

Metaloproteinazy i adamalizyny w patomechanizmie pemfigoidu

Matrix metalloproteinases and adamalisyms in pathomechanism of pemphigoid

AGNIESZKA ŻEBROWSKA¹, MAGDALENA BOGDAŃSKA², ELŻBIETA WASZCZYKOWSKA³

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

²Indywidualny tok studiów przy Klinice Dermatologii i Wenerologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

³Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Zakładu dr hab. med. Elżbieta Waszczykowska

Abstract

Matrix metalloproteinases (MMPs) are members of a large family of enzymes that can degrade extracellular matrix (ECM). Matrix metalloproteinases and a specific adamalisyms participate in a broad variety of normal and pathologic states and recent evidence implicates the MMP family as potential mediators of remodeling and degradation of extracellular matrix. The abnormal regulation of MMPs and specific inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) expression may cause destruction of tissue in some diseases. There is some evidence activity of metalloproteinases is elevated in pathogenesis of bullous diseases in which they play, perhaps, a crucial role in blisters formation.

Key words: metalloproteinases, adamalisyms, tissue inhibitors of metalloproteinases, pemphigoid.

Streszczenie

Metaloproteinazy (MMP) stanowią rodzinę endopeptydaz degradujących macierz zewnątrzkomórkową (extracellular matrix – ECM). Enzymy te oraz adamalizyny uczestniczą w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych. Ich poziom wzrasta w chorobach związanych z przebudową i degradacją macierzy tkanki łącznej. Destrakcja tkanek w chorobach przebiegających ze zwiększonym poziomem MMP często jest wynikiem zachwiania równowagi pomiędzy poziomem MMP i ich inhibitorów (tissue inhibitors of metalloproteinases – TIMPs). Ostatnio pojawiły się doniesienia, mówiące o znaczącej roli metaloproteinaz w patogenezie chorób skóry, m.in. w chorobach pęcherzowych. W tych jednostkach, jak się przypuszcza, oprócz wielu zjawisk immunologicznych prowadzących do powstania pęcherzy znaczącą rolę odgrywają przedstawione wyżej enzymy.

Słowa kluczowe: metaloproteinazy, adamalizyny, tkankowe inhibitory metaloproteinaz, pemfigoid.

(*PDiA* 2005; XXII, 6: 283–287)

Macierz międzykomórkowa, tworząca rusztowanie dla komórek, stabilizuje strukturę tkanek budujących skórę, uczestniczy w procesach proliferacji komórek, różnicowania i migracji, a także wpływa na ich kształt i metabolizm. Prawidłowe funkcjonowanie umożliwia stan dynamicznej równowagi między syntezą i degradacją cząsteczek macierzy. Za te przemiany odpowiadają głównie metaloproteinazy macierzy, które trawią prawie wszystkie jej składniki, takie jak kolagen, fibro-

nektyny, elastyny, lamininy i inne proteoglikany i glikoproteiny [1].

Metaloproteinazy (*matrix metalloproteinases* – MMP) stanowią rodzinę endopeptydaz degradujących macierz zewnątrzkomórkową (*extracellular matrix* – ECM). MMP uczestniczą w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych. Zwiększona aktywność wielu enzymów została zanotowana w rozrostach nowotworowych, zapaleniu stawów, chorobach przyzębia, miażdżycy, kar-

Adres do korespondencji: dr med. Agnieszka Żebrowska, Klinika Dermatologii i Wenerologii, Katedra Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 90-017 Łódź, tel./faks +48 42 688 45 65, e-mail: zebrowskaaga@wp.pl

diomiopatii rozstrzeniowej, zawale mięśnia sercowego oraz chorobach skóry [2]. Istotną grupę enzymów biorących udział w ww. procesach stanowią metaloproteinazy, nazywane również kolagenazami. W warunkach fizjologicznych są odpowiedzialne za skład tkanki łącznej. Ich poziom wzrasta w chorobach związanych z patologiczną przebudową i degradacją macierzy tkanki łącznej. Odgrywają one również rolę w inwazji przerzutowych komórek nowotworowych oraz angiogenezie [3].

