

I. Šutić, M. Bubaš, A. Bulog*

ULOGA MATRIKS METALOPROTEINAZA U RAZVOJU BOLESTI UZROKOVANIH ČIMBENICIMA OKOLIŠA

UDK 613.632:504.054
PRIMLJENO: 5.7.2022.
PRIHVAĆENO: 11.1.2023.

Ovo djelo je dano na korištenje pod Creative Commons Attribution 4.0 International License



SAŽETAK: *Bolesti uzrokovane čimbenicima okoliša obuhvaćaju poremećaje koji su uzrokovani različitim okolišnim čimbenicima te promjenama ponašanja stanovnika. Urbana područja diljem svijeta suočavaju se s velikim brojem čimbenika okoliša koji utječu na javno zdravlje, kao što su onečišćenje zraka, voda, buka, polutanti, gustoća prometa, prenapučenost u gradovima, smanjenje zelenih površina, itd. Pravovremeno otkrivanje i kvantifikacija rizičnih čimbenika okoliša, koji utječu na javno zdravlje, veoma je važna jer svaka intervencija na ovom području može smanjiti rizik od obolijevanja i poboljšati zdravlje stanovništva. Unutarstanične matriks metaloproteinaze (MMPs) lokalizirane su u različitim odjeljcima unutar stanice uključujući citosol, sarkomeru, mitohondrije i jezgru. Intracelularne MMPs pridonose patogenezi različitih bolesti. Cilj ovog preglednog rada je istražiti uloge matriks metaloproteinaza u razvoju bolesti respiracijskog sustava uzrokovanih čimbenicima okoliša te važnost njihovog određivanja kao potencijalnih pokazatelja ranih tkivnih oštećenja u ljudi. MMP su se dokazale, uz imunološki status, kao dobar biljeg za praćenje bolesti uzrokovanih čimbenicima okoliša. Osim u dijagnostici i monitoringu bolesti uzrokovanih čimbenicima okoliša, MMPs i njihovi tkivni inhibitori (TIMP, engl. tissue inhibitor of metalloproteinase) predstavljaju potencijalni cilj liječenja.*

Ključne riječi: *bolesti uzrokovane čimbenicima okoliša, matriks metaloproteinaze, okolišni čimbenici, respiratorni sustav, tkivni inhibitori matriks metaloproteinaza*

UVOD

Incidencija bolesti uzrokovanih čimbenicima okoliša, naročito u visoko razvijenim industrijskim zemljama bilježi porast veći od 30 % u posljednjih nekoliko desetljeća. Ove bolesti predstavljaju opterećenje kako za pojedinca tako i za javno zdravlje. Mnoge od njih (astma, alergijski rinitis, kronična opstruktivna plućna bolest, kardiovaskularne bolesti) predstavljaju veliki javno-zdravstveni

ni problem te je potrebno što ranije prepoznati štetne okolišne čimbenike, utvrditi mehanizme njihova djelovanja, pronaći adekvatne biljege za rano dijagnosticiranje i praćenje bolesti kako bi se postigli što bolji preventivni i terapijski učinci. Čimbenici okoliša predstavljaju fizikalne, kemijske i biološke etiološke agense koji utječu na zdravlje u cjelini (osobitosti zraka, voda, tla, vlažnost, tlak, sunčeve zrake, buka, pelud, cigaretni dim, promet, otpadni produkti u zraku, vodi, tlu).

U obliku sprječavanja razvoja bolesti uzrokovanih čimbenicima okoliša, a u cilju očuvanja okolišnog zdravlja, osim poznavanja čitavog niza načina kojima štetni spojevi ulaze u ekosustav (npr. nenamjernim ispuštanjem i odlaganjem otpada, radom industrijskih postrojenja, prometom)

*Ivana Šutić, dr. med., specijalizantica med. rada i športa, (ivana.sutic@uniri.hr), Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, naslovni asistent na Katedri za obiteljsku medicinu, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska, prim. dr. sc. Marija Bubaš, dr. med., spec. med. rada i športa, Hrvatski zavod za javno zdravlje, Zagreb, Hrvatska, izv. prof. dr. sc. Aleksandar Bulog, mag. sanit. ing., NZZJZ Primorsko-goranske županije; Katedra za zdravstvenu ekologiju, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska.

od velike je važnosti poznavanje i toksikokinetike tj. apsorpcije, biološke pretvorbe, raspodjele i izlučivanja štetnih spojeva i njihovih metabolita iz organizma.

Matriks metaloproteinaze su proteolitički enzimi koji imaju važnu ulogu u etiopatogenezi bolesti s promijenjenim imunološkim odgovorom, kardiovaskularnih bolesti, respiracijskih bolesti, upala različitih etiologija, bubrežnih poremećaja i malignih tumora. MMPs imaju antivirusni i baktericidni učinak te mogu djelovati intracelularno kroz mehanizme ovisne o proteazama.

