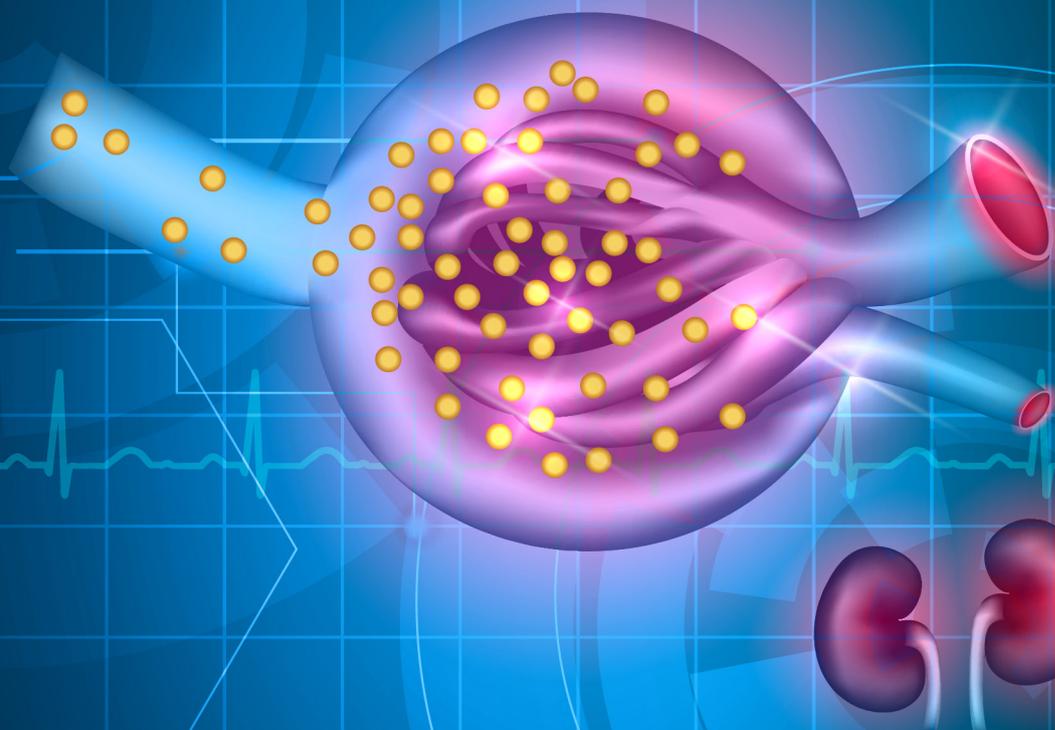


# Gene *MMP9* e sua associação com o desenvolvimento da nefropatia diabética



**Laura da Silva, Kamilla de Faria Santos, Caroline Chistini Pincela da Costa, Rodrigo da Silva Santos, Angela Adamski da Silva Reis**

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Laboratório de Patologia Molecular, Goiânia, GO

Autor para correspondência - [angela@ufg.br](mailto:angela@ufg.br)

**Palavras-chave:** diabetes *mellitus*, nefropatia diabética, gelatinase, gene *MMP9*

A nefropatia diabética (ND) é considerada a principal causa de insuficiência renal terminal que acomete 40% dos portadores de Diabetes *Mellitus* (DM). Trata-se de uma complicação microvascular crônica, que atinge gradualmente os rins, modificando sua morfologia e, conseqüentemente, seu funcionamento. Sua etiologia ainda não foi completamente elucidada. Estudos epidemiológicos indicam que há fortes influências genéticas, uma vez que nem todos os pacientes com DM desenvolverão a ND. Dentre os genes associados a essa patologia, encontra-se o *MMP9*, responsável pela regulação da homeostase das paredes renais. Alterações nesse gene podem desencadear reações inflamatórias e alterações estruturais.

## Entendendo a Nefropatia Diabética

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença metabólica crônica, caracterizada pelos altos níveis de glicose no sangue, em decorrência da deficiência absoluta na produção de insulina pelas **células beta pancreáticas** (DM1) ou da deficiência parcial da insulina e/ou resistência insulínica (DM2). Essa patologia tomou proporções pandêmicas. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, atualmente 436 milhões de pessoas são portadoras do DM.

