

# Metaloproteasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos

José A. Rodríguez, Josune Orbe y José A. Páramo

Laboratorio de Aterosclerosis. Área de Ciencias Cardiovasculares. CIMA-Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Las alteraciones en la síntesis y/o la degradación de la matriz extracelular (MEC) emergen como procesos clave en el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones trombóticas. Se ha observado una asociación entre los biomarcadores circulantes de la MEC y las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo ateroscleróticos. Diversas metaloproteasas (MMP), endopeptidasas que degradan la MEC, como MMP-9 y 10, además de desempeñar un papel relevante en la fisiopatología del proceso aterotrombótico y contribuir a la expansión de los aneurismas arteriales, pueden ser de utilidad como biomarcadores de riesgo aterosclerótico y predictores de recurrencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular. Aunque actualmente el papel de los inhibidores de MMP (TIMP) en el pronóstico cardiovascular es más incierto, la MEC puede representar una diana terapéutica atractiva en la aterotrombosis, y diversos inhibidores de las MMP se encuentran en fase de investigación clínica.

**Palabras clave:** Aterosclerosis. Matriz extracelular. Remodelado vascular. Biomarcadores.

## Metalloproteases, Vascular Remodeling and Atherothrombotic Syndromes

Defects in the synthesis and breakdown of the extracellular matrix (ECM) are now seen as key processes in the development of atherosclerosis and its thrombotic complications. Correlations have been observed between circulating levels of ECM biomarkers and the clinical manifestations of and risk factors for atherosclerosis. Several matrix metalloproteinases (MMPs), endopeptidases that can degrade the ECM, such as MMP-9 and MMP-10, play important roles in the pathophysiology of atherothrombosis and contribute to the expansion of abdominal aortic aneurysms. Moreover, they may also be useful biomarkers of atherosclerotic risk and serve as predictors of coronary and cerebrovascular disease recurrence. Although at present the effect of tissue inhibitors of MMPs (TIMPs) on cardiovascular disease prognosis is still uncertain, the ECM could be a promising therapeutic target in atherothrombotic disease, and several MMP inhibitors are currently undergoing clinical trials.

**Key words:** Atherosclerosis. Extracellular matrix. Vascular remodeling. Biomarkers.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica y difusa del árbol arterial con manifestaciones locales causantes de los episodios clínicos (p. ej., infarto de miocardio, ictus, etc.). Las lesiones vulnerables (placas de alto riesgo) se caracterizan por un amplio núcleo necrótico, una capa fibrosa fina (fibroateroma) y un infiltrado inflamatorio (monocito/macrófagos, linfocitos T, mastocitos). Aunque la rotura de la placa fibrosa es la

causa principal de trombosis intraluminal en los síndromes coronarios agudos y ocasiona el 75% de la mortalidad tras el infarto agudo de miocardio, también se han observado trombosis en placas erosionadas y en placas con nódulos calcificados<sup>1,2</sup>. En pacientes de alto riesgo, la vulnerabilidad de la placa es un fenómeno multifocal que implica diversas lesiones en el árbol coronario. En la práctica clínica, estas características patológicas son difíciles de discernir, por lo que en la actualidad los esfuerzos encaminados a la identificación del paciente vulnerable se basan en el empleo de biomarcadores, que pueden ser de 3 tipos: *a*) imágenes (p. ej., resonancia magnética, tomografía óptica coherente, imagen molecular, etc.), para caracterizar la composición de la placa de ateromas y detectar placas vulnerables; *b*) funcionales, que reflejan la homeostasis vascular (p. ej., engrosamiento arterial, respuesta

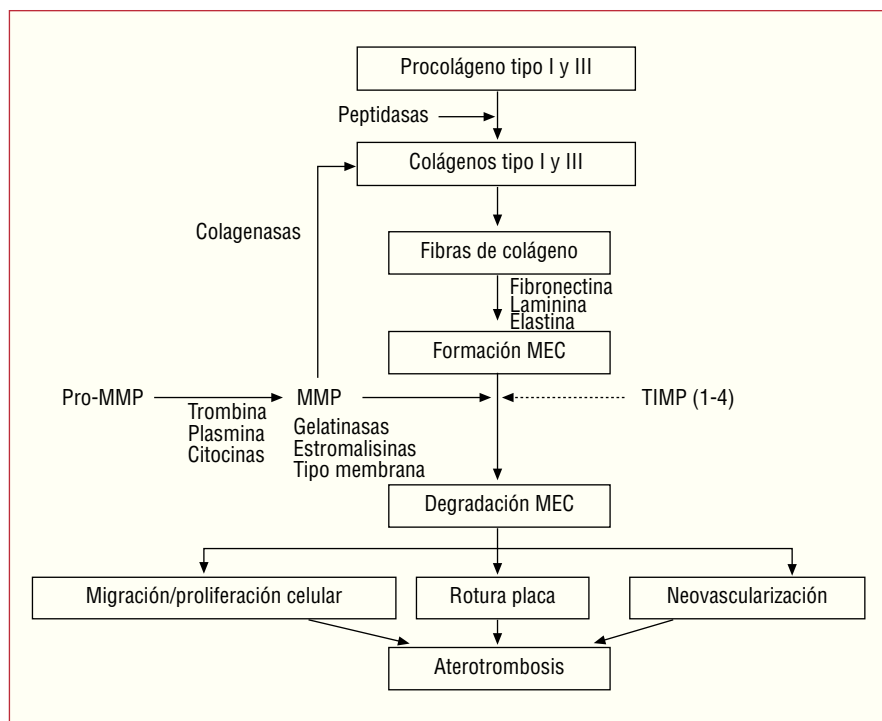
Correspondencia: Dr. J.A. Rodríguez.  
Laboratorio de Aterosclerosis. Área de Ciencias Cardiovasculares. CIMA.  
Avda. Pío XII, 55. 31008 Pamplona. Navarra. España.  
Correo electrónico: [josean@unav.es](mailto:josean@unav.es)

