



Revista Científica Odontológica

ISSN: 1659-1992

comite\_editorial@colegiodentistas.org

Colegio de Cirujanos Dentistas de Costa Rica  
Costa Rica

Mora Solera, Jose R.; Manzur Conte, Aldo Javier; Ramírez Mora, Tatiana; Herzog Flores, Daniel Silva  
Papel de las Metaloproteinasas de la Matriz en la Degradación del Tejido Pulpar: Una revisión literaria  
Revista Científica Odontológica, vol. 1, núm. 1, 2005, pp. 20-26  
Colegio de Cirujanos Dentistas de Costa Rica  
San José, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=324227904005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Papel de las Metaloproteinasas de la Matriz en la Degradación del Tejido Pulpar: Una revisión literaria

## Resumen:

Las enzimas juegan un papel importante en todos los procesos celulares y tisulares del cuerpo humano. Un grupo de estas, las metaloproteinasas de la matriz (MMP), las cuales contribuyen a desencadenar una serie de procesos que concluyen en la degradación del tejido pulpar en presencia de un irritante bacteriano. Las células pulpares actúan como células enemigas en un intento por regular la degradación y además producen activadores para ellas o para otras células que se encargan de la producción de las MMPs. El sustrato principal de las MMPs es el colágeno junto con otros componentes proteicos de la matriz extracelular, lo que hace imposible al tejido pulpar mantener su estructura y funcionalidad.

## Abstract:

Enzymes play a significant role in cellular and tissues process in human body. The matrix metalloproteinases (MMP) assist the initiation of a chain process that concludes in pulp tissue breakdown in bacterial presence. The pulp cells act like enemy cells and induce activators for themselves and for other cells to release the MMPs. The substrate of this enzymes is collagen and others protein components of extracellular matrix, that avoid to keep the structural and function of this tissue.

## Introducción

La pulpa es un tejido conectivo especializado, de origen mesenquimático, ricamente innervado y vascularizado que se encuentra dentro del espacio central del diente y rodeado por dentina. Ésta se encuentra conformada por una población heterogénea de células, incluyendo odontoblastos, fibroblastos, células del estroma, células vasculares, células endoteliales y perivasculares, células nerviosas, células mastoides, linfocitos T y macrófagos en especial, todas dentro de una matriz extracelular rica en colágeno. La mayoría de estas células son posmitóticas, sin embargo, las células del estroma pueden dividirse en la pulpa y originar nuevos componentes celulares (Golberg & Lasfargues 1995, Nakata et al. 2000).

La matriz extracelular (MEC) del tejido conectivo es altamente organizada y consiste en adhesiones de colágeno, fibras elásticas y glucoproteínas (Ferreira et al. 2000). Su

resistencia estructural es muy delicada y depende del balance de diferentes enzimas proteolíticas y de sus activadores e inhibidores (Raulo 2001).

Las enzimas proteolíticas específicamente catalizan la hidrólisis de enlaces peptídicos. Su síntesis se realiza en forma de zimógeno (inactiva), de mayor peso molecular, el cual posteriormente es activado por proteólisis. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: peptidasas (exopeptidasas) y proteinasas (endopeptidasas). Las peptidasas actúan sobre los enlaces peptídicos de los extremos de la cadena y pueden ser aminopeptidasas o carboxipeptidasas. Las proteinasas actúan en el interior de la cadena y se clasifican de acuerdo con la identidad del residuo catalítico primario. Así, pueden ser: serinproteinasas, cisteinilproteinasas, aspartilproteinasas, y metaloproteinasas (Raulo 2001; Shin et al. 2002).

Una de las características principales en la inflamación pulpar es la degradación de la matriz de proteínas, estos cambios suceden en presencia de dichas endopeptidasas las cuales actúan a su vez sobre una diversidad de proteínas que conforman los tejidos presentes en la pulpa (Nakata et al. 2000).

El objetivo de esta revisión de la literatura fue el describir el mecanismo de liberación, activación y acción de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), para que suceda la degradación del tejido pulpar.

## Aspectos generales

En 1962, Gross and Lapiere observó que la rápida remodelación en colas de renacuajos poseía una actividad degradadora de colágeno a un pH neutro. Estudios subsecuentes mostraron que la enzima involucrada tenía la habilidad de clivar las moléculas de colágeno tipo I en fragmentos característicos de  $\frac{3}{4}$  y  $\frac{1}{4}$  (Steffensen et al. 2001).

Los primeros reportes en cuanto a colagenasas en el hombre surgieron a partir de estudios en gingival y hueso. Estas observaciones constituyen la base a partir de la cual se empezó a realizar más investigaciones, que han llevado al aislamiento y clonación de un número continuo y creciente de MMPs. Estas son un grupo de enzimas proteolíticas que participan en la degradación y cambio de la MEC de todos los tejidos del organismo incluyendo tejido mesenquimático, hueso, esmalte, y dentina. Las MMPs son

## MC. Jose R. Mora Solera

Profesor del departamento de endodoncia de la Universidad Internacional de las Américas, práctica limitada a la endodoncia en CQ, SC, AI, Costa Rica.