As mudanças, no metabolismo energético, provenientes do DM podem resultar, a longo prazo, em **complicações microvasculares**, dentre elas a Nefropatia Diabética (ND). A ND é caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função renal em decorrência da diminuição da resistência da **arteríola aferente**, um canal de distribuição sanguínea para os glomérulos onde ocorre a filtração, associada ao aumento da resistência da **arteríola eferente**, provocando um aumento na pressão intraglomerular. A ND é considerada a complicação microvascular mais grave nos indivíduos com DM, que progride gradualmente em cerca de 30-40% deles. É a principal causa de doença renal terminal, que requer **hemodiálise** ou transplante renal.

A ND ocorre pela **hiperglicemia** crônica, resultando em aumento progressivo da **albuminúria** e o desenvolvimento de lesões glomerulares (Figura 1), que acarretam em declínio da **taxa de filtração glomerular (TFG)**. Além disso, o quadro hiperglicêmico, as lesões tubulares e glomerulares resultantes aumentam a expressão de **mediadores inflamatórios**, contribuindo para o dano renal. Evidências epidemiológicas têm demonstrado, portanto, que a via inflamatória está intimamente ligada à progressão da ND.

**Células beta pancreáticas** - são células do pâncreas responsáveis por sintetizar e secretar o hormônio insulina, que regula os níveis de glicose no sangue.

**Arteríola eferente** - pequeno vaso responsável por transportar o sangue para fora dos glomérulos.

**Hiperglicemia** - aumento da taxa de glicose sanguínea.

**Albuminúria** - condição em que há presença de albumina na urina em níveis acima do normal.

**Taxa de filtração glomerular** - é o cálculo da depuração de uma substância que é filtrada pelos glomérulos e não sofre reabsorção ou secreção tubular, utilizada para avaliação da função renal.

**Complicações microvasculares** - são lesões que afetam os vasos sanguíneos pequenos.

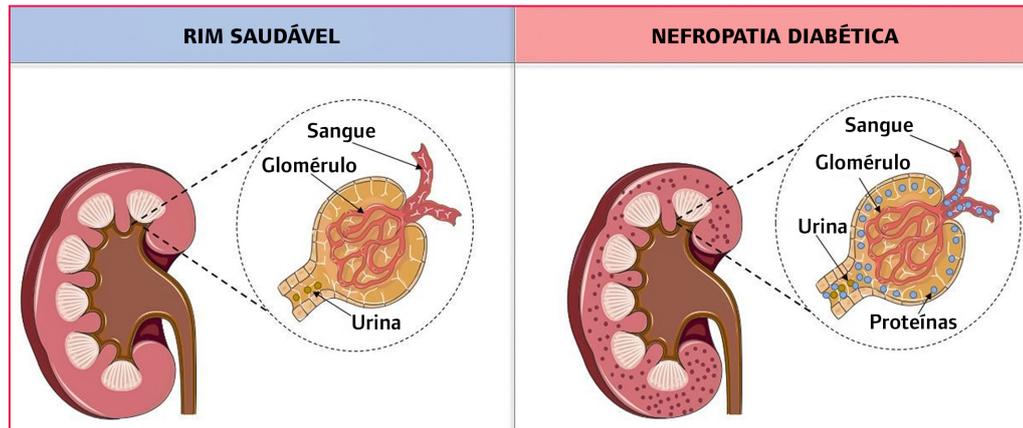
**Arteríola aferente** - pequeno vaso responsável por levar o sangue aos glomérulos.

**Hemodiálise** - procedimento através do qual uma máquina filtra e retira do sangue resíduos prejudiciais à saúde, fazendo parte da função que um rim doente não pode fazer.

**Citocinas pró-inflamatórias** - são moléculas sinalizadoras produzidas por alguns tipos de células do sistema imunológico e causam inflamação.

Atualmente, o diagnóstico da ND é realizado por avaliações clínicas e exames laboratoriais, como a avaliação da relação albumina/creatinina urinária (valores alterados > 30 mg/g) e a TFG estimada. Por ser uma doença de caráter multifatorial, ainda não se conhecem todos os fatores associados à patologia. Estudos indicam que a ND é influenciada por fatores ambientais, como sedentarismo, hipertensão e hiperglicemia.