METODOLOGIJA

U metodologiji za ostvarivanje ciljeva ovog rada korištena je baza podataka PubMed koja je u lipnju 2022. godine pretražena za ključne riječi "matriks metaloproteinaze, bolesti uzrokovanih čimbenicima okoliša i respiracijski sustav". Obuhvaćena su i analizirana sva dostupna klinička ispitivanja na ljudima i sistemski pregledi napisani na engleskom jeziku koji sadrže i obrađuju podatke koji su predviđeni i zacrtani za analiziranje u ovom radu. Pretraga je ukazala na 32 rada koji su se referirali po traženim ključnim riječima. Na početku istraživanja odmah su izbačena dva rada jer su bila napisana na francuskom, odnosno ruskom jeziku. Daljnom pretragom uočeno je da još četiri rada ne odgovaraju predviđenim ciljevima ovog rada jer nisu obuhvaćala istraživanje uloga MMP-a u razvoju bolesti respiracijskog sustava uzrokovanih čimbenicima okoliša, nego su uključila druge organske sustave što nije bio cilj ovog preglednog rada te su i oni eliminirani. Ukupno je ostalo 26 radova koja su opisana i analizirana.

REZULTATI

Bolesti uzrokovane čimbenicima okoliša

Izloženost štetnim okolišnim čimbenicima povećava prevalenciju alergijskih bolesti, kao rezultat patološkog imunološkog odgovora temeljenog na oštećenju urođenog i stečenog imunološkog odgovora. Hlapljivi organski spojevi predstavljaju glavnu skupinu zagađivača zraka i

imaju ključnu ulogu u ekološkim štetama, narušavajući ekosustav i zdravlje ljudi.

Neophodna je prevencija stanovništva (uvjeti rada, pravilna zaštita pri radu), rano prepoznavanje okolišnih štetnih čimbenika i poduzimanje brzih terapijskih mjera. To su razlozi zbog čega bi bolesti uzrokovane čimbenicima okoliša trebalo što ranije prepoznati, uvesti biljege koji bi mogli pomoći u što ranijem dijagnosticiranju i praćenju ovih bolesti, što bi posljedično moglo dovesti do ranog prepoznavanja čimbenika koji potpomažu njihov razvoj te ih pokušati otkloniti ili smanjiti njihov toksični učinak.

Biljeg koji se pokazao kao učinkovit uz određivanje imunološkog statusa u bolestima uzrokovanih čimbenicima okoliša su matriks metaloproteinaze (MMPs).

Matriks metaloproteinaze

U cijelom nizu bolesti, tako i u bolestima uzrokovanih čimbenicima okoliša, zamijećena je povezanost poremećenog imunološkog odgovora s promjenama u izražaju MMP-a.

Idiopatska plućna fibroza (IPF) predstavlja tešku progresivnu i smrtonosnu bolest starenja pluća, čija prevalencija u novije vrijeme raste iako se smatra da je još uvijek nedovoljno dijagnosticirana. Pušenje cigareta je najznačajniji okolišni čimbenik rizika iako različiti genetički čimbenici mogu biti uključeni u etiopatogenezu ove bolesti i pridonijeti njezinom razvoju. Dokazano je da 4 proteina i 18 različito metiliranih regija koreliraju s MMP-7 te su tako identificirani novi molekularni odnosi u IPF-u, sugerirajući da MMP-7 može postati novi uspješni cilj u liječenju IPF (*Konigsberg et al., 2021.*).

Podaci Tzouveleki i sur. (2017.) pokazali su da se koncentracije MMP-7 mogu koristiti za točno predviđanje ishoda u IPF studijama. Istraživanje je obuhvatilo 97 bolesnika s IPF-om u kojima se je ELISA tehnikom iz uzoraka plazme odredila koncentracije MMP-7 i usporedila s nalazom u plazmama 41 zdrave kontrolne osobe. Utvrđena je povezanost povišene koncentracije MMP-7 u plazmi sa smrtnošću bez obzira na uzrok ili preživljenjem bez transplantacije. Većina bolesnika su bili pušači ili tijekom istraživanja ili u povijesti

bolesti. MMP mogu se ushodno i nishodno regulirati u IPF, a njihova uloga ovisi o lokaciji i funkciji. Opisane su promjene u ubikvitin-proteosomskom sustavu (UPS, engl. *ubiquitin proteasome system*), kao glavnom unutarstaničnom kompleksu razgradnje proteina kod starenja i IPF. Promjene UPS-a mogle bi dovesti do abnormalnog nakupljanja i taloženja ECM-a. Dodatna saznanja o specifičnim ulogama koje MMP i UPS imaju u patofiziologiji plućne fibroze mogla bi dovesti do razvoja novih biomarkera koji mogu biti dijagnostički i terapijski ciljevi (Roque et al., 2020.).

