

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FRANCIELLE BOÇON DE ARAUJO MUNHOZ

MMP-3 POLIMORFISMO: A GENÉTICA NOS PROCESSOS PATOLÓGICOS

CURITIBA

2010

FRANCIELLE BOÇON DE ARAUJO MUNHOZ

MMP-3 POLIMORFISMO: A GENÉTICA NOS PROCESSOS PATOLÓGICOS

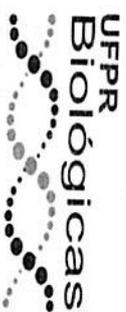
Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Biologia Celular e Tecidual da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do título de especialista, Setor de Ciência Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Dr^a. Maria Cristina Leme Godoy dos Santos

CURITIBA

2010

PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM BIOLOGIA CELULAR E TECIDUAL



SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR

Declaração

para os devidos fins que Francielle Boçon de Araujo Munhoz, concluiu o curso de Especialização em Biologia Celular e Tecidual no ano de 2010, apresentando a monografia com o título "POLIMORFISMO: A GENÉTICA NOS PROCESSOS PATOLÓGICOS" tendo obtido a nota 9,3, aguardando o certificado de conclusão que está em fase de expedição emitido pela PRPPG.

Curitiba, 12 de dezembro de 2013.



Profª Drª Carla Wanderer
Coordenadora do Curso

AGRADECIMENTOS

Á Deus pela minha vida, proteção, amor e por colocar pessoas maravilhosas em meu caminho que me ajudam e me apóiam.

A minha professora e orientadora Maria Cristina Leme Godoy dos Santos, pela boa vontade, apoio, incentivo, paciência e tempo despendido para a conclusão deste trabalho.

Aos professores e funcionários do departamento de Biologia Celular, pela orientação, colaboração e empenho ao bom andamento do curso.

Ao meu marido, meus pais e minha avó, que acreditam em meu potencial e sempre me apóiam na concretização dos meus sonhos.

Aos meus colegas de pós-graduação, pela amizade, companheirismo e colaboração.

RESUMO

As metaloproteases de matriz (MMPs) são uma família de endopeptidases zinco dependentes que coletivamente são capazes de clivar praticamente todos os componentes da matriz extracelular e desempenham um papel importante em diversos processos fisiológicos e patológicos. A atividade das MMPs é controlada em múltiplos níveis sendo que a regulação da transcrição parece ser uma etapa-chave. MMP-3 é um dos principais membros da família MMP, com ampla especificidade de substrato. Ela é crucial para o processo de remodelação do tecido conjuntivo; estando envolvida com a degradação de diversos componentes da matriz extracelular. Um polimorfismo funcional no promotor da MMP-3 (5A/6A), afeta a sua atividade e tem sido associada a algumas doenças. Este polimorfismo pode ser usado como marcadores genéticos relacionados a patologias para identificar indivíduos suscetíveis. O objetivo da nossa revisão foi discutir alguns temas associando a MMP-3 em processos patológicos, com ênfase no polimorfismo 5A/6A.

Palavras-chave: Metaloproteases da Matriz. Polimorfismos genéticos. Processos patológicos. Susceptibilidade individual.

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc-dependent endopeptidases that are collectively capable of cleaving virtually all extracellular matrix (ECM) substrates and play an important role in diverse physiological and pathological processes. The activity of MMPs is control in multiple levels and the transcriptional appears to represent the key step in its regulation. MMP-3 is a key member of the MMP family, with broad substrate specificity, it is crucial to connective tissue remodeling process; be involve in the turnover of the numerous of ECM components. A common functional promoter polymorphism of MMP-3, (5A/6A), affect its activity and, has been associated with some diseases. This polymorphism could be used like genetic markers related to pathologies to identify individuals susceptible. The aim of our review was to discuss some topics related to MMP-3 in pathological processes, with a focus on 5A/6A polymorphism.

Keywords. Metalloproteinases; polymorphism; pathological process, individual susceptible.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Associação de algumas doenças com polimorfismo 5A/6A no gene MMP-3	19
---	----

LISTA DE SIGLAS

DNA	- Ácido desoxirribonucléico (<i>Desoxirubonucleic Acid</i>)
MMP	- Metaloprotease da Matriz
TIMP	- Inibidores teciduais de metaloproteases (<i>tissue inhibitors of metalloproteinases</i>)
5A	- seqüência de 5 adeninas
6A	- seqüência de 6 adeninas

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

et. al.	- e outros (abreviatura de <i>et alii</i>)
---------	---

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
1.1 OBJETIVO GERAL	09
1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	09
2 METODOLOGIA	09
3 REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1 Metaloproteases da matriz	10
3.2 MMP-3.....	12
3.3 Polimorfismo 5A/6A da MMP-3	13
3.4 Processos Patológicos e o Polimorfismo 5A/6A da MMP-3	15
3.5 Influência do haplótipo.....	20
4 CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23
Apêndice I.....	32

1. INTRODUÇÃO

A degradação da matriz extracelular é essencial em muitos processos fisiológicos, como durante o desenvolvimento, o crescimento, e o reparo do tecido. Na verdade, o microambiente desempenha um papel fundamental no controle das funções de células normais e transformadas, assim como na integridade dos tecidos (HOWLET et al.,1993).

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são uma família de enzimas zinco dependente, responsáveis pela degradação dos componentes extracelulares da matriz. Desta maneira, MMPs desempenham um papel chave na remodelação fisiológica dos tecidos, incluindo a embriogênese e a morfogênese do tecido, a angiogênese, a migração celular, a proliferação, a apoptose, a alteração da mobilidade celular, os efeitos no sistema imunológico, a cicatrização e a resposta inflamatória (CAUWE et al., 2007).

MMPs podem alterar controles do ponto de verificação (checkpoint) dos ciclos celulares, promover a instabilidade genômica afetando a adesão celular, e alterar o microambiente celular facilitando e contribuindo com o início e desenvolvimento de tumores (ZHU at al., 2001). De fato, a expressão excessiva ou imprópria de MMP pode contribuir para a patogênese de processos destrutivos em uma grande variedade de doenças, incluindo diferentes tipos de câncer, inflamação e doenças degenerativas (SU et al., 2006; YI et al., 2010).

MMP-3 é um dos principais membros da família MMP, com ampla especificidade de substrato. Ela é crucial para o processo de remodelação do tecido conjuntivo; estando envolvida com a degradação de diversos componentes da matriz extracelular. Um polimorfismo funcional no promotor da MMP-3 (5A/6A), afeta

a sua atividade e tem sido associada a algumas doenças. Muitos estudos têm procurado a associação entre variações polimórficas em genes de MMP e diversas doenças.

1.1. Objetivo Geral

O presente trabalho teve como objetivo descrever, através de uma revisão bibliográfica, aspectos importantes da metaloprotease da matriz-3 em processos patológicos, com foco na influência do polimorfismo 5A/6A do gene da MMP-3.

