

# Gebelikte Matriks Metalloproteinazlar (MMP) ve Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri (TIMP)

## *Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase During Pregnancy*

Jale Öner, Hakan Öner

*Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Burdur*

### Özet

Gebelik esnasında, uterus endometriyumunda bir takım yapısal değişiklikler olur. Bu yapısal değişiklikler ekstraselüler matriks (ESM)'nin yıkılanarak bozulması ve yeniden şekillenmesi ile karakterizedir. Uterus endometriyumunun yıkılanarak yeniden şekillenmesi, başarılı bir implantasyon ve plasentasyon için oldukça önemlidir. Matriks metalloproteinazlar (MMPs), çeşitli ekstraselüler matriks ve bazal membran makromoleküllerinin yıkılanmasını katalize eden bir grup Zn bağımlı enzimdir. MMP'lerin aktiviteleri, aktive olmuş MMP'ler ve onların doku inhibitörleri olan Matriks metalloproteinazi (TIMP) arasındaki denge sonucunda gerçekleşir. Gebelikte MMP dağılımlarının belirlenmesine ilişkin yapılan çalışmalar, MMP ve TIMP'lerin gebeliğin erken dönemlerinde, özellikle blastosist implantasyonu esnasında ESM'in yıkılanması ve yeniden yapılanması sürecinde ve trofoblast invazyonunda aktif rol oynadığını, bu nedenle de gebeliğin şekillenmesi ve devamında önemli olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, matriks metalloproteinaz, matriks metalloproteinaz

### Abstract

During pregnancy, some structural changes take place in the uterus endometrium. These structural changes have been characterized by remodeling and destruction of the extracellular matrix (ECM). Remodelling and destruction of uterine endometrium have importance for a successful implantation and placentation. MMPs are a group of zinc-dependent endopeptidases that degrade a variety of components of ECM and basal membrane. The activity of MMPs occurs as a result of balance between activated MMPs and their inhibitors (TIMPs). Earlier experimental studies indicated that MMPs and TIMPs have essential role in ESM destruction and remodeling while blastocyst implantation and trophoblast invasion during early pregnancy. Therefore, MMPs and TIMPs are crucial to the beginning and continuation of pregnancy.

**Key words:** Pregnancy, matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase

### GİRİŞ

Memelilerde blastosistin endometriyuma yapışması, bir takım özel olayları içeren önemli bir süreçtir. Endometriyum "implantasyon penceresi" olarak bilinen, menstrual siklusun kısa bir periyodu hariç blastosist yapışmasını kabul etmez. İmplantasyon, blastosist trofoblast ve uterus lumen epitelinin apikal plazma membranlarının kaynaşması ile başlar. Sonra embriyoya komşu uterus epitel hücreleri apoptozise uğrar ve altındaki bazal membrandan ayrılır. Böylelikle embriyo ekstraselüler matriksten (ESM) oluşan bazal membrana ulaşır. Daha sonra bazal membranın yıkılanmasıyla blastosist endometriyuma gömülür. Trofoektodermin dış yüzeyinde ve endometriyal epitelin luminal yüzeyinde endometriyal-blastosist yapışmasını sağlayan, aktive eden faktörler kadar blastosist yapışmasını azaltan veya önleyen inhibitör faktörlerin de var olduğu kabul edilir. İmplantasyonu takiben, plasentasyon olarak da isimlendirilen evrede, plasenta oluşumu ile implantasyon olayı tamamlanır ve gebelik döneminin sonuna kadar embriyoyu destekleyecek olan yapı kurulmuş olur (1, 2). Gebelik