No entanto, apesar das mudanças no estilo de vida e das medidas de controle glicêmico reduzirem a proporção de pacientes diabéticos cuja doença progride com ND, essas abordagens não são suficientes para evitar o risco de desenvolver a doença. Estudos indicam que fatores genéticos desempenham um papel importante na susceptibilidade à ND.



**Figura 1.**

Representação ilustrativa da diferença entre rim saudável e rim com ND. O rim com ND apresenta um aumento na secreção de proteínas pela urina e o desenvolvimento de lesões glomerulares.

## O rim diabético

**Hiperfiltração glomerular** - aumento da taxa de filtração glomerular.

**Membrana basal glomerular** - é a porção da lâmina basal glomerular que realiza a filtração, separando o sangue do interior do filtrado do exterior.

**Proteinúria** - condição caracterizada pela presença de proteínas na urina, em níveis acima do normal.

**Matriz extracelular** - é a porção não celular de um tecido, composta por uma rede complexa de macromoléculas secretadas pelas células adjacentes, que auxiliam desde o crescimento tecidual até a manutenção de órgãos.

A ND tem sido descrita como uma doença em cinco estágios, evoluindo de **hiperfiltração glomerular** e **hipertrofia** renal (1º estágio), para espessamento da **membrana basal glomerular** (MBG) e **expansão mesangial** (2º estágio), prosseguindo para **microalbuminúria** e possível declínio da TFG (3º estágio), **proteinúria**, hipertensão grave e sequelas de insuficiência renal de moderada a grave (4º estágio) e, por fim, a eventual doença renal terminal (5º estágio).

Existem hipóteses de que as alterações na espessura e conteúdo da MBG alterem o processo de filtração, causando o aumento da excreção de albumina e, posteriormente, levando à proteinúria. A hipertrofia renal é característica de microalbuminúria em pacientes DM1, sendo predominante em indivíduos predispostos a ND.

Essa expansão mesangial devida ao acúmulo anormal de **matriz extracelular** (MEC) é característica da ND. A quantidade de MEC é regulada pelo **equilíbrio homeostático** entre a deposição e degradação de seus componentes. Portanto, a família das enzimas metaloproteinases de matriz (MMPs), responsáveis pela degradação e renovação da MEC nos rins, tornou-se alvo de pesquisas que buscam uma relação entre a expressão ou ativação alterada das MMPs e o desenvolvimento da ND.

**Hipertrofia** - condição na qual há aumento de volume ou tamanho de um órgão ou estrutura.

**Expansão mesangial** - é a expansão do mesângio, estrutura intraglomerular formada por células mesangiais embebidas na matriz mesangial.

**Microalbuminúria** - excreção de albumina na urina acima dos valores normais, mas abaixo do limite de detecção dos métodos tradicionais de pesquisa de albuminúria.

**Equilíbrio homeostático (homeostase)** - equilíbrio ou estabilidade biológica. Processo auto regulatório que os organismos desempenham para manter o estado de equilíbrio.

## Metaloproteinasas de matriz – MMPs

Os genes que codificam as Metaloproteinasas de Matriz (MMPs) são constituintes de uma família de genes codificadores de proteinasas dependentes de zinco, envolvidas na degradação e regulação da MEC, cruciais para o desenvolvimento e homeostase dos tecidos. As MMPs são sintetizadas e secretadas como pró-enzimas inativas que se tornam enzimas ativas quando clivadas.

Classificam-se as MMPs em seis grupos de acordo com a sequência e homologia de substratos: collagenases (MMP-1, -8, -13 e -18), gelatinases (MMP-2 e -9), estromelinas (MMP-3, -10, -11 e -19), matrilisinas (MMP-7 e -26), MMPs de membrana e “outras MMPs”.