1.2. Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre o polimorfismo 5A/6A da MMP-3;
- Analisar, através de revisão bibliográfica a influência do polimorfismo 5A/6A da MMP-3 em processos patológicos diversos;
- Produzir um artigo de revisão bibliográfica para publicação em revista internacional indexada.

2. Metodologia

Neste trabalho foi feita uma revisão bibliográfica sobre o papel do polimorfismo 5A/6A da MMP-3 em processos patológicos. As bases consultadas foram: *Pubmed* e *Science Direct* sendo selecionados os artigos de 1983 à 2010 relacionados ao tema. As palavras chaves utilizadas foram: “*MMP-3*”, “*polymorphism*” (polimorfismo), “*pathologic process*” (processos patológicos),

“*cancer*” (câncer), “*inflammation*” (inflamação), “*degeneration*” (degeneração); sendo pesquisadas isoladamente e agrupadas. Utilizaram-se, ainda, outras fontes bibliográficas como livros e sites.

3. Revisão da literatura

3.1. Metaloproteases da matriz

As metaloproteases da matriz (MMPs) compreendem uma família de enzimas que apresentam especificidade pelas macromoléculas da matriz extracelular. A família das MMPs é formada por pelo menos 25 membros em humanos que exibem similaridades estruturais e funcionais. As metaloproteases são secretadas na forma de zimógeno e como um complexo enzima-inibidor (STRICKLIN et al., 1983; EMONARD; GRIMAUD, 1990), sendo que sua ativação se dá em duas etapas. Inicialmente o zimógeno sofre clivagem proteolítica que resulta na remoção da porção amino-terminal. A clivagem pode ser feita por várias enzimas como a tripsina, plasmina, catepsina B e elastase. Numa segunda etapa, a enzima sofre autodigestão que resulta na sua forma ativada (VAN WART; BIRKEDAL-HANSEN., 1990). Acredita-se que a ativação é causada pela ruptura da ponte existente entre o aminoácido cisteína e o íon zinco, que bloqueia o sítio ativo da molécula.

Outra característica comum entre as metaloproteases é a dependência dos íons de zinco e cálcio. A interação do zinco com dois resíduos de histidina, presentes no domínio catalítico da molécula, tem importância crucial para o funcionamento adequado das metaloproteases (SOUZA et al., 2000). Os dois

átomos de cálcio conferem estabilidade à estrutura terciária da proteína (DIOSZEGI et al., 1995).

As metaloproteases representam a maior classe de enzimas responsável pelo metabolismo da matriz extracelular (KERRIGAN et al., 2000), contribuindo para degradação e remodelação do colágeno de tecidos injuriados (BRIKEDAL-HANSEN, 1993). Elas são secretadas por células inflamatórias em resposta a estímulos como citocinas e lipopolisacarídeos (BRIKEDAL-HANSEN, 1993).

As MMPs desempenham papel importante em vários processos fisiológicos como na involução pós-parto (WEEKS et al., 1976), remodelação óssea e cicatrização de feridas (WOESSNER, 1991). Alterações na atividade das MMPs estão relacionadas a diversas patologias tais como destruição da cartilagem e erosão óssea na artrite reumatóide (YE et al., 2007), osteoartrite (BARLAS et al., 2009), infarto agudo do miocárdio (KOH et al., 2008), reabsorção óssea (OKADA et al., 1995), perda de implantes ósseo integrados (SANTOS et al., 2004; LEITE et al., 2008) na carcinogênese (EGEBLAD; WERB, 2002) e na invasão e metástase de células tumorais (BASSET et al., 1997; JOHNSEN et al., 1998; STAACK et al., 2006) e mais recentemente, na infecção do HIV (WEBSTER; CROWE, 2006).

As metaloproteases da matriz se organizam em três distintos e bem conservados domínios estruturais: pró-peptídios amino terminal, domínio catalítico e domínio Carboxi-terminal e apesar de possuírem grande semelhança estrutural apresentam diferentes subclasses, como: collagenases intersticiais, gelatinases, estromelinas, MMP de membrana, além da matrilisina, metaloelastase e enamelisina. Esta classificação baseia-se na especificidade ao substrato (KERRIGAN et al., 2000).

Além de uma estrutura comum, as MMPs possuem gene semelhante sugerindo que se originaram por duplicação de um gene ancestral comum. Pelo menos oito dos conhecidos genes humanos de MMPs (MMP-1, -3, -7, -8, -10, -12, -13 e -20) são agrupados no cromossomo 11, 11q21-23. Outros genes estão dispersos entre os cromossomos 1, 8, 12, 14, 16, 20 e 22 (SHAPIRO, 1998).

A atividade das MMPs é regulada em múltiplos níveis, incluindo conversão da pro-enzima em sua forma ativa, regulação da transcrição e através dos seus inibidores teciduais, os TIMPs (Tissue inhibitors of metalloproteinases) (CHAKRABORTI et al., 2003).

3.2. MMP-3

A metaloprotease da matriz-3, também chamada estromelisina-1, é um membro importante da família de MMPs que pode degradar diversos tipos do colágeno II, IV, V, IX, e X, XI, proteoglicanas, laminina, fibronectina, gelatinas, e elastina entre outras proteínas da matriz extracelular. Também pode ativar outras MMPs, tais como MMP-1, MMP-2 e MMP-9 (NAGASE et al., 1997; JOHANSSON et al., 2000); assim como sua própria pró-enzima, a pró-MMP-3 (WOESSNER, 1991).

Essa estromelisina tem sido associada à cicatrização de feridas (DI COLANDREA et al., 1998; BULLARD et al., 1999) e em conjunto com outras MMPs é amplamente expressa em lesão aterosclerótica, e está associada à aterosclerose (HENNEY et al., 1991), infarto do miocárdio (SIMINELAKIS et al., 2009) e ao desenvolvimento do aneurisma (NEWMAN et al., 1994; KNOX et al., 1997).

Essa enzima é produzida geralmente por vários tipos de células, como fibroblastos, células musculares lisas, macrófagos, células sinoviais e condrócitos (CONSTANTIN *et al.*, 2002), mas também pode ser observada na margem de processos invasivos (KUSUKAWA *et al.*, 1995) e em células epiteliais durante o processo de reparação tecidual (MADLENER *et al.*, 1998).

Expressão da MMP-3 é primariamente regulada ao nível da transcrição, onde o promotor do gene responde a vários estímulos, incluindo fatores de crescimento, citocinas, promotores de tumor e produtos dos oncogenes (BUTTICE *et al.*, 1991). MMP-3 expressão também pode ser induzida em resposta às condições locais, como a carga mecânica (LEONG *et al.*, 2010) e inflamação (ITO *et al.*, 1996).

MMP-3 parece ter um papel significativo na remodelação da parede arterial, porque contribui potencialmente com o desenvolvimento de alterações estruturais na parede dos vasos pela degradação das proteínas da matriz extracelular (YE *et al.*, 1996).