Ekspresja genów metaloproteinaz występuje prawie we wszystkich komórkach: stacjonarnych – fibroblastach, keratynocytach, makrofagach, komórkach endotelialnych, komórkach dendrytycznych Langerhansa, neuronach, komórkach mikrogleju, miocytach, oraz w komórkach nacieku zapalnego – monocytach, limfocytach T oraz leukocytach [3]. MMP produkowane są przez wiele różnych komórek, jak mięśnie gładkie naczyń, monocyty, komórki endotelium. Uczestniczą one w zmianach macierzy pozakomórkowej, migracji i infiltracji komórkowej [4].

Głównym źródłem MMP są naciekające komórki zapalne. Parakrynno- i autokrynnny efekt różnych cytokin na komórki nacieku zapalnego i komórki skóry może prowadzić do zachwiania równowagi pomiędzy metaloproteinazami i ich inhibitorami. Prowadzi to do zmian w architekturze macierzy pozakomórkowej [5].

Obecnie znanych jest ok. 30 metaloproteinaz i ich 4 inhibitory. Metaloproteinazy różnią się między sobą substratami, w stosunku do których wykazują właściwości trawiące. Wyróżniono charakterystyczne domeny wspólne dla całej rodziny metaloproteinaz oraz inne, które decydują o specyficznych właściwościach poszczególnych enzymów [3].

MMP-1, -2, -3, -7, -9, -10 uczestniczą w trawieniu elastyny, fibronektyny, lamininy, plazminogenu i kolagenu typu I, II, III, VII, X i IV, co powoduje uszkodzenie błony podstawnej naczyń krwionośnych, a w konsekwencji prowadzi do migracji komórek śródbłonna. MMP-12, -8 wydzielane przez neutrofile i makrofagi degradują także różne typy kolagenu oraz białka macierzy zewnątrzkomórkowej.

Aktywacja metaloproteinaz może odbywać się zewnątrz- i wewnątrzkomórkowo. Proces zewnątrzkomórkowej aktywacji jest wieloetapowy, a powstające produkty pośrednie katalizują jego kolejne etapy, co pozwala na precyzyjną regulację aktywności enzymów. W procesie aktywacji uczestniczą także inne układy proteolityczne [6].

Metaloproteinazy są produkowane i wydzielane w nieaktywnej proformie latentnej, a następnie są aktywowane w środowisku zewnątrzkomórkowym. Aktywacja polega na utracie peptydu o masie 10 kDa z N-terminalnego regionu białka – rozerwaniu wiązania Zn^{2+} – cysteina, któ-

re blokuje reaktywność miejsca aktywnego enzymu. Niezbędnym warunkiem do pobudzenia komórek do produkcji MMP jest obecność kolagenu.

Na podstawie struktury biochemicznej oraz specyficzności substratu metaloproteinazy dzieli się na 3 grupy: specyficzne kolagenazy (MMP-1 oraz MMP-8) rozszczepiające kolagen śródmiaższowy (I, II, III, VII, VIII, X) oraz żelatynę. Kolejną grupą są żelatynazy (MMP-2 oraz MMP-9) degradujące kolageny typu IV, V, VII, IX, fibronektynę i elastynę. Działają one synergistycznie z kolagenazami przez degradację denaturowanego kolagenu (żelatyny). Ostatnią z dużej podrodziny MMP są stromielizyny (MMP-3 oraz MMP-10), mające szeroką specyficzność, degradujące kolageny błony podstawnej oraz proteoglikany i glikoproteiny macierzy [7].

Adamalizyny (ADAM), podobnie jak metaloproteinazy, należą do nadrodziny białek zależnych od cynku, zwanych metyzydami. Biologiczna rola tych białek poznana jest tylko w stosunku do kilku przedstawicieli białek z tej rodziny. Wiadomo, że odgrywają ważną rolę w interakcjach międzykomórkowych, procesach adhezji i fuzji komórek oraz procesach złuszczenia białek z powierzchni komórkowych [8, 9].

Budowa strukturalna tych białek jest wspólna dla całej rodziny i obejmuje: N-końcową sekwencję sygnałową, prodomenę metaloproteinazową, domenę dezintegrynową, region bogaty w cysteinę, domenę przezbłonową i ogon cytoplazmatyczny [10].