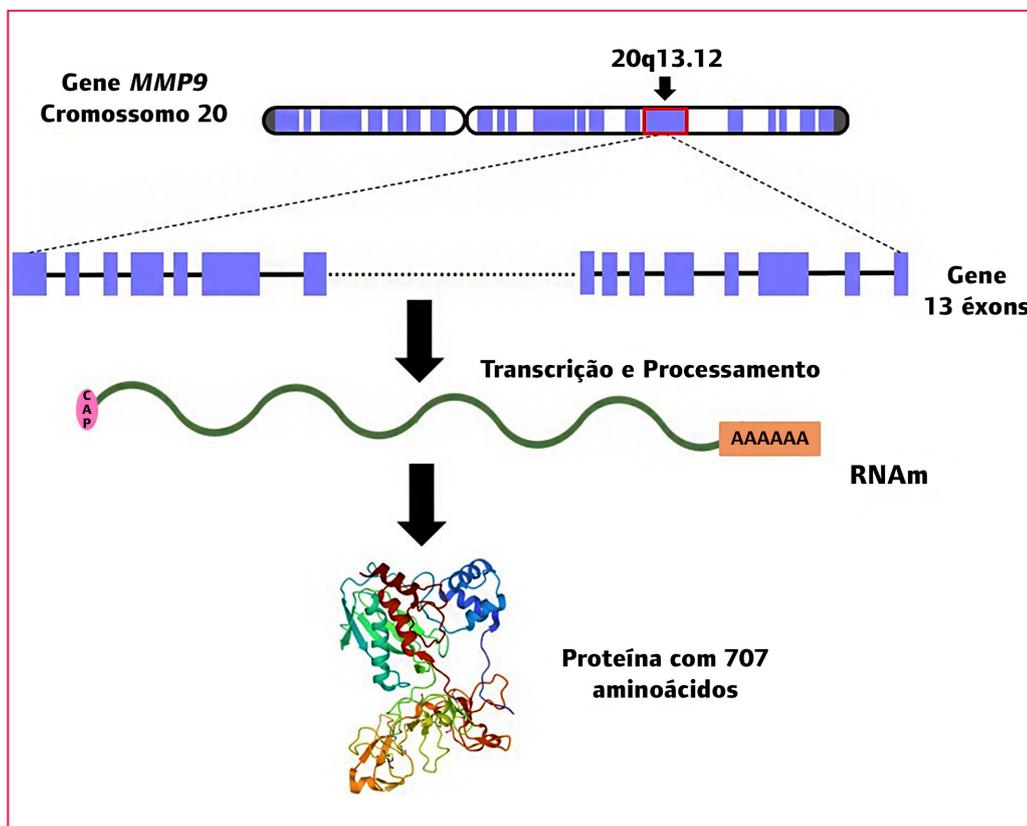
Inicialmente, as MMPs foram descritas como enzimas que regulam a MEC. Por outro lado, observou-se que elas também

atuam na liberação e ativação de vários fatores de crescimento associados à hipertrofia renal, proliferação de células tubulares, fibrose e cicatrização renal. Portanto, em condições fisiológicas, a atividade controlada das MMPs é crucial para a renovação da MEC e homeostase dos tecidos. Porém, em um contexto patológico, as MMPs são positivamente reguladas, favorecendo a progressão da fibrose renal em todos os níveis: inflamação, recrutamento de células fibróticas, produção e deposição da MEC.

## Gene *MMP9*

As gelatinases (MMP-2 e -9) são as enzimas mais extensivamente estudadas na ND. A enzima MMP-9 é uma gelatinase, codificada pelo gene de mesmo nome, que degrada colágeno do tipo IV na MEC glomerular. O gene *MMP9* está localizado no braço longo do cromossomo 20 (20q13.12), possui 7.654 bases e 13 **éxons**, codificando uma proteína com 707 aminoácidos (Figura 2).

**Éxons** - segmentos que permanecem no RNAm maduro, após processamento do pré-RNAm.



**Figura 2.**

Localização e estrutura do gene *MMP9* e representação do transcrito e produto proteico. O gene *MMP9* está localizado no cromossomo 20 e apresenta 13 éxons. O RNAm produzido é traduzido em uma proteína com 707 aminoácidos.