U klasifikaciji plućne fibroze postoji više od 200 različitih tipova, ali u većini slučajeva nema poznatog uzroka. Neki slučajevi plućne fibroze uzrokovani su izloženošću različitim čimbenicima okoliša, kao što je azbest ili silicij, a poneki se javljaju kod pojedinaca s genetskom predispozicijom. Iako se IPF smatra jedinstvenim oblikom plućne fibroze, odavno je poznato da se gotovo identično stanje razvija kod sredovječnih osoba koje se naziva Hermansky-Pudlakov sindrom (HPS). Za razliku od idiopatske plućne fibroze, etiologija HPS-a je poznata, jer nastaje kao rezultat autosomno recesivnih mutacija u jednom od 10 lizosomskih transportnih proteina.

Epidemiološke studije pokazale su da je rak pluća u istočnoj Aziji prvenstveno bolest nepušača, osobito među ženama, sa znatno više prisutnih mutacija koje aktiviraju receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR, engl. *epidermal growth factor receptor*) u usporedbi s bijelcima. Iako je postignut napredak u ciljanju i imunoterapiji adenokarcinoma pluća, rano otkrivanje može značajno poboljšati klinički ishod, dok treba težiti prevenciji. Integrirana proteinska mreža pružila je holistički pogled na molekularne podtipove te na odabir potencijalnih ciljeva terapije i biomarkera, istaknuvši prisutnost nekoliko heterogenih tipova imunoloških stanica u uzorcima tumora i značajnu ulogu matriks metaloproteinaza u napredovanju karcinoma pluća, čime se otkrila molekularna arhitektura i obilježja progresije tumora u ranoj fazi (Chen et al., 2020.). Autori su dokazali neovisnost o pušenju te povezanost s mutacijom receptora za epidermalni faktor rasta kao značajni čimbenik za razvoj raka pluća u istočnoj Aziji.

Fibrin je neophodan za patogenezu fibroze pluća, a povećanje aktivnosti aktivatora plazmi-

nogena (PA, engl. *plasminogen activator*) smanjilo bi nakupljanje kolagena ubrzavajući odstranjenje fibrina iz matriksa. Mogući mehanizmi izvan procesa fibrinolize uključuju razgradnju drugih matriksnih proteina, aktivaciju cijele kaskade proteaza uključujući matriks metaloproteinaze, aktivaciju i oslobađanje čimbenika rasta s mjesta proizvodnje i sekvestracije te modulaciju adhezije i pokretljivosti stanica (Sisson et al., 2007.).

Fibroza je veoma važna jer se može javiti vrlo rano u patogenezi astme, kada upućuje na težinu bolesti i može biti uzrok otpornosti na terapiju. Zbog toga je iznimno važna uloga relaksina, čimbenika tumorskog rasta β (TGF β , engl. *tumor growth factor β*) i matriks metaloproteinaza. Fibroza nije cilj dosadašnjih lijekova za astmu te je karakterizacija fibroze dišnih putova i način regulacije važna za razvoj novih terapija za astmu (Royce et al., 2012.).

Opstruktivna apneja u snu (OSA, engl. *obstructive sleep apnea*) može pridonijeti razvoju idiopatske plućne fibroze potičući ozljedu alveolarnog epitela zbog djelovanja traksijskih sila te povremene hipoksije. Istraživanje Kim J. S. (2017.) pokazalo je da je viši indeks opstruktivne apneje-hipopneje (oAHI) bio povezan s višim razinama surfaktantskog protein-A (SP-A) i MMP-7 u serumu, osobito u populaciji normalno uhranjenih osoba s manjim BMI od 25 kg/m².

Epitelno-mezenhimalni prijelaz (EMT) uključen je u proces fibroze pluća i pokazana je povezanost s promijenjenim vrijednostima matriks metaloproteinaze 2 i 9 (MMP-2 i 9) te kolagenom tipa I i III (COL I i III); (Huang et al., 2015.).