Sabe-se que MMP-3 quebra o colágeno da membrana basal e desempenha um papel importante nas invasões locais e na propagação metastática, estando envolvida na habilidade de células neoplásicas de cruzar a membrana basal do epitélio e do endotélio vascular. A superexpressão de MMP-3 por alguns tipos do tumor podem contribuir para angiogênese, invasão e metástases (JOHANSSON *et al.*, 2000).

3.3. POLIMORFISMO 5A/6A DA MMP-3

Polimorfismos são pequenas variações genéticas encontradas em mais de 1% da população que podem alterar a expressão do gene e assim tornar um

indivíduo mais ou menos suscetível a uma determinada patologia (THOMPSON *et al.*, 1991). Polimorfismos em região promotora influenciam a regulação transcricional de proteínas, como as MMPs. O polimorfismo pode exercer efeitos alelos-específicos na regulação da expressão gênica ou da função da proteína codificada, assim contribui para as diferenças individuais em vários traços biológicos e na susceptibilidade a doenças (YE *et al.*, 1996).

O promotor do gene da MMP-3, localizado no cromossomo 11 (11q22.3), apresenta um polimorfismo na posição -1612 (rs3025058) (YE *et al.*, 1996), o qual mostra uma variação na seqüência de adenina no sitio inicial de transcrição, resultando nos alelos 5A e 6A que afetam a atividade do promotor da MMP-3 (YE *et al.*, 1996).

O alelo 5A demonstra uma maior atividade do promotor em algumas experiências com cultura de células, como tais culturas de fibroblastos, células musculares e vasculares (YE *et al.*, 1996).; entretanto isto, não foi confirmado em tecido humano.

In vitro os dados sugerem o alelo 5A foi associado com maior atividade e o alelo 6A com uma baixa atividade transcricional (ZHU *et al.*, 2006; DEGUARA *et al.*, 2007). Ensaio de interação de DNA-proteína, mostraram que uma proteína nuclear se liga mais fortemente a seqüência 6A do que a seqüência 5A, sugerindo que pudesse ser um repressor transcricional (YE *et al.*, 1996).

O controle da expressão MMP-3 *in vivo* é complexo, ainda pouco compreendido e pode estar sujeito à modulação por outros fatores de transcrição e/ou pós-transcrição, tais como citocinas (MAUVIEL, 1993; MILLWARD-SADER *et al.*, 2000); uma vez que esse polimorfismo fica situado dentro de elemento reguladores transcricional da interleucina-1 (BORGHAEI *et al.*, 2004).

3.4. PROCESSO PATOLÓGICO E POLIMORFISMO 5A/6A DA MMP-3

MMP-3 desempenha um papel importante na remodelação do tecido conjuntivo durante reparo, migração celular, angiogênese, morfogênese e crescimento. Esses processos fisiológicos exigem um controle exato e o rompimento deste equilíbrio pode culminar em diversos estados patológicos.

As reações inflamatórias e degenerativas são orquestradas por diversas moléculas pertencentes às diferentes famílias de mediadores inflamatórios, tais como citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, e enzimas proteolíticas (CESARI et al., 2003; BURGER-KENTISCHER et al., 2002). Os níveis plasmáticos e/ou a atividade funcional desses mediadores inflamatórios podem ser fortemente influenciados por polimorfismos funcionais nos genes correspondentes, com implicações clínicas importantes. Este é o caso do polimorfismo na MMP-3, que têm papel importante em diferentes estágios de processos inflamatórios e degenerativos.

O polimorfismo 5A/6A no promotor do gene MMP-3 foi primeiramente investigado em pacientes com doença cardiovascular, sugerindo associação com a severidade da arteriosclerose coronária (YE et al., 1996; HUMPHRIES et al., 1998; HIRASHIKI et al., 2003). O alelo 5A foi associado com os eventos coronários agudos (LAMBLIN et al., 2002; TERASHIMA et al., 1999) aneurismas da aorta abdominal e intracraniana (YOON et al., 1999), e na doença arterial obstrutiva periférica (FLEX et al., 2007), os quais podem refletir aumento da degradação da matriz. Em contraste, o alelo 6A tem sido associada com o espessamento médio-intimal carotídea

(GHILHARDI et al., 2002), progressão da doença arterial coronariana (HUMPRIES et al., 1998), re-estenose após angioplastia com balão (HUMPRIES et al., 2002), crescimento da lesão angiográfica coronariana aterosclerótica (HUMPRIES et al., 1998; WHITE et al., 2007), e estenose (BEYZADE et al., 2003; SCHWARZ et al., 2002), sugerindo que uma menor expressão podem resultar em acúmulo de matriz, mais rápido espessamento da parede arterial e a progressão de placa (SILENCE et al., 2002).

A aterosclerose é caracterizada por uma fisiopatologia complexa, multi-factorial, e extensa expressão da MMP-3 foi localizada principalmente nas regiões propensas à ruptura da placa, tais como a cápsula e dos tecidos adjacentes (DOLLERY et al., 1995). Outras MMPs também influenciam patologias da parede arterial, mas enquanto alguns estudos têm identificado a expressão local de MMP-3 na placa coronária (HENNEY et al., 1991); outras MMPs, tal como MMP-1 e MMP-9, foram encontrados principalmente em placa carotídea (LOFTUS et al., 2000).

Embora estes estudos sugiram uma forte influência da MMP-3 na composição da matriz das artérias, a potencial influência do polimorfismo 5A/6A da MMP-3 nas propriedades elásticas das grandes artérias não está totalmente clara (MEDLEY et al., 2003). Dada a conhecidas associações entre a rigidez das grandes artérias e o risco cardiovascular (BOUTOUYRIE et al., 2002), em particular ao risco de isquemia do miocárdico (KINGWELL et al., 2002), parece importante compreender a influência do papel do genótipo da MMP-3 na rigidez das grandes artérias, identificando essa influência a partir de uma perspectiva de estratificação do risco.

Na doença de Kawasaki, um tipo multi-sistêmico de vasculite que inclui envolvimento coronariano, o genótipo 6A/6A da MMP-3 pode ser um fator de risco independente para a lesão da artéria coronária (PARK et al., 2005).

Em pacientes com diabetes, o balanço entre MMP e TIMP na parede dos vasos é substancialmente desregulado (MARFELLA et al., 2006) e foi demonstrando que o polimorfismo 5A/6A da MMP-3 afeta a progressão de placa coronária em não-diabéticos e diabéticos do tipo 2 (CHEN et al., 2009).

Estudos têm mostrado que o genótipo do promotor MMP-3 também está associado com a degeneração de discos intervertebrais em idosos acima de 64 anos, mas não em adultos com menos de 28 anos. De fato, os efeitos cumulativos resultantes de diferenças na expressão de MMP-3, quando os genótipos são comparados, podem ser significativos no envelhecimento (TAKARASHI et al., 2001). Kauppila (1995) sugeriu que a degeneração do disco intervertebral pode ser devido à doença da artéria lombar, isto pode indicar que a associação do polimorfismo 5A/6A na MMP-3 e a degeneração dos discos intervertebrais pode estar relacionada a doença arterial (TAKARASHI et al., 2001).

