



*REDAKTOR DZIAŁU
prof. dr hab. n. med.
Jarosław Drożdż
Klinika Kardiologii
I Katedra Kardiologii
i Kardiochirurgii
Szpital im S. Sterlinga
Uniwersytet
Medyczny w Łodzi*

Kardiologia po Dyplomie
2010; 9 (12): 52

Zapraszam Czytelników do zapoznania się z ciekawym i ważnym tekstem dr. Wojciecha Szychty z I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przedstawiającym znaczenie metaloproteinaz w niewydolności serca. Biorą one udział w wielu procesach fizjologicznych (m.in. w apoptozie) i patologicznych (np. pęknięcie blaszki miażdżycowej, tętniak rozwarstwiający aorty). Tematem poniższego artykułu jest rola metaloproteinaz w przebudowie mięśnia lewej komory po zawale serca.

Warto pamiętać, że nawet szybko wdrożone leczenie farmakologiczne i interwencyjne świeżego zawału serca nie oznacza całkowitego wyzdrowienia. U części chorych czasowe niedokrwienie mięśnia sercowego powoduje postępujące uszkodzenie lewej komory, które prowadzi do poszerzenia jam serca z zaburzeniami hemodynamiki krążenia i wzrostem ciśnień wewnątrzsercowych. Klinicznym rezultatem są zaburzenia rytmu i stopniowy rozwój niewydolności serca. Mimo leczenia śmiertelność w tej grupie jest duża, a skuteczność interwencji w rozwiniętej fazie choroby ograniczona. Szybkie zastosowanie leczenia reperfuzyjnego metodami kardiologii interwencyjnej oraz wczesne uruchamianie chorych sprzyjają szybkiemu wypisaniu ich ze szpitala. Jeśli pacjent nie zgłasza dolegliwości i nie stwierdza się klinicznych objawów niewydolności serca we wczesnej fazie choroby, rzadko zleca się badania dodatkowe. Niewielu z nas rozważa możliwość późnych powikłań przy szybko wdrożonej i skutecznej terapii – na podstawie rutynowych badań dodatkowych nie wykonujemy nawet szacunkowej oceny ryzyka wystąpienia przebudowy mięśnia lewej komory. Nie przeprowadzamy również badań specjalistycznych, by ocenić przebudowę mięśnia sercowego. Wciąż poszukuje się wskaźników pozwalających przewidzieć powyżej opisany niekorzystny przebieg przebudowy lewej komory po zawale serca. Jej wystąpienie zależy m.in. od czynników klinicznych, wyników badań biochemicznych, zapisu elektrokardiogramu, wyników spoczynkowego i obciążeniowego badania echokardiograficznego oraz obrazu angiograficznego tętnic wieńcowych. Czy metaloproteinazy zostaną wczesnymi markerami przebudowy lewej komory po zawale mięśnia sercowego? Nie wiemy jeszcze, jak skutecznie wpływać na wyżej wymienione procesy. Mamy świadomość, że stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityków zmniejsza stężenie metaloproteinaz. W bardziej zaawansowanych stadiach niewydolności serca podobnie działa zastosowanie mechanicznych metod wspomaganie krążenia (np. LVAD). Wykorzystanie celowanej terapii w niewydolności serca zdaje się być na wyciągnięcie ręki, ponieważ według danych dostępnych na stronie www.clinicaltrials.gov obecnie toczy się 59 interwencyjnych projektów badawczych wykorzystujących badanie stężenia metaloproteinaz.

Jarosław Drożdż

Metaloproteinazy jako wskaźniki pozawałowej przebudowy mięśnia lewej komory serca

Wojciech Szycha

I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (12): 53-56

Wprowadzenie

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinases, MMP) należą do enzymów proteolitycznych zawierających w centrum katalitycznym jon cynku. Są one wydzielane pozakomórkowo w formie nieaktywnej jako proenzymy albo są związane z błoną komórkową. Obecnie znanych jest 21 enzymów, które na podstawie budowy zostały podzielone na podgrupy (tabela) [1].