## MC. Aldo Javier Manzur Conte

Estudiante de la Maestría de endodoncia, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

## MC. Tatiana Ramírez Mora

Estudiante de la Maestría de endodoncia, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

## Esp. Daniel Silva-Herzog Flores

Coordinador de la Maestría de Endodoncia, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

## Palabras clave

Metaloproteinasas de la matriz  
enzimas  
proteolisis

Clasificación	Número de MMP	Nombre Común
Colagenasas	MMP-1	Intersticial, <b>colagenasa 1</b> , colagenasa de vertebrados
	MMP-5	Colagenasa 3/4, colagenasa tisular, colagenasa tipo 4*, <b>Gelatinasa A</b>
	MMP-8	Colagenasa del neutrófilo, <b>colagenasa 2</b>
	MMP-13	<b>Colagenasa 3</b> , colagenasa rata
	MMP-18	<b>Colagenasa 4</b>
	MMP-19	RASI-1, RASI-6, <b>MMP 19</b>
Gelatinasas	MMP-2	<b>Gelatinasa A</b> , colagenasa ¾, colagenasa tisular, colagenasa tipo 4
	MMP-9	<b>Gelatinasa B</b> , gelatinasa del macrófago, gelatinasa del neutrófilo, colagenasa tipo IV, colagenasa tipo V
Estromelisininas, Matrilisina, Metaloelastasa	MMP-3	<b>Estromelisinina 1</b> , colagenasa activadora de proteína, activador procógeno, proteoglicanasa, transina
	MMP-10	<b>Estromelisinina 2</b> , transina-2
	MMP-11	<b>Estromelisinina 3</b>
	MMP-7	<b>Matrilisina</b> , matrinal, metaloproteinasa-1 putativa, metaloendopeptidasa uterina
	MMP-26	<b>Matrilisina 2</b> , endometasa
	MMP-12	<b>Elastasa del macrófago</b> , metaloelastasa
Metaloproteinasas tipo Membranal	MMP-14	<b>Metaloproteinasa de la Matriz tipo 1</b> , MT1-MMP, membrana tipo 1
	MMP-15	<b>Metaloproteinasa de la Matriz tipo 2</b> , MT2-MMP, SMCP-2, membrana tipo 2
	MMP-16	<b>Metaloproteinasa de la Matriz tipo 3</b> , MT3-MMP, metaloproteinasa ovarica
	MMP-17	<b>Metaloproteinasa de la Matriz tipo 4</b> , membrana tipo 4, MT4-MMP
	MMP-24	<b>Metaloproteinasa de la Matriz tipo 5</b> , MT5-MMP
	MMP-25	<b>Metaloproteinasa de la Matriz tipo 5</b> , leucolisina, MT6-MMP
Otras	Envelisina	No reportado
	MMP-20	<b>Enamelisina</b>
	MMP-21	<b>Metaloproteinasa de la Matriz 21</b> , XMMP (Xenopus)
	MMP-22	<b>Metaloproteinasa de la Matriz 22</b> , MMP-27 (homo sapiens)
	MMP-23	<b>Metaloproteinasa de la Matriz 23</b> , CA-MMP, proteína MIFR (homo sapiens)
	MMP-28	<b>Epilisina</b>
	MMP-4	<b>Telopectidasa</b>
	MMP-6 (MMP-3)	<b>MMP ácida</b>

**Tabla 1.** Clasificación de las MMPS, por número, nombre común (en negrita el más usado)

aproximadamente 159 (www.merops.ac.uk), de las cuales 28 son específicas de la MEC (Birkendal-Hansen *et al.* 1993, Morrison *et al.* 2001).

Las MMPs se clasifican específicamente en 5 grupos; a-) Colagenasas Intersticiales, b-) Gelatinasas, c-) Estromelisininas, Matrilisina y Metaloelastasa, d-) MMPs de Tipo Membranales y e-) Otras MMPs (Steffensen *et al.* 2001) (Tabla 1).

#### **Colagenasas intersticiales (MMP-1, MMP-8 y MMP-13)**

Las colagenasas MMP-1, 8 y 13 inician la degradación del colágeno I, II y III, los cuales continúan su degradación por otras MMPs y enzimas proteolíticas no MMPs. Estas enzimas para ejercer su acción dependen de cofactores como el calcio y zinc. Las colagenasas intersticiales operan clivando el colágeno en fragmentos de colágeno ¾ y ¼, que, por sí solos son fácilmente desnaturados y transformados en gelatina. Una vez formada la gelatina la MMP-2 y MMP-9 o gelatinasas, la degradan en miles de fragmentos diminutos.

La MMP-1 es expresada en su forma latente o zimógena con un peso de 52 kDa que se convierte en 42 kDa, al activarse pierde su dominio propéptido. MMP-1 es casi específica del colágeno tipo III y generalmente

se cree que está relacionada con los cambios de los tejidos normales. Además de los fibroblastos, muchas otras células como queratinocitos, células endoteliales, macrófagos también producen la MMP-1.

La MMP-8 se secreta en forma latente con un peso de 75 kDa, que se convierte en 66 kDa en su forma activa. Esta metaloproteinasa prefiere la colágena I pero en menor cantidad degrada la Col II, inicialmente se creía que era sintetizado por el PMN durante su maduración, pero actualmente se ha hallado en células no PMNs como las endoteliales.

La MMP-13 es secretada en forma latente con un peso de 60 kDa e inmediatamente después de su clivaje como enzima activa obtiene un peso de 48 kDa. A diferencia de la MMP-1 y 8 no tiene un sustrato preferido o específico, sino que degrada en igual cantidades el colágeno I, II, III, membranas basales de colágeno IV, proteoglicanos, fibronectina, fibrina, y tenasina. Pero éste tiene su mayor eficiencia en el colágeno tipo II (Raulo 2001).

#### **Gelatinasas (MMP-2 y MMP-9)**

Son MMPs que tienen un dominio adicional con tres partes de fibronectina tipo II repetidas en su dominio catalítico, que le dan a estas enzimas la habilidad de adherirse al co-

lágono y gelatina. La función de esta unión es de desnaturalizar estas proteínas. En general las gelatinasas degradan colágeno tipo IV, V, VII, X, XI y XII, fibronectina y elastina, proteínas encontradas en gran cantidad en el tejido pulpar sano e hialinizado (Martínez *et al.* 2000). También se ha demostrado que las gelatinasas en medios ácidos tienen la capacidad de degradar el colágeno I, de manera que participan en la remodelación del colágeno de la MEC.

