



Aumento da expressão do gene das metaloproteinases de matriz 1 e envelhecimento da pele

Cristiane Aline Gavião Machado¹

Como Citar:

MACHADO, Cristiane Aline Gavião. Aumento da expressão do gene das metaloproteinases de matriz 1 e envelhecimento da pele. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.2816-2832, 2024. <https://doi.org/10.61411/rsc202455117>

DOI: [10.61411/rsc202455117](https://doi.org/10.61411/rsc202455117)

Área do conhecimento: Biomedicina genética.

Sub-área: Fisiologia.

Palavras-chaves: Metaloproteinases de Matriz1-MMP1. Matrixmetallo proteinases. Envelhecimento da pele. Skin aging. Regulação da expressão do gene.

Publicado: 25 de junho de 2024

Resumo

A pele, nosso maior órgão, reflete vividamente os efeitos prejudiciais que o envelhecimento pode causar tanto na função quanto na aparência.¹ A MMP1, ou metaloproteinase de matriz 1, desempenha um papel significativo nesse processo, uma vez que a expressão aumentada desse gene leva à degradação do colágeno tipo I, o mais abundante em nossa pele.² Esse aumento na expressão da MMP1 pode ser causado por alterações hormonais, exposição à radiação UV ou variações genéticas (polimorfismos). É essencial entender se a elevação na expressão do gene MMP1 resulta em uma maior degradação do colágeno tipo I e, conseqüentemente, acelera o envelhecimento cutâneo. Esta revisão tem como objetivo se o aumento da expressão do gene das metaloproteinases de matriz 1 conduz uma maior degradação de colágeno do tipo 1 e um maior envelhecimento da pele. Esta revisão bibliográfica integrativa foi realizada com busca no banco de dados das bibliotecas eletrônicas PubMed, Web of Science, SciELO e Lilacs, no período compreendido entre 2018 e 2024. Entre os estudos identificados, verificou-se o aumento da expressão gênica da MMP1 implicam em um maior envelhecimento da pele, segundo parâmetros relevantes na senescência do tecido cutâneo. Verificou-se que os estudos selecionados nesta revisão não seguiram uma padronização em tratamento, uma vez que a superexpressão do gene da MMP1 se dá por mais de um fator. Porém houve o uso do mesmo método laboratorial de análise genética para verificar a expressão do gene da MMP1, possibilitando uma relevância científica importante para detecção que o aumento da expressão do gene das MMP1, impactam no maior envelhecimento da pele, independente do fator causador para o aumento da expressão do gene.

¹Academia Biomédica ✉



1. **Introdução**

O envelhecimento humano é um processo orgânico que inclui naturalmente diversas alterações fisiológicas capazes de provocar alterações que alteram a homeostase do organismo (3;4). O aumento da expectativa de vida da espécie humana, nos últimos anos, ressignificou o processo de senescência e senilidade e reestruturou a sociedade. As mudanças sociais vividas desde a década de 1960 provocaram um aumento significativo na expectativa de vida no Brasil e modificaram comportamentos e políticas sociais em relação aos idosos. Os avanços médicos, o controle de epidemias e a nutrição são os principais fatores que explicam o atual aumento da esperança média de vida da população.(5)

A pele é vital para a nossa saúde e bem-estar. Além de atuar como barreira contra microrganismos, é responsável por manter o equilíbrio hídrico e ajudar a regular a temperatura corporal (26;7). As alterações no tecido epitelial associadas ao processo de senescência afetam a principal barreira fisiológica do organismo e retardam os mecanismos que buscam o seu equilíbrio. Neste contexto, a pele torna-se um dos sinais mais visíveis do envelhecimento biológico e as suas alterações levam à procura de comportamentos estéticos que garantam bem-estar e rejuvenescimento. A referência da nossa imagem não é só pelo aspecto funcional, mas também pelo estético(8;9).

A dinâmica do envelhecimento, e da própria pele, é explicada por diferentes teorias que consideram fatores endógenos e exógenos. Por possuímos mecanismos biológicos que não podem ser intervencionados, os processos endógenos são considerados normais e incluem aspectos imunológicos, bioquímicos, genéticos e hormonais (2;7;10). Da mesma forma, mecanismos exógenos ao organismo desencadeiam ou aceleram o processo de senescência e incluem diversos fatores, principalmente radiação ultravioleta, tabagismo, poluição, dieta, estresse e doenças crônicas, parcialmente sobrepostos (1;2;7;10)



As MMPs humanas compreendem uma família de cerca de 23 enzimas relacionadas a diferentes substratos e são classificadas de acordo com o gene que as codifica. As MMPs 1, 8 e 13 correlacionam-se com o envelhecimento, alterações no tecido conjuntivo, bem como com a saúde do tecido epitelial, principalmente devido à sua função colagenolítica. À medida que a idade avança, a função colagenolítica acelera naturalmente e resulta numa maior degradação do colágeno epitelial, fazendo com que a pele se torne lãguída e sem a estrutura necessária para a renovação do colágeno 3.

