proLékaře.cz | 3.11.2026

Matrixové metaloproteinázy v patogenezi roztroušené sklerózy

Matrix Metalloproteinases in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis

Souhrn

Matrixové metaloproteinázy představují skupinu proteolytických enzymů, jejichž aktivita je preferenčně zaměřena na extracelulární matrix. Podílí se tak na tkáňové remodelaci za fyziologických i patologických podmínek. Významnou roli tedy hrají i v procesu neurozánětu, jakým je roztroušená skleróza. Cílem článku je zmapovat dosavadní znalosti o podílu matrixových metaloproteináz v patofyziologii roztroušené sklerózy a poukázat na perspektivy možného využití těchto informací v klinické praxi.

Abstract

The matrix metalloproteinases are a family of proteolytic enzymes which are known to degrade extracellular matrix. They participate in tissue remodelling in certain physiological and pathological conditions. They play an important role in the process of neuroinflammation, for example in multiple sclerosis. This review maps the state of present knowledge on the importance of the matrix metalloproteinases in the pathophysiology of multiple sclerosis, and it also points out possible uses of these findings in clinical practice.

M. Hladíková, P. Štourač

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

✉ MUDr. Magdaléna Hladíková
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: magdap@centrum.cz

Přijato k recenzi: 8. 4. 2008
Přijato do tisku: 14. 6. 2008

Klíčová slova

matrixové metaloproteinázy – roztroušená skleróza – neurozánět – krevně-mozková bariéra – extracelulární matrix

Key words

matrix metalloproteinases – multiple sclerosis – neuroinflammation – blood-brain barier – extracellular matrix

proLékaře.cz | 3.11.2026

Roztroušená skleróza (RS)

Roztroušená skleróza je tradičně řazena mezi autoimunitní choroby, v jejíž patogenezi hrají hlavní roli dva procesy. Je to zánět a neurodegenerace. Jedná se o dva děje, které mohou probíhat současně, avšak ve většině případů podíl zánětlivých pochodů převažuje v úvodních stadiích choroby. V současné době dokážeme terapeuticky ovlivnit právě fázi dřívější, tedy zánětlivou, a jejím potlačením tak oddálit výraznější změny degenerativní, jež jsou spojeny s trvalým funkčním deficitem. Důležitou skupinu proteáz, která se podílí především na kontrole zánětlivé odpovědi, představují matrixové metaloproteinázy.

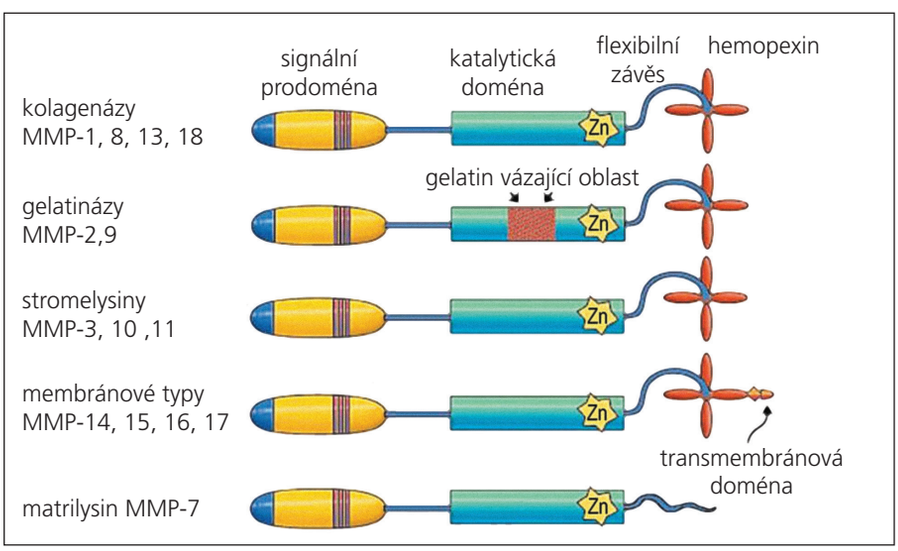
Matrixové metaloproteinázy (MMP)

MMP jsou Zn-dependentní endopeptidázy, jejichž proteolytická aktivita je preferenčně zaměřena na extracelulární matrix (ECM) a podílí se na tkáňové remodelaci za fyziologických i patologických podmínek. Stávají se tak významným činitelem právě při zánětlivých procesech. Spolu s adamalysiny, serralysiny a astaciny patří do rozsáhlejší rodiny Zn-dependentních metaloproteináz, zvaných metzinciny. Poprvé je popsali Jerome Gross a Charles Lapiere v roce 1962 u obratlovců, konkrétně u člověka. Teprve později byly prokázány i u bezobratlých a rostlin [1]. V současné době tvoří MMP rozsáhlou rodinu proteináz, jež čítá nejméně 26 členů, z nichž 23 může být exprimováno u člověka (tab. 1). Klasické dělení podle substrátové specifity je řadí mezi gelatinázy, stromelysiny, kolagenázy, membránové typy a ostatní MMP (obr. 1) [1].