La función específica más importante de estas enzimas en la pulpa dental es degradar la gelatina que se ha formado de la degeneración de la colágena de  $\frac{3}{4}$  y  $\frac{1}{4}$  por las colagenasas.

La MMP-2 es secretada en forma latente con un peso de 72 kDa convirtiéndose el peso molecular de 59 a 62 kDa en su activación proteolítica. Es característica en la degradación de la elastina y es secretada principalmente por fibroblastos y otras células del tejido conectivo. En la pulpa dental tiene gran importancia, por ser la MMP que más se determina en pulpas con lesiones irreversibles; además, en la dentinogénesis se encuentra en gran cantidad y se ha logrado marcar en el epitelio interno del esmalte (Tjaderhane 2002).

La MMP-9 es secretada con un peso molecular de 92 kDa en forma latente y se convierte a 82 y 68 kDa en su forma activa. Tiene la capacidad de degradar colágeno IV, V, VII, X, XI, XIV, fibronectina, gelatina y elastina. Es secretada por los neutrófilos primarios granulares y ésta secreción induce a la producción de macrófagos. Durante la dentinogénesis actúa en la degradación de la membrana basal y se ha demostrado que tanto la MMP-2, 9 y TIMP-1 (inhibidor de la MMP-2) son secretadas por odontoblastos (Raulo 2001).

#### **MMPs de tipo membranales (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25)**

Estas enzimas tienen una estructura diferente, ya que al poseer una secuencia adicional en la terminal C llamada dominio transmembrana, que es necesaria para su activación. Hasta la presente fecha se ha descubierto 6 diferentes tipos: MMP-14, 15, 16, 17, 24 y 25, no obstante no se han descubierto sus funciones en la pulpa dental, pero se cree que algunas de éstas sirven para activar la proMMP-2.

En la pulpa dental se ha encontrado que los odontoblastos tienen la capacidad de secretar la MT1-MMP la cual es la MMP-14 (Raulo 2001).

#### **Otras MMPs (MMP-19, MMP-20, MMP-23, MMP-27)**

Solamente se ha determinado 4 de éstas de forma parcial sin conocer la acción exacta de alguna. A pesar de lo difícil de estudiar, la MMP-20 o enamelisina es la enzima que más se ha encontrado en la formación del diente,

siendo únicamente secretada por odontoblastos y ameloblastos, teniendo como función degradar la proteína de la matriz del esmalte y la amelogenina. La MMP-19 tiene la capacidad de degradar la tenascina, la cual es posible encontrar en la pulpa dental, pero aún no se ha estudiado esta función (Raulo 2001).

#### **Mecanismo de acción de las MMPs en la degradación del tejido pulpar**

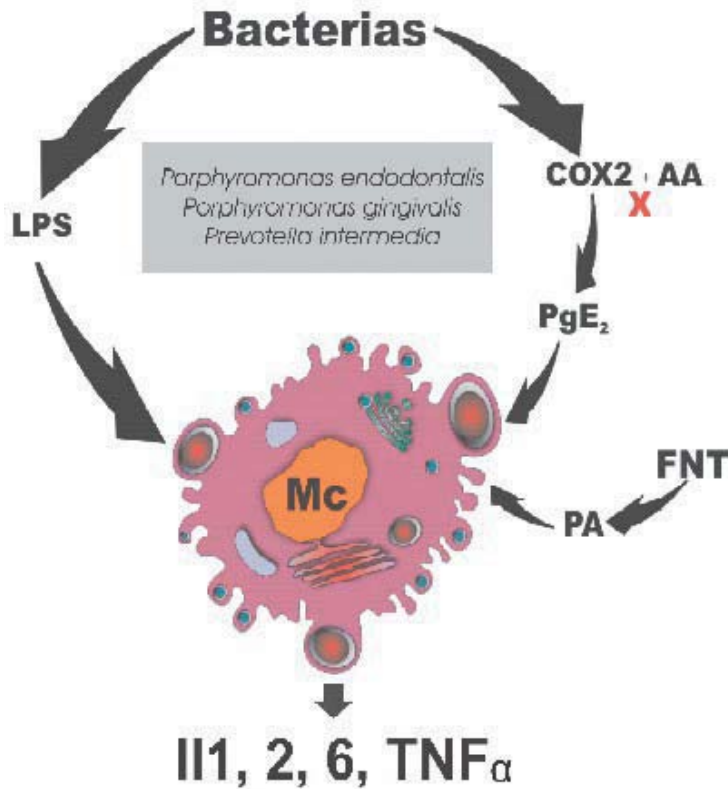
La desmineralización del tejido dentinal sucede cuando la placa dentobacteriana cae minutos posteriores a la ingesta de carbohidratos a pH de 5.5, hasta que los amortiguadores salivales neutralizan el pH. Si la desmineralización continúa, sucede la destrucción de la matriz orgánica de colágeno en la dentina. Esta degradación de la matriz es causada básicamente por las proteasas bacterianas, pero a pesar de que muchas bacterias orales pueden producir enzimas proteolíticas, hasta la fecha no hay evidencia que las bacterias asociadas con el inicio y progresión de la lesión cariosa, produzcan enzimas capaces de degradar la matriz orgánica de la pulpa (Tjaderhane *et al.* 1998).

Bajo condiciones normales, el tejido pulpar se encuentra protegido por dentina, cemento y esmalte. En cualquier condición donde se pierda la integridad natural de protección ya sea del esmalte o cemento (factores iatrogenicos y/o microbianos), sucede la consecuente exposición dentinal y por último o en el mismo momento la irritación al tejido pulpar (Chang *et al.* 2002a). Las mayores vías de contaminación pulpar es a través de los túbulos dentinales expuestos, exposición directa de pulpa, foramen apical y/o laterales y a través de la sangre (Chang *et al.* 2002a; Huang *et al.* 2004). Cualquier situación que acontezca produce en el tejido pulpar gran cantidad de cambios inflamatorios vasculares y celulares que podrían culminar en la destrucción de la MEC y del tejido pulpar (Mora *et al.* 2003).