No tecido epitelial fisiologicamente normal, a MMP mais importante é a MMP1. Essa proteína atua essencialmente na degradação do colágeno fibrilar tipo I e III dentro da tripla hélice, além de promover clivagem da MEC, reabsorção tecidual e ativação de fatores de crescimento.

A expressão dessa MMP é altamente estimulada em resposta aos fibroblastos e queratinócitos dérmicos, quando estes são expostos à radiação UV (290 a 400 nm) e à energia térmica gerada nas células e nos processos de reparação de lesões. Outra forma do aumento da expressão do gene da MMP1, ocorre no curso normal da fisiologia do organismo humano, com o envelhecimento, melhor dizendo; na senescência celular. Nessa etapa observamos também alterações hormonais em resposta a períodos como a menopausa nas mulheres e andropausa nos homens, levando assim a alta expressão da proteína, promovendo uma destruição dérmica pelo estímulo desorganizado da degradação do colágeno tipo I e III, somando para o envelhecimento do tecido cutâneo. (8;11). O único polimorfismo encontrado no gene que tem relação comprovada com sua expressão é encontrado na região promotora do gene (rs1799750), posição -1607 (12)

Os sinais epiteliais do processo de envelhecimento levam à busca de abordagens estéticas para renovação e rejuvenescimento; bem como; a profilaxia e tratamento de alterações fisiológicas que resultam em efeitos nocivos à funcionalidade do tecido epitelial. Assim, o que poderia suprimir a expressão genética em indivíduos portadores



do aumento da expressão do gene da MMP1, por motivos de alteração hormonal, exposição a radiações UV's ou polimorfismo?

Este estudo tem como objetivo investigar conceitualmente se os estudos associam o aumento da expressão do gene das metaloproteinases de matriz 1 à conduzir uma maior degradação de colágeno do tipo 1 e um maior envelhecimento da pele.

2. Referencial teórico

2.1 MMP1 e o tecido epitelial

As metaloproteinases de matriz (MMPs) são enzimas peptidases, dependentes da presença de zinco e estão principalmente relacionadas à remodelagem da matriz extracelular (MEC). Estas proteínas estão implicadas na degradação de substratos e agregados de moléculas que propiciam a migração de células no tecido conjuntivo, afetando na modulação do processamento de moléculas bioativas e no comportamento da MEC. No tecido epitelial, a junção dermo-epidérmica, que confere sustentação, elasticidade e tração à camada superficial, sofre uma desorganização estrutural constante devido às alterações fomentadas pela ação das MMPs (14;15)

As MMPs humanas compreendem uma família de 23 a 28 proteínas e incluem enzimas com diferentes alvos de degradação. Entre as MMPs destacam-se: as collagenases (MMP1, MMP8 e MMP13), as matrilisinas (MMP7 e MMP26), as estromelisinases (MMP3, MMP10 e MMP11), gelatinases (MMP2 e MMP9) e MMPs de membrana (MT-MMP14, MMP15 e MMP16). Todas relacionadas a um determinado substrato de acordo com sua estrutura, especificidade e compatibilidade.^{9,16} Esta família de proteínas foi originalmente definida com base em sua dependência ao zinco para atividade catalítica e na presença de um grande pré-peptídeo responsável pela sua latência. O reconhecimento de outras enzimas com estas propriedades levou a uma definição mais recente do grupo, baseando-se nas sequências de DNA (17).

No tecido epitelial fisiologicamente normal, a MMP mais importante é a MMP1. Esta proteína atua essencialmente na degradação do colágeno fibrilar tipo I e III dentro



da tripla hélice, além de promover a excisão da MEC, a reabsorção de tecido e a ativação de fatores de crescimento. A expressão desta MMP é altamente estimulada em resposta à fibroblastos dérmicos e queratinócitos, frente a exposição a radiações UV (290 a 400nm) e pela energia térmica gerada nas células e em processos de reparação de lesão.