vasodilatadora dependiente del endotelio), y *c*) circulantes, basados en la determinación en sangre de marcadores de inflamación, estrés oxidativo y trombosis<sup>3-6</sup>. El empleo de biomarcadores de remodelado de la matriz extracelular (MEC) ha sido menos estudiado, si bien la MEC proporciona la plataforma estructural y funcional de los vasos sanguíneos, por lo que las alteraciones en su síntesis y/o degradación serán clave en el desarrollo de la lesión aterosclerótica, el remodelado vascular y la rotura de la placa<sup>7,8</sup>. Esto ha llevado a que se propongan algunas MMP como biomarcadores potenciales de progresión aterosclerótica, como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)<sup>9</sup>. El desequilibrio entre las moléculas y los factores que inducen la degradación de la MEC y las que favorecen su síntesis y acumulación será, por consiguiente, de gran relevancia en el desarrollo de los síndromes clínicos aterotrombóticos.

### FISIOLOGÍA DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

En la pared arterial predominan los colágenos tipo I y III, así como los macrófagos y las células musculares lisas, que son los tipos celulares que gobiernan el remodelado de la MEC. Otras proteínas que contribuyen a la síntesis de MEC son la fibronectina, la laminina, la elastina y los proteoglicanos. El balance entre síntesis y degradación de la MEC está regulado por el equilibrio entre las proteasas que favorecen la degradación (MMP) y sus inhibidores (TIMP) (fig. 1). Las MMP son una familia de endopeptidasas dependientes

de cinc, producidas por diversos tipos celulares (endotelio, músculo liso y monocitos), que degradan numerosos componentes de la MEC y otras proteínas no relacionadas. Las MMP se sintetizan y secretan como proenzimas inactivas y poseen un dominio propeptídico rico en cisteínas, capaz de plegarse e interactuar con el Zn<sup>++</sup> del dominio catalítico, lo que impide su actividad enzimática. La activación de las MMP requiere la escisión del dominio propeptídico. Se clasifican en subgrupos basados en su estructura, especificidad por el sustrato y unión a membranas (tabla 1): colagenasas (MMP-1, 8 y 13), estromalinas (MMP-3, 10 y 11), gelatinasas (MMP-2 y 9), tipo membrana (MT-MMP) y otras (matrilisina, metaloelastasa, etc.)<sup>10</sup>. La actividad de las MMP está regulada, dentro y fuera de las células, de 3 formas: transcripcional, postraduccional y a través de interacción con inhibidores específicos. Diversos factores de crecimiento, citocinas, trombina y hormonas aumentan su expresión transcripcional, mientras que la heparina, el factor transformante beta (TGFβ) y los corticoides la inhiben<sup>11,12</sup>. La activación extracelular de zimógenos latentes (pro-MMP) representaría el segundo punto de control: el principal activador fisiológico de las MMP es la plasmina, que convierte las formas latentes en activas mediante proteólisis del enlace propéptido y la exposición del dominio catalítico<sup>13</sup>. Otras enzimas, como la trombina, el factor Xa y las propias MMP también poseen la capacidad de activar MMP. Finalmente, hay un control de la actividad de MMP mediado por inhibidores específicos (TIMP), de los que se han descrito 4



**Fig. 1.** Síntesis y degradación de la matriz extracelular (MEC) en aterosclerosis: balance metaloproteasas (MPP)/inhibidores de las metaloproteasas (TIMP).

**TABLA 1. Características y especificidad de las principales metaloproteasas**

MMP (tipo)	Denominación	Sustrato MEC
<b>Colagenasas</b>		
MMP-1	Colagenasa-1	Colágenos I, II, III, VII, VIII y X, gelatina, proteoglicanos, tenascina, entactina
MMP-8	Colagenasa-2	Colágenos I, II, III, V, VIII y X, gelatina, agregan
MMP-13	Colagenasa 3	Colágenos I, II, III, IV, IX, X y XIV, gelatina, tenascina, fibronectina, agregan, osteonectina
<b>Gelatinasas</b>		
MMP-2	Gelatinasa A	Colágenos I, IV, V, VII, X, XI y XIV, gelatina, elastina, fibronectina, laminina, agregan, versican, osteonectina, proteoglicanos
MMP-9	Gelatinasa B	Colágenos IV, V, VII, X, XIV, gelatina, elastina, agregan, versican, proteoglicanos, osteonectina
<b>Estromalisinas</b>		
MMP-3	Estromalisina-1	Colágenos III, IV, V y IX, gelatina, agregan, versican, proteoglicanos, tenascina, fibronectina, laminina, osteonectina
MMP-10	Estromalisina-2	Colágenos III, IV, V, gelatina, caseína, agregan, elastina, proteoglicanos
MMP-11	Estromalisina-3	Caseína, laminina, fibronectina, gelatina, colágeno IV, transferrina
<b>Tipo membrana</b>		
MMP-14	MT1-MMP	Colágenos I, II y III, caseína, elastina, fibronectina, vitronectina, tenascina, proteoglicanos, laminina, entactina
MMP-15	MT2-MMP	Tenascina, fibronectina, laminina
MMP-16	MT3-MMP	Colágeno III, gelatina, caseína, fibronectina
MMP-17	MT4-MMP	ND
MMP-24	MT5-MMP	ND
MMP-25	MT6-MMP	ND
<b>Otras</b>		
MMP-7	Matrilisina	Colágenos IV y X, gelatina, agregan, proteoglicanos, fibronectina, laminina, entactina, tenascina, caseína, transferrina, integrina b <sub>4</sub> , osteonectina, elastina
MMP-12	Metaloelastasa	Colágeno IV, gelatina, elastina, caseína, laminina, proteoglicanos, fibronectina, vitronectina, entactina
MMP-20	Enamelisina	Amelogenina
MMP-23A	MMP-21	ND
MMP-23B	MMP-22	ND
MMP-26	Matrilisina 2	Colágeno IV, fibrinógeno, fibronectina, caseína
MMP-27	ND	ND
MMP-28	Epilisina	Caseína