U navedenim radovima koji odgovaraju ciljevima istraživanja ovog rada ističe se istraživanje koje opisuje korelaciju između povećane osjetljivosti na ugljične nanočestice (CNP, engl. *carbon nanoparticles*) koje nastaju nepotpunim izgaranjem dizelskih goriva i razvoja štetnih respiratornih promjena te povezanosti s kroničnim bronhitisom. Ove promjene su udružene s povećanim izražajem MMP-9 nakon 6-satne i 24-satne izloženosti u eksperimentalnom modelu, što jasno ukazuje na potencijalnu važnost MMP-9 kao ranog biljega oštećenja (Guo et al., 2018.). Matriks metaloproteinaze su prekomjerno izražene u mnogim vrstama raka, a iznimno je važno da se

mogu primijeniti za poboljšanje bioraspodivnosti kemoterapijskih lijekova i za usmjerenu ciljanu terapiju. Eksperimentalno su se razvile nanočestice koje reagiraju na enzim koji je bio osjetljiv na MMP, kao pametne vezikule za poboljšanu biološku specifičnost i smanjenje nuspojave lijeka.

Kronično izlaganje nanočesticama ugljika povezano je i s povećanim izlučivanjem proupalnih markera: kemokina (CXCL-8/9), oksidativnim stresom i oslobađanjem markera ozljede/popravka tkiva (MMP9/TIMP1); (Ji et al., 2019.).

Kronični rinosinusitis s nazalnim polipima je multifaktorska bolest u čijoj etiopatogenezi je uključeno više genetskih i okolišnih čimbenika. Istraživanja su pokazala povezanost polimorfizama za MMP-2 i 9 i kroničnog rinosinusitisa s nazalnim polipima, ali ne u bolesnika s ponavljajućim oblikom nazalnih polipa. Također postoji korelacija nosnih polipa s polimorfizmima za MMP-9, ali ne s polimorfizmima za MMP-2, što jasno upućuje na povezanost polipoznih oboljevanja s kroničnim alergijskim rinitisom i astmom (Dinarte et al., 2017.).

Veze između proteaza koje razgrađuju kolagen i kronične infekcije dišnih putova slabo su poznate iako je jasna povezanost remodeliranja dišnih putova i bakterijske infekcije u progresiji bronhiektazija. Povećane razine MMP-1 i 8 te omjeri MMP/TIMP u bolesnika s bronhiektazijama koreliraju s oslabljenom funkcijom pluća i povišenim upalnim biljezima (Taylor et al., 2015.).

Istraživanje Warren i sur. (2019.) na eksperimentalnim laboratorijskim životinjama (na BALB/c miševima) pokazalo je da kronična konzumacija etanola produljuje upalu i odgađa klirens virusa kod miševa zaraženih respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Može se zaključiti da alkohol može promijeniti antiviralni imunitet ometajući kemotaksiju imunoloških stanica u plućima zbog smanjenog regrutiranja stanica. Sasvim suprotno, ključni upalni kemokini bili su povišeni u plućima. Ovi proteini mogu se prerano razgraditi od strane MMP-9 u plućima, što može dovesti do narušene imunosti i smanjenog klirensa virusa.

Biohazardni u zraku su također prepoznati čimbenici rizika u razvoju i težini reumatoidnog artritisa (RA) i bolesti pluća povezanih s RA, ali

mehanizmi koji objašnjavaju ovaj odnos još nisu u potpunosti razjašnjeni (Mikuls et al., 2021.). Lipopolisaharid (LPS, endotoksin) je sveprisutni upalni čimbenik u brojnim okolišnim i profesionalnim zagađivačima zraka za koje je opisano da izazivaju upalu dišnih putova.

Neravnoteža u izvanstaničnom matriksu (ECM) u sklopu etiopatogeneze astme može biti posljedica: povećane sinteze proteina ECM, smanjene aktivnosti MMP, pojačane regulacije TIMP-ova, povećane količine glatkog mišićja u dišnim putevima (ASM, engl. *airway smooth muscle*). Proteini ECM/MMP/TIMP glatkih mišićja i oko njih mogu pridonijeti povećanim količinama ASM, jer ASM može utjecati na vlastitu proliferaciju putem proizvodnje proteina ECM proteina, MMP i TIMP (Johnson, 2001.).

Uloga MMP je naročito izražena u bolesnika s profesionalnim bronhopulmonalnim bolestima kao i u osoba izloženih azbestnoj prašini. Kod ovih bolesnika otkriven je hiperaktivirani proteazni sustav s nižom razinom proenzima MMP-1 udružen s povećanom proizvodnjom TIMP-1. Bolesnici s pneumokoniozama i profesionalnim bronhitisom na prašinu pokazali su povećanu koncentraciju neutrofilne elastaze koja je aktivator metaloproteinaza izazivajući sklerotične promjene i plućnu fibrozu (Rogers et al., 2014.).