Na pele a metaloproteinase de matriz mais relevante é a MMP1. Esta enzima desempenha um papel crucial na degradação do colágeno do tipo I e III, atuando na clivagem da tripla hélice do colágeno, além de facilitar a excisão da matriz extracelular (MEC), a reabsorção de tecido e ativação de fatores de crescimento. Diante das exposições as radiações ultravioletas (290 a 400nm) gerando energia térmica nas células, bem como nas fases de alterações hormonais; os fibroblastos dérmicos e queratinócitos, respondem a esse estímulo de calor induzindo aumento da expressão da MMP1. 18 As células precursoras de colágeno e as presentes no extrato espinhoso da epiderme refletem visivelmente no tecido cutâneo o processo de envelhecimento, bem como os períodos de menopausa e andropausa que acabam por instigar ainda mais o aumento da expressão do gene que codifica as metaloproteinases de matriz 1, degradando fibras proteicas estruturais da camada dérmica da pele.199,16,20 O aumento da expressão da MMP1 gera um estímulo desorganizado e causa a destruição de forma acelerada da base estrutural da derme, conseqüentemente, contribuindo para o envelhecimento cutâneo (9;20).

A quebra de moléculas de colágeno tipo I pela MMP1 ocorre em porções específicas da proteína que são altamente conservadas entre diferentes mamíferos. Esta quebra gera uma instabilidade térmica e um conseqüente aumento da susceptibilidade para degradação por outras proteinases. A MMP1 é uma das únicas proteinases capazes de degradar o feixe triplo de colágeno, deixando, posteriormente a sua ação, fibras individuais para serem degradadas por estromelisinases e gelatinases. 21 demonstram que mutações que alteram os aminoácidos dentro das porções conservadas do colágeno



levam à formação de moléculas resistentes à degradação pela MMP121. Estudos como esse comprovam a necessidade da conservação de determinados sítios na proteína, entre diferentes espécies, para provável manutenção da sua função (21).

No processo de mitose em casos de reepitelização, as MMP1 secretadas no tecido epitelial conectam-se às integrinas, moléculas que colaboram e facilitam a adesão entre peptídeos e membranas. Essas integrinas exercem um importante papel no processo de migração celular, possibilitando contatos para adesão e eliminação de moléculas. A aglutinação da MMP1 às integrinas alfa2 e beta1, promove a quebra do colágeno tipo I que está se formando. Quando o colágeno tipo I é quebrado, ocorre a abertura dos seus filamentos, permitindo que as MMP1 busquem um colágeno de maior afinidade, tipo III, mais resistente e que já se encontra em camadas mais superficiais da pele. Assim, os receptores de integrinas ligam o colágeno relaxado (novo colágeno que está sendo produzido), aos contatos apertados (moléculas de colágeno que estão estabelecidas entre os queratinócitos), permitindo que as células avancem e unam-se, reproduzindo a contração tecidual (22;23).

Hoje, no processo de envelhecimento, reconhecem-se quatro idades, ou quatro gerações. As duas primeiras se completam antes dos 30 anos de idade, antecedendo a terceira e quarta geração. Esse processo não é diagnosticado apenas no aspecto visual do tecido epitelial, mas por atividade enzimática de proteínas como MMP1 e TIMP1 (inibidor de metaloproteinases 1). Conforme o avanço da idade cronológica, a expressão destes genes é inversamente proporcional, pois, na 1ª e 2ª idades, podemos verificar a maior expressão de TIMP1 (inibidor fisiológico da MMP1) em relação à MMP1 e, a partir da senescência cronológica e celular, observa-se o inverso. As TIMPS são uma família de 4 proteínas (1, 2, 3 e 4) que, quando expressas, inibem reversivelmente a expressão das MMPs. Conseqüentemente, a expressão da TIMP1 inibe a clivagem de moléculas de colágeno pela MMP1 (16;24).



2.2 **Variações Genéticas no MMP1 e o impacto para a saúde da pele**

Diferentes estudos de ensaios e revisões analisaram diferentes polimorfismos no gene MMP1. São relatados mais de 1.580 sítios polimórficos neste gene. O único polimorfismo encontrado no gene que possui relação comprovada com sua expressão se encontra na região promotora do gene (rs1799750), posição -1607. Nesse sítio, pode ocorrer a adição de um nucleotídeo, provocando uma mudança de G para GG. Verificou-se que o alelo GG confere maior atividade transcricional para o gene em uma taxa até 20 vezes mais que o alelo G (25;26).

Sabendo-se que as MMP1 estão intimamente envolvidas com a matriz celular, identificou-se que o genótipo GG/GG interfere em alterações na matriz extracelular em vários tipos de câncer, como o de bexiga, pulmão, colorretal, entre outros.25,26 Fragilizando a membrana celular devido a maior degradação de colágeno existente nessas membranas, por níveis mais elevados na transcrição do gene para alelos GG, diminui-se a resistência e facilita-se o avanço de células neoplásicas. Porém, no processo de envelhecimento, estudos sugerem que esse polimorfismo contribui para um envelhecimento epitelial precoce, pois promove maior degradação de colágeno devido a sua alta expressão (23;27;28).

