

# Matriks Metaloproteinazların Böbrek Hastalıklarındaki Rolü

## *The Role of Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases*

### ÖZ

Matriks metaloproteinazlar (MMP) çinko bağımlı, geniş bir aileye mensup enzimler olup, hücre dışı matriks yıkımının ana düzenleyicileridir ve böbrek hastalıklarındaki rolleri giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Birçok ilerleyici böbrek hastalığı, süregen hücre çoğalması ve mezengiyal hücreler tarafından hücre dışı matriksin anormal yapımı ile karakterizedir. Bu nedenle mezengiyal hücre çoğalması ve hücre dışı matriks metabolizmasını düzenleyen faktörlerin bilinmesi önem kazanmaktadır. Böbrek glomerüler hücrelerinde MMP'lerin üretilip salındığı, interstisyel fibroblast ve tubüloepitelyal hücrelerin de MMP salgıladığı gösterilmiştir. MMP'ler böbrekteki yayılımcı hücre davranışı, embriyonik gelişim ve doku fibrozisi olaylarında görev alırlar. Yangı ve yeniden yapılanma işlemlerinde de MMP'lerin yapımlarının arttığı bilinmektedir. Gerek deneysel, gerekse klinik çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda; proliferatif glomerülo nefritler, hipertansif nefropati, diyabetik nefropati, HIV nefropatisi, toksik nefropati, obstrüktif nefropati, renal hücreli karsinom, kronik allograft nefropati ilişkili fibrozis ve daha birçok böbrek hastalığında MMP'lerin rolleri gösterilmiştir. Bu veriler eşliğinde, MMP'leri hedef alan tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Yakın zamanlı çalışmalarda elde edilen sınırlı sayıda bulgular; MMP baskılayıcı tedavilerin gelecekte klinik uygulamalarda yer alması konusunda umut verici görünmektedir. Bu derlemede yangı ve yeniden yapılanma işlemlerinde yapımları artan MMP'lerin, böbrek hastalıklarındaki rolleri ve gelecekteki tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Böbrek hastalıkları, Hücre dışı matriks

### ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc dependent proteinases and the main promoters of extracellular matrix degradation. Their role in renal diseases is now being understood better. Several progressive renal diseases are characterized with persistent cell proliferation and abnormal production of extracellular matrix by mesengial cells. Understanding mesengial cell proliferation and the factors regulating extracellular matrix metabolism is therefore becoming more important. MMPs have been shown to be produced and excreted from renal glomerular cells and interstitial fibroblast and tubuloepithelial cells have also been shown to excrete MMPs. MMPs function in expansive cell behaviour, embryonic evolution and tissue fibrosis. Production of MMPs are known to increase in inflammation and restructure processes. Data obtained from both experimental and clinical studies has shown the role of MMPs in proliferative glomerulonephritis, hypertensive nephropathy, diabetic nephropathy, HIV nephropathy, toxic nephropathy, obstructive nephropathy, renal cell carcinoma, chronic allograft nephropathy-related fibrosis and in many other renal diseases. In light of these data, therapy options targeting MMPs have become a current issue. Limited data obtained from recent studies are promising about the clinical use of therapies repressing MMPs in future. The roles of MMPs which increase in inflammation and restructure processes in renal diseases and future therapy options are discussed in this review.

**KEY WORDS:** Renal diseases, Extracellular matrix

### Funda SAĞLAM

Denizli Devlet Hastanesi,  
Nefroloji Kliniği, Denizli, Türkiye

Geliş Tarihi : 19.05.2010

Kabul Tarihi: 15.06.2010

Yazışma Adresi:

**Funda SAĞLAM**

Denizli Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği,  
Denizli, Türkiye