Studija Carusa i Stemmera iz 2018. godine opisala je promjene sekretoma na modelima ljudskih pluća tijekom izloženosti naftnom koku. Naftni kok (PC, engl. *petroleum coke*) je proizvod sličan ugljenu koji nastaje tijekom rafiniranja sirove nafte i bitumenskog pijeska. Prašina koja se oslobađa iz otvorenih skladišta u urbanim područjima predstavlja potencijalni rizik za ljudsko zdravlje. Budući da bi ti stanični procesi mogli olakšati fibrozu, provedena je studija kronične 12-dnevne izloženosti na trodimenzionalnim humanim plućnim kulturama koje se sastoje od epitela i stromalnih fibroblasta. U odnosu na lažno tretirane stanice, razine matriks metalopeptidaze 9 u kondicioniranom mediju bile su niže 4 dana nakon izlaganja i ostale su smanjene tijekom trajanja eksperimenta.

Sastojak dima cigareta akrolein je endogeni posrednik oksidativnog stresa, ali istovremeno povećava proizvodnju mucina 5 u dišnim puto-

vima, podtipova A i C (MUC5AC) čiji mehanizam još nije u potpunosti jasan. Povišeni mucini su udruženi s povećanim transkriptima plućne matriks metaloproteinaze 9 u eksperimentalnih životinja. Tako je akrolein povećao transkripte humane MMP-9 u stanicama dišnih puteva. Ovo ukazuje da akrolein može pokrenuti cijepanje pro-hMMP9 i EGFR/MAPK signalizacije što dovodi do dodatnog stvaranja MMP-9. Povećanje aktivnosti hMMP9 moglo bi pridonijeti trajnoj prekomjernoj proizvodnji mucina (*Deshmukh et al., 2008.*).

Također je veoma važan izražaj i aktivnost MMP-14 izazvana akroleinom u proizvodnji mucina u KOPB-u (*Deshmukh et al., 2009.*).

U novije vrijeme je upotreba elektroničkih cigareta (e-cigareta) u velikom porastu u SAD-u jer se one smatraju manje štetnima od klasičnih cigareta. Provedena su istraživanja na eksperimentalnom modelu kako bi se shvatio mogući mehanizam koji posreduje u toksičnosti i učincima e-cigareta na zdravlje pluća. Subkronična izloženost e-cigaretama također potiče upalni odgovor i neregulirani popravak/remodeliranje izvanstaničnog matriksa (ECM), koji se zbivaju preko $\alpha 7$ nikotinskog acetilkolinškog receptora (nAChR $\alpha 7$). Eksperimentalne životinje divljeg tipa (WT) te dvije grupe knockout miševa (nAChR $\alpha 7$ knockout (KO) i KO (nAChR $\alpha 7$ CreCC10) koji su specifični za epitelne stanice pluća, bili su izloženi aerosolu e-cigareta. Subkronična izloženost e-cigaretama s nikotinom povećala je upalni stanični odgovor, broj makrofaga i T-limfocita kao i proupalnih citokina. KO životinje pokazale su smanjen upalni odgovor povezan sa smanjenim ACE2 receptorom. MMP-2, MMP-8 i MMP-9 bile su promijenjene. MMP-12 bila je povišena u mužjaka. Subkronična izloženost e-cigaretama s nikotinom ili bez njega značajno je promijenila proteine ECM, kao što su kolagen i fibronektin na način ovisan o spolu, ali bez izravne uloge gena nAChR $\alpha 7$. Subkronična izloženost e-cigaretama s nikotinom ili bez njega utjecala je na upalu pluća i tkivni odgovor na popravak/remodeliranje ECM-a (*Wang et al., 2020.*).

Remodeliranje dišnih putova i stanična upala je povezana sa submukoznom eozinofilijom, pri čemu MMP-10 također ima važnu ulogu (*Kuo et al., 2019.*).

Matriks metaloproteinaze prekomjerno su izražene u mnogim vrstama raka te se mogu primijeniti za poboljšanje bioraspoloživosti kemoterapijskih sredstava i usmjeravanje terapije.