Białka z rodziny ADAM są zaangażowane w wiele różnych procesów: odgrywają istotną rolę w procesie połączenia plemnika z komórką jajową, biorą udział w fuzji mioblastów, złuszczeniu z powierzchni komórek domen zewnętrznych białek, cytokin i ich receptorów, białek adhezyjnych. Tak duża różnorodność funkcji, jakie pełnią adamalizyny, wynika z ich złożonej budowy. Adamalizyny są białkami, które łączą w sobie funkcję proteazy i białek adhezyjnych. Adhezyjna funkcja ADAM jest przypisywana aktywności obszaru dezintegrynowego, który jest ligandem integrzyn, natomiast obszar metaloproteinazowy odpowiada za tworzenie białkowych ektodomen. Takie cechy sugerują ważną rolę tych białek w oddziaływaniach międzykomórkowych oraz oddziaływaniu między komórkami a macierzą zewnątrzkomórkową. Interakcje międzykomórkowe oraz między macierzą a komórkami są ważne dla utrzymania prawidłowej homeostazy komórek i odgrywają istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych. Zdolność zmian w ekspresji białek adhezyjnych i ich receptorów, zdolność regulacji wydzielanych białek, głównie metaloproteinaz, jest istotna dla interakcji międzykomórkowych i oddziaływaniu komórek z macierzą.

W warunkach fizjologicznych poziom MMP jest regulowany przez naturalne niespecyficzne inhibitory pro-

teaz, takie jak α -2-makroglobulina i α -1-antyproteaza oraz specyficzne tkankowe inhibitory metaloproteinaz (*tissue inhibitors of metalloproteinases* – TIMP). Inhibitory produkowane są przez te same komórki, które wytwarzają metaloproteinazy [3, 4]. Należą one do rodziny 4 strukturalnie spokrewnionych ze sobą białek, sprawiaczących podwójną kontrolę nad MMP przez hamowanie zarówno aktywnych ich form, jak i procesu przejścia pro-MMP w MMP. Inhibitory proteinaz występują w przestrzeniach międzykomórkowych, w osoczu krwi i w innych płynach ustrojowych [11].

Głównym inhibitorem MMP jest produkowana przez większość komórek glikoproteina o masie 30 kD – TIMP-1. Drugim jest nieglikozylowana proteina produkowana przez fibroblasty i komórki endotelialne – TIMP-2, mająca zdolność wiązania z progelatyną A i kontrolująca jej aktywację. Ekspresja TIMP-1 jest również regulowana przez cytokiny, głównie przez IL-1 i TNF α , a także TGF β , IL-6, IL-10 [7, 12]. IL-1 indukuje syntezę metaloproteinaz i proteinaz serynowych i hamuje syntezę TIMP-1 [12]. Wpływ TNF α jest zbliżony do działania IL-1, a obie cytokiny działają synergistycznie, co potęguje ich efekt kataboliczny [13]. Nie wykazano natomiast podatności TIMP-2 na regulację przez cytokiny. Aktywność TIMP-3 regulowana jest przez czynniki pobudzające mitozę, m.in. TGF β , a hamowana przez TNF α [14].

Aktywność ADAM jest także regulowana poprzez grupę tkankowych inhibitorów metaloproteinaz macierzy TIMP.

Tkankowe inhibitory regulują degradację macierzy zewnątrzkomórkowej zarówno przez eliminację proteinaz, jak i blokadę aktywacji MMP. Destrukcja tkanek w chorobach przebiegających ze zwiększonym poziomem MMP często jest wynikiem zachwiania równowagi pomiędzy poziomem MMP i TIMP. Chociaż stężenia TIMP w tkankach zajętych są podwyższone, nie kompensują one podwyższonej aktywności enzymów [15]. Wykazano ponadto istnienie pozaustrojowych inhibitorów metaloproteinaz. Mechanizm działania syntetycznych inhibitorów MMP nie jest do końca jasny. Aktywność hamującą metaloproteinazy wykazują m.in. tetracykliny. Prawdopodobnie jest to spowodowane zdolnością tetracyklin oraz dwufosforanów do tworzenia kompleksów z wapniem oraz cynkiem (chelatowania jonów wapnia i cynku), które są niezbędnymi pierwiastkami dla prawidłowego funkcjonowania MMP [16].