Aktivita metaloproteináz je vzhledem k jejich velmi závažnému účinku (rozsáhlé poškození a výrazná remodelace tkáně) velice přísně kontrolována. Tato korekce se děje na několika úrovních – transkripce, translace, aktivace a inhibice [2]. Přímé tkáňové inhibitory metaloproteináz (TIMP) jsou známy pouze čtyři a jsou stejně jako MMP regulovány rozsáhlou sítí signálních molekul a jejich účinek se liší dle konkrétní metaloproteinázy.

Tab. 1. Matrixové metaloproteinázy – přehled [58].

Enzym	Název	Enzym	Název
MMP-1	kolagenáza I	MMP-15	MT2-MMP
MMP-2	gelatináza A	MMP-16	MT3-MMP
MMP-3	stromelysin 1	MMP-17	MT4-MMP
MMP-7	matrilysin	MMP-19	RASI
MMP-8	kolagenáza II	MMP-20	enamelysin
MMP -9	gelatináza B	MMP-21	
MMP-10	stromelysin 2	MMP-23	femalysin
MMP-11	stromelysin 3	MMP-24	MT5-MMP
MMP-12	makrofágová elastáza	MMP-25	MT6-MMP
MMP-13	kolagenáza III	MMP-26	matrilysin 2
MMP-14	MT1-MMP	MMP-28	epilysin



Obr. 1. Struktura základních pěti typů matrixových metaloproteináz dle substrátové specificity [59].

Zapojení metaloproteináz do fyziologických a patologických funkcí u člověka

V dospělém organizmu je exprese MMP obecně velmi nízká. Probíhá většinou pouze lokálně za specifických situací, jakými jsou např. remodelace a růst kostí, ovulace, menstruace, embryogeneze, morfogeneze, angiogeneze či reparace [1]. Zvýšené hladiny většiny MMP jsou však ve většině případů spojeny spíše s ději patologickými. Z neurologických onemocnění jsou to kromě roztroušené sklerózy i ALS (amyotrofická laterální skleróza, Amyotrophic Lateral Sclerosis), CIDP (chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy), GBS (Guillainův-Barrého syndrom), vaskulární neuropatie, zánětlivá myopatie, neurodegenerace, jako jsou Alzheimerova, Huntingtonova či Parkinsonova choroba [3], ischemický iktus [4], intracerebrální krvácení [5], HIV-demence (Virus lidského imunodeficitu, Human Immunodeficiency Virus) [6] a HTLV-1 myelopatie (lidský T-buněčný lymfotropní virus typu 1, Human T-cell Lymphotropic Virus type 1) [7].

Prospěšné působení metaloproteináz v rámci nervového systému

Za fyziologických podmínek je role MMP nezastupitelná např. v průběhu vyzrávání mozku při procesu myelini-

proLékaře.cz | 3.11.2026

zace, kdy byly prokázány zvýšené hladiny MMP-9 a 12 postnatálně u myší mezi 3.–21. dnem, které korelují právě s myelinizací [8]. Souběžně s procesem myelinizace MMP participují též na elongaci axonů a podávání rekombinantní MMP-2 akceleruje růst neuritů [9]. V průběhu vyzrávání mozku regulují migraci progenitorových buněk do cílových oblastí. V dospělém mozku zasahují MMP do regulace synaptické aktivity, podporují synaptogenezi a synaptickou plasticitu. Zapojují se tak do dějů, jako jsou učení a paměť. Jedná se především o MMP-3 a 9, jejichž zvýšené hladiny byly prokázány na zvířecích modelech v oblasti hippocampu [10].

Velmi důležitou úlohou je zásah do reparačních procesů po úrazech, kdy podporují angiogenezi, axonální plasticitu a regeneraci a především remyelinizaci. Je možné, že právě MMP umožňují migraci prekurzorových buněk do poraněných míst, aby zaplnily volná místa poškozených a ztracených neuronů [9].

Metaloproteinázy a jejich role v patogenezi demyelinizačních chorob

Metaloproteinázy jsou secernovány astrocyty, mikroglií, endotelem, T buňkami i makrofágy [11]. U remitentně relabující formy roztroušené sklerózy se MMP podílejí téměř na všech patologických dějích. Jedná se o porušení krevně-mozkové bariéry, perivaskulární infiltraci lymfocyty a zesílení chemotaktického gradientu, ložiskové poškození myelinu vedoucí ke vzniku typických RS lézí, přerušení axonů. Významné je i jejich působení neurotoxické [12,13]. Nadprodukce metaloproteináz tak může hrát roli nejen u remitentně relabující formy, ale i v procesu ztráty neuronů v době chronické progrese.