Como resumido na tabela 1, esse polimorfismo foi associado com a susceptibilidade de diversas outras doenças, incluindo o câncer. A invasão, a metástase e a angiogênese de tumor exigem degradação controlada da matriz extracelular, conseqüentemente é óbvio que a expressão de MMPs está associada com invasão e metástase de diferentes malignidades.

O relacionamento entre o polimorfismo 5A/6A da MMP-3 e a susceptibilidade ao câncer permanece ambíguo (HIRATA et al., 2004). Por exemplo, sua associação com câncer da mama é controversa; enquanto alguns estudos (FLEX et al., 2007; BIONDI et al., 2000), correlacionaram o alelo 5A com a susceptibilidade do câncer da mama e demonstraram que o homozigotidade 5A é um fator para um prognóstico ruim, outros estudos não confirmaram essa associação (LEI et al., 2002; KRIPPL et al., 2004).

Holliday e colaboradores (2007) sugerem que, nas mulheres com câncer de mama, a super-expressão da MMP-3 pode promover a progressão do tumor mais eficazmente. Vairaktaris e colaboradores (2007) mostram a associação do polimorfismo 5A/6A e câncer bucal. Este polimorfismo, também influencia carcinoma hepatocelular (OKAMOTO et al., 2005).

Uma correção negativa foi relatada para câncer endometrial (BEEGHLY-FADIEL et al., 2009), astrocitoma cerebral (LU et al., 2007), câncer colorretal (ZINZINDOHOUE et al., 2005) carcinoma renal (HIRATA et al., 2004), câncer ovariano (SZILLO et al., 2002), entre outros tipos.

Embora este polimorfismo isoladamente não influencie determinadas doenças, tem sido demonstrado que um haplótipo específico das MMPs, incluindo o polimorfismo 5A/6A da MMP-3, está associado fortemente com diversos processos patológicos, incluindo o câncer. Estes resultados podem explicar porque a associação do polimorfismo 5A/6A da MMP-3 com câncer é ambíguo em estudos anteriores de caso-controle. De fato, a carcinogênese, como a maioria de doenças, é um processo multicelular, de vários estágios, envolvendo diferentes genes, que metabolizam diferentes proteínas e estão envolvidos em seus diversos estágios.

Tabela 1: Associação de algumas doenças com polimorfismo 5A/6A no gene MMP-3

<i>Alelo</i>	<i>Doença</i>	<i>Referência</i>
5A	Artrite reumatóide	Scherer et al., 2010
5A	Degeneração do disco lombar	Yuan et al., 2010
5A	Miopia	Hall et al., 2009
6A	Espondilite anquilosante	Wei et al., 2009
6A	Placa coronária	Chen et al., 2009
5A	Doença arterial coronária	Ozkök et al., 2008
6A	Suscetibilidade a arteriosclerose	Djuric et al., 2008
5A	Doença arterial obstrutiva periférica	Flex et al., 2007
5A	Enxaqueca	Kara et al., 2007
5A	Câncer oral	Vairaktaris et al., 2007
5A	Progressão de Câncer de mama	Holliday et al., 2007
5A	Demência vascular	Flex et al., 2006
5A	Síndrome coronariana aguda	Liu et al., 2006
5A	Carcinoma Hepatocelular	Okamoto et al., 2005
5A	Infarte agudo do miocárdio	Liu et al., 2003
6A	Severidade da Artrite reumatóide	Constantin et al., 2002
5A	Câncer de mama	Ghilardi et al., 2002
6A	Estenose carotídea	Ghiraldi et al., 2002

<i>Haplótipo</i>	<i>Doença</i>	<i>Referência</i>
2G/1G - 6A/5A (MMP-1 – MMP-3)	Doença arterial coronária	Horne et al., 2007
2G/2G - 6A/6A (MMP-1 – MMP-3)	Câncer colorretal	Lièvre et al., 2006
1G-6A-82A-1082G (MMP-1 – MMP3 – MMP12)	Câncer pulmonar	Su et al., 2006
2G-6A (MMP-1 – MMP-3)	Suscetibilidade a câncer colorretal	Hinoda et al., 2002

3.5. INFLUÊNCIA DO HAPLÓTIPO

Haplótipo é uma combinação de alelos em múltiplos loci que são transmitidos juntos no mesmo cromossomo. Os efeitos do haplótipos podem fornecer informações mais completas e confiáveis do que a análise de polimorfismos isoladamente, que pode contribuir apenas parcialmente para a via MMP.

Estudo sugere que as variações genéticas na família da MMP, incluindo MMP-1, 3, 8, 9 e 12, estão associados com risco de câncer de bexiga. Uma forte exposição cancerígena pode sobrecarregar alguns dos efeitos dos polimorfismos genéticos da MMP. Isso confirma a importância de uma abordagem multigênica para avaliação de risco (KADER et al., 2006).

Parece que há pelo menos duas razões que podem explicar porque um fenótipo pode ser associado com um haplótipo, mas não com os polimorfismos individuais que compõe o haplótipo. Primeiramente, um efeito funcional na expressão do gene pode ser dependente da interação entre dois ou mais polimorfismos (TERRY et al., 2000); em segundo lugar, os haplótipos têm geralmente uma probabilidade mais elevada, do que polimorfismos individuais, de mostrar um desequilíbrio útil na associação com uma variante desconhecida. Entretanto, uma explicação completa depende da análise das proteínas nucleares envolvidas e suas interações.

De fato, o polimorfismo 5A/6A da MMP-3 mostra desequilíbrio de ligação com o polimorfismo MMP-1 1G/2G (LU et al., 2007); Fang et al. (2005) mostrou que o haplótipo 1G/6A pode ter um o papel protetor no desenvolvimento de astrocitoma

em adulto, enquanto que o polimorfismo 5A/6A da MMP-3 não é um fator independente para influenciar a susceptibilidade ao astrocitoma na população do norte da China.

O haplótipo 2G/6A, da MMP-1 e MMP-3, foi associado com menor risco de metástase linfática do câncer pulmonar, quando comparado com o haplótipo 1G/5A em populações chinesas(FANG et al., 2005). Entretanto, na população dos Estados Unidos outro haplótipo (1G/6A/82A/1082G), incluído MMP-1 (1G/2G), MMP-3 (5A/6A), e MMP-12 (- 82AG, 1082A/G), mostrou associação com risco mais elevado de câncer pulmonar entre pacientes não fumantes (SU et al., 2006). Estes resultados conflitantes podem ser explicados pela variação étnica que influencia os polimorfismos.

De fato, foi demonstrado que a variedade étnica influencia a associação entre diferentes doenças e as freqüências de diversos polimorfismos (GREDDALE et al.,2006; BRAUNWALS, 1989). O polimorfismo 5A/6A da MMP-3 apresenta uma alta freqüência do alelo 6A para cerca de 50% da população branca (WHITE et al., 2007). Esta freqüência do alelo está alinhado com os estudos nas populações australiana (MEDLEY et al., 2003), britânica (BRAUNWALD, 1989) e sueca (SAMNEGARD et al., 2005). No entanto, Lanfear et al. (2004) mostrou que o alelo 6A é mais comum em Africano-americanos do que nos Europeus-americanos, sugerindo uma contribuição genética para as diferenças observadas na distribuição genótipo entre diferentes raças. Um impacto diferencial deste polimorfismo, se presente, poderia sugerir que eles podem estar ligados a uma variante casual ou que sua influência requer outras modificações genéticas que podem variar entre as raças.