Segundo os estudos analisados, indivíduos com o genótipo GG/GG possuem maior tendência à degradação de colágeno entre as células epiteliais, alterando assim a estrutura anatomofisiológica do tecido conjuntivo. No processo de mitose, as células superficiais, localizadas na camada epidérmica (a mais superficial do tecido epitelial), não se beneficiam da renovação celular dos queratinócitos. Pois, quando superexpressa o gene da MMP1, cliva até 20 vezes mais o colágeno germinado, impedindo assim que esse migre até a epiderme e se conecte ao colágeno ali já existente e firme (1725).

A interrupção desse sistema mitótico origina depressões no tecido epitelial e é responsável pela formação de rítes. Estas podem progredir a rugas estáticas, piorando



a qualidade visual e anatomofisiológica pelo endurecimento do tecido, impedido de ser renovado por um novo colágeno. Nessas condições, a genotipagem deste gene pode ser um interessante método de previsão sobre o comportamento do tecido epitelial (29).

3. **Metodologia**

Para a elaboração deste trabalho de revisão bibliográfica integrativa foi realizada uma análise de literatura publicada em artigos científicos sobre o tema, em línguas inglesa e portuguesa. Considerando o objeto do estudo, inicialmente, os artigos referentes à temática abordada foram pesquisados no banco de dados das bibliotecas eletrônicas PubMed, Web of Science, SciELO e Lilacs, de julho de 2023 a maio de 2024. Para tanto, os seguintes descritores foram utilizados: Metaloproteinases de matriz1-MMP1 ou “matrix metalloproteinases, envelhecimento da Pele ou “skin aging”. regulação da expressão do gene ou “gene expression regulation”, colágeno ou “collagen” definidos com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e seus correspondentes na língua inglesa Medical Subject Headings (MeSH). As palavras acima citadas foram utilizadas para a busca por meio do termo booleano “AND”. Outro método utilizado para pesquisa foi a busca manual na lista de referências dos estudos selecionados.

A busca inicial dos artigos foi realizada em ampla base de dados, que resultou na exclusão de títulos repetidos. Foram apenas incluídos artigos cujo tema central abordava metalaproteinases de matriz associado ou não ao envelhecimento.

4. **Resultados**

Durante a busca nas bases de dados, no período compreendido entre 2018 e 2024, foram identificadas 1.163 publicações contendo os descritores utilizados acima. Destes, 255 foram primariamente selecionados, mas; no entanto, apenas 27 artigos foram incluídos no estudo; com apenas 1 dos estudos sendo pertencente a produção no ano de 1993, porém por sua relevância metodológica foi incluso. Por critérios de

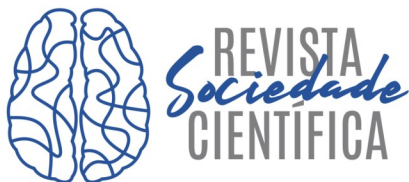


exclusão, foram descartados 228 artigos, os quais eram estudos sobre MMP1 expressa em outros tecidos do corpo humano que não o epitelial, estudos em duplicata, estudos referindo as MMP1 em processos de câncer e metástase. Entre os 27 artigos, tratam de estudos submetidos ao tratamento em estudo experimental, longitudinal, randomizado e não randomizado, sobre o processo de envelhecimento e a relação com metaloproteinases de matriz. Entre esses estudos identificados, verificou-se a expressão gênica da s MMP1 implicam em um maior envelhecimento da pele. A amostra analisada nos trabalhos em questão variou entre metodologias de tratamento quando proposto. Verificou-se que os estudos selecionados nesta revisão não seguiram uma padronização de técnica e protocolo de terapia, em virtude de tratarem da fisiologia de um ser humano e da diversidade das causas do aumento da expressão do gene da metaloproteinase de matriz. Porém houve o uso do mesmo método laboratorial de análise genética para verificar a expressão do gene da MMP1, possibilitando uma relevância científica na crítica e nos desfechos significativo descritos na construção da discussão na tabela de artigos inclusos na discussão, e alguns aspectos relevante (figura 2), podendo-se observar interferência significativa no processo do envelhecimento.