esnasında, uterus endometriyumunda çok dinamik bir şekilde, kontrollü yapısal değişiklikler olur (3, 4, 5). Bu yapısal değişiklikler ESM'in yıkılanarak bozulması ve yeniden şekillenmesi ile karakterizedir. Uterus endometriyumunun yıkılanarak yeniden şekillenmesi, başarılı bir implantasyon ve plasentasyon için oldukça önemlidir. Doku yenilenmesi esnasında gerçekleşen olaylardan birisi de uterus stromasının desidual dokuya dönüşümüdür. Desidualizasyon esnasında, foliküler fazda bulunan endometriyumun fibronektin, Tip I, III, V ve VI kollojen içeren intersitisyel tip ESM'i, laminin, heparan sulfat, perlekan ve tip IV kollojen içeren desidua dokusuna dönüşür. Desidualizasyon esnasında uterus ESM yıkımı oluşur (3). Bu nedenle ESM implantasyonda önemli bir rol oynar (6, 7). Erken gebelikte meydana gelen önemli olaylardan bir diğeri de, trofoblast invazyonudur. Extravillöz trofoblast hücreleri (EVT), desidualize olmuş uterus endometriyumuna doğru istilaya geçerler ve myometriumu kadar ulaşırlar. Bu sırada EVT, uterus spiral arterlerinin lumenine göç eder. Erken gebelik esnasında uterus spiral arterleri de yeniden yapılırlar, muskulo-elastik duvarları kaybolur ve yerini, içinde EVT

hücrelerinin gömüldüğü, amorf, fibrinoid bir materyal alır. Erken gebelik esnasında şekillenene trofoblast invazyonu, ESM yıkımı ve spiral arter yenilenmesi ile ilgili çok sayıda proteolitik mekanizma vardır ki bunlardan biri de matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesidir. (4, 8-12). ESM'in yıkılmaları yeniden şekillenmesi, özellikle trofoblastlardan salgılanan matriks metalloproteinazlar (MMPs) ve trofoblastik ve desidual dokular tarafından üretilen matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMPs) tarafından düzenlenir (13, 14).

### MMP ve TIMP

MMP'ler, çeşitli ESM ve bazal membran makromoleküllerinin (fibriller ve fibriller olmayan, fibronektin, elastin, laminin ve bazal membran glikoproteinleri) yıkılmalarını katalize eden bir grup  $Zn^{++}$  ve  $Ca^{++2}$ 'a bağımlı bir nötral endopeptidaz ailesidir (13, 14). İlk olarak 1962'de iribaş kuyruğunda, metamorfoz esnasında, fibriller kollojeni yıkılmayan bir enzim olarak Gross ve Lapiere tarafından tanımlanmıştır (15). Türlerine göre endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositler, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezenşimal hücreler, nötrofiller, trofoblastlar, osteoblastlar gibi oldukça çeşitli hücre tipi tarafından eksprese edilirler (16, 17). Bütün MMP'ler başlangıçta inaktif proenzimler olarak salınırlar. Pro-MMP'lerin aktivasyonu katalitik parçalarının aktif kısmında mevcut olan  $Zn^{++}$  ve propeptidlerinde yer alan tiyol grubu arasındaki koordinasyonun bozulması ile gerçekleşir. Yeni üyelerin katılımı ile sürekli genişleyen bu enzim ailesinin bugüne dek klonlanmış ve sekanslanmış 66'dan fazla

