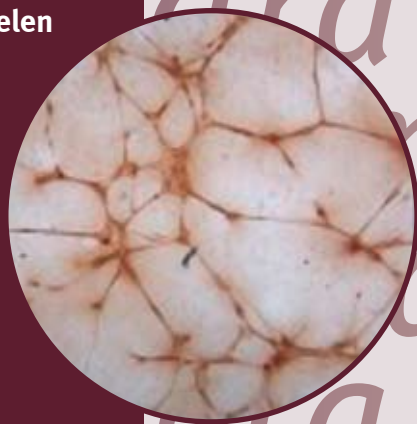


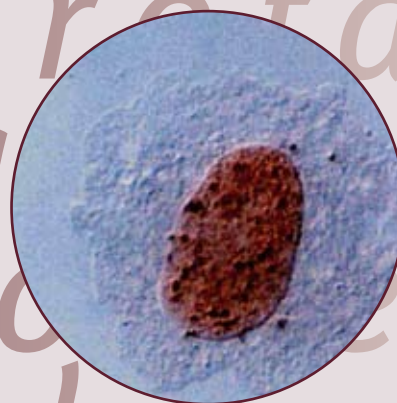
MATRIX METALLOPROTEINASEN EN HUN REMMERS IN NORMALE EN AFWIJKENDE WONDGENEZING

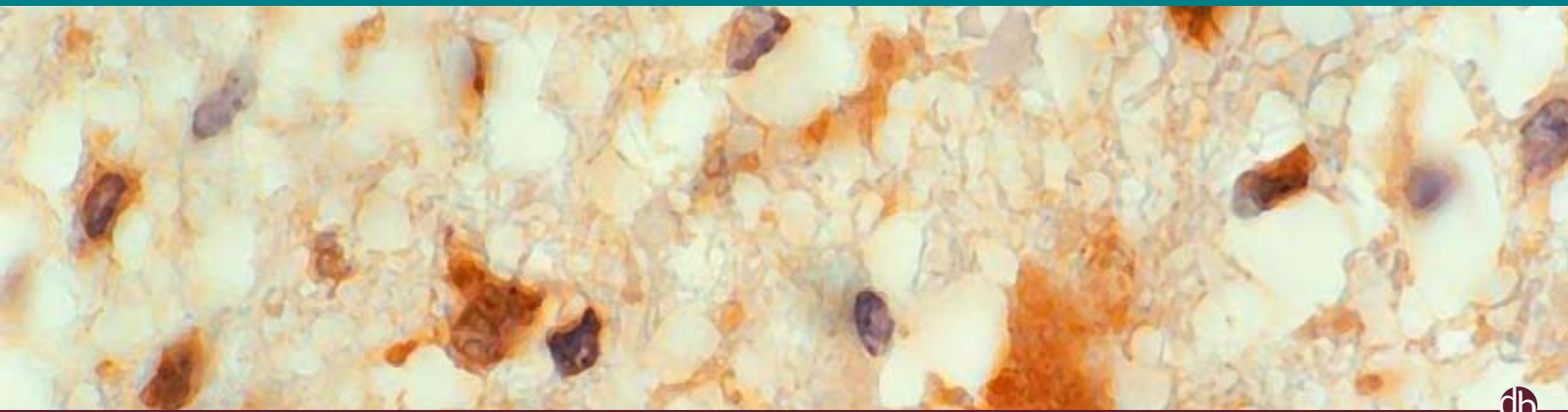
db

In dit artikel wil ik proberen de belangrijkste gegevens over bepaalde onderdelen van de wondgenezing samen te vatten. Leerboeken en ook artikelen beschrijven de nieuwe inzichten in de cascade van activiteiten in de wondgenezing zeer kort. Door koppeling van deze beschrijvingen tracht ik enige helderheid te geven in het complexe proces van wondgenezing. We staan aan het begin van technologische ontwikkelingen, leidend tot het beschikbaar komen van wondbehandelingsproducte, die echt interveniëren in het genezingsproces.



Door:
Martin van Leen, Algemeen
geriater Avoord Zorg & Wonen
Etten-Leur
e-mail: m.van.leen@avoord.nl





db

Wondgenezing is een zeer complex geheel, waarbij meerdere componenten een rol spelen in de keten van herstel. Deze componenten zijn: cellen (bijvoorbeeld neutrofiële granulocyten, lymfocyten, keratinocyten, macrofagen, fibroblasten etc), bouwstoffen (collageen, elastine, fibronectine, aminozuren), cytokinen (interleukine 1 en 6, tumor necrose factor α), groeifactoren (uit o.a. bloedplaatjes, fibroblast, macrofaag, keratinocyt, endotheelcellen), zuurstofradicalen en reactieve species (o.a. hypochloorzuur) en proteinasen (MMP, TIMP, elastase, plasmine). Indien beschikbaar op het juiste moment en in de juiste hoeveelheid veroorzaken zij gezamenlijk een cascade aan processen die leiden tot weefselherstel. In deze bijdrage wil ik met name ingaan op de rol van de MMP's en de TIMP's.