MEC: matriz extracelular; MMP: metaloproteasas; ND: no determinado.

miembros (TIMP-1, 2, 3 y 4). Los TIMP inhiben las MMP mediante unión irreversible a la forma activa de la enzima. En resumen, el balance proteolítico dependerá de la concentración relativa de activadores e inhibidores<sup>13</sup> (fig. 1).

## MATRIZ EXTRACELULAR Y ATEROTROMBOSIS

El equilibrio entre MMP/TIMP es crítico para el mantenimiento de la integridad del sistema cardiovascular<sup>13-16</sup>, lo que ha llevado a proponer que las alteraciones de éste, que favorecen la degradación de la MEC, contribuyen a la progresión de la aterosclerosis y a la inestabilidad de la placa<sup>17</sup>. Se ha constatado la participación de las MMP en distintos mecanismos fundamentales en la progresión aterotrombótica (fig. 2):

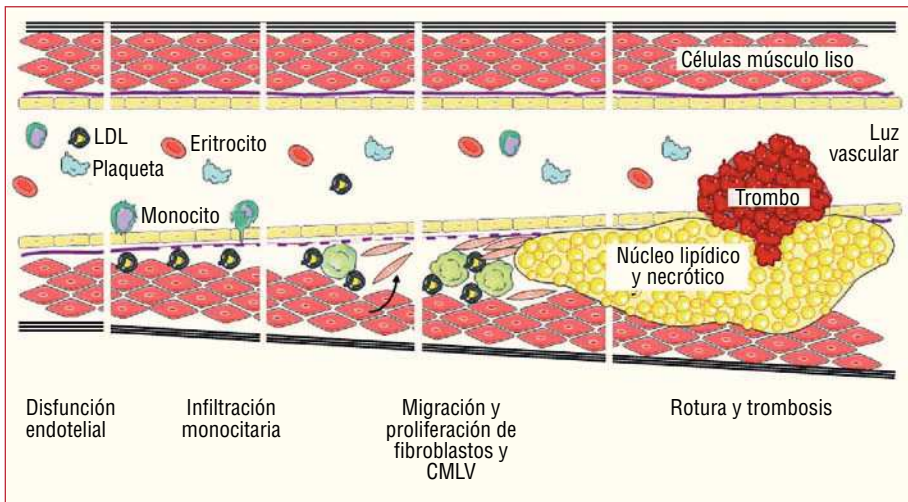
– Las MMP favorecen la infiltración monocitaria de la pared vascular, de forma que un aumento en la expresión de determinadas MMP, como la MMP-12,

conlleva una mayor infiltración macrofágica, con rotura de la lámina elástica interna y aceleración del proceso aterosclerótico<sup>18</sup>.

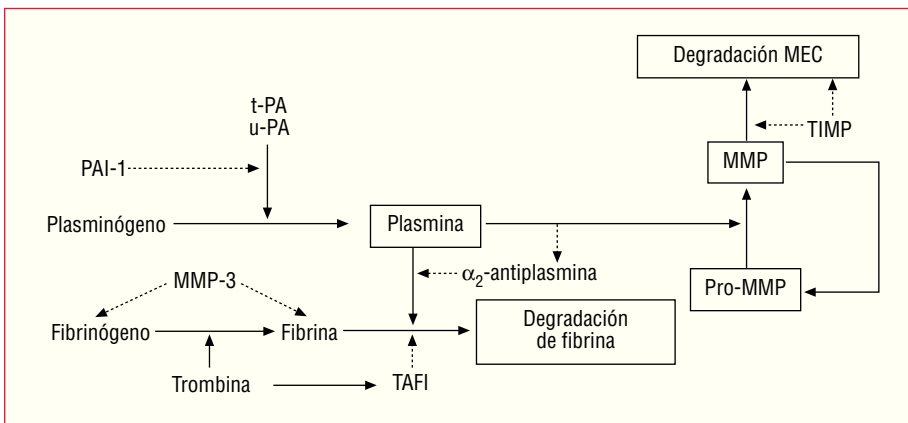
– La inducción y la activación de las MMP, en particular la MMP-14 (MT1-MMP), favorecen la invasión de las células de músculo liso vascular y los fibroblastos, un proceso importante en el desarrollo de la hiperplasia intimal, al facilitar la migración y proliferación de estos tipos celulares<sup>19,20</sup>.