Wykazano, że podobne działanie wywierają również: cytokiny przeciwzapalne, np. IFN γ , IL-4, jak również deksametazon i indometacyna. Związki te hamują wytwarzanie PGE-2 i cAMP, które pośredniczą w wytwarzaniu MMP [17].

Zmiany ekspresji lub aktywności poszczególnych MMP powodują zachwianie równowagi pomiędzy de-

gradacją i syntezą macierzy międzykomórkowej. W konsekwencji prowadzi to do powstania określonych procesów patologicznych w skórze, szczególnie związanych z chorobami tkanki łącznej, pęcherzowymi, owrzodzeniami żylnymi podudzi, łuszczycą czy nowotworami.

W chorobach pęcherzowych, jak się przypuszcza, oprócz wielu zjawisk immunologicznych prowadzących do powstania pęcherzy, znaczącą rolę odgrywają przedstawione wyżej enzymy.

Pemfigoid jest dermatozą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się wykwitami skórnymi w postaci pęcherzy podnaskórkowych i naciekiem zapalnym w skórze oraz złogami immunoglobulin IgG, rzadko innych klas, i komplementu wzdłuż błony podstawnej naskórka. Badania ultrastrukturalne wykazały intensywny naciek zapalny na granicy skórno-naskórkowej, destrukcję hemidesmosomów oraz składników macierzy zewnątrzkomórkowej.

Błona podstawna jest strukturą złożoną, której zadaniem jest utrzymanie integralności połączenia skórno-naskórkowego. Proces wiązania się przeciwciał skierowanych przeciwko autoantygenom, zlokalizowanym w błonie podstawnej, aktywuje wiele procesów immunologicznych i enzymatycznych, prowadzących do zniszczenia włókien zakotwiczących. Doniesienia literaturowe dotyczące ekspresji wybranych metaloproteinaz: kolagenazy, stromielizyny i żelatynazy oraz ich tkankowych inhibitorów w tkankach chorobowo zmienionych, wskazują na istotną rolę tej grupy enzymów w destrukcji błony podstawnej i tworzeniu się pęcherzy. Udział adamalizyn – specyficznej rodziny metaloproteinaz (ADAM) nie jest w tym procesie dokładnie opisany. Jednakże określenie w ostatnim czasie ich właściwości biochemicznych i dużego powinowactwa do elementów budujących błonę podstawną, przede wszystkim kolagenu XVII i VII, daje naukowe podstawy do rozważenia udziału tych białek w patogenezie zmian chorobowych w podnaskórkowych chorobach pęcherzowych.

Schmidt i wsp. stwierdzili, że w wyniku wiązania autoprzeciwciał z antygenem 180 kD w pemfigoidzie następuje pobudzenie keratynocytów, uwalniających interleukinę-6 i interleukinę-8, oraz aktywacja składowej C5 dopełniacza. Dochodzi także do pobudzenia mastocytów i neutrofilii. Uważa się, że niezbędnym czynnikiem do rozerwania połączeń skórno-naskórkowych jest obecność przeciwciał i składowych dopełniacza [18].

Uwalniane przez komórki nacieku zapalnego oraz keratynocyty metaloproteinazy macierzy, w tym elastaza neutrofilowa, w konsekwencji prowadzą do powstawania pęcherzy, w których także stwierdzono obecność II-1, II-2, troboksanów i leukotrienów oraz prostaglandyn [19].

W keratynocytach warstwy podstawnej pobranych od chorych ze zmianami pęcherzowymi znacznie częściej

stwierdzano mRNA dla kolagenazy niż dla innych metaloproteinaz. Zjawisko to obserwowano zwłaszcza w dłuższej trwających wykwitach z widocznym naskórkowaniem. Badania części autorów wykazały, że migracja keratynocytów jest związana z ekspresją kolagenazy, jednak kontakt keratynocytów z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej nie jest konieczny do indukcji tego enzymu [20].