5. Desenvolvimento e discussão

Figura 2 - Tabela de artigos inclusos na discussão, e alguns aspectos relevante.

| Autor | Título do artigo | Método Avaliativo | Crítica | Desfechos significativos |
|---|---|--|---|---|
| Oyunsaikhan et. al. Vu, Thiennu H. e Werb, Zena, 2000 | Matrix Metalloproteinases: Effectors of Development and Normal Physiology | A metodologia inclui a análise de expressões gênicas, atividades enzimáticas e os efeitos de inibidores específicos das MMPs em modelos experimentais. | O artigo conclui que as MMPs são efetoras críticas no desenvolvimento e na fisiologia normal, regulando uma ampla gama de processos biológicos através da modulação da MEC e da sinalização celular. A regulação precisa da atividade das MMPs é essencial para manter a integridade tecidual | Os resultados sugerem que certas variantes genéticas estão correlacionadas com o envelhecimento acelerado, indicando que MMPs desempenham um papel crítico na degradação da matriz extracelular durante o envelhecimento. |



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 7, NÚMERO 1, ANO 2024

| | | | | |
|------------------------------------|--|---|--|--|
| | | | e prevenir doenças | |
| Vierkoetter, Andrea, et. al., 2015 | "MMP-1 and -3 Promoter Variants Are Indicative of a Common Susceptibility for Skin and Lung Aging: Results from a Cohort of Elderly Women (SALIA)" | A pesquisa utilizou dados de 800 mulheres idosas que faziam parte da coorte SALIA. As participantes foram avaliadas quanto a parâmetros de envelhecimento da pele, como rugas e elasticidade, bem como a função pulmonar, medida através de espirometria. As variantes genéticas foram identificadas utilizando técnicas de genotipagem. Os dados foram analisados estatisticamente para verificar associações significativas entre as variantes genéticas e os indicadores de envelhecimento | As implicações deste estudo são amplas, sugerindo que estratégias terapêuticas focadas em modular a atividade das MMPs poderiam retardar o envelhecimento tecidual. Além disso, o genotipagem dessas variantes poderia ser usada como uma ferramenta para identificar indivíduos com maior risco de envelhecimento acelerado, permitindo intervenções preventivas mais precoces. | O estudo concluiu que variantes promotoras nos genes MMP-1 e MMP-3 podem servir como indicadores de suscetibilidade ao envelhecimento acelerado da pele e dos pulmões em mulheres idosas. Esses achados ressaltam a importância das MMPs no processo de envelhecimento e sugerem que intervenções direcionadas a essas enzimas podem ser benéficas para mitigar os efeitos do envelhecimento. |
| Barolet, Daniel, et. al., 2009 | Regulation of Skin Collagen Metabolism In Vitro Using a Pulsed 660 nm LED Light Source: Clinical Correlation with a Single-Blinded Study | Estudos In Vitro: Utilizando culturas de fibroblastos dérmicos humanos, os pesquisadores expuseram as células à luz LED pulsada de 660 nm. Foram realizados ensaios para medir a expressão de genes e proteínas associadas ao metabolismo do colágeno, incluindo colágeno tipo I, metaloproteinases de matriz (MMPs) e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs). Estudo Clínico: Um estudo clínico single-blinded foi conduzido com participantes humanos para avaliar os efeitos estéticos da terapia LED. Os voluntários foram submetidos a sessões | As descobertas deste estudo têm implicações significativas para o uso de terapia com luz LED em tratamentos estéticos e dermatológicos. A terapia LED pode ser uma abordagem não invasiva e eficaz para combater os sinais de envelhecimento da pele, promovendo a síntese de colágeno e melhorando a firmeza e a textura da pele. | O estudo concluiu que a terapia com luz LED pulsada de 660 nm é eficaz na regulação do metabolismo do colágeno na pele, com resultados positivos tanto em estudos in vitro quanto em avaliações clínicas. A luz LED não apenas aumenta a síntese de colágeno tipo I, mas também reduz a atividade de enzimas degradativas, criando um ambiente propício para a regeneração e rejuvenescimento da pele. |