Estudos revelaram uma concentração e atividade aumentada da MMP-9 na urina de pacientes com DM1 e DM2. Esse aumento é frequente em pacientes com albuminúria, sendo correlacionado com a lesão renal estabelecida. Contudo, outros estudos indicaram um aumento da MMP em pacientes **normoalbuminúricos**, sugerindo um comprometimento renal precoce, anterior ao desenvolvimento da proteinúria. Entretanto, os motivos para o aumento das concentrações de MMP-9 são controversos, podendo este estar relacionado à doença renal, bem como ao dano vascular diabético e à disfunção endotelial.

A MMP-9 é secretada na forma inativa, mas quando ativa pode ainda atuar em substratos inflamatórios. É considerada uma importante **molécula efetora** em células inflamatórias, atuando como um interruptor na inflamação aguda e crônica.

Alguns **polimorfismos de nucleotídeo único (SNP)** no gene *MMP9* podem promover maior risco ao desenvolvimento da ND. Segundo evidências científicas, o SNP rs17576, uma substituição de A por G, está relacionado com aumento da susceptibilidade à ND. Esse SNP está localizado no éxon 6 e promove uma troca do aminoácido glutamina pela arginina (p. Gln279Arg). Indivíduos diabéticos com genótipo homocigoto GG apresentam risco aumentado de desenvolver a complicação. É previsto que esse polimorfismo afete a proteína na região de ligação do substrato, diminuindo a afinidade de ligação do colágeno tipo IV com a MMP-9. Com isso, ocorre uma diminuição da degradação do colágeno, e, conseqüentemente, induz-se o acúmulo excessivo dessa proteína na MEC, contribuindo para o dano renal. Nesse sentido, esse SNP pode atuar como um possível biomarcador para o desenvolvimento de complicações em pacientes diabéticos.

Compreender o papel das MMPs renais é essencial para definir seus papéis na **fisiopatologia** da ND. Embora a MMP-9 pareça

estar aumentada na ND e associada à fibrose renal, não está esclarecido se a atividade e as concentrações dessa proteína retratam o que ocorre nos rins ou se são resultantes de um aumento na atividade sistêmica, nem se a **suprarregulação** dessa MMP antecede a fibrose ou se é consequência desta.

## O que aprendemos?

A expansão mesangial em decorrência do acúmulo anormal de MEC é evidente na ND. Assim, a família das MMPs, responsável pela degradação e renovação da MEC renal, se tornou alvo de estudos que visam relacionar a expressão ou ativação alterada das MMPs e o desenvolvimento da ND. Possivelmente, diversas vias patológicas que convergem na ND, como a hiperglicemia, estresse oxidativo, ativação do sistema renina angiotensina, dentre outros, estão envolvidas na desregulação das MMPs. Diante disso, estudos adicionais são necessários para indicar o uso das MMPs, em especial a MMP-9 e o gene que a codifica, o *MMP9*, como possíveis biomarcadores da ND e/ou alvo terapêutico.

## Para saber mais

GAJEWSKA, Beata; ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ, Mariola. Association of MMP-2 and MMP-9 Polymorphisms with diabetes and pathogenesis of diabetic complications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 18, p. 10571, 2022.

GARCIA-FERNANDEZ, N.; JACOBS-CACHÁ, C.; MORA-GUTIÉRREZ, J.M.; VERGARA, A.; ORBE, J.; SOLER, M.J. Matrix Metalloproteinases in Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med*, v. 9, n. 2, 2020.

TAN, R.J.; LIU, Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*, v. 302, p. 1351–1361, 2012.

WOZNIAK, J.; FLOEGE, J.; OSTENDORF, T.; LUDWIG, A. Key metalloproteinase-mediated pathways in the kidney. *Nat Rev Nephrol*, v. 17, p. 513–527, 2021.

**Suprarregulação** - aumento de um componente celular em resposta à variável externa.

**Normoalbuminúricos** - indivíduos com níveis normais de excreção de albumina na urina.

**Molécula efetora** - é uma molécula pequena que se liga seletivamente a uma proteína e regula sua atividade biológica.

**Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)** - variação em um único nucleotídeo de uma sequência do DNA.

**Fisiopatologia** - conjunto de processos fisiológicos alterados, associados a doenças ou injúrias no corpo.