W badaniach przeprowadzonych na płynie pobranym ze spontanicznych i wyindukowanych pęcherzy, a określających aktywność kolagenazy typu IV kolagenu, stwierdzono 2 izoformy tego enzymu: cząsteczki 92 kD i 72 kD. U pacjentów z pemfigoidem pęcherzowym bardzo wysoką aktywność wykazywała izoforma 92 kD. Badania ekspresji tego enzymu podczas reepitelizacji zmian potwierdziły wzrost indukcji izoformy 92 kD podczas regeneracji i migracji komórek naskórka. Doświadczenia te mogą wskazywać na znaczącą rolę tego enzymu w fizjologii i zachowaniu integralności prawidłowej skóry. Jednocześnie autorzy ci potwierdzili dużą rolę zewnętrznych glukokortykosteroidów w redukcji zarówno ekspresji kolagenazy 92 kD, jak i jej aktywności. Potwierdza to wpływ powyższych enzymów na redukcję destrukcji tkanek w tej chorobie [21].

W badaniach płynu z pęcherzy potwierdzono także obecność inhibitorów metaloproteinaz, w tym kolagenazy. W nowo powstałym pęcherzu (4 godz.) poziom inhibitora kolagenazy odpowiadał stężeniu tego inhibitora w surowicy, następnie jego stężenie gwałtownie rosło, osiągając największe wartości po 48 godz. Wydaje się, że wzrastający poziom inhibitora metaloproteinaz odpowiada za ograniczenie destrukcji tkanek i rozpoczęcie procesu ich naprawy [22].

Badając mechanizmy powstawania pęcherzy, autorzy oznaczali aktywność metaloproteinaz z płynu pobranego z pęcherzy w różnych dermatozach pęcherzowych. W doświadczeniach przeprowadzonych u pacjentów z *dermatitis herpetiformis*, pęcherzycą zwykłą i pemfigoidem pęcherzowym oznaczano poziom kolagenazy i elastazy. Podczas gdy aktywność pierwszego enzymu była podobna we wszystkich wymienionych chorobach, to aktywność elastazy różniła się znacznie, osiągając najwyższą wartość w *dermatitis herpetiformis*. Poza tym aktywność elastazy w pęcherzach chorych z PV i BP była blokowana przez Na₂EDTA, podczas gdy elastaza z pęcherzy u chorych na DH ulegała inhibicji głównie przez fenylometrylosulfonyl (PMSF), a nie przez Na₂EDTA. Wynika to z faktu, że prawdopodobnie elastaza w DH pochodzi głównie z granulocytów wielojądrowych pochodzących z nacieku wokół zmian chorobowych [23].

Verraes i wsp. badali udział elastazy neutrofilowej i 92 kD gelatynazy (MMP-9) w formowaniu pęcherza poprzez proteolityczną degradację antygeny BP 180 pemfigoidu pęcherzowego na modelach mysich. Autorzy wykazali,

że elastaza neutrofilowa była stwierdzana zarówno w wyinkach ze zmian skórnych, jak i w płynie pobranym z pęcherza, natomiast MMP-9 była obecna tylko jako proenzym. W doświadczeniach proteolizy antygeny BP 180 kD przez rekombinowane enzymy (elastazę neutrofilową i MMP-9) oraz płyn pobrany od chorych stwierdzono podobny sposób degradacji tego antygeny przez elastazę neutrofilową i płyn pęcherzowy od chorych. Poza tym degradacja rekombinowanego antygeny BP 180 kD wywołana przez płyn mogła być zatrzymana tylko przez specyficzny inhibitor elastazy, co wskazuje na bezpośredni wpływ właśnie tego enzymu, a nie samej MMP-9 na formowanie pęcherza w pemfigoidzie [24].

Kolagen XVII jest białkiem przezbłonowym typu II i cząsteczką adhezyjną nabłonka, jest jednym ze składników budujących hemidesmosomy, wielobiałkowe kompleksy pośredniczące w adhezji keratynocytów do błony podstawnej.