Matrixové metaloproteinázy a experimentální alergická encefalomyelitida (EAE)

Klasický model pro studium patofyziologických pochodů u RS představuje EAE u zvířat, především myší, krys a potkanů. Ve vzorcích míchy odebraných ve vrcholné fázi onemocnění byly prokázány elevace MMP-2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 a 14 [14–17]. Též studie prováděné in vitro prokazují zvýšení exprese MMP jak rezidentními gliálními buňkami, tak buňkami zánětlivými, jež se nacházejí v oblasti demyelinizačních plak. Kultivované krysí astrocyty vykázaly schopnost exprese až osmi metaloproteináz. Konstitutivně byly exprimovány MMP-2, 11 a 14 a po inkubaci s lipopolysacharidem došlo k expresi i MMP-3, 9, 10, 12 a 13 [18]. Podávání inhibitorů MMP pak tlumí vznik a ruší klinickou EAE v závislosti na dávce [19].

Další skupinu představují studie využívající pro určení funkce jednotlivých metaloproteináz zvířecí modely, jež jsou zbaveny schopnosti exprese přesně vybraných enzymů. U myší, jež jsou defektní pro MMP-12, byla pozorována snížená schopnost makrofágů pronikat bazální membránou in vitro i in vivo [20]. Ale i zde je patrná složitost a vzájemná propojenost jednotlivých MMP a přesné časové zařazení jejich působení. Důkazem může být práce prokazující horší průběh EAE u MMP-12 deficientních myší [21]. Podkladem by mohlo být její pozitivní působení v době reparační fáze zánětlivého procesu. Stejně např. MMP-2 defektní myši podléhají dřívějšímu rozvoji a závažnějšímu průběhu choroby. Současně se u nich potvrdil i kompenzatorní nárůst MMP-9 [22], jejíž zvýšené hladiny v séru, likvoru i mozkové tkáni nejčastěji korelují s progresí zánětlivých změn. Pro škodlivý vliv MMP-9 svědčí též výzkumy, kdy myši neschopné exprimovat MMP-9 jsou výrazně méně postiženy EAE [23]. Ale i zde je nutné nezapomínat na její možný pozitivní vliv v procesu remyelinizace.

Elevace matrixových metaloproteináz ve studiích u pacientů s roztroušenou sklerózou

Jak je patrné již ze zvířecích modelů s EAE, podíl matrixových metaloproteináz v patogenezi demyelinizačních onemocnění je zřejmý. Proto je možné najít poměrně velké množství prací, které zkoumají vztah mezi zvýšenými hladinami MMP a náchylností přímo k RS. Tyto studie můžeme rozdělit na dvě základní podskupiny. Jsou to výzkumy zabývající se zvýšenou expresí MMP v mozkových buňkách, které byly získány z autopsií od pacientů s RS. Druhou podskupinu tvoří studie sledující zvýšené hladiny MMP v mozkomíšním moku a séru a jejich zvýšenou expresi bílými krvinkami.

Nejčastěji zkoumanou metaloproteinázou je MMP-9, jejíž role je v současnosti považována za klíčovou. Její zvýšená hladina byla prokázána jak v likvoru, tak v séru pacientů s RS oproti zdravým kontrolám, kde jsou hladiny nedetekovatelné. K další výraznější elevaci v séru i likvoru pak dochází u pacientů s aktivnější formou, především v době relapsů, a tyto hladiny korelují i s nárůstem počtu lézí vykazujících enhancement po podání gadolinia na magnetické rezonanci (MRI). To odpovídá proteolytickým vlastnostem MMP, které podmiňují poškození krevně-mozkové bariéry. V době ataky je zvýšen i poměr MMP-9/TIMP-1 (fyziologický antagonista MMP-9) [24–26]. Zvýšená exprese MMP-9 tak není kompenzována současným zvýšením jejich inhibitorů, ke kterému dochází např. při virových a bakteriálních meningitidách [27]. Oproti jiným neurozánětlivým procesům, kdy jsou hlavním zdrojem tvorby metaloproteináz neutrofily mozkomíšního moku, u pacientů s RS se hlavními producenty MMP stávají buňky centrálního nervového systému (CNS) [11].

Kromě MMP-9 byla při pitvách v mozkové tkáni prokázána elevace např. MMP-1, 2, 3, 7, 8 a 12, převážně v makrofázích v oblasti aktivních RS lézích [28–30]. U astrocytů v oblasti akutních i chronických RS plak byla potvrzena exprese MMP-2, 3 a 9 [30]. Jedna ze studií prokázala u pacientů s RS dokonce zvýšenou transkripci MMP-7 a 9 ve všech mozkových lézích, kromě chronických inaktivních lézí. Tato zvýšená exprese byla soustředěna též do míst tzv. normálně vypadající bílé hmoty [28]. Tyto poznatky jsou i jakousi paralelou k nejnovějším MRI nálezům, jež potvrzují chronický zánětlivý proces CNS i přes klinické známky remise a podporují současně i představu difuzních strukturálních změn mozkové tkáně mimo oblast RS plak [31]. Zvýšené hladiny MMP-9 byly potvrzeny i u pacientů s kli-

proLékaře.cz | 3.11.2026

nicky izolovaným syndromem (CIS) oproti zdravým kontrolám. Navíc však u pacientů s CIS, kde byl později potvrzen přechod do klinicky definitivní roztroušené sklerózy (CDMS), jsou tyto hodnoty vyšší než u skupiny, kde pacienti zůstali bez dalšího neurologického vývoje [32].