As influências ambientais, como a dieta e hábito de fumar (HUMPRIES et al.,2002) parecem ter uma interação importante com genótipo da MMP-3 e podem ser importantes para explicar diferenças étnicas (WHITE et al., 2007).

Conseqüentemente, a fim de esclarecer a contribuição de polimorfismo genético no desenvolvimento e progressão de doenças, é importante analisar cada distribuição genotípica e frequência alélica entre as diversas raças, isso poderia confirmar uma correlação positiva em diferentes populações.

4. CONCLUSÃO

O polimorfismo 5A/6A da MMP-3 pode contribuir para patogênese de processos destrutivos do tecido em uma ampla variedade de doenças. Mas é importante analisar se seu efeito poderia ser camuflado ou intensificado em haplótipo com outros polimorfismos de MMPs, uma vez que as MMPs participam de uma complexa rede das interações em diferentes doenças, de maneira particular em cada população étnica. Desta maneira, a descoberta de marcadores genéticos relacionados às patologias pode ser de um valor clínico inestimáveis para identificar os indivíduos suscetíveis e melhor compreender a influência molecular dos polimorfismos no fenótipo da doença.

REFERÊNCIAS

BARLAS, I.O.; SEZGIN, M.; ERDAL, M.E.; SAHIN, G.; ANKARALI, H.C.; ALTINTAS, Z.M.; TÜRKMEN, E. (2009). Association of (-1,607) 1G/2G polymorphism of matrix metalloproteinase-1 gene with knee osteoarthritis in the Turkish population (knee osteoarthritis and MMPs gene polymorphisms). **Rheumatol. Int.**, 29:383-388.

BASSET P.; OKADA A.; CHENARD MP.; KANNAN R.; STOLL I.; ANGLARD P.; BELLOCQ JP. (1997). Rio MC Matrix metalloproteinases as stromal effectors of human carcinoma progression: therapeutic implications; **Matrix Biol.**, 15: 535–541.

BEEGHLY-FADIEL A.; XIANG YB.; DEMING SL.; LONG JR.; XU WH.; CAI Q.; et al. (2009). No association between matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3, and MMP-7 SNPs and endometrial cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**,18(6):1925-8.

BEYZADE S.; ZHANG S.; WONG YK.; DAY IN.; ERIKSSON P.; YE S. (2003). Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol.**, 41:2130-7.

BIONDI ML.; TURRI O.; LEVITI S.; SEMINATI R.; CECCHINI F.; BERNINI M.; et al. (2000). MMP-1 and MMP-3 polymorphisms in promoter regions and cancer. **Clin Chem** .,46:2023-4.

BIRKEDAL-HANSEN H.; MOORE WG.; BODDEN MK.; WINDSOR LJ.; BIRKEDAL- HANSEN B.; DECARLO A.; et al. (1993). Matrix metalloproteinases: a review. **Crit Rev Oral Biol Med.**, 4: 197-250.

BORGHAEI RC.; RAWLINGS JR PL.; JAVADI M.,. WOLOSHIN J. (2004). NF-kappaB binds to a polymorphic repressor element in the MMP-3 promoter. **Biochem Biophys Res Commun.**, 316:182-8.

BOUTOUYRIE P.; TROPEANO AI.; ASMAR R.; GAUTIER I.; BENETOS A.; LACOLLEY P; LAURENT S. (2002). Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. **Hypertension.**, 39:10-5.

BRAUNWALD E. (1989). Unstable angina. A classification. **Circulation.**, 80:410-4.

BULLARD KM.; LUND L.; MUDGETT JS.; et al. (1999) Impaired wound contraction in stromelysin-1-deficient mice. **Ann. Surg.**, 230: 260-265.

BURGER-KENTISCHER A.; GOEBEL H.; SEILER R.; FRAEDRICH G. et al. (2002). Expression of macrophage migration inhibitory factor in different stages of human atherosclerosis. **Circulation.**,105:1561-6.

BUTTICE G.; QUINONES S.; KURKINEN M. (1991). The AP-1 site is required for basal expression but is not necessary for TPA-response of human stromelysin gene. **Nucleic Acids Res.**,19:3723-31.

CAUWE B.; VAN DEN STEEN PE.; OPDENAKKER G. (2007). The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. **Crit Rev Biochem Mol Biol.**, 42(3):113-85.

CESARI M.; PENNINX BW.; NEWMAN AB.; KRITCHEVSKY SB.; NICKLAS BJ.; SUTTON-TYRRELL K.; et al. (2003). Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. **Circulation.**,108:2317-22.

CHAKRABORTI S.; MANDAL M.; DAS S.; MANDAL A.; CHAKRABORTI T.(2003) Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. **Mol Cell Biochem.**, 253:269-85.

CHEN QJ.; LU L.; PENG WH.; HU J.; YAN XX.; WANG LJ.; et al. (2009). Polymorphisms of MMP-3 and TIMP-4 genes affect angiographic coronary plaque progression in non-diabetic and type 2 diabetic patients. **Clin Chim Acta.**,405(1-2):97-103.

CONSTANTIN A.; LAUWERS-CANCÈS V.; NAVAUX F.; ABBAL M.; VAN MEERWIJK J.; MAZIÈRES B.; et al. (2002). Stromelysin 1 (Matrix Metalloproteinase 3) and HLA–DRB1 Gene Polymorphisms -Association With Severity and Progression of Rheumatoid Arthritis in a Prospective Study. **Arthritis Rheum.**,46(7):1754-62.

CONSTANTIN A.; LAUWERS-CANCÈS V.; NAVAUX F.; et al. (2002). Stromelysin 1 (Matrix Metalloproteinase 3) and HLA–DRB1 Gene Polymorphisms -Association With Severity and Progression of Rheumatoid Arthritis in a Prospective Study. **Arthritis Rheum.**, 46(7): 1754-62.

DEGUARA J.; BURNAND KG.; BERG J.; et al. (2007). An increased frequency of the 5A allele in the promoter region of the MMP3 gene is associated with abdominal aortic aneurysms. **Hum Mol Genet.**, 16(24):3002-7.

DI COLANDREA T.; WANG L.; WILLE J.; D'ARMIENTO J.; CHADA KK. (1998). Epidermal expression of collagenase delays wound-healing in transgenic mice. *J. Invest. Dermatol.*, 111: 1029-1033.

DIOSZEGI M.; CANNON P.; VAN WART H. (1995). Vertebrate Collagenases. **Methods Enzymol.**, 248: 413-449.