– La actividad de las MMP-2 y 9, entre otras, resulta indispensable para la neovascularización de la placa aterosclerótica, un proceso asociado con la vulnerabilidad de las lesiones avanzadas inducido por estímulos proangiogénicos e inflamatorios, y que parece necesario para su crecimiento<sup>21,22</sup>.

– El papel de las metaloproteasas en la formación y la resolución del trombo aún no se ha definido completamente (fig. 3). Se ha observado que la reducción anormal de la actividad ADAMTS-13 favorece la aparición de microangiopatías trombóticas<sup>23</sup>, y hay evidencias de interacciones moleculares de las MMP (MMP-3) con enzimas, sustratos e inhibidores del sis-



**Fig. 2.** Proceso aterosclerótico. LDL: lipoproteínas de baja densidad; CMLV: células de músculo liso vascular.



**Fig. 3.** Representación esquemática del papel de las metaloproteasas en la trombosis y la fibrinólisis. MEC: matriz extracelular; MMP: metaloproteasa; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina; TIMP: inhibidores tisulares de metaloproteasas; t-PA: activador tisular del plasminógeno; u-PA: urocinasa. Modificado de Lijnen<sup>24</sup>.

tema fibrinolítico, que indican un papel de las MMP en la regulación de este sistema<sup>24</sup>, por lo que podrían desempeñar un papel en diversas enfermedades tromboticas. Finalmente, el propio trombo puede constituir una fuente de actividad proteolítica, con relevancia en el proceso aterotrombótico<sup>25</sup>.

La relevancia fisiopatológica de las alteraciones en el metabolismo de la MEC en el desarrollo de síndromes aterotrombóticos está apoyada por numerosas pruebas científicas. Es interesante considerar que la trombosis intravascular y el infarto agudo de miocardio son consecuencias poco frecuentes de la reestenosis, una de las limitaciones de la revascularización coronaria percutánea, cuando la placa reestenótica que resulta principalmente de la rápida proliferación de las células de músculo liso vascular y la acumulación de matriz extracelular en el lugar de la lesión presenta una baja frecuencia de rotura y raramente expresa la gelatinasa 2 (MMP-9)<sup>26</sup>. Por el contrario, la evolución de la placa aterosclerótica desde la estría grasa a la placa avanzada e inestable es un proceso lento, que se asocia tanto con el incremento de su contenido celular y de matriz como con el aumento de la actividad pro-

teolítica, principalmente en los macrófagos y las células de músculo liso vascular localizados en los hombros de la lesión y alrededor del núcleo necrótico, con mayor expresión y concentración de MMP, fundamentalmente MMP-1 (colagenasa) y MMP-9<sup>27,28</sup>. Asimismo, se ha observado un incremento de MMP-9 en las placas coronarias de pacientes con angina inestable respecto a los pacientes con angina estable<sup>29,30</sup>, y esta gelatinasa se ha relacionado con el remodelado ventricular postinfarto<sup>31,32</sup>. También se ha constatado la elevación de las concentraciones de MMP-9 en el tejido cerebral humano tras el ictus isquémico y hemorrágico, así como la inducción de la MMP-9 en la vasculatura cerebral tras la fibrinólisis, lo que indica que la MMP-9 puede contribuir a las lesiones isquémicas cerebrales y al edema perihematoma, así como a las hemorragias cerebrales y lesiones neurovasculares secundarias a la fibrinólisis<sup>33,34</sup>. Todas estas alteraciones locales pueden ser detectables en el conjunto sistémico, ya que los pacientes con pruebas angiográficas de enfermedad coronaria presentan una alteración del balance fibrinólisis/proteólisis en la sangre periférica<sup>35</sup>, y por otra parte, se ha encontrado un aumento de la con-

centración urinaria de MMP-9 tras el infarto agudo de miocardio, asociado con la disminución del TIMP-1<sup>36</sup>.

La expresión y actividad de la MMP-9 en la placa aterosclerótica, principalmente asociada con macrófagos, pueden ser una consecuencia del aumento de la producción de anión superóxido NADPH-dependiente, ya que coincide con la expresión de la NADPH oxidasa y la producción de radicales libres<sup>37</sup>. Sin embargo, las gelatinasas y la colagenasas no son las únicas MMP asociadas con la aterosclerosis, ya que nuestro grupo ha demostrado recientemente un aumento de MMP-10 (estromalinas 2) en placas carotídeas avanzadas procedentes de endarterectomía<sup>38</sup>, y la MMP-10 también se ha asociado con aneurismas aórticos, caracterizados por un remodelado destructivo de la MEC vascular y rotura de la pared<sup>39</sup>. Finalmente, la observación del aumento del TIMP-1 en áreas calcificadas de placas humanas ateroscleróticas<sup>40</sup> también indica que la inhibición de la actividad MMP puede estar relacionada con una mayor estabilidad de la placa.

## METALOPROTEASAS Y FACTORES DE RIESGO ATEROSCLERÓTICO

La mayoría de los factores «clásicos» de riesgo ateroesclerótico se han relacionado con cambios en las concentraciones de diversos biomarcadores de MEC, así como con el riesgo vascular global de Framingham<sup>41,42</sup>, si bien el mecanismo que relaciona ambos hechos no se ha establecido. Es posible que los factores de riesgo modulen la estructura vascular y la estabilidad de la placa, y que esto tenga influencia en las concentraciones de MMP o TIMP, o a través de una regulación de la producción de colágeno. Tampoco puede descartarse que los valores alterados de los biomarcadores sean un epifenómeno o una respuesta adaptativa al propio proceso ateroesclerótico.