Poněkud odlišná je situace u formy primárně progresivní, kde je procento zánětlivých změn menší a převažuje zde především degenerace. Sérové hladiny MMP-9 se jeví u těchto pacientů nižší a stejně tak i poměr MMP-9/ TIMP-1. I zde však koreluje jeho výše se zánětlivou aktivitou, jež je dokumentována MRI nálezy [24,33].

Matrixové metaloproteinázy a neurologický zánět

Jak již bylo zmíněno výše, v patogenezi roztroušené sklerózy se vliv MMP uplatňuje na několika úrovních. Jedná se o porušení krevně-mozkové bariéry, zesílení chemotaktického gradientu, podpoření demyelinizace a vliv neurotoxický, vedoucí k zániku vlastních neuronů.

MMP a krevně-mozková bariéra

Je známo, že leukocyty využívají MMP, aby mohly proniknout přes ECM bariéry. Takovouto překážkou jsou i vlákna mezibuněčné hmoty, tvořící bazální membránu mozkových kapilár. K ní se dostávají lymfoidní buňky po průniku vrstvou aktivovaných endotelových buněk. Jejich prostup dovoluje přítomnost právě MMP a jejich schopnost proteolýzy ECM. Porušení bazální membrány je následováno poškozením krevně-mozkové bariéry. Potvrzují to studie, kdy po intracerebrální injektáži MMP dochází k poškození právě mozkových kapilár [34]. Schopnost migrace skrze krevně-mozkovou bariéru je vyšší u T1 lymfocytů, jež se negativně podílejí na patogenezi choroby, oproti T2 buňkám, u kterých je tato schopnost výrazně limitována. Je to opět způsobeno vyšším zastoupením MMP-9 v T1 lymfocytech oproti T2 buňkám [35].

MMP a zesílení chemotaktického gradientu

Interakce metaloproteináz s chemokiny vede k posílení chemotaktického gradientu a k zesílení průniku leukocytů z tekutin CNS do mozkové tkáně. Děje se tak především konverzí inaktivních prekurzorů prozánětlivých faktorů v jejich aktivní formy. MMP-7 může štěpit chemokin CXCL1, aby nasměrovala influx neutrofilů do místa poškození [36]. MMP-1, 3, 7 a 9 se mohou podílet na konverzi tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF alfa) [37]. MMP-9 interaguje s interleukinem 8, což vede ke vzniku silnějšího chemotaktického stimulu pro neutrofily [38]. Dalšími potenciálními substráty jsou transformující růstový faktor alfa (TGF alfa), interleukin 6, TNF receptory či selektiny, jež jsou též syntetizovány ve formě prekurzorů [9].

MMP a demyelinizace

Demyelinizace a axonální poškození zprostředkované cestou MMP je pravděpodobně výsledkem dějů, ke kterým dochází v rámci nespecifických zánětlivých změn. V anglické literatuře bývá označovaná jako tzv. bystander demyelinization, tedy něco jako okolnostmi způsobená demyelinizace. Dokazují to především nálezy histologické, které vykazují určitou shodu mezi procesem demyelinizace u primárně i sekundárně progresivní RS a jiných neurologických chorob, jakými je např. Biswangerova demence. Jedná se o nálezy z oblastí RS plak, kde dochází k poškození stěny mozkových kapilár. V nich se nachází zvýšené množství hyalinizovaného materiálu, především kolagenu IV. typu a lamininu, jež jsou hlavními substráty MMP. Dále je to přítomnost depozit komplementu v oblasti ztenčené hladké cévní svaloviny [11].

In vitro MMP poškozují myelin za uvolnění myelin bazického proteinu (MBP). Ten je hlavním proteinovým komponentem myelinových pochev a jako nejvýznamnější autoantigen se pak stává substrátem pro další proteolytickou aktivitu metaloproteináz. Jsou jimi MMP-1, 2, 3, 7, 9, 14 [39]. Po stereotaktické injektáži MMP-7, 8, a 9 dojde u zvířecích modelů nejen k porušení krevně-mozkové bariéry, náboru leukocytů, ale i k ložiskovému poškození myelinu [40].

Kromě demyelinizace dochází v rámci obecných zánětlivých změn v CNS i k poškození přímo axonů, které bylo potvrzeno přímou injektáží MMP do bílé hmoty a jež bylo blokovatelné MMP inhibitory [41].

MMP a neurotoxicita

Metaloproteinázy se mohou na zániku neuronů podílet několika způsoby. Může to být například přerušením navázání buněk k lamininu ECM, jež je zprostředkováno integriny a jež má za následek buněčnou smrt [42]. Další způsob představuje regulace exprese signálních molekul FasL, jež jsou spojeny s buněčnou smrtí [43]. MMP též rozsáhle interagují s okolními molekulami. Např. MMP-9 s oxidem dusnatým tvoří stabilní S-nitrosylovanou MMP-9, která zabíjí neurony in vitro i in vivo [44].