Gsm : 0 505 477 66 02

E-posta : funda.saglam@deu.edu.tr

### Matris Metaloproteinazlar ve Hücre Dışı Matris Yıkımı

Birçok ilerleyici böbrek hastalığı, süregen hücre çoğalması ve mezengiyal hücreler tarafından hücre dışı matrisin anormal yapımı ile karakterizedir. Bu nedenle mezengiyal hücre çoğalması ve hücre dışı matris metabolizmasını düzenleyen faktörlerin bilinmesi önem kazanmaktadır. Günümüzde yapılan çok sayıda çalışma ile glomerüler skleroz ve anormal hücre dışı matris yapımına neden olan moleküler mekanizmaları araştırılmıştır (1, 2). Glomerüler hastalıkların ilerlemesinde, hücre dışı matris yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ve matrisin yeniden yapılmasındaki bozukluğun önemli olduğu gösterilmiştir (2).

Glomerüllerdeki hücre dışı matris yıkımının ana düzenleyicileri matris metaloproteinazlardır (MMP). MMP'ler, başlıca matris yıkım enzimleri olup hücre çoğalmasının yangısal ve fibrotik fazlarında rol oynarlar. Yangı ve yeniden yapılanma işlemlerinde MMP'lerin yapımlarının arttığı bilinmektedir (3).

MMP'ler çinko bağımlı, geniş bir aileye mensup enzimlerdir. Substrat özelliklerine göre sınıflandırılırlar. *İnterstisyel kollajenazlar* (MMP-1, -8 ve -13) tip 1 kollajenin yıkımından sorumlu iken, *jelatinazlar* (MMP-2 ve -9) tip 4 kollajenin, *stromelizinler* (MMP-3, -7 ve -10) ise tip 4-5 kollajen ve proteoglikanların yıkımını üstlenir. Membran tip MMP'ler (MMP-14, -15, -16 ve -17) ise hem kollajen yıkımından sorumlu, hem de MMP öncülerinin (prekürsörlerinin) etkinleşmesinde de işlev görürler. Diğer MMP'ler ise MMP-7, -11, -12 ve -MMP-19'dur (4) (Tablo I).

MMP'ler böbrek, karaciğer ve akciğerdeki yayılımı hücre davranışı, embriyonik gelişim ve doku fibrozisi olaylarında görev alırlar. MMP'lerin birtakım ortak yapısal özellikleri vardır. Pre/pro-peptid, hemopeksin benzeri (MMP-7 hariç) ve katalitik çinko içeren parçalara sahiptirler. Bunlar, kollajen, elastin, laminin, fibronektin ve proteoglikan gibi hücre dışı matris bileşenlerini yıkarlar (2).

**Tablo I:** Matris Metaloproteinazlar.

MMP AİLESİ	ENZİM		ANA SUBSTRAT(LAR)
	Tanımlayıcı İsim	Numara	
Kollajenazlar	interstisyel kollajenaz	MMP-1	Fibriler kollajenler, tip I, II, III
	nötrofil kollajenaz	MMP-8	
	kollajenaz-3	MMP-13	
	xenopus kollajenaz	MMP-18	
Gelatinazlar	Gelatinaz A	MMP-2	Fibriler olmayan kollajenler, tip IV, V
	Gelatinaz B	MMP-9	
Stromelizinler	Stromelizin-1	MMP-3	Proteoglikanlar, laminin, fibronektin, fibriler olmayan kollajenler
	Stromelizin-2	MMP-10	
	Matrilizin	MMP-7	Serin proteaz inhibitörleri
	Stromelizin-3	MMP-11	
Elastaz	Metalloelastaz	MMP-12	Elastin, fibriler olmayan kollajenler
Membran tip	MT1-MMP	MMP-14	Progelatinaz A
	MT2-MMP	MMP-15	
	MT3-MMP	MMP-16	
	MT4-MMP	MMP-17	
	MT5-MMP	MMP-21	
Sınıflandırılmamış	Enamelizin	MMP-20	Bilinmiyor
		MMP-19	
		MMP-23	
		MMP-24	

MMP gen salınımı ve öncü-enzim üretimi çeşitli kontrol mekanizmaları ile denetlenmektedir. Hücre dışı pro-MMP etkinleşmesi, ilk ayrılmanın bir proteaz, ikincisinin başka bir MMP tarafından yapıldığı iki basamaktan oluşmaktadır. MMP'lerin özgül doku baskılayıcıları (Tissue inhibitor of matrix metaloproteinases-TIMP) ve  $\alpha$ 2-makroglobulini de içeren çeşitli moleküller, etkin MMP'leri baskılama özelliğine sahiptir (5).