Para que suceda la degradación de algún tejido corporal es necesario la activación de al menos una de las 5 vías; vía dependiente del plasminógeno, la fagocítica, la de la serinproteína del neutrófilo, la osteoclástica por reabsorción de hueso y la vía de MMPs (Yang *et al.* 2004). Tres de ellas (plasminógeno, fagocítica y MMPs) afectan exclusivamente los tejidos blandos, pero la vía de las MMPs es una de las más importantes en la destrucción del tejido pulpar inflamado; actualmente es la más investigada, ya que trabaja como reguladora de cualquiera de las otras vías (Paganakos *et al.* 1996, O'Boskey *et al.* 1998, Ueda & Matsushida 2001, Huang *et al.* 2004, Yang *et al.* 2004). La vía de las MMPs son las encargadas de destruir el colágeno de los tejidos tanto mineralizados como blandos, en conjunto con la fagocítica fibroblástica que se encarga de la consecuente degradación de las fibras intracelularmente

**Figura 1.**

Algunas bacterias, llamadas anteriormente como Bacteroides pigmentados de negro estimulan la formación de citosinas en algunas células del tejido pulpar (fibroblastos, monocitos, macrófagos), por la vía del COX seguido de la formación de PgE<sub>2</sub> y por medio de los LPS.



(Nancy *et al.* 2004). Se ha determinado que la vía del activador plasminógeno, estimulada a través del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) tiene actividad sobre la MMP-2, de igual manera el TNF $\alpha$  estimula a la MMP-9, motivo por el cual se cree que el FNT actúa sobre algunos sistemas de degradación pulpar (Ueda & Matsushida 2001). Se ha demostrado el efecto de esta citosina en el proceso inflamatorio debido a la inducción de enzimas proteolíticas en osteoblastos humanos; y, se cree que causa el mismo efecto en células pulpares humanas (Panagakos *et al.* 1996). Una evidencia de ello es que células del tejido pulpar presentan valores basales (bajos) de MMPs, pero en presencia de un factor irritante los valores aumentan en pulpitis y disminuyen de nuevo en necrosis (Shin *et al.* 2002).

La vía de las MMPs puede ser activada por diferentes factores: PGE<sub>2</sub> procedente de la vía de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico (Shin *et al.* 2002), bacterias llamadas anteriormente como bacteroides pigmentados de negro como *Porphyromonas endodontalis* y *P. gingivalis* y *Prevotella Intermedia* (Chang *et al.* 2002a, Siqueira 2003, Yang *et al.* 2003), agentes farmacológicos (Chang *et al.* 2001), citosinas y lipopolisacáridos (Yang *et al.* 2003). Cualquiera de ellos actúan como activadores o mensajeros sobre los macrófagos activados y monocitos tisulares, los cuales tienen la función de regular la liberación de citosinas y factores de crecimiento endógenos (TGF) que inter-

vienen como activadores o reguladores en la producción de MMPs, ya sea en el mismo macrófago y en otras células como fibroblastos y células pulpares (Shin *et al.* 2002, Panagakos *et al.* 1996). (Figura 1).

Las prostaglandinas se han visto envueltas en la producción de MMPs, por lo que se ha observado que la dexametasona e inhibidores de COX2 evitan la producción de MMPs. Además se ha observado que este medicamento inhibe de la activación del NF- $\kappa$ B (ligando en la reabsorción ósea y dental), se cree que la MMP-2 especialmente en células pulpares humanas está parcialmente mediada por la vía de NF- $\kappa$ B. Igualmente se cree que el uso de inhibidores de COX2 puede ser un agente de uso clínico en endodoncia preventiva en combinación con el tratamiento convencional para una terapia más eficaz (Yang *et al.* 2004). También agentes farmacológicos como inhibidores de la síntesis proteica, TGF $\beta$  e inhibidores del PKC (familia de al menos 12 isoenzimas que regulan en la función de muchas células, incluyendo la proliferación y adhesión) podrían en un futuro integrarse al tratamiento endodóntico preventivo por actuar como inhibidores de las MMPs (Chang *et al.* 2002b).

El sistema Fibrinolítico es importante en la reacción inflamatoria por actuar como regulador en la proteólisis extracelular, el cual facilita la degradación del tejido conectivo y permite que se disemine la inflamación. Este sistema está activado por los activadores plasminógenos (PAs), que son proteasas de serina que catalizan la conversión de proenzimas plasminógenas a enzimas plasminógenas activas (Yang *et al.* 2003). Así mismo, los PAs estimulan la inducción de citosinas para la formación de MMPs, especialmente MMP-2 y 9 (Ueda & Matsushida 2001).

Una vez que sucede la primera fase de activación de las células pulpares por los activadores ya mencionados, se libera una serie de citosinas como son; IL1 (D-Souza *et al.* 1989), IL2, IL6 (Tamura *et al.* 1996), IL8 (Nagaoka *et al.* 1996), y especialmente la IL1 $\alpha$  (Tamura *et al.* 1996) e IL1 $\beta$  (Panagakos *et al.* 1996). Una vez liberadas estas citosinas actúan directamente en otras células pulpares, especialmente fibroblastos, posiblemente en dos condiciones; a través de una vía directa en la inducción del gen de expresión de las MMPs por una modulación de las interacciones de la MEC o bien, por un mecanismo indirecto donde las interacciones de la MEC y las células inducen la expresión de moléculas intermedias secretadas que regulan las MMPs (Steffensen *et al.* 2001). Cualquiera de las dos vías induce a la formación de MMPs por parte de los ribosomas que inician con la formación de ARNm de colagenasas de tipo dosis dependiente.