Matrixové metaloproteinázy a léčba interferony

In vitro interferon beta (INF beta) snižuje u T lymfocytů produkci MMP-9 a tím omezuje i jejich schopnost procházet přes ECM bariéry [45], a tak potencovat zánětlivou fázi. In vivo, u lidí s RS po léčbě INF beta, dochází v séru k poklesu hladin MMP-9 nejen na základě její snížené exprese leukocyty, ale i přímou inhibicí její aktivity. Jedním z potenciálních účinků INF beta tak může být právě vliv na sníženou produkci MMP-9 a současně i pokles MMP-9/TIMP-1, jež je ještě významnější [46,47]. Stejně tak intravenózní podání vysoké dávky kortikoidů (1g Solu-Medrolu tři po sobě následující dny) v době ataky u pacientů s enhancementem po podání gadolinia na MRI vede k rychlému zvratu nadprodukce MMP-9 v likvoru, neboť kortikoidy tlumí její transkripci [48]. K této redukci již však nedochází po perorálním podání (per os, p.o.) vysoké dávky kortikoidů u pacientů s retrobulbární neuritidou a remitentně relabující RS se stejně zvýšenými hladinami MMP-9 [49]. To opět potvrzuje nedostatečnost p.o. léčby kortikoidy v době ataky.

Syntetické inhibitory matrixových metaloproteináz a jejich využití v léčbě

Znalost účinků MMP a jejich zapojení do patofyziologických dějů u mnoha cho-

proLékaře.cz | 3.11.2026

rob vedla posléze k vývoji jejich syntetických inhibitorů. V současné době je již testováno několik těchto preparátů v rámci klinických studií fáze II/III. Farmakologicky je lze rozdělit do tří katergorií: kolagenová peptidomimetika a nepeptidomimetika, deriváty tetracyklinu a bifosfonáty [50].

Syntetické inhibitory metaloproteináz byly původně nejčastěji testovány na pacientech s rakovinou a revmatoidní artritidou. Většinou však vykazovaly jen malý účinek, což bylo podmíněno jejich malou specificitou, jež vedla k inhibici nejen patologických, ale i fyziologických funkcí [50]. Batimastat (BB94) a marimastat, jež jsou zástupci 1. a 2. generace – neselektivní se špatnou rozpustností, byly testovány u pacientů s rakovinou, kde se při dlouhodobém užívání projevil jejich toxický efekt vůči muskuloskeletálnímu systému. Jednalo se především o rozvoj zánětlivých polyartritid, bolestivých tendinitid a fibrózy kloubů. V preklinických toxikologických studiích, kdy byly užívány vyšší dávky, se objevilo i krvácení, gastrointestinální potíže, hubnutí a periartikulární nekrózy v oblasti kotníků a kolen [51]. Též výsledky stran léčby nedosahovaly předpokládaného efektu. Podobné vedlejší účinky byly pozorovány i u později vyvinutých tzv. nepeptidomimetických inhibitorů, které jsou charakterizovány již možností p.o. podání i větší specificitou. Patří sem např. BAY 12-9566, AG3340, BMS-275291 či CGS-27023A [50].

Pro využití syntetických inhibitorů v rámci léčby remitentně relabující RS se tak nabízí spíše možnost krátkodobého podávání v době ataky, ve fázi maxima destruktivního působení MMP. Omezily by se tak doposud pozorované nežádoucí vedlejší účinky. Tato představa vychází i z výsledků pokusů, které byly prováděny u zvířecích modelů s traumatickým míšním poškozením. Podávání syntetického inhibitoru GM6001 v prvních třech dnech po poranění vedlo ke zlepšení funkčního skóre ve 3.–42. dni léčby [52]. Pokud však byla perioda podávání inhibitorů prodloužena na sedm dní, zotavení se naopak oproti normě prodloužilo. Mohlo dojít k zablokování pozdějí se objevujících MMP, jež se pozitivně podílejí na reparaci [53]. Prolongovaná léčba inhibitory MMP s sebou kromě rizika vedlejších účinků zmiňovaných výše nese tedy i riziko zablokování nastupujících reparačních pochodů. Pro dlouhodobé podávání by bylo vhodné spíše využití inhibitorů vysoce selektivních (např. proti MMP-9), pro fázi relapsu naopak přípravky s širším spektrem účinku.

Inhibiční aktivitu vůči MMP má též D-penicilamin a deriváty tetracyklinu, jako např. doxycyklin. Inhibiční potenciál vykazuje i synteticky vyrobený Col–3 [50]. Pro léčbu demyelinizačních onemocnění se však jeví nejvhodnější minocyklin, jenž byl testován na modelech s EAE, kde byl prokázán efekt na snížení exprese MMP-9 v T buňkách [54]. V pilotní studii u pacientů s RS vedlo podávání minocyklinu k redukci relapsů a k poklesu počtu lézí s enhancementem gadolinia na MRI [55]. MMP-9 snižuje působení interferonů jejich destrukcí, avšak kombinovaná léčba interferony s minocyklinem, který vykazuje inhibiční aktivitu vůči MMP-9, by mohla vést k prodloužení účinku interferonové léčby [56].