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 7, NÚMERO 1, ANO 2024

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| | | <p>regulares de exposição à luz LED de 660 nm, e os resultados foram avaliados em termos de textura da pele, rugas e firmeza, utilizando técnicas de imagem e avaliações clínicas.</p> | | |
| <p>Pilcher, Brian K., et al. 1997</p> | <p>The Activity of Collagenase-1 Is Required for Keratinocyte Migration on a Type I Collagen Matrix</p> | <p>Ensaio de Migração Celular: Queratinócitos foram cultivados em matrizes de colágeno tipo I e tratados com inibidores específicos de MMP-1 para observar o impacto na migração celular. Análise de Expressão de MMP-1: Técnicas como Western blot e RT-PCR foram utilizadas para medir a expressão de MMP-1 nos queratinócitos em resposta ao estímulo migratório. Degradação de Colágeno: Ensaio de degradação de colágeno foram realizados para avaliar a atividade enzimática da MMP-1 e sua capacidade de degradar a matriz de colágeno tipo I.</p> | <p>As descobertas deste estudo têm implicações significativas para a compreensão dos mecanismos de cicatrização de feridas e desenvolvimento de terapias para promover a regeneração da pele. Terapias que modulam a atividade de MMP-1 podem potencialmente melhorar a cicatrização de feridas crônicas e outras condições relacionadas à migração celular deficiente.</p> | <p>O estudo conclui que a atividade da collagenase-1 (MMP-1) é indispensável para a migração de queratinócitos sobre uma matriz de colágeno tipo I. A inibição de MMP-1 impede a migração celular, evidenciando sua importância na remodelação da matriz extracelular durante o processo de cicatrização de feridas.</p> |
| <p>Ah-Ram Han, Mi-Hyun Nam, Kwang Won Lee, 2016</p> | <p>Plantamajoside Inhibits UVB and Advanced Glycation End Products-Induced MMP-1 Expression by Suppressing the MAPK and NF-κB Pathways in HaCaT Cells.</p> | <p>Culturas de Células HaCaT: As células HaCaT foram pré-tratadas com plantamajoside antes da exposição à radiação UVB ou AGEs. A expressão de MMP-1 foi avaliada por meio de ensaios de RT-PCR e Western blot. Análise de Viabilidade Celular: A viabilidade celular foi avaliada para determinar os efeitos citotóxicos do</p> | <p>As descobertas deste estudo têm implicações significativas para o desenvolvimento de produtos terapêuticos e cosméticos para o tratamento do fotoenvelhecimento e outras condições cutâneas relacionadas à inflamação e degradação do colágeno. O plantamajoside pode ser uma adição valiosa em formulações de produtos antienvelhecimento devido</p> | <p>O estudo conclui que o plantamajoside possui potencial terapêutico e cosmético na prevenção do fotoenvelhecimento da pele, inibindo a expressão de MMP-1 induzida por UVB e AGEs em células HaCaT. Esses efeitos são mediados pela supressão das vias de sinalização MAPK e NF-κB, que regulam a resposta inflamatória e a degradação do colágeno na pele.</p> |



| | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---|---|
| | | <p>plantamajoside.</p> <p>Ensaio de Atividade de Enzimas:</p> <p>A atividade de enzimas envolvidas nas vias de sinalização MAPK e NF-κB foi medida para determinar os efeitos do plantamajoside na transdução de sinal intracelular.</p> | <p>aos seus efeitos benéficos na regulação da expressão de MMP-1 e na modulação das vias de sinalização intracelular</p> | |
| <p>Won, Hea- Ryeoun et. al., 2021</p> | <p>Epigallocatechin-3-Gallate Suppresses the Expression of TNF-α-Induced MMP-1 via MAPK/ERK Signaling Pathways in Human Dermal Fibroblasts</p> | <p>Cultura de Fibroblastos Dérmicos Humanos:</p> <p>Fibroblastos dérmicos humanos foram cultivados em meio apropriado.</p> <p>Tratamento com TNF-α e EGCG:</p> <p>Os fibroblastos foram tratados com TNF-α para induzir a expressão de MMP-1, seguido pelo tratamento com EGCG em diferentes concentrações.</p> <p>Análise da Expressão de MMP-1:</p> <p>A expressão de MMP-1 foi avaliada por meio de ensaios de RT-PCR e Western blot. Análise das Vias de Sinalização</p> <p>Foram realizadas análises para investigar a ativação das vias de sinalização MAPK/ERK após o tratamento com EGCG.</p> <p>Resultados Supressão da Expressão de MMP-1.</p> | <p>Esta resenha sintetiza os principais pontos do artigo, destacando os efeitos do EGCG na expressão de MMP-1 induzida pelo TNF-α em fibroblastos dérmicos humanos, os mecanismos de sinalização celular envolvidos e as implicações para o desenvolvimento de terapias para o envelhecimento cutâneo</p> | <p>O estudo conclui que o EGCG possui potencial terapêutico na prevenção da degradação do colágeno na pele, sugerindo seu possível uso em tratamentos para prevenir ou reduzir os sinais de envelhecimento cutâneo. Além disso, os resultados destacam a importância das vias de sinalização MAPK/ERK como alvos para intervenções terapêuticas visando modular a expressão de MMP-1 e preservar a integridade da matriz dérmica.</p> |

6. Discussão

A degradação da matriz extracelular (MEC) é um fator crucial no envelhecimento da pele, onde as metaloproteinases de matriz (MMPs), particularmente MMP-1 e MMP-3, desempenham um papel significativo. Este artigo de revisão integrativa reúne evidências de múltiplos estudos para explorar como diferentes



abordagens podem influenciar a atividade dessas enzimas e, conseqüentemente, impactar o envelhecimento cutâneo.