DJURIĆ T.; ZIVKOVIĆ M.; RADAK D.; JEKIĆ D.; RADAK S.; STOJKOVIĆ L.; et al. (2008). Association of MMP-3 5A/6A gene polymorphism with susceptibility to carotid atherosclerosis. **Clin Biochem.**,4:16-17:1326-9.

DOLLERY CM.; MCEWAN JR.; HENNEY AM. (1995). Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. **Circ Res.**,77:863-78.

EGBLAD M.; WERB Z. (2002). New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. **Nat. Rev. Cancer.**, 2: 161–174.

EMONARD H.; GRIMAUD J-A. (1990) Matrix Metalloproteinases. **Cell Molec Biol.**, 36: 131-153.

ERBEK SS.; YURTCU E.; ERBEK S.; SAHIN FI. (2009). Matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism (-1562C>T) in nasal polyposis. **Am J Rhinol Allergy.**,23(6):568-70.

FANG S.; JIN X.; WANG R.; LI Y.; GUO W.; WANG N.; et al. (2005). Polymorphisms in the MMP1 and MMP3 promoter and non-small cell lung carcinoma in North China. **Carcinogenesis.**, 26:481-6.

[FLEX A.](#); [GAETANI E.](#); [ANGELINI F.](#); [SABUSCO A.](#); [CHILLÀ C.](#); [STRAFACE G.](#); et al. (2007). Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia. **J Intern Med.**, 262(1):124-30.

FLEX A.; GAETANI E.; PROIA AS.; PECORINI G.; STRAFACE G.; BISCETTI F.; et al. (2006). Analysis of functional polymorphisms of metalloproteinase genes in persons with vascular dementia and Alzheimer's disease. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**,61(10):1065-9.

GARNER C.; SLATKIN M. (2003). On selecting markers for association studies: patterns of linkage disequilibrium between two and three diallelic loci. **Genet Epidemiol.**, 24(1):57-67.

GHILARDI G.; BIONDI MA.; DEMONTI M.; TURRI O.; GUAGNELLINI E.; SCORZA R. (2002). Matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 gene promoter polymorphisms are associated with carotid artery stenosis. **Stroke.**,33:2408-12.

GHILARDI G.; BIONDI ML.; CAPUTO M.; LEVITI S.; DEMONTI M.; GUAGNELLINI E.; SCORZA R. (2002). A single nucleotide in the matrix metalloproteinase 3 promoter enhances breast cancer susceptibility. **Clin Cancer Res.**, 8:3820-3.

GREENDALE GA.; CHU J.; FERRELL R.; RANDOLPH JF JR.; JOHNSTON JM.; SOWERS MR. (2006). The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms. **Am J Med.**,119:S79-S86.

HALL NF.; GALE CR.; YE S.; MARTYN CN. (2009). Myopia and polymorphisms in genes for matrix metalloproteinases. **Invest Ophthalmol Vis Sci** .,50(6):2632-6.

HENNEY AM.; WAKELEY PR.; DAVIES MJ.; FOSTER K.; HEMBRY R.; MURPHY G.; HUMPHRIES S. (1991). Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. **Proc Natl Acad Sci USA.**, 88:8154-8.

HINODA Y.; OKAYAMA N.; TAKANO N.; FUJIMURA K.; SUEHIRO Y.; HAMANAKA Y.; et al. (2002). Association of functional polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 genes with colorectal cancer. **Int J Cancer.**, 102(5):526-9.

HIRASHIKI A.; YAMADA Y.; MURASE Y.; SUZUKI Y.; KATAOKA H.; MORIMOTO Y.; et al. (2003). Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in low- or high-risk subjects defined by conventional risk factors. **J Am Coll Cardiol.**, 42:1429-37.

HIRATA H.; OKAYAMA N.; NAITO K.; INOUE R.; YOSHIHIRO S.; MATSUYAMA H.; et al. (2004). Association of a haplotype of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 polymorphisms with renal cell carcinoma. **Carcinogenesis.**, 25:2379-84.

HOLLIDAY DL.; HUGHES S.; SHAW JA.; WALKER RA.; JONES JL. (2007). Intrinsic genetic characteristics determine tumor-modifying capacity of fibroblasts: matrix metalloproteinase-3 5A/5A genotype enhances breast cancer cell invasion. **Breast Cancer Res.**,9(5):R67.

HORNE BD.; MAY HT.; ANDERSON JL.; KFOURY AG.; BAILEY BM.; MCCLURE BS.; et al. (2008). Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. **Am J Cardiol.**,102:814-9.

HOWLETT AR.; BISSELL MJ. (1993). The influence of tissue microenvironment (stroma and extracellular matrix) on the development and function of mammary epithelium. **Epithelial Cell Biol.**, 2:79-89.

HUMPHRIES SE.; LUONG LA.; TALMUD PJ.; FRICK MH.; KESÄNIEMI YA.; PASTERNAK A.; et al. (1998). The 5A/6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP-3) gene predicts progression of angiographically determined coronary artery disease in men in the LOCAT gemfibrozil study. **Atherosclerosis.**, 139:49-56.

HUMPHRIES SE.; MARTIN S.; COOPER J.; MILLER G. (2002). Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. **Ann Hum Genet.**, 66:343-52.

ITO A.; MUKAIYAMA A.; ITOH Y.; NAGASE H.; THOGERSEN IB.; ENGHILD JJ.; et al. (1996). Degradation of interleukin 1beta by matrix metalloproteinases. **J Biol Chem.**, 271:14657-60.

JOHANSSON N.; AHONEN M.; KAHARI VM. (2000). Matrix metalloproteinases in tumor invasion. **Cell Mol. Life Sci.**, 57:5-15.

JOHNSEN M.; LUND LR, ROMER J.; ALMHOLT K.; DANO K. (1998). Cancer invasion and tissue remodeling: common themes in proteolytic matrix degradation. **Curr Opin Cell Biol.**, 10: 667–671.

JU W.; KIM JW.; PARK NH.; SONG YS.; KIM SC.; KANG SB.; LEE HP. (2007). Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism and epithelial ovarian cancer: does ethnicity matter? **J Obstet Gynaecol** ., 33:155-60.

KADER AK.; SHAO L.; DINNEY CP.; SCHABATH MB.; WANG Y.; LIU J.; et al. (2006). Matrix metalloproteinase polymorphisms and bladder cancer risk. **Cancer Res.**, 15;66(24):11644-8.

KARA I.; OZKOK E.; AYDIN M.; ORHAN N.; CETINKAYA Y.; GENCER M.; et al. (2007). Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. **Cephalalgia.**, 27(3):235-43.

KAUPPILA LI. (1995). Can low-back pain be due to lumbar-artery disease?. **Lancet.**, 346:888-9.

KERRIGAN, J.J.; MANSELL, J.P.; SANDY, J.R. (2000). Matrix turnover. **J. Orthod.**, 27: 227- 33.

KINGWELL BA.; WADDELL TK.; MEDLEY TL.; CAMERON JD.; DART AM. (2002). Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol.**,40:773-9.