Kromě skupiny tetracyklinových antibiotik působí inhibičně vůči MMP též statiny či bifosfonáty. Bifosfonáty tlumí přes TGF beta 1 indukovanou sekreci MMP-2 a brání degradaci kolagenu. Klodronát, jeden z nejčastěji užívaných bifosfonátů, dokáže inhibovat expresi MMP-14 [50].

Závěr

O existenci matrixových metaloproteináz víme již více než 40 let, zřejmé je i jejich zapojení do patofyziologických pochodů v rámci chorob centrálního nervového systému, demyelinizační onemocnění nevyjímaje. Podrobněji jsou známy i některé dílčí funkce v jednotlivých fázích onemocnění RS, avšak přesné a komplexní chápání působení těchto proteáz zůstává skryto. Proto i snaha o léčbu s využitím dlouhodobého podávání nespecifických inhibitorů metaloproteináz zatím skončila neúspěšně. Nezohledňuje totiž nutnost fyziologické, avšak velmi křehké a přísně střežené rovnováhy mezi MMP a jejich přirozenými inhibitory. Výsledkem jejího porušení pak může být na jedné straně nekontrolovatelná destrukce tkání z důvodu nadměrného odbourávání ECM, či naopak nežádoucí fibrotický proces. Přestože se zde nabízejí i jiné možnosti léčby (viz výše), eventuální využití syntetických inhibitorů MMP pravděpodobně asi nepřinese kardinální zvrat v dosavadních léčebných postupech a jejich případné použití bude limitováno.

Přínosnější by tak mohlo být využití monitorování hladin MMP pro posouzení aktivity choroby či zlepšení prognostiky konverze CIS v CDMS, a tak možné časnější zahájení drahé imunomodulační léčby interferony nebo kopolymerem acetátem u rizikovějších pacientů. Další možností využití by mohlo být potvrzení klinických atak v případě nejasností. Jsou to většinou případy spojené se zvýšeným psychickým či fyzickým stresem, zhoršení v době infektů či úvodní fáze nastupující ataky, jež nejsou provázeny zřejmou progresí při objektivním neurologickém vyšetření, přesto jsou však pacientem již vnímány jako zhoršení oproti normálnímu stavu. Pro tyto účely se nabízí především měření hladin MMP-9, jež je i vzhledem ke komerční dostupnosti metodiky nejsnáze realizovatelné. Dále by to mohla být ale i MMP-3, jež byla v séru pacientů pozorována v době ataky a ještě měsíc poté, ale nikoli u pacientů v remisi [57].

Literatura

1. Metalloproteinase. Wikipedia [online]. 29 th February 2008. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Metalloproteinase.

2. Nagase H, Woessner JF jr. Matrix metalloproteinases. J Biol Chem 1999; 274(31): 21491–21494.

3. Renaud S, Leppert D. Matrix metalloproteinases in neuromuscular disease. Muscle Nerve 2007; 36(1): 1–13.

4. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. Stroke 1998; 29(5):1020–1030.