MMP pełnią wiele funkcji w procesach fizjologicznych oraz patologicznych. Ich główną rolą jest degradowanie białek macierzy pozakomórkowej (extracellular matrix, ECM), co ułatwia migrację komórek. Ponadto uczestniczą w apoptozie komórek, hydrolizie wiązań peptydowych kolagenu i żelatyny, osteo- i angiogenezie. Rozkładając ECM, uwalniają dodatkowo czynniki wzrostu [1,2]. Istotny jest udział tych enzymów w procesach: angiogenezy, embriogenezy, aterogenezy, gojeniu ran, włóknieniu tkanek, procesie zapalnym oraz w procesie nowotworzenia i powstawania przerzutów [1-3]. MMP-2 i MMP-9 pełnią ważną rolę w rozpadzie kolagenu oraz uczestniczą w pozawałowej przebudowie ścian komór serca. Ich zwiększone stężenie we krwi wiąże się z większą śmiertelnością u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca [1,2,4].

Obecnie stosuje się leczenie, które poprawia przeżycie i zmniejsza śmiertelność pacjentów po zawale serca z niewydolnością mięśnia sercowego. W tym celu stosowani są u pacjentów antagoniści aldosteronu i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) [5,6]. ACEI zmniejszają ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca, nagłego zatrzymania krążenia oraz zmniejszają liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzeń przewlekłej niewydolności serca. Antagoniści aldosteronu dodatkowo zapobiegają przebudowie (remodelingowi) lewej komory i jej włóknieniu u pacjentów po zawale serca [5-7].

Mimo że remodeling lewej komory po zawale mięśnia sercowego jest procesem czynnościowo wyrównującym pozawałowy ubytek miokardium, to jego następstwem może być przewlekła niewydolność mięśnia sercowego. Powoduje on poszerzenie komór serca i zmianę ich kształtu [8], przerost i włóknienie mięśnia komór [5] oraz zaburza funkcję zarówno części objętej zawałem, jak i części bez zaburzeń perfuzji [9]. Ponadto na poziomie komórkowym obserwuje się śródmiąższowe włóknienie. Z klinicznego punktu widzenia remodeling lewej komory może potencjalnie wpływać na rozwój arytmii komorowych, niewydolności serca, co w następstwie zwiększa śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Najczęstszą przyczyną występowania remodelingu jest choroba wieńcowa [3,10,11].

Przebieg remodelingu zależy od wielu czynników, w tym od: płci, wieku chorego i profilu hormonalnego. U mężczyzn nasilenie niewydolności mięśnia lewej komory i rozstrzeń komory są większe, a wśród powikłań pozawałowych łatwiej dochodzi do pęknięcia mięśnia sercowego. U kobiet ryzyko powikłań i przebudowy mięśnia sercowego jest większe po menopauzie. U mężczyzn, w porównaniu z kobietami, przerost kardiomiocytów jest większy [12,13].

Celem niniejszej pracy jest omówienie wybranych doniesień na temat wpływu metaloproteinaz 2 i 9 (MMP-2 i MMP-9) na przebudowę mięśnia lewej komory po zawale mięśnia sercowego.

Wpływ metaloproteinazy 9 na przebudowę lewej komory po zawale mięśnia sercowego

Metaloproteinaza 9 (MMP-9), zwana inaczej gelatynazą B, odpowiada za hydrolizę kolagenu typu IV, żelatyny i laminanu [1]. Występuje głównie pozakomórkowo i wyka-