KNOX JB.; SUKHOVA GK.; WHITTEMORE AD.; LIBBY P. (1997). Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. **Circulation.**, 95(1): 205-212.

KOH YS.; CHANG K.; KIM PJ.; SEUNG KB.; BAEK SH.; SHIN WS.; LIM SH.; KIM JH.; CHOI KB. (2007). A close relationship between functional polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and acute myocardial infarction. **Int J Cardiol.**, 127: 430-432.

KRIPPL P.; LANGSENLEHNER U.; RENNER W.; YAZDANI-BIUKI B.; KÖPPEL H.; LEITHNER A.; et al. (2004). The 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase 3 gene promoter and breast cancer. **Clin Cancer Res.**,10:3518-20.

KUSUKAWA J.; SASAGURI Y.; MORIMATSU M.; KAMEYAMA T. (1995). Expression of matrix metalloproteinase-3 in stage I and II squamous cell carcinoma of the oral cavity. **J Oral Maxillofac Surg.**, 53(5): 530-534.

LAMBLIN N.; BAUTERS C.; HERMANT X.; LABLANCHE JM.; HELBECQUE N.; AMOUYEL P. (2002). Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol.**,40(1):43-8.

LANFEAR DE.; MARSH S.; CRESCI S.; SHANNON WD.; SPERTUS JA.; MCLEOD HL. (2004). Genotypes associated with myocardial infarction risk are more common in African Americans than in European Americans. **J Am Coll Cardiol.**, 44(1):165-7.

LEI H, ZALOUDIJK J.; VORECHOVSKY I. (2002). Lack of association of the 1171 (5A) allele of the MMP3 promoter with breast cancer. **Clin. Chem.**, 48:798-9.

LEITE MFF.; SANTOS MCLG.; SOUZA AP.; LINE SRP. (2008). Osseintegrated implant failure associated with MMP-1 promoter polymorphisms (-1607 and -519). **Int J Oral Maxillofac Implants.**, 23(4): 653-658.

LEONG DJ.; GU XI.; LI Y.; LEE JY.; LAUDIER DM.; MAJESKA RJ.; et al. (2010). Matrix metalloproteinase-3 in articular cartilage is upregulated by joint immobilization and suppressed by passive joint motion. **Matrix Biol.**

LESAUSKAITE V.; SINKŪNAITE G.; BENETIS R.; GRABAUSKAS V.; VASKELYTE J.; SMALINSKIENE A.; et al. (2008). Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism and dilatative pathology of ascending thoracic aorta. **Medicina (Kaunas).**, 44(5):386-91.

LIÈVRE A.; MILET J.; CARAYOL J.; LE CORRE D.; MILAN C.; PARIENTE A.; et al. (2006). Genetic polymorphisms of MMP1, MMP3 and MMP7 gene promoter and risk of colorectal adenoma. **BMC Cancer.**, 6:270.

LIU PY.; CHEN JH.; LI YH.; WU HL.; SHI GY. (2003). Synergistic effect of stromelysin-1 (matrix metallo-proteinase-3) promoter 5A/6A polymorphism with smoking on the onset of young acute myocardial infarction. **Thromb Haemost.**,90(1):132-9.

LIU PY.; LI YH.; CHAN SH.; LIN LJ.; WU HL.; SHI GY.; CHEN JH. (2006). Genotype-phenotype association of matrix metalloproteinase-3 polymorphism and its synergistic effect with smoking on the occurrence of acute coronary syndrome. **Am J Cardiol.**, 98(8):1012-7.

LOFTUS IM; NAYLOR AR; GOODALL S; CROWTHER M; JONES L; BELL PR; THOMPSON MM. (2000). Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption. **Stroke.**, 31:40-7.

LU Z; CAO Y; WANG Y; ZHANG Q; ZHANG X; WANG S; et al. (2007). Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-1, 3, and 9 promoters and susceptibility to adult astrocytoma in northern China. **Neuro oncol.**, 85(1):65-73.

[MADLENER M](#); [PARKS WC](#); [WERNER S](#). (1998). Matrix metalloproteinases (MMPs) and their physiological inhibitors (TIMPs) are differentially expressed during excisional skin wound repair. [Exp Cell Res](#),242(1): 201-210.

MARFELLA R; D'AMICO M; ESPOSITO K; BALDI A; DI FILIPPO C; SINISCALCHI M; et al. (2006). The ubiquitin-proteasome system and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of rosiglitazone treatment. **Diabetes.**, 55:622-32.

MAUVIEL A. (1993). Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. **J Cell Biochem.**, 53:288-95.

MEDLEY TL.; KINGWELL BA.; GATZKA CD.; PILLAY P.; COLE TJ. (2003). Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. **Circ Res.**, 92:1254-61.

MILLWARD-SADLER SJ.; WRIGHT MO.; DAVIES LW.; NUKI G.; SALTER DM. (2000). Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase 3 gene expression in normal, but not osteoarthritic, human articular chondrocytes. **Arthritis Rheum.**, 43:2091-9.

NAGASE H.; OKADA Y. (1997). Proteinases and matrix degradation. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology. **Philadelphia: WB Saunders.**, 323-41.

NAGASE H.; WOESSNER JR JF. (1999) Matrix metalloproteinases. **J Biol Chem.**, 274:21491-4.

NEWMAN KM.; OGATA Y.; MALON AM.; IRIZARRY E.; GANDHI RH.; NAGASE H.; TILSON MD. (1994). Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin-1) and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm. **Arterioscler Thromb.**,14(8): 1315-1320.

OKADA Y.; NAKA K.; KAWAMURA K.; MATSUMOTO T.; NAKANISHI I.; FUJIMOTO N.; SATO H.; SEIKI M. (1995). Localization of matrix metalloproteinase 9 (92-kilodalton gelatinase/type IV collagenase = gelatinase B) in osteoclasts: implications for bone resorption. **Lab Invest.**, 72: 311-322.

OKAMOTO K.; MANDAI M.; MIMURA K.; MURAWAKI Y.; YUASA I. (2005) The association of MMP-1, -3 and -9 genotypes with the prognosis of HCV-related hepatocellular carcinoma patients. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol.**, 117-118:77-89.

OZKÖK E.; AYDIN M.; BABALIK E.; OZBEK Z.; INCE N.; KARA I. (2008) Combined impact of matrix metalloproteinase-3 and paraoxonase 1 55/192 gene variants on coronary artery disease in Turkish patients. **Med Sci Monit.**,14(10):CR536-42.

PARK J.; SHIN KS.; KIM YW. (2005). Polymorphism of Matrix Metalloproteinase-3 Promoter Gene as a Risk Factor for Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease J Korean. **Med Sci.**, 20:607-11.

SAMNEGÅRD A.; SILVEIRA A.; LUNDMAN P.; BOQUIST S.; ODEBERG J.; HULTHE J.; et al. (2005). Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3-1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction. **J Intern Med.**, 258:411-9.

SANTOS MC.; CAMPOS MI.; SOUZA AP.; TREVILATTO PC.; LINE SR. (2004). Analysis of MMP-1 and MMP-9 promoter polymorphisms in early osseointegrated implant failure. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, 19(1): 38-43.