TIMP'ler, dokularda bu enzimlerin özgül ve doğal inhibitörleri olan proteinlerdir; MMP' lere sıkıca bağlanırlar ve kompleks oluştururlar. Dört değişik TIMP tanımlanmıştır (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4). TIMP'ler hücre dışı matris depolanması ve yıkımı arasındaki dengenin sürdürülmesinde anahtar rol oynarlar. TIMP-1'in; MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 üzerine baskılayıcı etkisi, TIMP-2'nin ise MMP-2 üzerine baskılayıcı etkisi diğerlerine göre daha belirgindir.

### **Böbrek ve Matris Metaloproteinazlar**

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, insan mezengiyal hücre ve glomerül epitelyal hücreler kültürlerinden, interlökin-1 $\beta$  (İL-1 $\beta$ ) ve transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinlerce düzenlenen MMP-2 ve -9 salındığı gösterilmiştir. Böbrek glomerüler hücrelerinde MMP-2, MMP-3 ve MMP-9'nun üretilip salındığı, interstisyel fibroblast ve tubüloepitelyal hücrelerin de MMP-2 ve -9 salgıladığı gösterilmiştir (6,7). MMP-2, daha çok fibronektin ve laminini yıkarken, MMP-9 ise; daha çok tip 4 ve 5 kollajene özgündür. Sonuç olarak MMP'ler çeşitli bazal membran tiplerinin yıkımında önemli role sahiptirler. MMP'lerin aşırı yapımının epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT) sonucunda gelişen fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Mezengiyal hücreler, glomerüler yumağa yapısal destek oluşturan, glomerüler hemodinamiklerin düzenlenmesinde rol oynayan, büyük molekül ve immün-komplekslerin uzaklaştırılmasını sağlayan fagositik işlevlere sahip hücrelerdir. Mezengiyal hücre çoğalması, IgA nefropatisi, membranoproliferatif glomerülofrit (MPGN), lupus nefriti, diyabetik nefropati gibi glomerüler hastalıkların belirgin bulgusudur. Deneysel hayvan modellerinde, mezengiyal hücre çoğalması, hücre dışı matris artışı ve glomerüloskleroz ile ilişkili bulunmuştur. Proliferatif glomerülofritlerde, hücre çoğalması ve hücre dışı matris değişikliklerinin sonucunda lökosit infiltrasyonu gelişir. Hücre dışı matrisin miktarı ve kalitesi, hücre göçü, hücre çoğalması ve apoptotik hücre ölümü ile düzenlenir. Hücre dışı matrisin oluşumu ve yıkımı arasında bir denge söz konusudur. Patolojik koşullarda ise bu denge bozulmuştur. Oluşumun aşırı olup, yıkımın az olduğu durumlarda bir çok organda (böbrek, akciğer, karaciğer gibi) fibrozis görülürken, aktif yangı durumunda ise yıkım baskın olmaktadır.

Yangısal koşullarda böbrek hücrelerinde MMP salınımı artmaktadır. Birçok böbrek hastalığı patofizyolojisinde MMP'lerin işlevi olduğu gösterilmiştir. Yangı esnasında, aktif

hale gelmiş MMP'ler, lökositlerin bazal membran boyunca göçüne ve hücre dışı matristen yangı öncüsü sitokin salınımı yoluyla hücre dışı matrisin yıkımına yol açarlar. Bu nedenlerle MMP'lerin proliferatif glomerülofrit patogeneğinde önemli patolojik rollerden birisine sahip olduğu düşünülmektedir (8).