TABELA Klasyfikacja i obecny podział metaloproteinaz	
Grupa MMP	Metaloproteinazy
Matrylizyny	Endometaloproteinazy (MMP-1, -7)
Kolagenazy	MMP-1, -8, -13
Stromelizyny	MMP-3, -10
Gelatynazy	MMP-2, -9
Błonowe MMP	MMP-14, -15, -16, -17, -24, -25
Pozostałe	Metaloelastaza, MMP-19, -20, -23, -28

zuje większą aktywność w ścianie bocznej przegrody międzykomorowej [14]. Stężenie enzymu rośnie w ostrych zespołach wieńcowych niezależnie od ich lokalizacji [9,10]. Zwiększone stężenie MMP-9 we wczesnym okresie pozawałowym może być związane z degradacją białek w miejscu zawału mięśnia sercowego, co prowadzi do szybkiego poszerzenia komory i zwiększenia masy lewej komory w tym okresie [9,15]. Wiąże się to z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [15]. Nie wykazano związku między stężeniem MMP-9 a skalą TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) w ostrych zespołach wieńcowych [10]. Większe stężenie MMP-9 we krwi u chorych po zawale mięśnia sercowego ze skurczową niewydolnością serca oraz u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową (dilated cardiomyopathy, DCM) jest związane z większą śmiertelnością. MMP-9 nasila rozwój DCM oraz ma zastosowanie w prognostycznym podziale chorych z DCM o etiologii niedokrwiennej i innej niż niedokrwienne [16,17]. U chorych z niewydolnością mięśnia sercowego z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego stężenie MMP-9 we krwi jest zwiększone [15].

Duże stężenie MMP-9 przy przyjęciu do szpitala wiąże się z ciężkim upośledzeniem funkcji lewej komory (LV) i koreluje z wartością wskaźnika kurczliwości ścian lewej komory (wall motion score index, WMSI) [9]. Ponadto jest odwrotnie proporcjonalne do LVEF. Vorovich i wsp. [3], porównując działanie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) i MMP-9, stwierdzili, że MMP-9 w pierwotnej fazie niedokrwienia mięśnia sercowego nie wykazuje silnego związku ani z frakcją wyrzutową (EF), ani ze wskaźnikiem wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory (left ventricular end-diastolic diameter index, LVEDDI). Porównując stężenie BNP i MMP-9 we krwi obwodowej, uznano, że w przeciwieństwie do metaloproteinaz stężenie BNP narasta wraz ze wzrostem LVEDDI i jest odwrotnie proporcjonalne do EF [3]. MMP-9 nie ma tak dużego znaczenia prognostycznego jak BNP, ponieważ jej stężenie nie pozwala przewidywać ostatecznego klinicznego stanu pacjenta [3].

Wagner i wsp. [10] stwierdzili, że po dwóch latach od ostrego zespołu wieńcowego objętość lewej komory w rozkurczu (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) jest większa [10]. Większe stężenie MMP-9, oceniane w pierwszych 12 godzinach zawału mięśnia sercowego, wiąże się z gorszym rokowaniem. Jej duże stężenie koreluje ze zwiększonym wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory i wiąże się z nasilonym remodelingiem

w dalszej obserwacji [15]. Zawał obejmujący ścianę przednią serca i szczytowe stężenie MMP-9 przy przyjęciu do szpitala, stanowią niezależną wartość predykcyjną LVEF [4]. Profile okresowe stężeń MMP mają większy wpływ na przebudowujący się mięsień sercowy. Zmienność stężenia MMP-9 czyni ją dodatkowo markerem prognostycznym ciężkiej niewydolności mięśnia sercowego [9,16].

Nie jest do końca jasne, jakie komórki są odpowiedzialne za wytwarzanie metaloproteinaz. Istnieje hipoteza, że makrofagi są źródłem powstawania MMP i ich inhibitorów. W badaniach na zwierzętach wykazano, że we wczesnym okresie po zawale neutrofile wnikają w mięsień sercowy na skutek degradacji protein tworzących podścielisko mięśnia. Zwiększa to ryzyko pęknięcia ściany serca. W późniejszym okresie umożliwia to wniknięcie innym komórkom, które odpowiadają za gojenie się rany pozawałowej [9,10,17,18]. W obszarze zawału dochodzi do rozwoju lokalnego procesu zapalnego, w którym uczestniczą neutrofile, metaloproteinazy oraz cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-1 β) [19]. Hamowanie tego procesu może zmniejszyć rozległość martwicy. W badaniu na psach autorzy porównywali rozległość martwicy mięśnia sercowego u zwierząt, u których stosowano glikokortykosteroidy po epizodzie ostrego zespołu wieńcowego oraz u niepoddanych steroidoterapii. Stwierdzono, że u osobników, które otrzymały hydrokortyzon, stężenie enzymów martwicy miokardium było mniejsze, elektrokardiograficzne cechy zawału mięśnia sercowego wycofywały się szybciej oraz obserwowano mniejszą powierzchnię martwicy w mięśniu sercowym. Z klinicznego punktu widzenia steroidy podane nawet 6 godzin od początku ostrego zespołu wieńcowego hamują martwicę mięśnia sercowego [20].