Además de los fibroblastos se ha sugerido que son muchas de las células pulpares las que pueden secretar MMPs (Chang *et al.*

2001, Chang *et al.* 2002a), así como provenientes del ligamento periodontal (Chang *et al.* 2002a, Chang *et al.* 2002b), células de la mucosa oral (Huang *et al.* 2004), de la saliva (Ingman *et al.* 1994) y placa dentobacteriana (Sorsa *et al.* 1995); por ejemplo se ha observado que las células PMNs secretan las gelatinasas (Huang *et al.* 2004), los osteoblastos pueden sintetizar y secretar MMP-2 y MMP-9 (Chang *et al.* 2004), los odontoblastos MMP-2, MMP-8, 9, 20 en humanos y la MMP-3 observado en odontoblastos de ratas (Tjaderhane 2002).

Una vez liberadas las proMMPs de forma zimogena a la MEC, se da un autoclave por parte de otras MMPs o bien por la plasmina que es una enzima agresiva, puede activar las procolagenasas y otras metaloproteinasas para activarlas en MMPs e iniciar el proceso de degradación (Yang *et al.* 2003) (Figura 2).

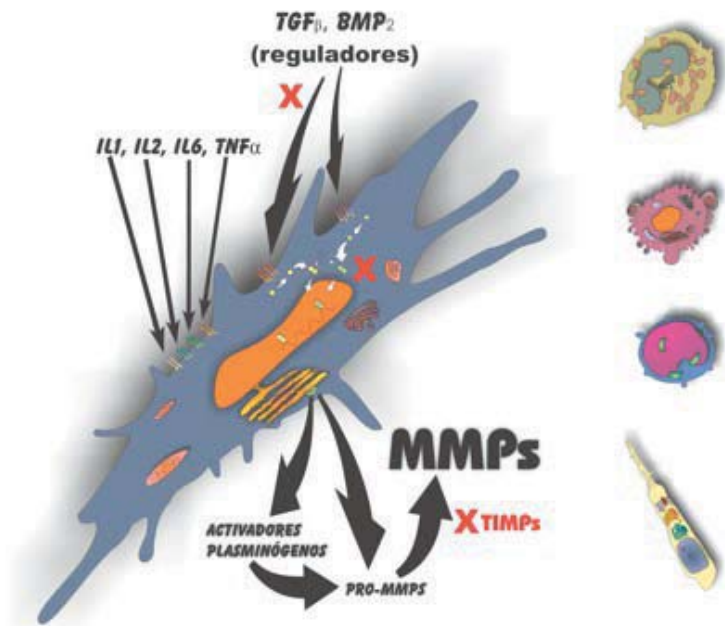
### Regulación de las MMPs en el tejido pulpar

Debido a que las MMPs tienen la capacidad de degradar casi todos los tipos de componentes de la matriz, cuentan con un sistema regulador muy específico y efectivo que se ejecuta a nivel post-transcripcional. Hasta la fecha se ha demostrado que los factores de crecimiento  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) y BMP-2 son las moléculas capaces de controlar la síntesis de MMPs a nivel nuclear. (Palosaari *et al.* 2003) (Figura 2).

El TGF $\beta$  se encuentra presente en la MEC pulpar en forma de un complejo, compuesto de: TGF $\beta$ , una proteína asociada al péptido de latencia del TGF $\beta$  (LAP) y una proteína de unión al TGF $\beta$  latente (LTBP). Este factor es liberado de la MEC por múltiples proteasas, como las de serina y MMPs, y es activado proteolíticamente por acción de las MMPs o del pH ácido (Palosaari *et al.* 2003). Una vez activado, estimula a las células de la matriz que expresen receptores de serina/treonina cinasa tipo I y II. La acción conjunta de ambos receptores inicia la cascada de fosforilación de una familia de proteínas transductoras de señales denominadas SMAD, las cuales se unen al complejo AP-1 (activador protein-1) en el núcleo, para regular la transcripción de los genes de las MMPs (Figura 3). El complejo AP-1 es el resultado de la heterodimerización de protooncogenes c-Fos y c-Jun inducida por el TGF $\beta$ , siendo c-Jun responsable del realce de expresión de proteínas y diferenciación de los odontoblastos (Kitamura & Terashita 1997). Hasta ahora se ha demostrado esta vía de regulación para las MMPs 1 y 13. (Yuan & Varga 2001)

Existe poca información en la actualidad sobre el efecto regulador del BMP-2 sobre las MMPs, sin embargo se ha demostrado que las cascadas de señalización provocadas por el TGF $\beta$  y BMP-2 están conectadas y, aunque no se haya reportado actividad si-

**Figura 2.** Los fibroblastos pulpares al igual que otras células como PMNs, macrófagos, linfocitos, y odontoblastos pulpares (derecha) tienen funciones en la producción intracelular de las MMPs una vez que han sido estimuladas por las citosinas. Este mecanismo puede ser regulado por el TGF $\beta$  en tejido pulpar.



nérgica entre ambas, se cree que cumpla la misma función reguladora que el TGF $\beta$ . (Palosaari *et al.* 2003)

Hasta la fecha se ha encontrado que en los tejidos dentarios; el TGF $\beta$  ejerce las siguientes funciones reguladoras:

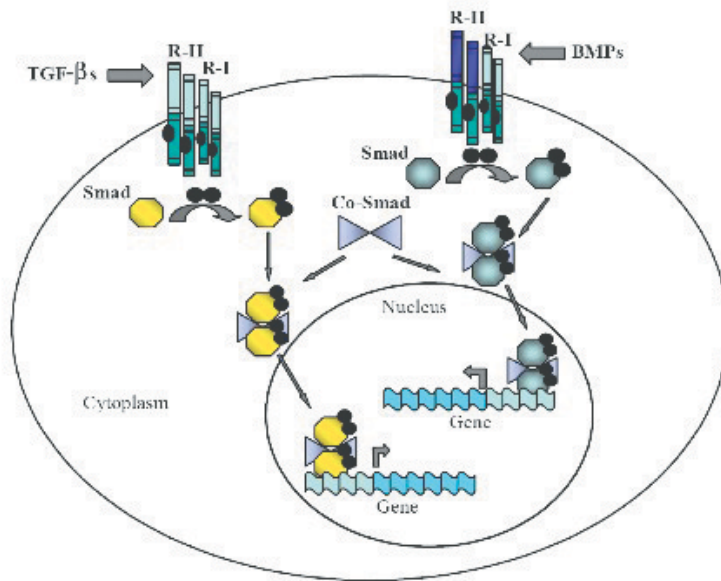
- Induce la expresión de MMP-11 y MMP-13 en osteoblastos y fibroblastos, y de MMP-2 en fibroblastos gingivales.
- Disminuye la MMP-2 en células pulpares (Overall *et al.* 1991).
- Regula la expresión de MMP-9 en odontoblastos y suprime la secreción de MMP-9 de monocitos inducida por TNF $\alpha$ . (Salo *et al.* 1985, Tjaderhane *et al.* 1998)
- Suprime la expresión de MMP-1 en fibroblastos pulpares y de MMP-12 en macrófagos inducidos por citosinas. (Tamura *et al.* 1996)
- Aumenta el mRNA de TIMP-1 y TIMP-3 en condrocitos humanos y osteoblastos de ratas.

Otra vía de restricción de la actividad proteolítica de las MMPs sucede a través de inhibidores endógenos, denominados TIMPs (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas), los cuales actúan específicamente sobre las formas activas de las MMPs, incluso sobre ciertas formas latentes. Los TIMPs se encuentran presentes en una relación 1:1 en comparación con las MMPs, condición que permite obtener un adecuado remodelamiento de la MEC, gracias al balance entre síntesis y degradación de la misma (Huang *et al.* 2004) (Figura 2).

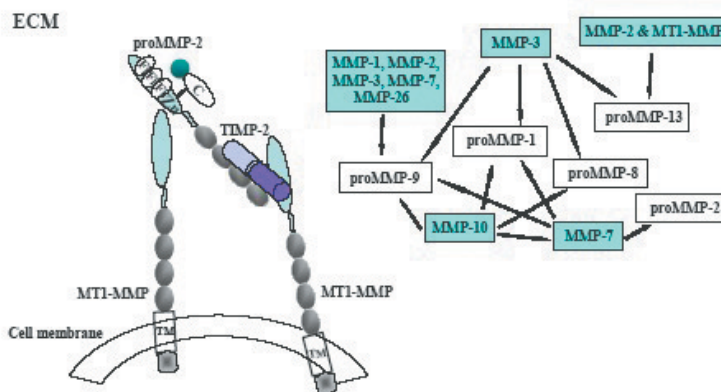
Los TIMPs son proteínas que tienen la forma de una cuña continua elongada en la que los extremos N-terminal y C-terminal de las cadenas polipeptídicas quedan enfrentados uno al otro.

**Figura 3.**

Cascada de señales desencadenadas por la familia de TGF- $\beta$  y BMP-2 para la regulación (Tomado de Palosaari et al. 2003)

**Figura 4.**

Ruta de activación de la proMMP-2 y otras MMPs latentes. (Tomado de Palosaari et al. 2003)



La proteína TIMP-1 es una glicoproteína de 184 aminoácidos, que posee una masa molecular de 28.5 kDa. Cuenta con un punto isoelectrico de 8.00 (Palosaari et al. 2003). Esta proteína ha sido detectada en cemento y dentina humana, y se ha demostrado además que es secretada por osteoblastos humanos así como y que la TIMP-1 inhibe eficazmente la MMP-1, MMP-3 y MMP-9 (Baragi et al. 1994; Steffensen et al. 2001).

TIMP-2 es una proteína no glicosilada de 194 aminoácidos, con un peso molecular de 21 kDa. Tiene un punto isoelectrico de 6.45. Es secretada por osteoblastos y condrocitos humanos (Palosaari et al. 2003). TIMP-2 tiene un efecto bifuncional sobre la MMP-2, ya que la activación de la proMMP-2 mediada por MT-MMP requiere una mínima cantidad de TIMP-2 para que ocurra el proceso, mientras que grandes cantidades de este inhibidor evita la activación de la enzima latente (Kinoshita et al. 1998). Este proceso comprende la formación de un complejo MT1-MMP y TIMP-2, que funciona como receptor para

el sitio de unión de la proMMP-2, los cuales se unen por interacciones electrostáticas para permitir que otra MT1-MMP adyacente que se encuentra en la membrana transforme a la proMMP-2 en una enzima activa (Atkinson et al. 1995). También se ha descrito que tiene poder inhibitorio sobre la MMP-9 (Steffensen et al. 2001, Howard et al. 1991) (Figura 4).

TIMP-3 es una proteína de 188 aminoácidos, se caracteriza porque su secuencia de polipéptidos es similar a TIMP-1 y TIMP-2 en un 37% y 42% respectivamente. Posee un punto isoelectrico de 9.04, se ha demostrado que esta proteína tiene una forma glicosilada de 27 kDa y una no glicosilada de 24 kDa, y se encuentra en la MEC en ambas formas (Palosaari H, 2003). TIMP-3 inhibe por lo menos la MMP-2 y MMP-9 (Butler et al. 1999)

TIMP-4 es un polipéptido de 195 aminoácidos con un peso molecular de 22 kDa. Este polipéptido es similar al TIMP-1 en un 37% y a los TIMPs 2 y 3 en un 51%. Es la TIMP más neutral en condiciones fisiológicas ya que posee un punto isoelectrico de 7.34, y ha sido detectada en cartílago humano (Palosaari et al. 2003). TIMP-4 es un excelente inhibidor de todas las clases de MMPs, sin tener una preferencia alguna en específico (Stratmann et al. 2001).