Główną rolę kolagenu XVII w utrzymaniu adhezji nabłonkowej najlepiej można przedstawić na podstawie chorób skóry. Mutacja w genie kolagenu XVII COL17A prowadzi do dysfunkcji połączeń i pęcherzowego oddzielania naskórka w chorobach pęcherzowych.

Rodzinę kolagenów przezbłonowych typu II tworzy kolagen XVII, XIII oraz ektodysplazyna A. Są to białka naskórkowe z kolagenową domeną zewnętrzną sąsiadującą z integrzynami na powierzchni keratynocytów warstwy podstawnej. Kolagen XVII łączy się z α -6- β -4-integrzyną i z filamentami pośrednimi keratyny w hemidesmosomach [25].

Kolagen XVII, inaczej cząsteczka BP180 lub BPAG2, jest obok BP230 najważniejszym autoantygenem pemfigoidu. Występuje w dwóch postaciach: jako pełnej długości białko przezbłonowe o ciężarze 180 kDa oraz jako cząsteczka rozpuszczalna o ciężarze 120 kDa, będąca złuszczonej z powierzchni keratynocytu domeną zewnętrzną [26-28]. Złuszczenie jest procesem proteolizy i dotyczy odszczepienia fragmentu C-końcowego od domeny przezbłonowej, prawdopodobnie bez regionu NC16A. Schumann i wsp. wykazali, że obie cząsteczki są autoantygenami rozpoznawanymi przez przeciwciała IgA i IgG w różnych chorobach pęcherzowych skóry, a w niektórych przypadkach ektodomena jest preferowanym antygenem (linijna IgA dermatoma pęcherzowa i dziecięca przewlekła dermatoma) [29].

W pemfigoidzie są obecne przeciwciała skierowane przeciwko obu cząsteczkom kolagenu XVII. Ich obecność prowadzi do zmniejszenia adhezji naskórkowej i powstania pęcherzy. Badanie Franzke i wsp. [25], dotyczące uwalniania domeny zewnętrznej kolagenu XVII i zaangażowanych w ten proces enzymów, wykluczyło bezpośredni udział w procesie złuszczenia kilku enzymów związanych z powierzchnią keratynocytów – fu-

ryny, BMP-1, MMP-2, MMP-9 i MT1-MMP. Wykazano, że proces złuszczenia nasilało działanie estrem forbolu, a zmniejszał wpływ TIMP-3. Wyniki sugerują, że czynnikami złuszczącymi mogą być ADAM. W badaniu potwierdzono czynne zaangażowanie w proces złuszczenia 3 przedstawicieli rodziny ADAM: ADAM-17, ADAM-10 i ADAM-9. Transfekcja cDNA tych adamalizyn prowadziła do nasilenia procesu złuszczenia i odwrotnie, brak ADAM-17 w komórkach prowadził do znacznej redukcji złuszczenia [30].

Biorąc pod uwagę stale rosnącą w ostatnich latach liczbę badań, dotyczących udziału metaloproteinaz w patologii chorób skóry, można się w niedługim czasie spodziewać klinicznego zastosowania ich inhibitorów. Prawdopodobnie możliwość farmakologicznego regulowania aktywności proteolitycznej poszczególnych MMP stworzy nowe perspektywy leczenia w dermatologii.

Praca wykonana z funduszu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503-119-1 i 503-119-2.