SCHERER S.; DE SOUZA TB.; DE PAOLI J.; BRENOL CV.; XAVIER RM.; BRENOL JC.; et al. (2010). Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int.**, 30(3):369-73.

SCHWARZ A.; HABERBOSCH W.; TILLMANN H.; GARDEMANN A. (2002). The stromelysin- 1 5A/6A promoter polymorphism is a disease marker for the extent of coronary heart disease. **Dis Markers.**, 18:121-8.

SHAPIRO SD. (1998). Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: Biological consequences. **Curr Opin Cell Biol.**, 10: 602–608.

SILENCE J.; COLLEN D.; LIJNEN HR. (2002). Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene. **Circ Res.**, 90:897-903.

SIMINELAKIS S.; KOTSANTI A.; KOLAITIS N.; NIOKOU D.; VLACHOU I.; DIMAKOPOULOS G.; PAPADOPOULOU C. (2009). Circulating matrix metalloproteinase 3 due to myocardial ischemia. **Heart Surg Forum.**,12(4): E230-234.

SOUZA AP.; GERLACH RF.; LINE SR. (2000). Inhibition of human gingival gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by metal salts. **Dent Mater.**, 16(2): 103-108.

STAACK, A.; BADENDIECK, S.; SCHNORR, D.; LOENING, S.A.; JUNG, K. (2006). Combined determination of plasma MMP2, MMP9, and TIMP1 improves the non-invasive detection of transitional cell carcinoma of the bladder. **BMC Urology.**, 6:19.

STERNLICHT MD.; WERB Z. (2001). How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. **Annu Rev Cell Dev Biol.**, 17:463-516.

STRICKLIN GP.; JEFFREY JJ.; ROSWIT WT.; EISEN AZ. (1983). Human skin fibroblast procollagenase: mechanisms of activation by organomercurials and trypsin. **Biochemistry.**, 22: 61-68.

SU L, ZHOU W.; ASOMANING K.; LIN X.; WAIN JC.; LYNCH TJ.; et al. (2006). Genotypes and haplotypes of matrix metalloproteinase 1, 3 and 12 genes and the risk of lung cancer. **Carcinogenesis.**, 27(5):1024-9.

SZYLLO K.; SMOLARZ B.; ROMANOWICZ-MAKOWSKA H.; NIEWIADOMSKI M.; KOZLOWSKA E.; KULIG A. (2002). The promoter polymorphism of the matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) gene in women with ovarian cancer. **J. Exp. Clin. Cancer Res.**, 21:357-61.

TAKAHASHI M.; HARO H.; WAKABAYASHI Y.; KAWA-UCHI T.; KOMORI H.; SHINOMIYA K. (2001). The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. **J Bone Joint Surg.**, 83-B:491-5.

TERASHIMA M.; AKITA H.; KANAZAWA K.; INOUE N.; YAMADA S.; ITO K.; et al. (1999). Stromelysin promoter 5A/6A polymorphism is associated with acute myocardial infarction. **Circulation.**, 99:2717-9.

TERRY CF.; LOUKACI V.; GREEN FR. (2000). Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. **J Biol Chem.**, 275:18138-44.

THOMPSON, M.W.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. (1991). THOMPSON & THOMPSON: Genetics in Medicine. 5.ed. Pensilvania: **Philadelphia.**, 500p.

VAIRAKTARIS E.; YAPIJAKIS C.; VASILIOU S.; DERKA S.; NKENKE E.; SEREFOGLOU Z.; et al. (2007). Association of -1171 promoter polymorphism of matrix metalloproteinase-3 with increased risk for oral cancer. **Anticancer Res.**, 27(6B):4095-100.

Webster, N.L.; Crowe, S.M. (2006). Matrix metalloproteinases, their production by monocytes and macrophages and their potential role in HIV-related diseases. **J Leukoc Biol.**, 80:1052-1066.

WHITE AJ.; DUFFY SJ.; WALTON AS.; NG JF.; RICE GE.; MUKHERJEE S.; et al. (2007) Matrix metalloproteinase-3 and coronary remodelling: implications for unstable coronary disease. **Cardiovasc Res.**, 75:813-20.

WOESSNER J. (1991) Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. **FASEB J.**, 5:2145-54.

Ye S.; Eriksson P.; Hamsten A.; Kurkinen M.; Humphries SE.; Henney AM.; et al. (1996). Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin- 1 promoter which results in reduced gene expression. **J Biol Chem.**, 271(22):13055-60.

YE, S.; PATODI, N.; WALKER-BONE, K.; READING, I.; COOPER, C.; DENNISON, E. (2007). Variation in the matrix metalloproteinase-3, -7, -12 and -13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis. **Int. J. Immunogenet.**, 34:81-85.

YI YC.; CHOU PT.; CHEN LY.; KUO WH.; SHIH-CHU HO E.; HAN CP.; YANG SF.; et al. (2010). Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) polymorphism is a risk factor for endometrial cancer susceptibility. **Clin Chem Lab Med.**, 48(3):337-44.

YUAN HY; TANG Y.; LIANG YX.; LEI L.; XIAO GB.; WANG S.; XIA ZL.; et al. (2010). Matrix metalloproteinase-3 and vitamin d receptor genetic polymorphisms, and their interactions with occupational exposure in lumbar disc degeneration. **J Occup Health.**, 15;52(1):23-30.

ZHU Y.; SPITZ MR.; LEI L.; MILLS GB.; WU X.; et al (2001). A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances lung cancer susceptibility. **Cancer Res.**,61:7825-9.

ZINZINDOHOUE F.; LECOMTE T.; FERRAZ JM.; HOULLIER AM.; CUGNENC PH; BERGER A.; et al. (2005). Prognostic significance of MMP-1 and MMP-3 functional promoter polymorphisms in colorectal cancer. **Clin Cancer Res.**, 15;11(2 Pt 1):594-9.

Apêndice

Essa monografia foi adaptada e publicada na forma de revisão de literatura na revista *Molecular Medicine Reports*.

The screenshot shows a PubMed search result page. At the top, there is a navigation bar with 'NCBI Resources' and 'How To'. The search bar contains the text 'MMP-3 polymorphism: The genetic in pathological process Munhoz'. Below the search bar, there are links for 'RSS', 'Save search', 'Limits', and 'Advanced'. The main content area displays the title 'MMP-3 polymorphism: Genetic marker in pathological processes (Review)' and the authors 'Munhoz FB, Godoy-Santos AL, Santos MC'. The abstract text is visible, starting with 'Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc-dependent endopeptidases...'. On the right side, there are sections for 'Related citations' and 'Search details'. The 'Related citations' section lists several related articles with their titles and publication years. The 'Search details' section shows the search query: '("matrix metalloproteinase 3"[MeSH Terms] OR "matrix metalloproteinase 3"[All Fields]) OR "mmp 3"[All Fields] AND ("polymorphism, ...'. There are also links for 'Send to:' and 'FULL TEXT PDF'.