Por lo general, los TIMPs inhiben las MMPs activas, sin embargo, en el caso de las gelatinasas MMP-2 y 9 actúan de manera reversible con las formas inactivas de las mismas. Este complejo que se forma puede ser disociado permitiendo entonces la activación de las mencionadas gelatinasas (Palosaari et al. 2003).

## Conclusiones

Las MMPs tienen un papel importante en la degradación del tejido pulpar. Se puede encontrar valores aumentados en la determinación de éstas en pulpas inflamadas y disminuidas en normales y necróticas por lo que certifica que influyen de forma importante en el paso de estos estadios pulpares. Las MMPs más importantes, estudiadas y encontradas son las colagenasas intersticiales y las gelatinasas lo que influye directamente en la degradación del colágeno como el componente más importante del tejido pulpar.

Las MMPs cumplen una función degradadora debido a que el sustrato principal es el colágeno, otras proteínas que se encuentran en gran cantidad en el tejido pulpar son secretadas por células pulpares y otras células dentales además son reguladas por proteínas como el TCF $\beta$ , BMP e inhibidas por los TIMPs, con el fin de detener, si es necesario, la degradación de los tejidos.

La vía de degradación de los tejidos no es únicamente por MMPs, pero ésta es la más importante por estar relacionada con cualquier otra vía. □