Wpływ metaloproteinazy 2 na przebudowę lewej komory po zawale mięśnia sercowego

Metaloproteinaza 2 (MMP-2), zwana inaczej gelatynazą, odpowiada za degradację kolagenu typu IV, jednego ze składników błony komórkowej [8,21], oraz za degradację kolagenu typu I, V, VII, X, żelatyny i elastyny. Aktywowana jest na powierzchni komórki w obecności tkankowego inhibitora metaloproteinaz TIMP-2 [1,21]. Występuje głównie wewnątrzkomórkowo [14]. Stężenie MMP-2 nie wzrasta u osób w ostrej fazie zawału serca w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci bez objawów choroby wieńcowej [10]. Aktywność MMP-2 jest podwyższona tylko w ścianie bocznej mięśnia sercowego w przypadku niewydolności serca [14]. Wykazano silnie dodatnią korelację między stężeniem MMP-2 we krwi a wskaźnikiem objętości końcoworozkurczowej lewej komory (left ventricular end-diastolic volume index, LVEDI) ($p=0,04$). Jednocześnie stężenie MMP-2 wykazuje ujemną korelację z LVEF ($p=0,02$) [8]. Na stężenie MMP-2 wpływają: wiek, nikotynizm, przyjmowanie beta-adrenolityków przed przyjęciem do szpitala oraz stopień ciężkości niewydolności serca. U osób uzależnionych

od nikotyny stężenie MMP-2 we wczesnych godzinach po ostrym zespole wieńcowym jest mniejsze. Ponadto u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, układ współczulny może wpływać na produkcję MMP-2, zmieniając jej stężenie we krwi [8].

Matsumara i wsp. [22] w badaniu na transgenicznym myszach, pozbawionych MMP-2, analizowali rolę MMP-2. Grupę kontrolną stanowiły myszy typu dzikiego, które po wywołanym, przez podwiązanie lewej tętnicy wieńcowej, zawale mięśnia sercowego otrzymywały doustnie selektywny inhibitor MMP-2, tj. TISAM. Pozostałe myszy poddano jedynie obserwacji. Badanie wykazało, że zahamowana lub mała aktywność MMP-2 poprawia przeżywalność po zawale mięśnia sercowego. U myszy, u których zahamowano lub zmniejszono aktywność MMP-2, nie dochodziło do pęknięcia mięśnia sercowego po ostrym zespole wieńcowym lub następowało to później. Histologicznie potwierdzono zmniejszenie nacieku makrofagów w mięśniu sercowym myszy z zahamowaną lub małą aktywnością MMP-2 [10,22].

Wpływ endogennych inhibitorów metaloproteinaz na przebudowę lewej komory po zawale mięśnia sercowego

