro de la lesión, contribuyendo a la formación excesiva de colágeno y por lo tanto en el tamaño de la cicatriz. Recíprocamente, las MMPs están incrementadas en la periferia, permitiendo la expansión de la cicatriz.

Ciertos factores de crecimiento tienen efectos sobre las MMPs. Algunos condicionan la sobrestimulación de enzimas como la MMP-8, que si bien actúa en los procesos de cicatrización, es inhibida al estar sobrestimulada. En el caso particular de la cicatriz queloide o hipertrófica, esta inhibición no sucede⁵². El proceso que produce la cicatriz queloide también está presente en la formación del pterigión oftálmico. La sobreexpresión de MMPs afecta la esclerótica del ojo al degradarla, la cual ejerce su función como MEC y permite que se puedan depositar células epiteliales sobre su membrana basal. Las MMPs y TIMPs participan activamente en la formación pterigión⁵³.

CONCLUSIÓN

La función primordial de las metaloproteinasas como enzimas es la degradación de la matriz extracelular en heridas. Estas se encuentran elevadas durante el periodo inflamatorio del proceso cicatrizal, por lo que es de fundamental importancia que una vez finalizado el proceso de cicatrización normal, se produzca la inhibición equilibrada de las metaloproteinasas, por parte de Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, con la finalidad de evitar el desarrollo de cicatrices hipertróficas o que se continúe con el proceso de degradación de la matriz extracelular.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boyko TV, Longaker MT, Yang GP. Laboratory models for the study of normal and pathologic wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(3):654-62.
- Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94.
- Chang M. Restructuring of the extracellular matrix in diabetic wounds and healing: A perspective. *Pharmacol Res.* 2016;107:243-48.
- Gould LJ. Topical Collagen-Based Biomaterials for chronic wounds: Rationale and clinical application. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(1):19-31.
- Castro MM, Tanus-Santos JE. Targeting matrix metalloproteinases in disease conditions. *Acupunct Med.* 2014;32(5):373-75.
- McCarty SM, Percival SL. Proteases and delayed wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2013;2(8):438-47.
- Knapinska A, Fields GB. Chemical biology for understanding matrix metalloproteinase function. *Chembiochem.* 2012;13(14):2002-20.
- Shi W, Chance MR. Metalloproteomics: forward and reverse approaches in metalloprotein structural and functional characterization. *Curr Opin Chem Biol.* 2011;15(1):144-8.
- Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). *Front Mol Biosci.* 2015;2:19.
- Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol.* 2015;44-46:247-54.
- Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am J Pathol.* 2012;180(1):12-6.
- Mora JR, Manzur AJ, Ramírez T, Silva-Herzog DS. Papel de las metaloproteinasas de la matriz en la degradación del tejido pulpar : Una Revisión literaria. *Rev Cient Odontol.* 2005;1(1):1-3
- Iyer, RP, Patterson NL, Fields BG, Lindsay ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(8):919-30.
- Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1-14.
- Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tornic-Canic M. Biology and biomarkers for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138 Suppl 3:18-26.
- Danielsen PL, Holst AV, Maltesen HR, Bassi MR, Holst PJ, Heinemeier KM et al. Matrix metalloproteinase-8 overexpression prevents proper tissue repair. *Surgery.* 2011;150(5):897-906.
- Li W, Zhu Y, Singh P, Ajmera DH, Song J, Ji P. Association of common variants in MMPs with periodontitis risk. *Dis Markers.* 2016;2016(1545974):1-20.
- Bascones A, González MA. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Av Periodon Implantol.* 2003;15(3):121-38.
- Xie A, Zhang W, Chen M, Wang Y, Wang Y, Zhou Q et al. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis. *Med Sci Monit.* 2015;21:390-95.
- Xu J, E C, Yao Y, Ren S, Wang G et al. Matrix metalloproteinases expression and molecular interaction network analysis in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2016;12(4):2403-8.
- Gupta, SP, Patil VM. Specificity of binding with matrix metalloproteinases. *EXS.* 2012;103:35-56.
- Ren Y, Gu G, Yao M, Driver VR. Role of matrix metalloproteinases in chronic wound healing diagnostic and therapeutic implications. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(8):1572-81.
- Mundi-Burgos V, Dezerega-Piwonka A, Osorio-Alfaro C, Dutzan-Muñoz N, Franco-Martínez ME, Ortega-Pinto AV et al. Inmunodetección de metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs)-2, -9, -13 y -14 en lesiones apicales asociadas con periodontitis apical asintomática. *Rev Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral.* 2011;4:17-2.
- Gaffney J, Solomonov I, Zehoral E, Sagi I. Multilevel regulation of matrix metalloproteinase in tissue homeostasis indicates their molecular specificity in vivo. *Matrix Biol.* 2015;44(46):191-9.
- Vij R, Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res.* 2012;159(4):218-28.
- Tandara AA, Mustoe TA. MMP- and TIMP-secretion by human cutaneous keratinocytes and fibroblasts-impact of coculture and hydration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(1):108-16.
- Wells A, Nuschke A, Yates CC. Skin tissue repair: Matrix microenvironmental influences. *Matrix Biol.* 2016;49:25-36.
- Hernández C, Toro AM. Enfoque y manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. *Rev Asoc Colomb Dermatol.*