Matrix Metalloproteinasen (MMP's) behoren tot een groep van zink bevattende proteolytische enzymen die gezamenlijk in staat zijn het merendeel van en misschien wel de gehele extracellulaire matrix (ECM) af te breken. Deze eigenschap is nodig om een actieve remodelering van bindweefsel te veroorzaken. Proteolytische activiteit is ook nodig voor de turnover van de ECM gedurende de wondgenezing.

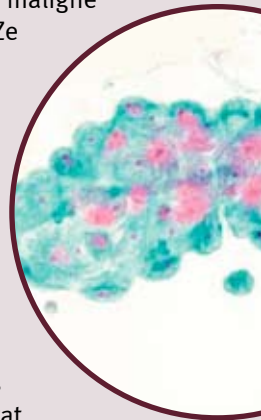
De aanmaak van MMP's wordt mede gereguleerd door de hoeveelheid zuurstofradicalen en weefselinhibitors (TIMP's). Inhibitors zijn stoffen die de aanmaak van bepaalde eiwitten (proteasen) kunnen remmen. Zuurstofradicalen (O_2^-) worden geproduceerd in met name granulocyten. In de wond worden ze door de aanwezigheid van water omgezet, wat in de cel weer wordt gevolgd door vorming

van toxische reactieve zuurstofspecies zoals hypochloorzuur. Een hogere concentratie hiervan leidt tot een hogere productie van MMP's, waarschijnlijk door remming van TIMP's. Er zijn in ieder geval 4 verschillende TIMP's bekend en de rol van TIMP-1 als remmer van o.a. MMP-1 is het duidelijkst. Wel is bekend dat alle TIMP's effect hebben op de productie/regulatie van alle MMP's. De mate van activiteit van de MMP's wordt door de endogene inhibitor TIMP-1 van MMP-1 (collagenase) gereguleerd. Op dit moment zijn er zeker 17 verschillende MMP's. Slechts van enkele is duidelijk welke rol ze spelen in het wondgenezingsproces.

MMP's zijn dan ook niet alleen in acute en chronische wonden te vinden maar ook in foetaal weefsel en maligne weefsel en metastasen. Ze spelen ook een rol bij normale fysiologische processen zoals de menstruatie.

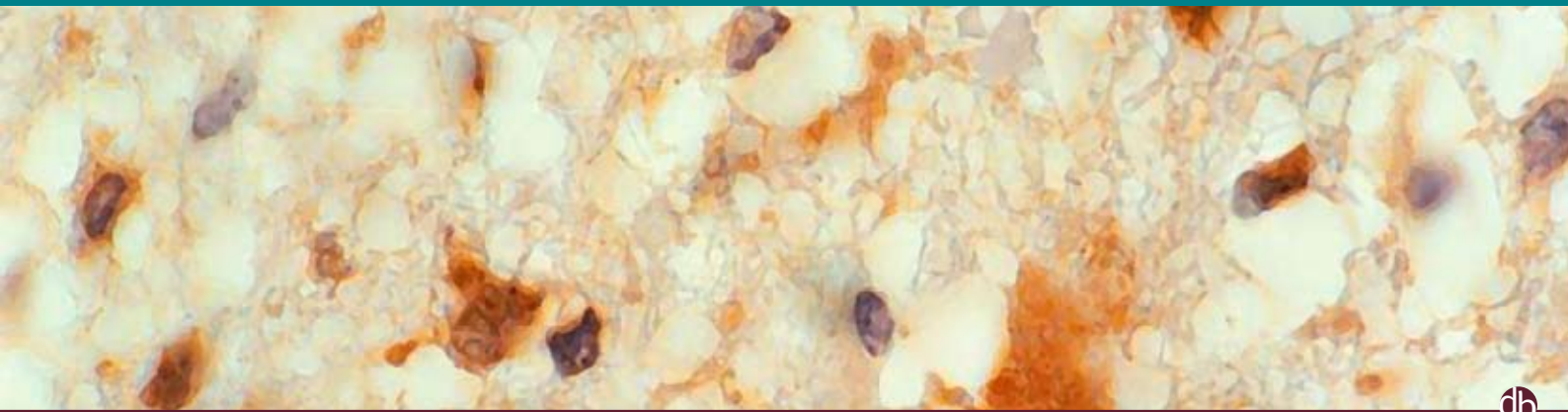
MATRIX METALLOPROTEINASES

Op dit moment zijn de volgende MMP's in wondvocht en wondbodem aangetoond en is van de meeste bekend wat hun belangrijkste functie in de wondgenezing is. (TABEL 1)