5. Wang J, Tsirka SE. Contribution of extracellular proteolysis and microglia to intra-

proLékaře.cz | 3.11.2026

cerebral hemorrhage. Neurocrit Care 2005; 3(1): 77–85.
6. Mastroianni CM, Liuzzi GM. Matrix metalloproteinase dysregulation in HIV infection: implications for therapeutic strategies. Trends Mol Med 2007; 13(11): 449–459.
7. Valenzuela MA, Collados L, Kettlun AM, González F, Cartier L. Increased activity of metalloproteinases and their inhibitors in cerebrospinal fluid of patients with tropical spastic paraparesis. Rev Med Chil 2000; 128(6): 585–592.
8. Larsen PH, DaSilva AG, Conant K, Yong VW. Myelin formation during development of the CNS is delayed in matrix metalloproteinase-9 and -12 null mice. J Neurosci 2006; 26(8): 2207–2214.
9. Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. Nat Rev Neurosci 2001; 2(7): 502–511.
10. Meighan SE, Meighan PC, Choudhury P, Davis CJ, Olson ML, Zornes PA et al. Effects of extracellular matrix-degrading proteases matrix metalloproteinases 3 and 9 on spatial learning and synaptic plasticity. J Neurochem 2006; 96(5): 1227–1241.
11. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and neuroinflammation in multiple sclerosis. Neuroscientist 2002; 8(6): 586–595.
12. Thornton P, Pinteaux E, Allan SM, Rothwell NJ. Matrix metalloproteinase-9 and urokinase plasminogen activator mediate interleukin-1-induced neurotoxicity. Mol Cell Neurosci 2008; 37(1): 135–142.
13. Anthony DC, Hughes P, Perry VH. The evidence for primary axonal loss in multiple sclerosis. Rev Neurol 2000; 30(12): 1203–1208.
14. Pagenstecher A, Stalder AK, Kincaid CL, Shapiro SD, Campbell IL. Differential expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase genes in the mouse central nervous system in normal and inflammatory states. Am J Pathol 1998; 152(3): 729–741.
15. Kieseier BC, Kiefer R, Clements JM, Miller K, Wells GM, Schweitzer T et al. Matrix metalloproteinase-9 and -7 are regulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. Brain 1998; 121(Pt 1): 159–166.
16. Nygårdas PT, Hinkkanen AE. Up-regulation of MMP-8 and MMP-9 activity in the BALB/c mouse spinal cord correlates with the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. Clin Exp Immunol 2002; 128(2): 245–254.
17. Jovanova-Nesic K, Shoenfeld Y. MMP-2, VCAM-1 and NCAM-1 expression in the brain of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis as a trigger mechanism for synaptic plasticity and pathology. J Neuroimmunol 2006; 181(1–2): 112–121.
18. Wells GM, Catlin G, Cossins JA, Mangan M, Ward GA, Miller KM et al. Quantitation of matrix metalloproteinases in cultured rat astrocytes using the polymerase chain reaction with a multi-competitor cDNA standard. Glia 1996; 18(4): 332–340.
19. Hewson AK, Smith T, Leonard JP, Cuzner ML. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in the Lewis rat by the matrix metalloproteinase inhibitor Ro31–9790. Inflamm Res 1995; 44(8): 345–349.
20. Shipley JM, Wesselschmidt RL, Kobayashi DK, Ley TJ, Shapiro SD. Metalloelastase is required for macrophage-mediated proteolysis and matrix invasion in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(9): 3942–3946.
21. Weaver A, Goncalves da Silva A, Nuttall RK, Edwards DR, Shapiro SD, Rivest S et al. An elevated matrix metalloproteinase (MMP) in an animal model of multiple sclerosis is protective by affecting Th1/Th2 polarization. FASEB J 2005; 19(12): 1668–1670.
22. Esparza J, Kruse M, Lee J, Michaud M, Madri JA. MMP-2 null mice exhibit an early onset and severe experimental autoimmune encephalomyelitis due to an increase in MMP-9 expression and activity. FASEB J 2004; 18(14): 1682–1691.
23. Dubios B, Masure S, Hurtenbach U, Paemen L, Heremans H, van den Oord J et al. Resistance of young gelatinase B-deficient mice to experimental autoimmune encephalomyelitis and necrotizing tail lesions. J Clin Invest 1999; 104(11): 1507–1515.
24. Fainardi E, Castellazzi M, Bellini T, Manfrinato MC, Baldi E, Casetta I et al. Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2006; 12(3): 294–301.
25. Waubant E, Goodkin DE, Gee L, Bacchetti P, Sloan R, Stewart T et al. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. Neurology 1999; 53(7): 1397–1401.
26. Lee MA, Palace J, Stabler G, Ford J, Gearing A, Miller K. Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis. A longitudinal clinical and MRI study. Brain 1999; 122(Pt 2): 191–197.
27. Kolb SA, Lahrtz F, Paul R, Leppert D, Nadal D, Pfister HW et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in viral meningitis: upregulation of MMP-9 and TIMP-1 in cerebrospinal fluid. J Neuroimmunol 1998; 84(2): 143–150.
28. Lindberg RL, De Groot CJ, Montagne L, Freitag P, van der Valk P, Kappos L et al. The expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in lesions and normal appearing white matter of multiple sclerosis. Brain 2001; 124(Pt 9): 1743–1753.
29. Vos CM, van Haastert ES, de Groot CJ, van der Valk P, de Vries HE. Matrix metalloproteinase-12 is expressed in phagocytotic macrophages in active multiple sclerosis lesions. J Neuroimmunol 2003; 138(1–2): 106–114.
30. Maeda A, Sobel RA. Matrix metalloproteinases in the normal human central nervous system, microglial nodules, and multiple sclerosis lesions. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55(3): 300–309.
31. Werring DJ, Brassat D, Droogan AG, Clark CA, Symms MR, Barker GJ et al. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study. Brain 2000; 123(Pt 8): 1667–1676.
32. Correale J, Bassani Molinas Mde L. Temporal variations of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in the course of MS. J Neuroimmunol 2003; 140(1–2): 198–209.
33. Sastre-Garriga J, Comabella M, Brieva L, Rovira A, Tintoré M, Montalban X. Decreased MMP-9 production in primary progressive multiple sclerosis patients. Mult Scler 2004; 10(4): 376–380.