Dentro do papel das MMPs no desenvolvimento e fisiologia normal; Vu, Thiennu H. e Werb, Zena, 2000; fornecem uma visão abrangente sobre o papel das MMPs no desenvolvimento e na fisiologia normal. As MMPs são essenciais para a remodelação tecidual, cicatrização de feridas e várias funções biológicas normais, destacando sua importância além das condições patológicas. No artigo o autor chama a atenção para atividade enzimática das MMP1, que tem por alvo a clivagem do colágeno tipo I e tipo III de forma regular. Já quando o seu gene está em superexpressão, a MMP1 quebra muito mais colágeno.

Segundo o estudo de Vierko"tter, Andrea, et. al., 2015 " prescrua as variantes dos promotores de MMP-1 e MMP-3: que referem-se a diferenças na sequência de DNA das regiões promotoras dos genes MMP-1 e MMP-3. A região promotora é uma parte do gene que regula a expressão do mesmo, ou seja, controla quando e como o gene é ativado para produzir a proteína correspondent, bem como, a suscetibilidade ao envelhecimento da pele e pulmão em mulheres idosas. Os resultados sugerem que certas variantes genéticas estão correlacionadas com o envelhecimento acelerado, indicando que MMPs desempenham uma atividade crítico na degeneração da matriz extracelular durante o envelhecimento.

Modular o metabolismo do colágeno favorece a redução da expressão do gene da MMP-1, o que o torna mais lento na degradação do colágeno.³⁰ Que vem de encontro ao que os autores Barolet, Daniel, et. al., 2009, que exploram o uso de luz LED pulsada para regular o metabolismo do colágeno na pele. Este estudo mostrou que a exposição à luz LED pode estimular a síntese de colágeno e diminuir a atividade de MMP-1, sugerindo uma potencial terapia não invasiva para o rejuvenescimento da pele.³⁰



A atividade da colagenase-1 (MMP-1) é crucial para a migração de queratinócitos sobre uma matriz de colágeno tipo I. Este estudo destaca a importância da MMP-1 na remodelação da matriz extracelular e na cicatrização de feridas (21).

Em se tratando de efeitos antienvelhecimento e antimelanogênicos de extratos naturais, o estudo de Lorz LR, Yoo BC, Kim MY, Cho JY., 2019 e e Shin, SY, Koh, D., Lim, Y. et al. 2021; pesquisa extratos de plantas que podem inibir a expressão de MMP-1. Estes extratos mostraram efeitos anti-envelhecimento e anti-melanogênicos, sugerindo o potencial uso de produtos naturais na dermatologia cosmética.

Para outros artigos, a inibição de MMP1 por compostos naturais, mostram que compostos como Plantamajoside e Epigallocatechin-3-Gallate podem suprimir a expressão de MMP-1 através da modulação de vias de sinalização, oferecendo insights valiosos para a prevenção do envelhecimento cutâneo (31;32).

7. **Considerações finais**

Os artigos discutidos fornecem uma compreensão importante sobre o papel das MMPs, especialmente MMP-1, na saúde da pele e no envelhecimento. Desde a regulação genética até a modulação por luz LED e compostos naturais, esses estudos oferecem abordagens diversas para mitigar os efeitos do envelhecimento e melhorar a saúde da pele. A integração dessas descobertas pode levar ao desenvolvimento de terapias inovadoras para a área da saúde estética e clínica

8. **Declaração de direitos**

O(s)/A(s) autor(s)/autora(s) declara(m) ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declara(m) que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declara(m) respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

9. **Referências**

1. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica (Texto e Atlas). (2013).



2. Borges, F. dos S. Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas. (2010).
3. Murina, A. T., Kerisit, K. G. & Boh, E. E. Mechanisms of skin aging. *Cosmet. Dermatology* 25, 399–402 (2012).
4. Mauviel, A. Cytokine Regulation of Metalloproteinase Gene Expression. *J. Cell. Biochem.* 53, 288–295 (1993).
5. Veeramani kandan, P. et al. Opuntiol prevents photoaging of mouse skin via blocking inflammatory responses and collagen degradation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, (2020).
6. Li, T., Yan, X., Jiang, M. & Xiang, L. The comparison of microRNA profile of the dermis between the young and elderly. *J Dermatol Sci* 82, 75–83 (2016).
7. KEDE, M. P. V.; SABATOVICH, O. *Dermatologia Estética.* (2015).
8. Fries, A. T. & Pereira, D. C. Teorias do envelhecimento humano. *Rev. Context. Saúde* 11, 507–514 (2013).
9. Pittayapruek, P., Meephansan, J., Prapapan, O., Komine, M. & Ohtsuki, M. Role of matrix metalloproteinases in Photoaging and photocarcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 17, (2016).
10. Mauad, R. *Estética e Cirurgia Plástica: Tratamento no pré e pós operatório.* Prefácio de Ivo Pitanguy. (2012).
11. Kim, H. H. et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-1 and type-I procollagen expression by phenolic compounds isolated from the leaves of *Quercus mongolica* in ultraviolet-irradiated human fibroblast cells. *Arch. Pharm. Res.* 38, 11–17 (2015).
12. Polimorfismos genéticos e envelhecimento da pele.
13. Amer, R. I. et al. Downregulation of MMP1 expression mediates the anti-aging activity of *Citrus sinensis* peel extract nanoformulation in UV induced photoaging in mice. *Biomed. Pharmacother.* 138, 111537 (2021).
14. Oriá, R. B., Ferreira, F. V. A., Santana, É. N., Fernandes, M. R. & Brito, G. A. C. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando



- métodos de histo-morfometria e autofluorescência. *An. Bras. Dermatol.* 78, 425–434 (2003).
15. Vu, T. H. & Werb, Z. Matrix metalloproteinases: Effectors of development and normal physiology. *Genes and Development* vol. 14 2123–2133 em <https://doi.org/10.1101/gad.815400> (2000).
 16. Visse, R. & Nagase, H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 92, 827–839 (2003).
 17. Woessner, J. F. MMPs and TIMPs--an historical perspective. *Mol. Biotechnol.* 22, 33–49 (2002).
 18. Wang, X., Bi, Z., Chu, W. & Wan, Y. IL-1 receptor antagonist attenuates MAP kinase/AP-1 activation and MMP1 expression in UVA-irradiated human fibroblasts induced by culture medium from UVB-irradiated human skin keratinocytes. *Int. J. Mol. Med.* 16, 1117–1124 (2005).
 19. Pérez-García, L. J. Metaloproteinasas y piel. *Actas Dermosifiliogr.* 95, 413–423 (2004).
 20. Horstman, A. M., Dillon, E. L., Urban, R. J. & Sheffield-Moore, M. The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 67, 1140–1152 (2012).
 21. Pilcher, B. K. et al. The Activity of Collagenase-1 Is Required for Keratinocyte Migration on a Type I Collagen Matrix Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/1618093> REFERENCES Linked references are available on JSTOR for this article : The Activity of Collagenase-1 Is Requi. *J. Cell Biol.* 137, 1445–1457 (2017).
 22. Arnold, L. H. et al. The interface between catalytic and hemopexin domains in matrix metalloproteinase-1 conceals a collagen binding exosite. *J. Biol. Chem.* 286, 45073–45082 (2011).



23. Nonaka, C. F. W. Expressão imuno-histoquímica de colagenase-1 e gelatinases a e b em mixomas odontogênicos. (2006).
24. Quan, T. et al. Dermal Fibroblast CCN1 Expression in Mice Recapitulates Human Skin Dermal Aging. *J Invest Dermatol* 141, 1007–1016 (2021).
25. Markiewicz, L. et al. Altered expression levels of MMP1, MMP9, MMP12, TIMP1, and IL-1 β as a risk factor for the elevated IOP and optic nerve head damage in the primary open-angle glaucoma patients. *Biomed Res. Int.* 2015, (2015).
26. Wieczorek, E., Wasowicz, W., Gromadzinska, J. & Reszka, E. Functional polymorphisms in the matrix metalloproteinase genes and their association with bladder cancer risk and recurrence: A mini-review. *International Journal of Urology* em <https://doi.org/10.1111/iju.12431> (2014).
27. Panwar, P. et al. Aging-associated modifications of collagen affect its degradation by matrix metalloproteinases. *Matrix Biol.* Panwar *Matrix Biol.* (2017) doi:10.1016/j.matbio.2017.06.004.
28. Sternlicht, M. & Werb, Z. How Matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu REv Cell Biol* 463–516 (2009). doi:10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.HOW.
29. Federal, U. & Grosso, D. E. M. Efeitos do estradiol tópico sobre a expressão da enzima metaloproteinase-1 em células da pele. (2010).
30. Barolet, D., Roberge, C. J., Auger, F. A., Boucher, A. & Germain, L. Regulation of Skin Collagen Metabolism In Vitro Using a Pulsed 660nm LED Light Source: Clinical Correlation with a Single-Blinded Study. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2751–2759 (2009).
31. Han, A.-R., Nam, M.-H. & Lee, K.-W. Plantamajoside Inhibits UVB and Advanced Glycation End Products-Induced MMP-1 Expression by Suppressing the MAPK and NF- κ B Pathways in HaCaT Cells. *Photochem Photobiol* 92, 708–719 (2016).



32. Won, H.-R., Lee, P., Oh, S.-R. & Kim, Y.-M. Epigallocatechin-3-Gallate Suppresses the Expression of TNF- α -Induced MMP-1 via MAPK/ERK Signaling Pathways in Human Dermal Fibroblasts. *Biol Pharm Bull* 44, 18–24 (2021).