Tkankowe inhibitory metaloproteinaz (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP) są endogennymi białkowymi inhibitorami metaloproteinaz. Do tej pory poznano cztery TIMP: 1, 2, 3, 4. Inhibitory z tej grupy hamują wszystkie poznane MMP. Wyjątek stanowi TIMP-1, który nie hamuje MMP-14 [23]. Często w warunkach patologicznych obserwuje się wzrost stężenia MMP i spadek stężenia TIMP [1]. U osób zdrowych istnieje równowaga między metaloproteinazami i ich inhibitorami [8,14,15,24]. TIMP dodatkowo indukują apoptozę i angiogenezę, utrzymują prawidłową strukturę i funkcję lewej komory oraz są czynnikami promującymi wzrost komórek [14] i uczestniczą w procesach nowotworzenia [1]. Istotną funkcją TIMP-1 i TIMP-2 jest hamowanie apoptozy [1]. Na stężenie TIMP-1 wpływają: płęć męska, palenie tytoniu i nadciśnienie tętnicze, które sprzyjają wyższemu stężeniu TIMP-1. Dodatkowo u ludzi większe stężenie TIMP-1 związane jest z większą masą i wymiarami komór serca [15]. Leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) zmniejszają stężenie TIMP-1 w surowicy [5,15]. Zauważono, że TIMP-1 wykazuje większą ekspresję w ścianie bocznej mięśnia sercowego [14]. W badaniach prowadzonych na zwierzętach z małym stężeniem TIMP-1 zaobserwowano, że po wywołanym *in vivo* ostrym zespole wieńcowym dochodziło do nasilonej przebudowy lewej komory. Narastanie stężenia tych tkankowych inhibitorów jest naturalnym procesem obronnym organizmu. Istnieje silna zależność między stężeniem TIMP-1 a rozległością zawału i objętością lewej komory [24]. U chorych z większym stężeniem TIMP zmiany objętości końcoworozkurczowej komór w długoterminowej obserwacji po zawale

serca są mniejsze. Współczynniki MMP-2/TIMP-2 ($p < 0,01$) i TIMP-1/NTproBNP ($p < 0,001$) były znacznie większe u pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci bez przewlekłej niewydolności mięśnia sercowego [4,8,15].

Tkankowe inhibitory metaloproteinaz mają również wartość prognostyczną. Stwierdzono, że TIMP-1 charakteryzuje się wartością prognostyczną śmiertelności po ostrym zespole wieńcowym porównywalną z NTproBNP [4,15]. Duże stężenie peptydu TIMP-1 w surowicy jest istotnym wskaźnikiem w ocenie procesu przebudowy mięśnia lewej komory serca ($p < 0,001$) oraz jest ważnym markerem EF w obserwacji długoterminowej ($p < 0,001$). Stężenie tego inhibitora metaloproteinaz wpływa na stopień przebudowy mięśnia lewej komory. Wykazano istotność statystyczną ze zmianą objętości końcoworozkurczowej (Δ LVEDV) ($p = 0,036$). Zmiana objętości końcoworozkurczowej lewej komory (Δ LVESV) związana jest na granicy istotności statystycznej ze stężeniem TIMP-1 ($p = 0,05$) [15,24].

Wpływ nieswoistych egzo- i endogennych inhibitorów metaloproteinaz na przebudowę lewej komory po zawale mięśnia sercowego

Badania na zwierzętach wykazały, że zahamowanie aktywności MMP zmniejsza rozstrzeń lewej komory. Inhibitory MMP-9 zapobiegają ubytкови grubszy ściany komory i przyrostowi jej objętości oraz zmniejszają ryzyko pozawałowego pęknięcia ściany lewej komory. Jednak badanie kliniczne z udziałem ludzi z zastosowaniem inhibitora PG-116800 – sztucznego inhibitora metaloproteinaz – nie wykazało zahamowania postępu remodelingu lewej komory po zawale serca [9,11]. Wyizolowano również chlorotoksynę – jeden z enzymów z jadu skorpiona – która hamuje MMP-2 [23]. Mimo badań na zwierzętach, których wyniki miały zastosowanie kliniczne, do tej pory żadna z opisywanych substancji nie znalazła zastosowania jako lek hamujący metaloproteinazy.

Poza swoistymi inhibitorami istnieją endogenne, niespecyficzne białkowe inhibitory. Udowodniono, że α_2 -makroglobulina jest silniejszym inhibitorem MMP-1 niż TIMP-1. Poza tym zauważono, że inhibitor proteaz serynowych oraz fragment związanego z błoną β -amyloidu hamują MMP-2 [1,23]. Związana z GPI glikoproteina zmniejsza aktywność MMP-2 i MMP-9 oraz jednocześnie upośledza angiogenezę [23].