Proliferatif glomerülofritlerin prototipi olan anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili kresentik glomerülofritli 13 hastanın böbrek biyopsisinde yapılan bir çalışmada aktif inflamasyon (hücresele kresent ya da fibrinoid nekroz) bulunan glomerüllerde ve tubulointerstisyel alanda, MMP-2, 3, -9 ve TIMP-1 salınımında artma saptanmıştır. Aktif olmayan ve sklerotik glomerüllerde ise MMP-2, 3, -9 ve TIMP-1 salınımının ihmal edilebilecek düzeyde az olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada MMP-2, -9 ve TIMP-1 salınımının, nötrofil ve monosit infiltrasyonunu gösteren belirteçlerle korele olduğu bulunmuştur. Miyeloperoksidaz (MPO)-olumlu nötrofillerle infiltre olan glomerüller daha fazla MMP-2, -9 ve TIMP-1 salınımı gösterirken, CD68-olumlu makrofajlarda daha az salınımı saptanmıştır. Bu sonuçlar daha önce Urushihara ve ark.nın çeşitli glomerülofrit modellerinde, nötrofillerin makrofajlardan daha fazla MMP ürettiğini gösteren çalışma ile benzer saptanmıştır (4).

MMP'ler inflamasyon ile çok yakın ilişkilidir. Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) ve IL-1 $\beta$  gibi yangısal sitokinler, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri, nötrofil, monosit gibi yangısal hücreler ile glomerüler ve interstisyel böbrek hücrelerinde MMP ve TIMP üretiminde artışa neden olurlar. Anti-enflamatuvar ve fibrinojenik özellikteki TGF- $\beta$  ise MMP salınımının önemli bir baskılayıcısı olup TIMP-1 gibi MMP inhibitörlerinin yapımını artırır. Deneysel glomerülofritlerde böbrekteki MMP salınımının hastalık aktivitesi ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkili gözlenmiştir.

Anti-glomerüler bazal membran (GBM) nefriti modelinde, MMP-2 ve MMP'lerin önemli bir etkinleştirici olan membrana bağlı (MT1)-MMP gen yapımının inflamasyon ve böbrek hasarlanması ile korele olduğu gösterilmiştir (9). Bunun ötesinde bir başka modelde (anti-Thy1 nefriti), artmış MMP-2 ve MMP-9 yapımını hedef alan bir MMP inhibitörü ile histolojik hasar ve proteinüri de iyileşme olduğu gösterilmiştir (2). Diğer yandan, bir anti-GBM nefrit modelinde, MMP-9 (-) (knock out) farelerde hastalığın MMP-9 (+) farelere göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Bu sonuç bize, MMP-9'un yalnızca hasarlanmaya neden olmadığını, glomerülleri hasarlanmaya karşı koruduğunu ya da hasarın başlaması sonrasında glomerüler iyileşmeyi başlattığını düşündürmektedir (10).

IgA nefropatisi, mezengiyal proliferatif glomerülofrit ve lupus nefritinde glomerüler MMP-9 aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. IgA nefropatili hastaların böbrek biyopsilerinde doku MMP-9 ve TIMP-1 düzeyi ile IgA nefropatisinin kötüye gidişi arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (4).

Deneyel lupus nefritinde hastalığın daha erken evrelerinde plazma ve böbrek dokusunda MMP-3 düzeyinin arttığı, daha geç evrelerde (klinik bulguların da gözlemlendiği) ise, MMP-9 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. MMP-3 ve MMP-9 baskılayıcı tedavilerle bulguların düzelmesi, patogenezin önemli bir bölümünden MMP'lerin sorumlu olduklarını desteklemektedir.