üyyesi bulunmaktadır (Tablo 1). Bunlardan 23'ünün insanlarda sentez edildiği gösterilmiştir. Bu üyeler substrat özgüllüğüne göre; kollajenazlar, jelatinazlar, stromelinler, membran tipi MMP'ler (MTMMPs) ve diğerleri olmak üzere 5 alt grupta sınıflandırılmıştır. Diğerleri grubunda yer alan MMP-7 (matrilisin 1) ve MMP-26 (matrilisin 2)'nin 'matrilisinler' adı ile anıldığı bir gruptan da söz edilen sınıflandırma da bazı kaynaklarda yapılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan sınıflandırma şekli "substrat özgüllüğüne göre" yapılan sınıflandırmadır. Bununla birlikte "molekül ağırlıklarına göre" veya "yapılarına göre" yapılan sınıflandırmalar da kullanılmaktadır (17-19). MMP'lerin en basit yapısal alt sınıfı matrilisindir ve bir sinyal peptid, bir propeptid domain ve çinko bağlayıcı alanı kapsayan katalitik domainden oluşur (20). Kollajenazlar ek olarak, tip I, II, III ve diğer fibriller kollajenlerin doğal sarmal yapılarını bozan, prolinden zengin menteşe bölgesi vasıtasıyla katalitik domaine bağlanmış basit hemopexin benzeri domain içeren küçük domain yapılarını bulundurlar (21, 22). Stromelinler kollajenazlara benzer yapısal domainlere sahiptir fakat matrilisinler gibi geniş substrat spesifitesine sahiptir ve proteoglikanlar, fibronektin ve laminini kapsayan çoğu ESM proteinlerini parçalar (22). Jelatinazlar katalitik domainleri içinde fibronektin tip-II'nin üç kez tekrarını içeren ek bir bölge içerir. Bu onlara jelatin ve aynı zamanda tip-IV, V, VII ve X kollajen, fibronektin ve laminini parçalamak için bir üstünlük sağlar (21, 22). MMP'lerin beşinci büyük alt grubu membran tipi MMP'lerdir (MT-MMPs). Bu MMP'ler glikozilfosfatidilinositol tutunma noktaları veya C-terminal transmembran domainleri vasıtasıyla hücre yüzeyine tutunur ve diğer ESM substratları

**Tablo 1.** MMP enzimlerinin substrat özgüllüğüne göre sınıflandırılması (16).

Grup adı	Tanımlayıcı isim	Numara	Temel substrat
Kollajenazlar	İnterstitiyel kollajenaz	MMP-1	Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG
	Nötrofil kollajenaz	MMP-8	Kollajen Tip 1, 2, 3, PG
	Kollajenaz 3	MMP-13	Kollajen Tip 1, 2, 3
	Kollajenaz-4	MMP-18	Kollajen I
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, kollajen IV, V, VII; X, XI, elastin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG
Stromelinler	Stromelin 1	MMP-3	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelin 2	MMP-10	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelin 3	MMP-11	PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kollajen III, IV, IX, X
Membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler)	MT1-MMP	MMP-14	Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN
	MT2-MMP	MMP-15	Agrekan, FN, laminin, tenaskin
	MT3-MMP	MMP-16	Kollajen III, FN, jelatin
	MT4-MMP	MMP-17	Jelatin
	MT5-MMP	MMP-24	PG
	MT6-MMP	MMP-25	Kollajen IV, fibrin, FN, jelatin
Diğerleri	Matrilisin 1	MMP-7	Serin proteaz inhibitörleri
	Metaloelastaz	MMP-12	Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN
	RASI-1	MMP-19	Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, tenaskin
	Enamelisin	MMP-20	Agrekan, amelogenin
	X-MMP	MMP-21	Tanımlanmamıştır
	CA-MMP	MMP-23	Tanımlanmamıştır
	Matrilisin 2	MMP-26	Kollajen IV, FN, jelatin, VN
	CMMP (Horoz)	MMP-27	Tanımlanmamıştır

PG: Proteoglikan, FN: Fibronektin, VN: Vitronektin.

kadar jelatin, fibronektin ve aggrecan'ı parçalar (20). MMP'ler normal, sağlıklı, dinlenme halindeki dokularda ekspresyone edilemezler ya da çok az ekspresyone edilirler. Tersine MMP ekspresyonu seviyesi herhangi bir doku onarımı ve yenilenmesi esnasında artar (23). Bağ doku yenilenmesi normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Bunun yanı sıra inflamasyon, kanser ve ya kemik kırıkta ve ilişkili dokuların kollojen yapısının bozulması ile ilişkili bir çok hastalık matriks yenilenmesi ile birlikte. Bu organizasyonun bozulması aynı zamanda malignan büyüme ve tümör invazyonunun da ayırt edici bir özelliğidir. Yapılan çalışmalar MMP ların tümör hücrelerinin invaziv davranışlarında ve metastatik potansiyelinde önemli rol oynadığını göstermiştir (7). MMP'ler, ESM' in yıkılmasında yanı sıra değişik dokuların yeniden yapılanmasında, kemiğin yeniden yenilenmesi, yara iyileşmesi, anjiyojeniz, inflamasyon, apoptozis, immün cevap gelişimi, ovulasyon, servikal dilatasyon, postpartum uterin involusyonu, endometriyal siklusa rol alırlar (16). MMP'lerin aktiviteleri, aktive olmuş MMP'ler ve onların doku inhibitörleri olan TIMP'lar arasındaki denge sonucunda gerçekleşir (4, 25). TIMP ailesinin 4 üyesi vardır. Bunlar TIMP -1, -2, -3, ve -4. Yapılan çalışmalar, TIMP-1 ve -2'nin pro-MMP-2 ve pro-MMP-9'a bağlandığını göstermiştir (26, 27).