Rak pluća jedan je od vodećih uzroka smrti diljem svijeta. Kontaminant bisfenol A (BPA) može povećati osjetljivost na karcinogenezu i potaknuti endokrinološke poremećaje. Istraživanje Zhang i sur. iz 2014. pokazalo je da BPA ima ograničene učinke na proliferaciju stanične linije raka pluća A549. Tretman sa BPA značajno stimulira *in vitro* migraciju i invaziju stanica koja je udružena s morfološkim promjenama i regulacijom lučenja matriks metaloproteinaza 2 i 9 (MMP-2 i 9). Estrogenski receptor povezan je s G-proteonom (GPER) i može posredovati u BPA induciranoj regulaciji MMP-a. Gremlin-1 (GREM1) ubraja se u grupu antagonista koštanog morfogenetskog proteina (BMP) na koji se može izravno vezati. Ima ulogu u organogenezi, diferencijaciji tkiva te fibrozi organa. Značajna je uloga GREM1 u napredovanju raka dojke utječući na maligni rast, migraciju i invaziju stanica raka dojke. GREM1 pojačao je ekspresiju matriksne metaloproteinaze 13 (MMP-13). Pozitivna korelacija u izražaju GREM1 i MMP-13 primijećena je u bolesnika s rakom dojke. GREM1 može potaknuti transdudor signala i aktivator transkripcije 3 (STAT3) faktor transkripcije koji je uključen u ekspresiju MMP-13. GREM1 može pospješiti metastaze stanica raka dojke u plućima putem STAT3-MMP13. Osim toga, GREM1 mogao bi biti obećavajući terapijski cilj za metastaze raka dojke (*Sung, 2020.*). Aktivnost prirodnih stanica ubojica (NK) u slezeni laboratorijskih životinja povećala se nakon intraperitonealno ubrizganog askofilana, za kojeg se dokazalo da može imati antimetastatsko *in vivo* djelovanje na stanice melanoma B16 putem aktivacije imunološkog sustava domaćina te direktnim utjecajem na stanice raka. Askofilan je inhibirao ekspresiju mRNA matriks metaloproteinaza 9 (MMP-9) i izlučivanje proteina MMP-9 u stanicama B16. Taj proces može uključivati signalni put kinaze regulirane izvanstaničnim signalom (ERK, engl. *extracellular signal-regulated kinase*); (*Abu et al., 2015.*).

Aktivirajući peptid koji prodire u stanicu (ACPP, engl. *activatable cell-penetrating peptide*) je peptid koji specifično cilja tumor i prodire u

stanicu. Istraživanje Du et al. (2022.) istaknulo je da ACPp-p21Ras scFv može prodrijeti kroz membrane tumorskih stanica koje imaju visoki izražaj matriks metaloproteinaze 2 (MMP-2), koja vrlo efikasno može inhibirati migraciju i proliferaciju stanica A549 i stanica H1299 te potaknuti apoptozu stanica A549 i stanica H1299.

Progresa raka praćena lokalnom invazijom i metastazama ovisi o proteolitičkoj aktivnosti brojnih matriks metaloproteinaza koje utječu na integritet tkiva, regrutiranje imunoloških stanica, kao i na sam promet tkiva uzrokovan razgradnjom izvanstaničnog matriksa. Među MMP-ovima smatra se da je MMP-14 pokretačka snaga izvanstaničnog matriksa i oštećenog tkiva tijekom invazije raka i metastaza. MMP-14 utječe na međustanične komunikacije stanica-matriks reguliranjem aktivnosti ekstracelularnih i plazmatskih proteina.

Stanice raka i druge stanice tumorske strome koje su ugrađene u zajednički izvanstanični matriks stupaju u interakciju sa svojim matriksom pomoću adhezivnih struktura. Razvoj novih prognostičkih i prediktivnih markera veoma je važan za ciljane terapije.

RASPRAVA

Okolišni čimbenici predstavljaju veoma raznoliku skupinu promjenjivih vanjskih i unutarnjih uzročnika, dok čimbenici ponašanja mogu uključiti smanjenje fizičke aktivnosti, skraćeni boravak na svježem zraku i posljedično povećanje boravka u zatvorenim klimatiziranim prostorijama, povećanje imunizacije kao posljedica čestih infekcija i neadekvatne primjene antibiotika. Među najčešćim uzrocima preranih smrti zbog djelovanja čimbenika okoliša, a koje se mogu spriječiti, navode se upravo smanjena tjelesna aktivnost, onečišćenje zraka, buka i toplina. Često zajedničko djelovanje više štetnih čimbenika pridonosi većem korištenju lijekova, opterećenju zdravstvenog budžeta, socioekonomskim problemima, kako pojedinca tako i društva u cjelini. Incidencija razvoja bolesti uzrokovanih čimbenicima okoliša u visoko razvijenim zemljama je u porastu i one predstavljaju golemo opterećenje, kako za pojedinca, tako i za cjelokupno javno zdravstvo. Industrijalizacija i urbanizacija povezuju se s epidemiološkom tranzicijom, uključujući prijelaz od zaraznih u nezarazne bole-

sti te se smatra da to predstavlja geološku tranziciju koja pomiče planet izvan stabilne ere u kojoj su ljudska društva napredovala. Predviđanja govore da će do 2050. godine gotovo 70 % svjetske populacije živjeti u urbanim područjima. Budući da okoliš u kojem živimo i radimo uvelike utječe na naše zdravlje, neophodne su smjernice koje promiču zdrav život. Različiti čimbenici okoliša (kvaliteta zraka i voda, izloženost sunčevim zrakama, radijacija, kemijski i fizikalni čimbenici, hrana, ispušni plinovi automobila i industrije, kontakti s toksinima iz radne okoline ili prirode) utječu na zdravlje remeteći homeostazu, mijenjajući fiziološke i imunološke odgovore organizma, uzrokujući promijenjenu reakciju i pojavu bolesti.