### Edad y sexo

La edad avanzada y el sexo masculino se han relacionado con concentraciones elevadas de TIMP-1<sup>41</sup>. La terapia hormonal redujo la concentración de MMP-9 en mujeres posmenopáusicas<sup>43</sup>.

### Dislipemia

En el ámbito clínico, en el Framingham Heart Study se ha observado que la MMP-9 sólo resulta detectable en un 20% de los sujetos, en los que se asocia con el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)<sup>42</sup>, mientras que el TIMP-1 se detecta en todos los sujetos y se asocia con el cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>41</sup>. En sujetos con hipercolesterolemia familiar se ha observado un aumento de los valores circulantes de MMP-3 y 9, y TIMP-1, particularmente en los suje-

tos que presentan un mayor riesgo cardiovascular, en los que las concentraciones séricas de MMP-3 y TIMP-1 se asocian con la presencia de lesiones ateroscleróticas en la carótida<sup>44</sup>. Además, los valores anormalmente elevados de MMP-9 en sujetos con hipercolesterolemia familiar y enfermedad coronaria pueden reducirse a través del tratamiento con estatinas, aunque no se ha observado una correlación entre la reducción de MMP y el descenso en las concentraciones de colesterol<sup>45</sup>.

En condiciones experimentales, se ha demostrado que la expresión vascular de MMP-1 tras la angioplastia aumenta en un modelo de hipercolesterolemia porcina, posiblemente como consecuencia del estrés oxidativo<sup>46</sup>. Por otra parte, *in vitro*, las LDL oxidadas incrementan la producción endotelial de MMP-1, 3 y 9, mientras que disminuyen la de TIMP-1 y, por el contrario, las HDL reducen la producción de varias MMP<sup>47,48</sup>. En los monocitos/macrófagos se ha observado que las LDL oxidadas sinergizan con factores proinflamatorios para inducir la expresión de MMP-1 y MMP-9, mientras que las HDL previenen la inducción de la MMP-1 por estos mismos agentes<sup>49</sup>.

### Diabetes, obesidad y síndrome metabólico

Se ha observado aumento de MMP-9 y TIMP-1 en pacientes diabéticos y con síndrome metabólico<sup>50,51</sup>. En estudios experimentales se ha observado que las concentraciones elevadas de glucosa inducen la expresión de MMP-1 y 2 por células endoteliales y de MMP-9 por macrófagos, sin efecto en el TIMP-1<sup>52</sup>. En un estudio clínico en pacientes diabéticos, el control de la glucemia y de los factores de riesgo ateroesclerótico redujo el TIMP-1 sin modificar MMP-9 o TIMP-2<sup>53</sup>.

La concentración de TIMP-1, pero no de MMP-9, se ha relacionado con el índice de masa corporal<sup>41</sup>. Finalmente, en un estudio realizado en mujeres obesas se observó un descenso de MMP-1 un año después de practicar una reducción gástrica<sup>54</sup>.

### Hipertensión arterial

Se ha observado un aumento de MMP-9 circulante, pero también de TIMP-1 en sujetos con hipertensión y engrosamiento de la pared arterial<sup>55</sup>. En la hipertensión arterial, habría un patrón caracterizado por un incremento de la síntesis de colágeno y una reducción de su degradación<sup>56</sup>.

### Tabaco y alcohol

Hay un aumento de MMP-9 y TIMP-1 en fumadores, en parte relacionado con la duración de la exposición al tabaco<sup>57</sup>. No se ha observado ninguna asociación entre la ingesta abusiva de alcohol y los valores circulantes de TIMP-1 y MMP-2<sup>58</sup>, aunque sí se ha en-

contrado un aumento en la expresión de MMP-9 y 2 en los macrófagos alveolares, probablemente relacionado con el remodelado pulmonar en el contexto del síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>59</sup>. Por otra parte, se ha podido observar una asociación inversa entre el consumo moderado de alcohol y las concentraciones circulantes de TIMP-1<sup>41</sup>.

## Inflamación

Diversos estímulos inflamatorios, como el TNF $\alpha$  y la interleucina 1, además de otros factores, regulan la expresión de MMP<sup>60</sup>. En estudios experimentales se ha demostrado que la proteína C reactiva (PCR), un biomarcador inflamatorio y de riesgo ateroesclerótico, induce la expresión de MMP-1 por macrófagos y de MMP-10 por células endoteliales sin afectar a las concentraciones de TIMP-1<sup>38,61</sup>. Se ha observado que los valores circulantes de MMP-9 en pacientes con enfermedad coronaria, superiores a los de los individuos sanos, presentan una asociación directa con marcadores de inflamación, como la concentración plasmática de PCR, interleucina 6 y fibrinógeno, mientras que no se observaron diferencias ni asociación para MMP-2<sup>62</sup>. De manera similar, en otros estudios clínicos realizados en sujetos asintomáticos se han relacionado las concentraciones de PCR con las de MMP-9 y 10, pero no con las de MMP-2 o MMP-3<sup>38</sup>. En un estudio reciente de nuestro grupo hemos demostrado que la PCR induce la expresión de MMP-1 y MMP-10 por células endoteliales humanas, y que sujetos asintomáticos con un perfil proinflamatorio muestran concentraciones elevadas de MMP-10<sup>38</sup>. La doxiciclina, que reduce la concentración de PCR, disminuye la actividad de MMP-9<sup>63</sup>. Se ha propuesto que la infección de macrófagos o células musculares lisas con *Chlamydia pneumoniae* puede inducir la producción de MMP, ya que se ha observado una estrecha asociación entre la presencia de este germen y la inmunodetección de la MMP-9 en placas ateroescleróticas, si bien no se ha podido establecer una relación de causalidad<sup>64</sup>.