### Erken Gebelikte MMP ve TIMP' ların Rolü

MMP'lerin endometrial kabul ve implantasyondaki rolleri son yıllarda bir çok çalışmaya konu olmuştur. MMP'ler gebelikte, implantasyon esnasında spiral arter yenilenmesinde (10, 28), implantasyon sürecinde büyüme faktörleri (TGFβ ve IGF), sitokinler ve anjiyogenik faktörlerin (endotelin I) bioaktivitesinin düzenlenmesinde (8, 29, 30), desidualizasyonda (14, 31), trofoblast invazyonunda (32, 33) önemli rol oynarlar. MMP üyeleri arasında MMP-2 (Jelatinaz A, EC 3.4.24.24, 72 kDa) ve MMP-9 (Jelatinaz B, EC 3.4.24.35, of 92, 130, 225kDa), bazal membran unsurlarının (Tip IV kollojen, laminin, fibronektin) yıkılmasında anahtar olarak kabul edilirler ve erken implantasyonda kabul edilen rollerinden dolayı daha yaygın olarak araştırılmaktadır (8, 9, 34). Desidualizasyon esnasında uterus stromal hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasının kısmen MMP'ler ve TIMP'lar tarafından düzenlendiği bildirilmiştir (31, 35). Gebelik esnasında trofoblastik ve desidual dokular tarafından üretilen TIMP'lar da aktive olmuş MMP'ler üzerine inhibe edici etki göstermek suretiyle doku yenilenmesinde önemli rol oynarlar ve trofoblastların invaziv potansiyelini sınırlandırarak embriyo invazyonunu kontrol altında tutarlar (26, 27). Değişik metodlar kullanılarak MMP'lerin ve doku inhibitörlerinin plasenta ve gebe uterus dokusundaki dağılımları tanımlanmıştır. İnsanda plasenta gelişiminde jelatinazlardan özellikle MMP-2 ve MMP-9 enzimlerinin etkinlik gösterdiği ve birinci trimesterinde erken dönemlerinde trofoblastlarca esas olarak MMP-2'nin üretilip salgılandığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (36, 37). Teesalu ve arkadaşları (38) fare plasentasında Jelatinaz B olarak bilinen MMP-9'un trofoblastik dev hücrelerce üretildiğini ve bu yolla trofoblast invazyonu ve embriyo implantasyonunda rol oynadığını, MMP-2 işaretlenmesinin ise yalnızca desidua hücrelerinde olduğunu gözlemişlerdir. Bany ve arkadaşları (1) implantasyon ve desidualizasyon esnasında fare uterusunda MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonlarını immunohistokimyasal olarak belirlemişler ve gebeliğin 4-8. günleri arasında MMP-2 ekspresyonunun, endometrium stromasında ve implantasyon alanlarında pozitif olduğunu, desidualizasyon alanlarında ise negatif ya da düşük seviyede pozitif olduğunu gözlemişlerdir. MMP-2 ve MMP-9 immunreaktivitesi aynı zamanda tüm uterus kesitlerinde myometriumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında gözlenmiştir. MMP-9 ekspresyonu implantasyonun başlamasından kısa süre sonra implantasyon alanındaki stromal hücrelerde ve