Podsumowanie

Metaloproteinazy pełnią istotną rolę w przebudowie mięśnia sercowego, która charakteryzuje się progresją niewydolności serca i nasilonym włóknieniem mięśnia sercowego. Zastosowanie w leczeniu chorych po ostrym zespole wieńcowym nieswoistego inhibitora MMP nie przyniosło

poprawy stanu zdrowia pacjentów. Wynika to ze złożonych procesów regulowania MMP i TIMP. Niezbędne są dalsze badania, które wskazałyby na możliwość zastosowania metaloproteinaz i ich inhibitorów w praktyce klinicznej. Istotne jest również opisanie interakcji z wybranymi grupami leków oraz parametrami biochemicznymi remodelingu i niewydolności lewej komory serca.

Piśmiennictwo

- Lipka D, Boratyński J. Metaloproteinazy MMP: Struktura i funkcja. *Postępy Hig Med Dosw* 2008; 62: 328-336.
- Hrabec E, Naduk J, Stręk M, et al. Kolagenazy typu IV (MMP-2 i MMP-9) i ich substraty – białka macierzy pozakomórkowej, hormony, cytokiny, hemokiny i ich receptory. *Post Biochem* 2007; 53: 37-45.
- Vorovich EE, Chuai S, Li M, et al. Comparison of matrix metalloproteinase 9 and brain natriuretic peptide as clinical biomarkers in chronic heart failure. *Am Heart J* 2008; 155: 992-997.
- Tziakas DN, Chalikias GK, Hatzinikolaou EI, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and matrix metalloproteinases in early and late left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 31-34.
- Struthers AD. Pathophysiology of heart failure following myocardial infarction. *Heart* 2005; 91: ii14-16.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
- Yui Y, Kodama K, Hirayama A, et al. Reverse remodeling and improved function by antihypertensive treatment in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hypertens* 2010; 28: 178-185.
- Yamazaki T, Lee JD, Shimizu H, et al. Circulating matrix metalloproteinase-2 is elevated in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 41-45.
- Kelly D, Cockerill G, Ng LL, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 711-718.
- Wagner DR, Delagardelle C, Ernens I, et al. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2006; 12: 66-72.
- Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, et al. Effects of Selective Matrix Metalloproteinase Inhibitor (PG-116800) to Prevent Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 15-20.
- Piro M, Della Bona R, Abbate A, et al. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1057-1065.
- Ky B, Kirwan BA, de Brouwer S, et al. Gender differences in cardiac remodeling and clinical outcomes in chronic stable angina pectoris (from the ACTION Trial). *Am J Cardiol* 2010; 105: 943-947.
- Lin JM, Lai LP, Lin CS, et al. Left Ventricular Extracellular Matrix Remodeling in Dogs with Right Ventricular Apical Pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21 (10): 1142-1149.
- Kelly D, Khan SQ, Thompson M, et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2116-2124.
- Buralli S, Dini FL, Ballo P, et al. Circulating matrix metalloproteinase-3 and metalloproteinase-9 and tissue Doppler measures of diastolic dysfunction to risk stratify patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105: 853-856.
- Orn S, Manhenke C, Squire IB, et al. Plasma MMP-2, MMP-9 and N-BNP in long-term survivors following complicated myocardial infarction: relation to cardiac magnetic resonance imaging measures of left ventricular structure and function. *J Card Fail* 2007; 13: 843-849.
- Frangiogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 31-47.
- Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Frangiogiannis NG. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 504-511.
- Libby P, Maroko PR, Bloor CM, et al. Reduction of experimental myocardial infarct size by corticosteroid administration. *J Clin Invest* 1973; 3: 599-607.
- Allan JA, Docherty AJ, Barker PJ, et al. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J* 1995; 309: 299-306.
- Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, et al. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest* 2005; 115: 599-609.
- Herman MP, Sukhova GK, Kiseel W, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 is a novel inhibitor of matrix metalloproteinases with implications for atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1117-1126.
- Schwartzkopff B, Fassbach M, Pelzer B, et al. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 439-444.