## VALOR PRONÓSTICO DE LOS BIOMARCADORES DE MATRIZ EXTRACELULAR

La cuantificación del *turnover* de la MEC en tejidos cardiovasculares presenta dificultades metodológicas y los diferentes procedimientos para evaluar la fibrosis/degradación en tejidos (p. ej., biopsia endomiocárdica, ultrasonidos intravasculares, etc.), además de invasivos, tienen una aplicabilidad limitada. Por otra parte, los biomarcadores circulantes de MEC no son específicos del tejido vascular y, además, dado que las MMP pueden unirse a la MEC, el incremento local no siempre se correlaciona con el sistémico. En el momento actual tampoco está suficientemente definido

cuál, entre los casi 40 posibles biomarcadores de MEC, puede tener mayor valor pronóstico. Por ello, a la hora de establecer criterios de selección de biomarcadores con interés y aplicabilidad clínica debe tenerse en cuenta una serie de características: demostración científica de que el marcador refleja el remodelado de la MEC, evidencia de que se encuentran valores elevados en pacientes con enfermedad establecida, estabilidad en el plasma o el suero, estandarización del método y escasa variabilidad. Incluso, tras demostrar su buena reproducibilidad, los biomarcadores deben ser útiles en el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento terapéutico del proceso ateroesclerótico<sup>3,4</sup>.

Varios estudios han señalado una asociación entre MMP y TIMP con un pronóstico adverso en un amplio grupo de enfermedades cardiovasculares<sup>65-68</sup>. Los biomarcadores circulantes más prometedores de degradación de la MEC son las MMP-9 (gelatinasa B) y 10 (estromalinas 2). Se ha demostrado que el aumento de MMP-9 predice el estrechamiento de la luz arterial, la reestenosis postendoprótesis y la muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria<sup>69-72</sup>; también contribuye a la expansión y la rotura de aneurismas aórticos<sup>73,74</sup>, e incrementa el riesgo de transformación hemorrágica en pacientes con ictus<sup>75</sup>. Estos biomarcadores también pueden ofrecer información pronóstica en el ámbito de la prevención primaria. Así, MMP-9 predice cardiopatía isquémica y/o hipertensión arterial en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa<sup>76</sup> y nuestro grupo ha demostrado recientemente que la MMP-10 puede constituir un marcador de ateroesclerosis subclínica, ya que se ha observado una correlación entre su concentración en el plasma y el espesor íntima-media de la arteria carótida en una amplia serie de pacientes sin historia cardiovascular previa<sup>77</sup>.

## MATRIZ EXTRACELULAR COMO DIANA TERAPÉUTICA EN LA ATEROTROMBOSIS

La modulación de la proteólisis pericelular puede constituir una diana para la intervención terapéutica en el contexto de la ateroesclerosis<sup>78</sup>. Quizá, el ejemplo más representativo del efecto de agentes terapéuticos sobre el remodelado vascular está representado por el tratamiento trombolítico, el cual ejerce una acción estimuladora de la expresión de MMP, vía plasmina, y degradación del colágeno<sup>79</sup>. También las estatinas reducen la concentración de MMP-9 y otras MMP<sup>80,81</sup>, así como los antagonistas del receptor de tipo 1 de la angiotensina II<sup>82</sup>, mientras que otros fármacos con acción cardiovascular, como el carvedilol y las tiazolidinonas, reducen la concentración de MMP-1<sup>83,84</sup>. Algunos antibióticos, como la doxiciclina y las tetraciclinas, reducen la expresión vascular y sistémica de diversas MMP<sup>63</sup> y los antioxidantes disminuyen la expresión de MMP-1<sup>46</sup>.

Numerosas compañías farmacéuticas están, asimismo, interesadas en el desarrollo de inhibidores sintéticos de MMP, si bien no están disponibles para uso clínico<sup>85,86</sup>. Algunos estudios experimentales demuestran que la inhibición de MMP mediante el empleo de TIMP puede tener un efecto beneficioso al reducir la progresión de la placa aterosclerótica<sup>71,87</sup>. Además, la inhibición de MMP en fases avanzadas de la aterosclerosis puede proteger contra el desarrollo de placas inestables, la formación de aneurismas y la insuficiencia cardíaca<sup>88,89</sup>.