- 2011;19:218-28.
29. Gibson DJ, Schultz GS. Molecular wound assessments: Matrix metalloproteinases. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(1):18-23.
 30. Caley MP, Martins ML, O'Toole EA. Metalloproteinases and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(4):225-34.
 31. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmouliere A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:301-11.
 32. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(20):3861-85.
 33. Parnell LKS. Protein degradation and protection observed in the presence of novel wound dressing components. *J Funct Biomater*. 2011;2(4):338-54.
 34. Jiménez CE. Curación avanzada de heridas. *Rev Colomb Cir*. 2011;23(3):1-6.
 35. Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteinases. *Amino Acids*. 2011;41(2):271-90.
 36. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(3):119-36.
 37. Tzellos T, Batzios S, Papakonstantinou E. Differential expression of matrix metalloproteinase and proteoglycans in juvenile hyaline fibromatosis. *J Dermatol Sci*. 2011;61(2):94-100.
 38. Stevens LJ, Page-McCaw A. A secreted MMP is required for reepithelialization during wound healing. *Mol Biol Cell*. 2012;23(6):1068-79.
 39. Martínez-Fábregas J, Rubio S, Díaz-Quintana A, Díaz-Moreno I, de la Rosa MA. Proteomic tools for the analysis of transient interactions between metalloproteins. *FEBS J*. 2011;278(9):1401-10.
 40. Davis ME, Gumucio JP, Sugg KB, Bedi A, Mendias CL. MMP inhibition as a potential method to augment the healing of skeletal muscle and tendon extracellular matrix. *J Appl Physiol*. 2013;115(6):884-91.
 41. Wong VW, Gurthier GC, Longaker MT. Wound healing: a paradigm for regeneration. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(9):1022-31.
 42. Shah JM, Omar E, Pai DR, Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):220-8.
 43. Serena TE. Development of a novel technique to collect proteases from chronic wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(12):729-32.
 44. McCarty SM, Percival SL. Proteases and delayed wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(8):438-47.
 45. Hadler-Olsen E, Fadnes B, Sylte I, Uhlén-Hansen L, Winberg JO. Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease. *FEBS J*. 2011;278(1):28-45.
 46. Pietruszewska W, Bojanowska-Pozniak K, Kobos J. Matrix metalloproteinases MMP1, MMP2, MMP9 and their tissue inhibitors TIMP1, TIMP2, TIMP3 in head and neck cancer: an immunohistochemical study. *Otolaryngol Pol*. 2016;70(3):32-43.
 47. Fulcher YG, Van Doren SR. Remote exosites of the catalytic domain of matrix metalloproteinase-12 enhance elastin degradation. *Biochemistry*. 2011;50(44):9488-99.
 48. Rietz A, Spiers J. The relationship between the MMP system, adrenoceptors and phosphoprotein phosphatases. *Br J Pharmacol*. 2012;166(4):1225-43.
 49. Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(8):565-73.
 50. Viera MH, Vivas AC, Berman B. Update on keloid management: clinical and basic science advances. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(5):200-6.
 51. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns*. 2014;40(7):1255-66.
 52. Lee DE, Trowbridge RM, Ayoub NT, Agrawai DK. High-mobility group box protein-1, matrix metalloproteinases, and vitamin D in keloids and hypertrophic scars. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(6):e425.
 53. Seet LF, Tong L, Su R, Wong TT. Involvement of SPARC and MMP-3 in the pathogenesis of human pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(2):587-95.