**Bibliografía**

- Atkinson SJ, Crabbe T, Cowell S, Ward RV, Butler MJ, Sato H, Seiki M, Reynolds JJ, Murphy G (1995)** Intermolecular autolytic cleavage can contribute to the activation of progelatinase A by cell membranes. *Journal of Biology Chemistry* 270, 30479-85.
- Baragi VM, Fliszar CJ, Conroy MC, Ye QZ, Shipley JM, Welgus HG (1994)** Contribution of the C-terminal domain of metalloproteinases to binding by tissue inhibitor of metalloproteinases. C-terminal truncated stromelysin and matrilysin exhibit equally compromised binding affinities as compared to full-length stromelysin. *Journal of Biology Chemistry* 269, 12692-7.
- Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA (1993)** Matrix metalloproteinases: a review. *Critical Review of Oral Biology and Medicine* 4, 197-250.
- Butler GS, Apte SS, Willenbrock F, Murphy G (1999)** Human tissue inhibitor of metalloproteinases 3 interacts with both the N- and C-terminal domains of gelatinases A and B. Regulation by polyanions. *Journal of Biology Chemistry* 274, 10846-51.
- Chang YC, Lai CC, Yang SF, Chan Y, Hsieh YS (2002a)** Stimulation of matrix metalloproteinases by black-pigmented *Bacteroides* in human pulp and periodontal ligament cell cultures. *Journal of Endodontics* 28, 90-3.
- Chang YC, Yang SF, Hsieh YS (2001)** Regulation of matrix metalloproteinase-2 production by cytokines and pharmacological agents in human pulp cell cultures. *Journal of Endodontics* 27, 679-82.
- Chang YC, Yang SF, Lai CC, Liu JY, Hsieh YS (2002b)** Regulation of matrix metalloproteinase production by cytokines, pharmacological agents and periodontal pathogens in human periodontal ligament fibroblast cultures. *Journal of Periodontal Research* 37, 196-203.
- D'Souza R, Brown LR, Newland JR, Levy BM, Lachman LB (1989)** Detection and characterization of interleukin-1 in human dental pulps. *Archives of Oral Biology* 34, 307-13. (abstract)
- Goldberg M, Lasfargues JJ (1995)** Pulpo-dentinal complex revisited. *Journal Dentistry* 23, 15-20.
- Huang FM, Yang SF, Hsieh YS, Liu CM, Yang LC, Chang YC (2004)** Examination of the signal transduction pathways involved in matrix metalloproteinases-2 in human pulp cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 97, 398-403.
- Ingman T, Sorsa T, Lindy O, Koski H, Konttinen YT (1994)** Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* 21, 26-31.
- Kinoshita T, Sato H, Okada A, Ohuchi E, Imai K, Okada Y, Seiki M (1998)** TIMP-2 promotes activation of progelatinase A by membrane-type 1 matrix metalloproteinase immobilized on agarose beads. *Journal of Biology Chemistry* 273, 16098-103.
- Kitamura C, Terashita M (1997)** Expressions of c-jun and jun-B proto-oncogenes in odontoblasts during development of bovine tooth germs. *Journal of Dental Research* 76, 822-30.
- Lin SK, Wang CC, Huang S, Lee JJ, Chiang CP, Lan WH, Hong CY (2001)** Induction of dental pulp fibroblast matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene expression by interleukin-1 $\alpha$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  through a prostaglandin-dependent pathway. *Journal of Endodontics* 27, 185-9.
- Martínez EF, Machado de Souza SO, Correa L, Cavalcanti de Araujo V (2000)** Immunohistochemical localization of tenascin, fibronectin, and type III collagen in human dental pulp. *Journal of Endodontics* 26, 708-11.
- Mora JR, Ramírez T, Manzur AJ, Castilla G (2003)** Metaloproteinasas de la Matriz en la degradación del tejido pulpar. Presentación en Poster en el congreso nacional de postgrados de endodoncia, UNAM.
- Morrison CJ, Butler GS, Bigg HF, Roberts CR, Soloway PD, Overall CM (2001)** Cellular activation of MMP-2 (gelatinase A) by MT2-MMP occurs via a TIMP-2-independent pathway. *Journal of Biology Chemistry* 276, 47402-10.
- Nagaoka S, Tokuda M, Sakuta T, Taketoshi Y, Tamura M, Takada H, Kawagoe M (1996)** Interleukin-8 gene expression by human dental pulp fibroblast in cultures stimulated with Prevotella intermedia lipopolysaccharide. *Journal of Endodontics* 22, 9-12.
- Nakata K, Yamasaki M, Iwata T, Suzuki K, Nakane A, Nakamura H (2000)** Anaerobic bacterial extracts influence production of matrix metalloproteinases and their inhibitors by human dental pulp cells. *Journal of Endodontics* 26, 410-3.
- O'Boskey FJ, Fotinos S, Panagakos S (1998)** Cytokines stimulate matrix metalloproteinase production by human pulp cells during long-term culture. *Journal of Endodontics* 24, 7-10.
- Overall CM, Wrana JL, Sodek J (1991)** Transcriptional and post-transcriptional regulation of 72-kDa gelatinase/type IV collagenase by transforming growth factor- $\beta$  1 in human fibroblasts. Comparisons with collagenase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase gene expression. *Journal of Biology Chemistry* 266, 14064-71.
- Palosaari H, Ding Y, Larmas M, Sorsa T, Bartlett JD, Salo T, Tjäderhane L (2002)** Regulation Interactions of MT1-MMP and MMP-20 in human odontoblasts and pulp tissue in vitro. *Journal of Dental Research* 81, 354-9.
- Palosaari H, Tjäderhane L, Magloire H (2003)** Matrix metalloproteinases (MMPs) and their specific tissue inhibitors (TIMPs) in mature human odontoblasts and pulp tissue. In: *Acta Universitatis Ouluensis, Serie D, Institute of Dentistry, University of Oulu, Finland*. ISBN 951-42-7078-9 (URL: <http://herkules.oulu.fi/isbn9514270789/>)
- Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Ronca H, Sorsa T, Salo T, Tjäderhane L (2000)** The expression of MMP-8 in human odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF  $\beta$ 1. *Journal of Dental Research* 79, 77-88.
- Panagakos FS, O'Boskey JF Jr, Rodriguez E (1996)** Regulation of pulp cell matrix metalloproteinase production by cytokines and lipopolysaccharides. *Journal of Endodontics* 22, 358-61.
- Raulo SM (2001)** Matrix Metalloproteinases as Markers of Inflammation in Equine Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), with special reference to Gelatinases and Collagenases. Department of clinical Veterinary Sciences, University of Helsinki. ISBN 952-91-3304-9, Gummerus Saarijarvi, pp. 22-30.
- Salo T, Turpeenniemi-Hujanen T, Tryggvason K (1985)** Tumor-promoting phorbol esters and cell proliferation stimulate secretion of basement membrane (type IV) collagen-degrading metalloproteinase by human fibroblasts. *Journal of Biology Chemistry* 260, 8526-31.
- Shin SJ, Lee JI, Baek SH, Lim SS (2002)** Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions. *Journal of Endodontics* 28, 313-5.
- Siqueira JF Jr (2003)** Taxonomic changes of bacteria associated with endodontic infections. *Journal of Endodontics* 29, 619-23.
- Sorsa T, Ding YL, Ingman T, Salo T, Westerlund U, Haapasalo M, Tschesche H, Konttinen YT (1995)** Cellular source, activation and inhibition of dental plaque collagenase. *Journal of Clinical Periodontology* 22, 709-17.
- Steffensen B, Hakkinen L, Larjava H (2001)** Proteolytic events of wound-healing--coordinated interactions among matrix metalloproteinases (MMPs), integrins, and extracellular matrix molecules. *Critical Review and Oral Biology and Medicine* 12, 373-98.
- Stratmann B, Farr M, Tschesche H (2001)** Characterization of C-terminally truncated human tissue inhibitor of metalloproteinases-4 expressed in *Pichia pastoris*. *Biology Chemistry* 382, 987-91.
- Sulkala M, Larmas M, Sorsa T, Salo T, Tjäderhane (2002)** The localization of matrix metalloproteinase-20 (MMP-20, Enamelysin) in Mature Human Teeth. *Journal of Dental Research* 81, 603-7.
- Tamura M, Nagaoka S, Kawagoe M (1996)** Interleukin-1  $\alpha$  stimulates interstitial collagenase gene expression in human dental pulp fibroblast. *Journal of Endodontics* 22, 240-3.
- Tjäderhane L (2002)** en *The International Conference on Dentin-Pulp Complex 2001*. The expression of Matrix Metalloproteinases in Human Odontoblasts. Quintessence Publishing Co. Ltd. Chicago. Pp. 45-52.
- Tjäderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T (1998)** The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *Journal of Dental Research* 77, 1622-9.
- Tjäderhane L, Salo T, Larjava H, Larmas M, Overall CM (1998)** A novel organ cultura method to study the function of human odontoblast in vitro: gelatinase expresión by odontoblast is differentially regulated by TGF $\beta$ 1. *Journal of Dental Research* 77, 1486-96.
- Ueda I, Matsushima K (2001)** Stimulation of plasminogen activator activity and matrix metalloproteinases of human dental pulp-derived cells by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Journal of Endodontics* 27, 175-9.
- Yang SF, Hsieh YS, Huang FM, Yang LC, Chang YC (2003)** Effect of black-pigmented bacteria on the plasminogen-plasmin system in human pulp and osteoblastic cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 95, 621-5.
- Yuan W, Varga J (2001)** Transforming growth factor- $\beta$  repression of matrix metalloproteinase-1 in dermal fibroblasts involves Smad3. *Journal of Biology Chemistry* 276, 38502-10.