## CONCLUSIONES

Numerosos estudios demuestran que el remodelado de la MEC en la pared arterial puede ser controlado mediante la determinación de las concentraciones circulantes de diversas MMP y TIMP. Estas moléculas podrían considerarse biomarcadores con utilidad pronóstica en relación con la recurrencia de cardiopatía isquémica, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y la formación de aneurismas en sujetos con aterosclerosis clínica, pero también en sujetos asintomáticos con factores de riesgo y en pacientes con aterosclerosis subclínica. Estudios prospectivos en curso permitirán clarificar el papel diagnóstico y pronóstico de estos biomarcadores en las enfermedades vasculares y si pueden constituir nuevas dianas terapéuticas en la aterosclerosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tuleko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2054-61.
- Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J.* 2004;25:1077-82.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113:2335-62.
- Tardif JC, Heinonen T, Orloff D, Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation.* 2006;113:2936-42.
- Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006;98:2H-15H.
- García-Moll X. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica? *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:615-7.
- Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation.* 2000;102:1874-6.
- Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. *Circulation.* 2001;104:1878-80.
- Pinon P, Kaski JC. Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLAZ y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:247-58.
- Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res.* 2003;59:812-23.
- Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, Simon-Morrissey E, Unemori EN, Lark MW, et al. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res.* 1994;75:181-9.
- Galis ZS, Kranzhofer R, Fenton JW 2nd, Libby P. Thrombin promotes activation of matrix metalloproteinase-2 produced by cultured vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:483-9.
- Paramo JA, Montero I, Rodríguez JA, Orbe J. Metaloproteasas en aterosclerosis: implicaciones fisiológicas y terapéuticas. *Clin Invest Arterioscl.* 2005;17:133-141.
- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002;90:251-62.
- Paramo JA, Orbe J, Rodríguez JA. Atheroma plaque stabilization: a new concept based on the dynamic biology of atherosclerosis. *Med Clin (Barc).* 2003;121:583-7.
- Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res.* 2006;69:625-35.
- Newby AC. Do metalloproteinases destabilize vulnerable atherosclerotic plaques? *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:556-61.
- Liang J, Liu E, Yu Y, Kitajima S, Koike T, Jin Y, et al. Macrophage metalloelastase accelerates the progression of atherosclerosis in transgenic rabbits. *Circulation.* 2006;113:1993-2001.
- Filippov S, Koenig GC, Chun TH, Hotary KB, Ota I, Bugge TH, et al. MT1-matrix metalloproteinase directs arterial wall invasion and neointima formation by vascular smooth muscle cells. *J Exp Med.* 2005;202:663-71.
- Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5:265-82.
- Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, Echeverri D, Truszczynska H, Sharma SK, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation.* 2004;110:2032-8.
- Herrmann J, Lerman LO, Mukhopadhyay D, Napoli C, Lerman A. Angiogenesis in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1948-57.
- Tsai HM. ADAMTS13 and microvascular thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4:813-25.
- Lijnen HR. Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity. *Biochemistry (Mosc).* 2002;67:92-8.
- Swedenborg J, Eriksson P. The intraluminal thrombus as a source of proteolytic activity. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1085:133-8.
- Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Isner JM. Differential expression of 92-kDa gelatinase in primary atherosclerotic versus restenotic coronary lesions. *Am J Cardiol.* 1997;79:878-82.
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;94:2493-503.
- Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation.* 1999;99:2503-9.
- Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Crowther M, Jones L, Bell PR, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke.* 2000;31:40-7.
- Uzui H, Harpf A, Liu M, Doherty TM, Shukla A, Chai NN, et al. Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines. *Circulation.* 2002;106:3024-30.
- Cleutjens JP, Creemers EE. Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction. *J Card Fail.* 2002;8:S344-8.

32. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res*. 2001;89:201-10.
33. Rosell A, Ortega-Aznar A, Álvarez-Sabin J, Fernández-Cadenas I, Ribo M, Molina CA, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke*. 2006;37:1399-406.
34. Wang X, Lee SR, Arai K, Tsuji K, Rebeck GW, Lo EH. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator. *Nat Med*. 2003;9:1313-7.
35. Paramo JA, Orbe J, Fernández J. Fibrinolysis/proteolysis balance in stable angina pectoris in relation to angiographic findings. *Thromb Haemost*. 2001;86:636-9.
36. Fitzsimmons PJ, Forough R, Lawrence ME, Gantt DS, Rajab MH, Kim H, et al. Urinary levels of matrix metalloproteinase 9 and 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.027
37. Zalba G, Fortuno A, Orbe J, San José G, Moreno MU, Belzunce M, et al. Phagocytic NADPH oxidase-dependent superoxide production stimulates matrix metalloproteinase-9: implications for human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:587-93.
38. Montero I, Orbe J, Varo N, Beloqui O, Monreal JJ, Rodríguez JA, et al. C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells: implications for clinical and sub-clinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1369-78.
39. Ogata T, Shibamura H, Tromp G, Sinha M, Goddard KA, Sakalihasan N, et al. Genetic analysis of polymorphisms in biologically relevant candidate genes in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2005;41:1036-42.
40. Orbe J, Fernández L, Rodríguez JA, Rabago G, Belzunce M, Monasterio A, et al. Different expression of MMPs/TIMP-1 in human atherosclerotic lesions. Relation to plaque features and vascular bed. *Atherosclerosis*. 2003;170:269-76.
41. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study. *Eur Heart J*. 2004;25:1509-16.
42. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109:2850-6.
43. Koh KK, Ahn JY, Kang MH, Kim DS, Jin DK, Sohn MS, et al. Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2001;88:1423-6, A8.
44. Beaudeux JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2003;169:139-46.
45. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Choi YM, et al. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:e19-23.
46. Orbe J, Rodríguez JA, Arias R, Belzunce M, Nespereira B, Pérez-Illarbe M, et al. Antioxidant vitamins increase the collagen content and reduce MMP-1 in a porcine model of atherosclerosis: implications for plaque stabilization. *Atherosclerosis*. 2003;167:45-53.
47. Huang Y, Song L, Wu S, Fan F, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL differentially regulates MMP-1 and TIMP-1 expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2001;156:119-25.
48. Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Ranganathan S, Mehta JL. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2003;107:612-7.
49. Ardans JA, Economou AP, Martinson JM Jr, Zhou M, Wahl LM. Oxidized low-density and high-density lipoproteins regulate the production of matrix metalloproteinase-1 and -9 by activated monocytes. *J Leukoc Biol*. 2002;71:1012-8.
50. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol*. 2006;100:1657-65.
51. Hayden MR, Sowers JR, Tyagi SC. The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:9.
52. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis*. 2003;168:263-9.
53. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:283-8.
54. Laimer M, Kaser S, Kranebitter M, Sandhofer A, Muhlmann G, Schwelberger H, et al. Effect of pronounced weight loss on the nontraditional cardiovascular risk marker matrix metalloproteinase-9 in middle-aged morbidly obese women. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:498-501.
55. Yasmin J, McEnery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:372.
56. Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110:1263-8.
57. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Effect of cigarette smoking on plasma metalloproteinase-9 concentration. *Clin Chim Acta*. 1998;276:173-7.
58. Ponomarenko Y, Leo MA, Kroll W, Lieber CS. Effects of alcohol consumption on eight circulating markers of liver fibrosis. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:252-5.
59. Burnham EL, Moss M, Ritzenthaler JD, Roman J. Increased fibronectin expression in lung in the setting of chronic alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:675-83.
60. Arenas IA, Xu Y, López-Jaramillo P, Davidge ST. Angiotensin II-induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF-alpha. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286:C779-84.
61. Williams TN, Zhang CX, Game BA, He L, Huang Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc[gamma]RII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:61-6.
62. Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarelli CM, Ceci F, Di Franco M, et al. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Investig Med*. 2003;51:295-300.
63. Axisa B, Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Jones L, Bell PR, et al. Prospective, randomized, double-blind trial investigating the effect of doxycycline on matrix metalloproteinase expression within atherosclerotic carotid plaques. *Stroke*. 2002;33:2858-64.
64. Arno G, Kaski JC, Smith DA, Akiyu JP, Hughes SE, Baboonian C. Matrix metalloproteinase-9 expression is associated with the presence of Chlamydia pneumoniae in human coronary atherosclerotic plaques. *Heart*. 2005;91:521-5.
65. Kalela A, Koivu TA, Sisto T, Kanervisto J, Hoyhtya M, Sillanauke P, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62:337-42.
66. Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA, Todo Y, Horita T, Nohara A, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors



- in premature coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:380-4.
67. Tayebjee MH, Tan KT, MacFadyen RJ, Lip GY. Abnormal circulating levels of metalloprotease 9 and its tissue inhibitor 1 in angiographically proven peripheral arterial disease: relationship to disease severity. *J Intern Med*. 2005;257:110-6.
  68. Wilson EM, Moainie SL, Baskin JM, Lowry AS, Deschamps AM, Mukherjee R, et al. Region- and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation*. 2003;107:2857-63.
  69. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:1579-85.
  70. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2001;141:211-7.
  71. Johnson JL, Baker AH, Oka K, Chan L, Newby AC, Jackson CL, et al. Suppression of atherosclerotic plaque progression and instability by tissue inhibitor of metalloproteinase-2: involvement of macrophage migration and apoptosis. *Circulation*. 2006;113:2435-44.
  72. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:368-72.
  73. Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20:281-5.
  74. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2002;110:625-32.
  75. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003;107:598-603.
  76. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002;95:787-96.
  77. Orbe J, Montero I, Rodríguez JA, Beloqui O, Roncal C, Paramo JA. Independent association of matrix metalloproteinase-10, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:91-7.
  78. Bendeck MP. Targeting pericellular proteolysis in vascular disease. *Circ Res*. 2002;91:861-2.
  79. Host NB, Hansen SS, Jensen LT, Husum D, Nielsen JD. Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction alters collagen metabolism. *Cardiology*. 1994;85:323-33.
  80. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:769-75.
  81. Cipollone F, Fazio M, Iezzi A, Zucchelli M, Pini B, De Cesare D, et al. Suppression of the functionally coupled cyclooxygenase-2/prostaglandin E synthase as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in humans. *Circulation*. 2003;107:1479-85.
  82. Cipollone F, Fazio M, Iezzi A, Pini B, Cuccurullo C, Zucchelli M, et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation*. 2004;109:1482-8.
  83. Ohtsuka T, Hamada M, Saeki H, Ogimoto A, Hara Y, Shigematsu Y, et al. Serum levels of matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor-alpha in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and effect of carvedilol on these levels. *Am J Cardiol*. 2003;91:1024-7.
  84. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002;106:679-84.
  85. Galis ZS, Johnson C, Godin D, Magid R, Shipley JM, Senior RM, et al. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling. *Circ Res*. 2002;91:852-9.
  86. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ, et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2000;105:1641-9.
  87. Cheng L, Mantile G, Pauly R, Nater C, Felici A, Monticone R, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of the human tissue inhibitor of metalloproteinase-2 blocks vascular smooth muscle cell invasiveness in vitro and modulates neointimal development in vivo. *Circulation*. 1998;98:2195-201.
  88. Silence J, Collen D, Lijnen HR. Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene. *Circ Res*. 2002;90:897-903.
  89. Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB, Scott AA, Baskin JM, Deschamps AM, et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation*. 2003;107:618-25.