Matriks metaloproteinaze izdvajaju se kao potencijalni rani biljeg koji signalizira narušavanje homeostaze.

Zaključno, može se istaknuti da povišene razine MMP-a mogu biti povezane s razvojem respiracijskih bolesti uzrokovanih čimbenicima okoliša te da se mjerenjem i/ili monitoringom MMP-a mogu razviti rani pokazatelj tkivnog oštećenja, tj. novi biomarker respiracijskih bolesti uzrokovanih čimbenicima okoliša.

ZAKLJUČAK

Matriks metaloproteinaze predstavljaju široku obitelj enzima, koja je u fiziološkom stanju veoma važna u održavanju tkivne homeostaze. MMP mogu katalizirati normalan promet putem izvanstaničnog matriksa. Njihovu aktivnost regulira skupina endogenih proteina nazvanih tkivni inhibitori metaloproteinaza (TIMP) ili drugih proteina, kao što je lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom (NGAL). Neravnoteža u izražavanju ili aktivnosti ovih proteina može imati velike posljedice i pridonijeti razvoju cijelog niza bolesti, poput raka, kardiovaskularnih bolesti, perifernih vaskularnih bolesti, različitih upalnih procesa, autoimunih bolesti, bolesti preosjetljivosti, itd. U novije vrijeme MMP, kao i odnos MMP/TIMP imaju važnu ulogu u području molekularne medicine jer se mogu koristiti kao biomarkeri u dijagnostici, monitoringu ili napredovanju bolesti. MMP mogu se koristiti kao ciljane molekularne terapije.

Ovaj rad potpomognut je projektom Sveučilišta u Rijeci (uniri-biomed-18-146).

LITERATURA

Abu, R. et al.: Anti-metastatic effects of the sulfated polysaccharide ascophyllan isolated from *Ascophyllum nodosum* on B16 melanoma, *Biochem Biophys Res Commun*, 458, 2015., 4, 727-732.

Caruso, J. A., Stemmer, P. M.: Petroleum coke exposure leads to altered secretome profiles in human lung models, *Hum Exp Toxicol*, 37, 2018., 11, 1215-1232.

Chen, Y. J. et al.: Proteogenomics of Non-smoking Lung Cancer in East Asia Delineates Molecular Signatures of Pathogenesis and Progression, *Cell*, 182, 2020., 1, 226-244.

Chung, J. H. et al.: Simulated Microgravity Effects on Non-small Cell Lung Cancer Cell Proliferation and Migration, *Aerosp Med Hum Perform*, 88, 2017., 2, 82-89.

Deshmukh, H. S. et al.: Acrolein-activated matrix metalloproteinase 9 contributes to persistent mucin production, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 38, 2008., 4, 446-454.

Deshmukh, H. S. et al.: Matrix metalloproteinase-14 mediates a phenotypic shift in the airways to increase mucin production, *Am J Respir Crit Care Med*, 180, 2009., 9, 834-845.

Dinarte, V. R. P. et al.: Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps - a systematic review, *Braz J Otorhinolaryngol*, 83, 2017., 6, 705-711.

Du, Y. et al.: Inhibition of human lung cancer cells by anti-p21Ras scFv mediated by the activatable cell-penetrating peptide, *Anticancer Drugs*, 1, 2022., 33, 562-572.

Guo, F. et al.: PEGylated self-assembled enzyme-responsive nanoparticles for effective targeted therapy against lung tumors, *J Nanobiotechnology*, 16, 2018., 1, 57.

Huang, M. et al.: MAPK pathway mediates epithelial-mesenchymal transition induced by paraquat in alveolar epithelial cells, *Environ Toxicol*, 31, 2016., 11, 1407-1414.

Ji, J. et al.: Exposure of normal and chronic bronchitis-like mucosa models to aerosolized

carbon nanoparticles: comparison of pro-inflammatory oxidative stress and tissue injury/repair responses, *Nanotoxicology*, 13, 2019., 10, 1362-1379.

Johnson, P. R.: Role of human airway smooth muscle in altered extracellular matrix production in asthma, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28, 2001., 3, 233-236.

Kim, J. S. et al.: Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Interstitial Lung Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Ann Am Thorac Soc*, 14, 2017., 12, 1786-1795.

Konigsberg, I. R. et al.: Molecular Signatures of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 65, 2021., 4, 430-441.