TABEL 1

Matrix Metalloproteinasen	Functie
Collagenases (MMP 1-8-13-18)	splitst collageen type 1, 2, 3, 5 en 9 MMP 1 met name type 3 MMP 8 met name type 1 en 2 MMP 13 met name type 2 MMP 18 geen voorkeur bekend
Gelatinases (MMP 2-9)	verdere afbraak collageen type 1 splitst collageen type 4, 5, 7 en 10 splitst elastine
Stromelysines (MMP 3-10-11-19)	splitst kernen van eiwitten splitst gelatine, fibronectine en elastine splitst collageen type 4 en 5
Metalloproteasen (MMP 15-17-24-25)	?
Metallo-elastase (MMP 7-12)	splitst collageen type 4
Overige (MMP 4-5-6-14-16-20-21-22-23-24)	?



TABEL 2

Matrix Metalloproteinases	Geproduceerd door
Collagenases (MMP 1-8-13-18)	MMP 1: keratinocyten, fibroblasten, endotheel cellen, macrofagen MMP 8: granulocyten MMP 13 en 18 ?
Gelatinases (MMP 2-9)	MMP 2: keratinocyten, fibroblasten, endotheel cellen, macrofagen MMP 9: keratinocyten, monocyten, macrofagen, leucocyten
Stromelysines (MMP 3-10-11-19)	MMP 3: keratinocyten, fibroblasten, endotheel cellen, macrofagen overige: ?
Metalloprotheasen (MMP 15-17-24-25)	?
Metalloelastase (MMP 7-12)	?
Overige (MMP 4-5-6-14-16-20-21-22-23-24)	?

MMP's worden geproduceerd door meerdere celsoorten en ook op meerdere momenten in het genezingsproces. (TABEL 2)

TIMP's

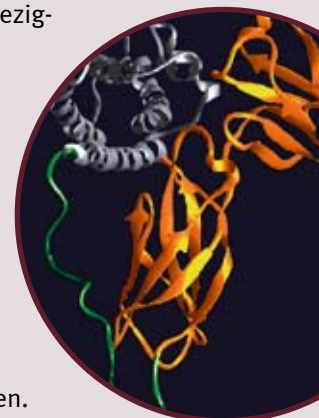
De activiteit van MMP's kan geremd worden door inhibitors, zogenaamde TIMP's. Ook TIMP's zijn een familie van eiwitten die werken door binding aan MMP's. Door het remmen van productie/werking van MMP's hebben TIMP's waarschijnlijk ook invloed op door MMP's aangestuurde processen zoals werking van cytokinen, afbraak van groeifactorbindende eiwitten en het vrijkomen van door de cellen in de ECM geproduceerde groeifactoren. Voor zover bekend zijn er diffuus in het

lichaam 4 TIMP's. TIMP 1,2 en 4 zijn oplosbaar zijn en aantoonbaar in wondvocht. TIMP-3 zit gebonden aan de ECM. Alle TIMP's hebben invloed op MMP 1, 2, 5, 7 en 9. Wat de rol is naar andere MMP's is nog niet geheel duidelijk. De hoeveelheid aanwezig TIMP wordt medebepaald door verschillende groeifactoren en cytokinen. Een grote hoeveelheid groeifactoren en een lage hoeveelheid cytokinen geven een verhoogde beschikbaarheid aan TIMP's en daardoor een lagere MMP spiegel.

MMP'S EN WONDGENEZING

Enzymatische afbraak van de extracellulaire matrix is nodig tijdens re-epithelialisatie en cel migratie,