Altı hastanın çalışmaya alındığı bir HIV-nefropatisi serisinde (kollapsing fokal segmental glomerüloskleroz, tübüllerin kistik dilatasyonu, visseral epitelyum hücre çoğalması), MMP-9 ve TIMP-1 mRNA yapımında artış bildirilmiştir (real time PCR ile). İmmünohistokimyasal olarak da glomerüler MMP-9 artışı gösterilmiştir (11).

Glomerülofritler dışındaki böbrek hastalıklarında da MMP'lerin rolü gösterilmiştir. Diyabetik nefropati oluşturulmuş bir fare deneyinde, kontrol grubuna göre azalmış MMP-2 aktivitesi, artmış TIMP-2 aktivitesi saptanmıştır. Benazepril ile MMP-2 aktivitesinin arttığı TIMP-2 aktivitesinin ise baskılandığı gösterilmiştir. Burada glomerülofrit modelinin tersine, MMP-2 aktivasyonunun azalmasının hücre dışı matris birikimine neden olduğu düşünülebilir. Bu sonuç diyabetik nefropatinin gelişimini önlemede ve tedavisinde renin-anjiyotensin sistemi baskılanmasının rolünü de yansıtmaktadır (12).

Hipertansiyonda (HT) da glomerüler mezengiyumdaki hücre dışı matris genişlemesi, glomerüloskleroz ve kronik böbrek yetmezliği gelişimi ile sonuçlanmaktadır. TGF- $\beta$ , MMP'ler ve TIMP'ler bu süreçte yer alır. Hipertansif glomerüler hasarlanmada anjiyotensin II (anj-II)'nin etkileri ve bu etkinin ACE-İ'leri tarafından (MMP ve TIMP'lerin baskılanması yoluyla) azaltıldığına dair veriler bulunmaktadır. Anjiyotensin II bağımlı HT'da, glomerüler MMP-2, -9, TIMP-1 ve -2 etkilerinin araştırıldığı 8 haftalık bir sıçan (Ren 2 gen yapım artışı açısından homozigot) deneyinde, artmış üriner albümin atılımı, fokal glomerüloskleroz, mezengiyal matris genişlemesi ve alfa düz kas aktin depolanması gösterilmiştir.

Real time PCR (mRNA) ölçümleri ile TGF- $\beta$ , MMP-2, TIMP-1 düzeylerinde 2.5 katlık bir artış gösterilirken, TIMP-2 etkinliğinde bir fark saptanmamış, MMP-9 ekspresyonunda ise tam tersi %10 düzeyinde baskılanma saptanmıştır. Ramipril tedavisi ile TGF- $\beta$ , MMP-2, TIMP-1 düzeyleri ve histolojik bulgular iyileşirken, MMP-9 düzeyinin etkilenmemesi, glomerüldeki MMP-9 düzeyinin iyileşmeye katkıda bulunmadığı görüşünü desteklemiştir (13).

MMP'lerin görev aldığı bir başka böbrek hastalığı toksik nefropatidir. Hücre dışı matris birikimine ikincil interstisyel fibrozisi, sisplatin tedavisinin önemli bir komplikasyonudur. Ets-1 proteini, matris yıkım enzimlerini düzenleyerek matris yeniden yapımında önemli bir role sahiptir. Deneyel sisplatin nefropatisi modelinde, 3. günde Ets-1 (+) hücre düzeyinde artış saptanırken, 7. günde bu düzey azalmaya başlamıştır. MMP-1 düzeyi de benzer şekilde 3. günde artarken, 7. ile 14. günler arasında azalmaya başlamıştır. Bu çalışmada azalmış Ets-1

ve MMP-1 düzeyleri ile artmış interstisyel birikim arasında ilişkili saptanmıştır. Bu sonuç, Ets-1, MMP-1 ve tip 4 kollajenin moleküler etkileşmesinin sisplatin nefropatisindeki matris yeniden yapılanmasında rol oynayabileceğini desteklemektedir (14).