Piśmiennictwo

- Nagase H, Woessner JF Jr: Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-4.
- Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, et al.: Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001; 89: 201-10.
- Żebrowski M, Kierus-Gudaj A, Żebrowska A: Udział metaloproteinaz w patomechanizmach choroby niedokrwiennej serca. *Forum Kardiologów* 2003; 8: 53-7.
- Fini ME, Cook JR, Mohan R, et al.: Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. In: *Matrix metalloproteinases*. Parks W, Mehan R (eds). Academic Press, San Diego, 1998: 300-56.
- Pauschinger M, Chandrasekharan K, Li J, et al.: Mechanisms of extracellular matrix remodeling in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2002; 27: 677-82.
- Nagase H: Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997; 378: 151-60.
- Reynolds JJ: Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of metalloproteinases and their natural inhibitors. *Adv Dent Res* 1994; 8: 312-9.
- Gur P, Kaushal S, Shah V: The new kids on the block: ADAMTSs, potentially multifunctional metalloproteinases of the ADAM family. *J Clin Invest* 2000; 105: 1335-7.
- Baumann G, Frank SJ: Metalloproteinases and the modulation of GH signaling. *J Endocrinol* 2002; 174: 361-8.
- Schlondorff J, Blobel CP: Metalloprotease-disintegrins: modular proteins capable of promoting cell-cell interactions and triggering signals by protein-ectodomain shedding. *J Cell Sci* 1999; 112: 3603-17.
- Leco K, Khokha R, Pavloff N, et al.: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-3 (TIMP-3) is an extracellular matrix-associated protein with a distinctive pattern of expression in mouse cells and tissues. *J Biol Chem* 1994; 269: 9352-60.
- Goldring MB: The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1916-26.
- Goldring MB: The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models. *Connect Tissue Res* 1999; 40: 1-11.
- Airola K, Ahonen M, Johansson N, et al.: Human TIMP-3 is expressed during fetal development, hair growth cycle and cancer progression. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 437-47.
- Reynolds JJ, Meikle MC: The functional balance of metalloproteinases and inhibitors in tissue degradation: relevance to oral pathologies. *J R Coll Surg Edinb* 1997; 42: 154-60.
- Nip LH: Inhibition of epithelial cell matrix metalloproteinases by tetracyclines. *J Periodontol Res* 1993; 28: 379-85.
- Wahl LM, Corcoran ML: Regulation of monocyte/macrophage metalloproteinase production by cytokines. *J Periodontol* 1993; 64 (5 suppl.): 467-73.
- Schmidt E, Reimer S, Kruse N, et al.: Autoantibodies to BP 180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 842-8.
- Grando SA, Glukhenky BT, Drannik GN, et al.: Mediators of inflammation in blister fluids from patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1989; 125: 925-30.
- Saarialho-Kere UK, Vaalamo M, Airola K, et al.: Interstitial collagenase is expressed by keratinocytes that are actively involved in reepithelialization in blistering skin disease. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 982-8.
- Oikarinen A, Kylmaniemi M, Autio-Harmanen H, et al.: Demonstration of 72-kDa and 92-kDa forms of type IV collagenase in human skin: variable expression in various blistering diseases, induction during re-epithelialization, and decrease by topical glucocorticoids. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 205-10.
- Welgus HG, Bauer EA, Stricklin GP: Elevated levels of human collagenase inhibitor in blister fluids of diverse etiology. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 592-6.
- Oikarinen AI, Zone JJ, Ahmed AR, et al.: Demonstration of collagenase and elastase activities in the blister fluids from bullous skin diseases. Comparison between dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 261-6.
- Verraes S, Hornebeck W, Polette M, et al.: Respective contribution of neutrophil elastase and matrix metalloproteinase 9 in the degradation of BP180 (type XVII collagen) in human bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1091-6.
- Franzke CW, Tasanen K, Schacke H, et al.: Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. *EMBO J* 2002; 21: 5026-35.
- Schaecke H, Schumann H: Two Forms of Collagen XVII in Keratinocytes a full-length transmembrane protein and soluble ectodomain. *J Biol Chem* 1998; 273: 25937-43.
- Yoshiaki H, Jiro U: Cleavage of BP180, a 180-kDa Bullous Pemphigoid Antigen, Yields a 120-kDa Collagenous Extracellular Polypeptide. *J Biol Chem* 1998; 273: 9711-7.
- Claus-Werner F, Kaisa T: Shedding of Collagen XVII/BP180. *J Biol Chem* 2004; 279: 24521-9.
- Schumann H, Baetge J, Tasanen K, et al.: The shed ectodomain of collagen XVII/BP180 is targeted by autoantibodies in different blistering skin diseases. *AM J Pathol* 2000; 156: 685-95.
- Tasanen K, Tunggal L: Keratinocytes from patient lacking collagen XVII display a migratory phenotype. *AM J Pathol* 2004; 164: 2027-38.