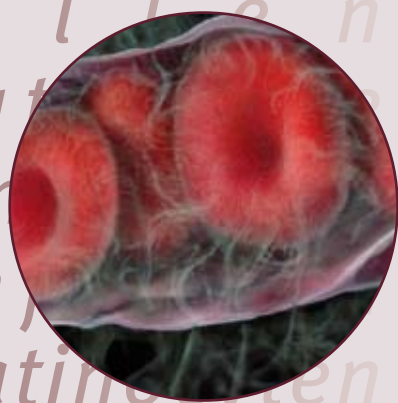
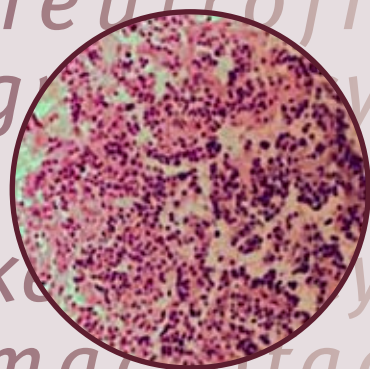
neo-angiogenese en remodelering. Het is zeer waarschijnlijk dat MMP's hierbij een vooraanstaande rol spelen. De functie van Collagenase-1 (MMP-1) is het meest onderzocht. Keratinocyten gelegen aan de wondrand produceren van het begin tot het eind van de epithelialisatie MMP-1. De hoogste productie wordt gevonden op dag 5. Tijdens een gestoorde wondgenezing is de productie verhoogd, mede door verhoogde aanmaak van sommige groeifactoren en cytokinen. Ook in het granulatieweefsel wordt MMP-1 gevonden vanwege zijn rol bij het klieven van collageen vezels. Ook hier is er een duidelijke invloed op de productie door fibroblasten en macrofagen door verschillende groeifactoren. De hoeveelheid Gelatinasen (MMP-2 en 9) is niet homogeen verdeeld over een wond tijdens het hele genezingsproces. MMP-2 wordt met name gevonden op plaatsen waar fibroblasten actief zijn en remodelering plaats vindt. MMP-2 wordt minder of niet gevonden aan de wondranden. De productie is verhoogd in chronische wonden. In tegenstelling tot de invloed op de productie van MMP-1 hebben groeifactoren en cytokines geen invloed op de aanwezigheid van MMP-2. MMP-9 wordt met name gevonden rond migrerende keratinocyten maar is ook verhoogd in granulatieweefsel. De productie wordt geactiveerd door verschillende groeifactoren en cytokinen. Een verhoging wordt al aangetroffen op de 5de dag bij





db

neutrofiele
g
lyten
l
yten
ke
yten
macrofagen
fibroblasten
bloedplaatjes
fibroblast
macrofaag
keratinocyt
endotheel-
c
e
l
n
neut
gran
lym
keratinocyt
macrofagen
fibroblasten



een chronische wond, gelijktijdig met de aanvang van de ontstekingsfase. Uit metingen en locatie van de hoeveelheid kan worden geconcludeerd dat MMP-2 met name een rol speelt bij het remodelering proces en MMP-9 bij de re-epithelialisatie.

Stromelysines (MMP-3 en 10) kunnen belangrijke onderdelen van de extracellulaire matrix afbreken waarbij met name MMP-3 ook tot expressie komt in het granulatiweefsel en MMP-10 zich rond keratinocyten bevindt. Bij deze MMP's is het ook waarschijnlijk dat ze een rol spelen bij respectievelijk remodelering en epithelialisatie.

EFFECTEN OP DE WONDGENEZING

Uit de literatuur blijkt dat verstoring van de hoeveelheid MMP's leidt tot een gestoorde wondgenezing. Zo geeft een tekort aan MMP-1 en 8 een vertraagde afbraak van necrotisch weefsel. Teveel MMP-2 en 9 leidt tot vertraging of zelfs stilstand van de wondgenezing. Omdat een verhoogde aanwezigheid

van MMP's ook weer leidt tot een verminderde beschikbaarheid aan groeifactoren en een verhoogde productie van cytokinen is het wenselijk om bij de behandeling van chronische wonden als decubitus en ulcera cruris de MMP/TIMP balans te herstellen teneinde een betere wondgenezing te realiseren. Uit studies van wondvocht en wondbodem biopsieën blijkt dat interventie met als doel verlaging van de productie van MMP 2 en 9 mogelijk is tot het niveau van een acute wond en zelfs nog lager. Nader onderzoek zal moeten aantonen dat het ook leidt tot een snellere genezing; casuïstiek is reeds beschikbaar en RCT's zijn in ontwikkeling.

Hoewel het niet de bedoeling van dit artikel is om in te gaan op de effecten van de verschillende producten op de wondgenezing wil ik wel opmerken dat er voldoende literatuur op PubMed beschikbaar is die aantoont dat interventie leidt tot een snellere wondgenezing. ▲

REFERENTIE

Gebruikte literatuur voor dit artikel:

1. Cells, tissue and diseases van Majno Jones (ISBN 0-19-514090-7)
2. Cutaneous wound healing van Vincent Falanga (ISBN 9-781853-172045)
3. The epidermis in wound healing van David Rovee (ISBN 0-8493-1561-1)
4. Ågren MS; Matrix metalloproteinases are required for re-epithelialisation of cutaneous wounds, Arch Dermatol Res (1999)291:583-590
5. Ladwig GP et al; Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix Metallo proteinasen-1, Wound repair and regeneration Jan 2002 vol 10. nr 1, 26-37
6. Gillard JA et al; Matrix metalloproteinases activity and immunohistochemical profil of matrix metalloproteinases 2 and 9, Wound repair and regeneration June 2004 vol 12 no 3, 295-304
7. Karim RB et al; MMP-2 assessment as an indicator of wound healing, Advances in skin & wound care 2006 vol 19 no 6, 324-327
8. Vaalamo M; Matrix metalloproteinases and their inhibitors in normal and aberrant wound repair, thesis university of Helsinki 2000