Böbrek yetmezliğinin böbrek dışı nedenlerinden üriner sistem tıkanıklığında, böbrek hasarı tek başına interstisyel fibroze bağlı olmayıp, tıkalı böbrekteki toplam doku bütünlüğünün bozulmuş olması da önemli bir nedendir. Tek taraflı üreteral obstrüksiyon modelinde proteolitik enzim MMP-2'deki değişiklikleri inceleyen bir çalışmada jelatin zimografi ve real-time PCR yöntemi ile MMP-2 düzeyinde 3.günde pik yapan bir artış olduğu gösterilmiştir. MMP-9 seviyesi baskılanmış olmakla birlikte, TIMP-1 ve -2 ise benzer şekilde artmıştır. Bu sonuç da, üreteral obstrüksiyonda böbrek korteksinde artmış MMP-2 yapımının, böbrek hasarı patogenezinde önemli bir işleve sahip olduğunu desteklemektedir (15).

Kronik allograft nefropati (KAN) uzun dönemdeki nakil böbrek işlev kaybının en önemli nedeni olup, interstisyel fibrozis önemli histolojik bulgularından birisidir. Hücre dışı matristen sorumlu MMP'lerin KAN gelişimindeki rollerini araştıran iki deneyel çalışmadan ilkinde, KAN oluşturulmuş ratların allograftlarında nakil sonrası ilk 20 günde interstisyumda daha yoğun olarak (tübüler hücrelerde daha az yoğun) MMP-2 mRNA yapımında artış gözlenirken, 20. günden sonraki yapımın daha az olduğu saptanmıştır. MMP-9 mRNA yapımı glomerüllerde daha baskın olarak gözlenirken, TIMP-3 mRNA düzeyinin tersine baskılandığı saptanmıştır. Bu çalışmada gösteriyor ki; MMP'ler, nakil böbrek fibrozis gelişiminde de kritik bir role sahip görünmektedirler (16). Diğer çalışmada ise; MMP-2, -3 ve -9 inhibitörü BAY 12-9566'nın erken ve geç dönemde uygulanması ile fibrozis gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Erken dönemde (nakil sonrası 10. gün) başlanan tedavi ile 20. haftada proteinüri ve KAN gelişiminde, kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma saptanırken, geç dönemde başlanan tedavi ile (nakil sonrası gün) 12. hafta) KAN ve proteinüri gelişiminde, kontrol grubuna göre tam tersi artış saptanmıştır. Erken dönemde MMP baskılanması matris yıkımı ve bunun sonucunda tetiklenen yeniden yapım ve fibrozisi engellerken, geç dönemdeki baskılanma, oluşmuş olan fibrotik dokunun uzaklaşmasını engelleyerek fibrozis oluşumunu daha da artırmaktadır. Bu sonuç MMP'lerin KAN gelişiminde ve ilerlemesinde rol aldığını desteklemektedir (17).

Birçok kanser türünde de MMP'lerin işlevleri araştırılmıştır. Renal hücreli karsinom tanısı almış 153 hastanın patoloji preparatlarının incelendiği bir çalışmada MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 salınımının arttığı, artış oranlarının da sırasıyla %67, %43, %46 ve %73 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada bu artışların tümörün tipi ve derecesi ile korele olduğu gösterilmiş ve salınım miktarının artmış olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (18).

Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı gibi MMP'lerin böbrek hastalıklarındaki rolü değişkendir. MMP aktivasyonu, proliferatif nefropatilerde hastalık aktivitesi ve sonucunda gelişen fibrozis ile doğru ilişkili iken, MMP baskılanması da hücre dışı matriks yıkımının azalması sonucu fibrozise neden olabilir. Söz konusu olan, matriks yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmuş olmasıdır. Örneğin farelerde oluşturulmuş hereditör nefrotik sendrom modelinde, bazal membran kalınlaşması ve hücre dışı matriks bileşenlerinin birikimi, MMP-2, -9, MT1-MMP, TİMP1 ve TİMP-2 aktivitesinin baskılanması ile ilişkili bulunmuştur (19). Daha önceki çalışmalarda anti-GBM, anti-Thy ve Heyman nefriti modellerinde MMP sentezinde artış gösterilirken, hereditör nefrotik sendromda tam tersine düşük MMP düzeyleri olduğu gösterilmiştir.