Kuo, C. S. et al.: Contribution of airway eosinophils in airway wall remodeling in asthma: Role of MMP-10 and MET, *Allergy*, 74, 2019., 6, 1102-1112.

Mikuls, T. R. et al.: The impact of airborne endotoxin exposure on rheumatoid arthritis-related joint damage, autoantigen expression, autoimmunity, and lung disease, *International Immunopharmacology*, 100, 2021., 108069.

Rogers, N. K. et al.: Extra-cellular matrix proteins induce matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) activity and increase airway smooth muscle contraction in asthma, *PLoS One*, 9, 2014., 2, 28.

Royce, S. G., Cheng, V., Samuel, C. S., Tang, M. L.: The regulation of fibrosis in airway remodeling in asthma, *Mol Cell Endocrinol*, 351, 2012., 2, 167-175.

Roque, W., Boni, A., Martinez-Manzano, J., Romero, F.: A Tale of Two Proteolytic Machines: Matrix Metalloproteinases and the Ubiquitin-Proteasome System in Pulmonary Fibrosis, *Int J Mol Sci*, 21, 2020., 11, 3878.

Sisson, T. H., Simon, R. H.: The plasminogen activation system in lung disease, *Curr Drug Targets*, 8, 2007., 9, 1016-1029.

Sung, N. J., Kim, N. H., Surh, Y. J., Park, S. A.: Gremlin-1 Promotes Metastasis of Breast Cancer Cells by Activating STAT3-MMP13 Signaling Pathway, *Int J Mol Sci*, 21, 2020., 23, 9227.

Tada, Y. et al.: Expression of the TNF-alpha gene on mouse lung carcinoma cells suppresses spontaneous lung metastasis without affecting tumorigenicity, *Oncol Rep*, 9, 2002., 3, 585-588.

Taylor, S. L. et al.: Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis, *Ann Am Thorac Soc*, 12, 2015., 5, 701-707.

Tzouvelekis, A. et al.: Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis, *Respirology*, 22, 2017., 3, 486-493.

Wang, Q., Sundar, IK., Li, D., Lucas, JH., Muthumalage, T., McDonough, SR., Rahman, I.: E-cigarette-induced pulmonary inflammation and dysregulated repair are mediated by nAChR $\alpha 7$

receptor: role of nAChR $\alpha 7$ in SARS-CoV-2 Covid-19 ACE2 receptor regulation, *Respir Res*, 21, 2020., 1, 154.

Wang, X., Khalil, R. A.: Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease, *Adv Pharmacol*, 81, 2018., 241-330.

Warren, K. J. et al.: An association between MMP-9 and impaired T cell migration in ethanol-fed BALB/c mice infected with respiratory syncytial virus-2A, *Alcohol*, 80, 2019., 1, 25-32.

Zhang, K. S. et al.: Bisphenol A stimulates human lung cancer cell migration via upregulation of matrix metalloproteinases by GPER/EGFR/ERK1/2 signal pathway, *Biomed Pharmacother*, 68, 2014., 8, 1037-1043.

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE DEVELOPMENT OF ENVIRONMENTAL DISEASES

SUMMARY: The incidence of environmental diseases, especially in highly developed industrial countries, has increased by more than 30% in the last few decades. These diseases represent a burden for both the individual and public health. Many of them (asthma, allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases) are a major public health problem, and it is necessary to identify harmful environmental factors, determine the mechanisms of their action, find adequate markers for early diagnosis and disease monitoring. By doing that better preventive and therapeutic effects can be achieved. In order to prevent the development of environmental diseases and to preserve environmental health in addition to knowing mechanisms by which harmful compounds enter the ecosystem (e.g. unintentional discharge, waste disposal, operation of industrial plants, transport) toxic kinetics is also important, i.e. absorption, biological conversion, distribution and excretion of harmful compounds and their metabolites from the organism. Intracellular matrix metalloproteinases (MMPs) are localized in various compartments within the cell including the cytosol, sarcomere, mitochondria, and nucleus. Intracellular MMPs contribute to the pathogenesis of various diseases. These include diseases with altered immune responses, cardiovascular diseases, respiratory diseases, inflammation, renal disorders, and malignant diseases. MMPs have antiviral and bactericidal effects and can act intracellularly through protease-dependent mechanisms. In addition to their immune status they are proven to be a good marker for monitoring environmental diseases. In addition to diagnosing and monitoring environmental diseases, MMPs and their tissue inhibitors (TIMPs) represent a potential treatment goal.

Key words: *environmental diseases, metalloproteinase matrix, environmental factors, respiratory system, tissue matrix metalloproteinase inhibitors*

*Subject review
Received: 2022-07-05
Accepted: 2023-01-11*