proLékaře.cz | 3.11.2026

34. Rosenberg GA, Kornfeld M, Estrada E, Kelley RO, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. TIMP-2 reduces proteolytic opening of blood-brain barrier by type IV collagenase. Brain Res 1992; 576(2): 203–207.
35. Abraham M, Shapiro S, Karni A, Weiner HL, Miller A. Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) are preferentially expressed by Th1 vs. Th2 cells. J Neuroimmunol 2005; 163(1–2): 157–164.
36. Li Q, Park PW, Wilson CL, Parks WC. Matrilysin shedding of syndecan-1 regulates chemokine mobilization and transepithelial efflux of neutrophils in acute lung injury. Cell 2002; 111(5): 635–646.
37. Mohan MJ, Seaton T, Mitchell J, Howe A, Blackburn K, Burkhart W et al. The tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE): a unique metalloproteinase with highly defined substrate selectivity. Biochemistry 2002; 41(30): 9462–9469.
38. Van Den Steen PE, Wuyts A, Husson SJ, Proost P, Van Damme J, Opdenakker G. Gelatinase B/MMP-9 and neutrophil collagenase/MMP-8 process the chemokines human GCP-2/CXCL6, ENA-78/CXCL5 and mouse GCP-2/LIX and modulate their physiological activities. Eur J Biochem 2003; 270(18): 3739–3749.
39. Chandler S, Coates R, Gearing A, Lury J, Wells G, Bone E. Matrix metalloproteinases degrade myelin basic protein. Neurosci Lett 1995; 201(3): 223–226.
40. Anthony DC, Miller KM, Fearn S, Townsend MJ, Opdenakker G, Wells GM et al. Matrix metalloproteinase expression in an experimentally-induced DTH model of multiple sclerosis in the rat CNS. J Neuroimmunol 1998; 87(1–2): 62–72.
41. Newman TA, Woolley ST, Hughes PM, Sibson NR, Anthony DC, Perry VH. T-cell- and macrophage-mediated axon damage in the absence of a CNS-specific immune response: involvement of metalloproteinases. Brain 2001; 124(Pt 11): 2203–2214.
42. Gu Z, Cui J, Brown S, Fridman R, Mobashery S, Strongin AY et al. A highly specific inhibitor of matrix metalloproteinase-9 rescues laminin from proteolysis and neurons from apoptosis in transient focal cerebral ischemia. J Neurosci 2005; 25(27): 6401–6408.
43. Mariani SM, Matiba B, Bäumler C, Krammer PH. Regulation of cell surface APO-1/Fas (CD95) ligand expression by metalloproteases. Eur J Immunol 1995; 25(8): 2303–2307.
44. Gu Z, Kaul M, Yan B, Kridel SJ, Cui J, Strongin A et al. S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death. Science 2002; 297(5584): 1186–1190.
45. Leppert D, Waubant E, Bürk MR, Oksenberg JR, Hauser SL. Interferon beta-1b inhibits gelatinase secretion and in vitro migration of human T cells: a possible mechanism for treatment efficacy in multiple sclerosis. Ann Neurol 1996; 40(6): 846–852.
46. Boz C, Ozmenoglu M, Velioglu S, Kilinc K, Orem A, Alioglu Z et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108(2): 124–128.
47. Waubant E, Goodkin D, Bostrom A, Bacchetti P, Hietpas J, Lindberg R et al. IFNbeta lowers MMP-9/TIMP-1 ratio, which predicts new enhancing lesions in patients with SPMS. Neurology 2003; 60(1): 52–57.
48. Rosenberg GA, Dencoff JE, Correa N Jr, Reiners M, Ford CC. Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: relation to blood-brain barrier injury. Neurology 1996; 46(6): 1626–1632.
49. Sellebjerg F, Christiansen M, Jensen J, Frederiksen JL. Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. Eur J Neurol 2000; 7(3): 281–289.
50. Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. J Natl Cancer Inst 2001; 93(3): 178–193.
51. Wojtowicz-Praga S, Torri J, Johnson M, Steen V, Marshall J, Ness E et al. Phase I trial of Marimastat, a novel matrix metalloproteinase inhibitor, administered orally to patients with advanced lung cancer. J Clin Oncol 1998; 16(6): 2150–2156.
52. Noble LJ, Donovan F, Igarashi T, Goussev S, Werb Z. Matrix metalloproteinases limit functional recovery after spinal cord injury by modulation of early vascular events. J Neurosci 2002; 22(17): 7526–7535.
53. Hsu JY, McKeon R, Goussev S, Werb Z, Lee JU, Trivedi A et al. Matrix metalloproteinase-2 facilitates wound healing events that promote functional recovery after spinal cord injury. J Neurosci 2006; 26(39): 9841–9850.
54. Brundula V, Rewcastle NB, Metz LM, Bernard CC, Yong VW. Targeting leukocyte MMPs and transmigration: minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. Brain 2002; 125(Pt 6): 1297–1308.
55. Metz LM, Zhang Y, Yeung M, Patry DG, Bell RB, Stoian CA et al. Minocycline reduces gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. Ann Neurol 2004; 55(5): 756.
56. Nelissen I, Martens E, Van den Steen PE, Proost P, Ronsse I, Opdenakker G. Gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 cleaves interferon-beta and is a target for immunotherapy. Brain 2003; 126(Pt 6): 1371–1381.
57. Kanesaka T, Mori M, Hattori T, Oki T, Kuwabara S. Serum matrix metalloproteinase-3 levels correlate with disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(2): 185–188.
58. Acris Antibodies GmbH [online]. Available from: http://www.acris-antibodies.com/focus_review/focusreview0001-MMP.php.
59. Emdbiosciences.com [online]. Available from: http://www.emdbiosciences.com/html/CBC/matrix_metalloproteinase_MMP.htm.