### **Matriks Metaloproteinazları Hedef Alan Tedavi Seçenekleri**

MMP yapımı artışı birçok böbrek hastalığının (özellikle glomerüler hastalık) patogenezinde gösterilmiştir. MMP'lerin böbrek hastalıklarının patogenezindeki rolleri anlaşıldıkça, hedefin MMP baskılanması üzerine yoğunlaştığı tedavi seçenekleri de gündeme gelmiştir.

Membranöz glomerülonefrit, FSGS, IgA nefriti, membranoproliferatif glomerülonefritten (MPGN) oluşan toplam 10 hastaya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (fosinopril) tedavisinin uygulandığı bir çalışmada ACE-İ'nin plazma ve idrar MMP-1,-2,-8 ve-9 seviyelerini %25 oranında azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada daha sonraki bir dönemde verilen anjiyotensin reseptör blokerinin (ARB) (İrbesartan) MMP düzeylerini etkilemediği saptanmıştır. Aynı çalışmada ACE-İ ve ARB'nin TGF-β'yi aynı oranda baskılaması, ACE-İ lerinin anti-enflamatuvar etkinliklerinin yalnızca MMP aktiviteleri açısından farklı olduğu şeklinde yorumlanmıştır, ancak çalışmada bu etkinin klinik sonuçları araştırılmamıştır (20).

Başka bir çalışmanın alt grup analizinde diyabetik hastalarda trandolapril ile plazma MMP-9 etkinliğinde %37'lik bir baskılanma bildirilmiştir. ARB ile bu etki çok düşük oranda gözlenmiştir. MMP inhibisyonunun bu hastalıklardaki iyileştirici etkisi daha önce de bahsedildiği gibi birtakım çalışmalarla gösterilmiştir (21).

Özgül MMP inhibitörü BB-1101'nin Thy-1 ile oluşturulmuş bir proliferatif GN modelinde patolojik iyileşme (mezengiyal hücrelerde hücre siklusunun durdurulmasını tetikleyerek apoptoza yol açması sonucu) sağlaması, patogenezinde önemli bir paya sahip MMP'leri hedef alan tedavi seçenekleri konusundaki araştırmaları teşvik etmektedir (2).

Bir quinazolin devresi olan halofuginonun MMP-2 aktivitesinde %50 baskılanma ile mezengiyal proliferasyonda azalma sağladığı gösterilmiştir (22).

Bir olgu sunumunda akne nedeniyle doksisisiklin (bilinen bir MMP inhibitörü) tedavisi alan bir proliferatif glomerülonefritli

hastada proteinüride azalma ve doksisisiklin tedavisinin kesilmesi ile proteinüride artış bildirilmiştir (23). Ancak doksisisiklin ile yapılmış bir araştırma henüz yoktur.

Sonuç olarak MMP'lerin böbrek hastalıklarındaki rolleri giderek daha iyi anlaşılmaktadır. MMP'leri hedef alan tedavi seçenekleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte sonuçlar, gelecekte klinik uygulamalarda yer almaları konusunda umut verici görünmektedir.

### **KAYNAKLAR**

1. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA: Anjiyotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431-2437
2. Steinmann-Niggli K, Ziswiler R, Kung M, Marti HP: Inhibitorin of matrix metalloproteinases attenuates anti-Thy 1.1 nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 397-407
3. Lenz O, Elliot SJ, Stetler-Stevenson WG: Matrix metalloproteinases in renal development and disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:574-581
4. Urushihara M, Kagami S, Kuhara T, Tamaki T, Kuroda Y: Glomerular distribution and gelatinolytic activity of matrix metalloproteinases in human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1189-1196
5. Uchio-Yamada K, Manabe N, Goto Y, Anann S, Yamamoto Y, Takano K, Ogura A, Matsuda J: Decreased expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in the kidneys of hereditary nephrotic (ICGN) mice. *J Vet Med Sci* 2005; 67(1): 35-41
6. Martin J, Knowlden J, Davies M, Williams J: Identification and independent regulation of human mesangial cell metalloproteinases. *Kidney Int* 1994; 46: 877-885
7. Martin J, Steadman R, Knowlden J, Williams J, Davies M: Differential regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human glomerular epithelial cells in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1629-1637
8. Sanders JS, Van Goor H, Hanemaaijer R, Kallenberg CG, Stegeman CA: Renal expression of matrix metalloproteinases in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1412-1419
9. Hayashi K, Horikoshi S, Osada S, Shofuda K, Shirato I, Tomino Y: Macrophage-derived MT1-MMP and increased MMP-2 activity are associated with glomerular damage in crescentic glomerulonephritis. *J Pathol* 2000; 191: 299-305
10. Lelongt B, Bengatta S, Delauche M, Lund LR, Werb Z, Ronco PM: Matrix metalloproteinase 9 protects mice from anti-glomerular basement membrane nephritis through its fibrinolytic activity. *J Exp Med* 2001; 193: 793-802
11. Ahuja T, Gopalani A, Davies P, Ahuja H: Matrix metalloproteinase-9 expression in renal biopsies of patients with HIV-associated nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003; 95: 100-104

12. Sun SZ, Wang Y, Li Q, Tian YJ, Liu MH, Yu YH: Effects of benazepril on renal function and kidney expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in diabetic rats. *Chin Med J* 2006; 119(10): 814-821
13. Bolbrinker J, Markovic S, Wehland M, Melenhorst WB, Van Goor H, Kreutz R: Expression and response to angiotensin-converting enzyme inhibition of matrix metalloproteinases 2 and 9 in renal glomerular damage in young transgenic rats with renin-dependant hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(1): 8-16
14. Nazneen A, Razzaque MS, Liu D, Taguchi T: Possible role of Ets-1 and MMP-1 in matrix remodelling in experimental cisplatin nephropathy. *Med Electron Microsc* 2002; 35(4): 242-247
15. Iimura O, Takahashi H, Yashiro T, Madoiwa S, Sakata Y, Asano Y, Kusano E: Effect of ureteral obstruction on matrix metalloproteinase-2 in rat renal cortex. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8(3): 223-239
16. Ikinen KA, Soots AP, Krogerus LA, Lautenschlager IT, Ahonen JP: Fibrosis and matrix metalloproteinases in rat renal allografts. *Transpl Int* 2005; 18(5): 506-512
17. Lutz J, Yao Y, Song E, Antus B, Hamar P, Liu S, Heeman : Inhibition of matrix metalloproteinases during chronic allograft nephropathy in rats. *Transplantation* 2005; 79(6): 655-661
18. Kallakury B, Karikahalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS: Increased expression of matrix metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Canc Res* 2001; 7: 3113-3119
19. Zeisberg M, Khurana M, Rao V, Cosgrove D, Rougier JP, Werner MC, Shield CF, Werb Z, Kalluri R: Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease. *Plos Med* 2006; 3: 535-545
20. Lods N, Ferrari P, Frey F, Kappeler A, Berthier C, Vogt B, Mart HP: Angiotensin-Converting enzyme inhibition but not angiotensin II receptor blockade regulates matrix metalloproteinase activity in patients with glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2861-2872
21. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebhira I, Koide H: Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1379-1383
22. Kurogi Y: Mesangial cell proliferation inhibitors fort he treatment of proliferative glomerular diease. *Med Res Rev* 2003; 23: 15-31
23. Ahuja TS: Doxycycline decreases proteinuria in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2): 376-380