desidua da tespit edilmiştir (39, 40). Zao ve ark. (41) MMP-2 ve -9'u implantasyon esnasında sıçan embriyolarında ekspresyon etmişlerdir. Keçilerde MMP-2 gebe endometrium ve plasentada (42), koyunlarda MMP-2 ve -9 endometrium ve trofoblastlarda (8), MMP-2 gebe koyun ve sığır plasentalarında (43) tanımlanmıştır. Alexander ve arkadaşları (39) MMP-9 ve TIMP-3'ün, implantasyon alanlarında ESM yıkımı ve yeniden yapılanmasında önemli rol oynadığını, MMP-2, TIMP-1 ve -2'nin ise, aynı zamanda sıçanlarda gebeliğin 7,5. gününde, uterusun farklılaşmamış desidual zonunda da mevcut olduğunu göstermiştir. Kanca ve arkadaşları (44) gebe köpeklerde yaptıkları çalışmada, gebe olmayanlar ile karşılaştırıldığında MMP-2 ve -9 serum aktivitesinin daha yüksek olduğunu ve implantasyon esnasında en yüksek seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir. Reichtman ve arkadaşları (45), MMP-2 proteininin gebeliğin 3. gününde en yüksek seviyeye ulaştığını, oysa MMP-9' un sadece 9. günde tespit edildiğini bildirmişlerdir. Hurst ve Palmay (46) ise, MMP-2, -9 ve TIMP-2 proteinlerini, gebeliğin 6. gününden 8. gününe kadar mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

### Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında MMP ve TIMP Seviyeleri

Normal gebelik esnasında, endometrium ve plasentada, MMP ekspresyonlarının belirlenmesine ilişkin çok sayıda çalışma mevcut iken (25, 39, 40, 47), tekrarlayan gebelik kaybı bulunan endometriumlarda, MMP ve TIMP ekspresyonları araştırıldığında, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybı bulunan endometriumlarda MMP ve TIMP ekspresyonlarının normale göre daha fazla olduğu tespit edilirken, bazı çalışmalarda ise daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Tekrarlayan gebelik kayıplarında, MMP'lerin rolünü belirlemek için yapılan bazı çalışmalarda, preeklemtik gebelerde, serum MMP-2, -9, TIMP-1 ve -2 konsantrasyonlarının, ilk trimesterde, normal gebelere ve gebe olmayanlara kıyasla çok daha yüksek olduğu kaydedilmiş ve MMP'lerin, myogenik tonusta değişikliğe ve endotel bağımlı gevşeme yetersizliğe yol açmak suretiyle, preeklemtial gebelerin damarlaşmasında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (14, 35). Benzer şekilde, yapılan PCR çalışmalarında, kontrol ile karşılaştırıldığında, MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 ekspresyonlarının hem nedeni bilinmeyen infertil endometriumlarda hem de tekrarlayan gebelik kaybı bulunan endometriumlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (48, 49). Tersine, Wu ve Zhon (50) ise idiyopatik infertil hastaların endometriumlardaki MMP-9 ve TIMP-1 mRNA seviyelerinin normale göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Elde edilen bu sonuçlar idiyopatik infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıplarında endometrial ESM'in rolü olabileceğini göstermektedir. Gebelikte MMP ekspresyonlarının belirlenmesine ilişkin yapılan çalışmalar, MMP ve doku inhibitörleri olan TIMP'ların gebeliğin erken dönemlerinde, özellikle blastosis implantasyonu esnasında ESM'in yıkılmasında ve yeniden yapılanması sürecinde ve trofoblast invazyonunda aktif rol oynadığını, bu nedenle de gebeliğin şekillenmesi ve devamında önemli olduğunu göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Bany BM, Harvey MB, Schultz GA. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the mouse uterus during implantation and oil-induced decidualization. *J Reprod Fertil* 2000; 120: 125-34.
2. Oner H, Oner J, Demir R. Expression of nidogens in rat uterus and embryo during decidualization and implantation. *J Morphol* 2006; 267, 822-30.
3. Graham CH, Lala PK. Mechanisms of placental invasion of the uterus and their control. *Biochem Cell Biol* 1992; 70, 867-74.
4. Wang H, Li Q, Shao L, Zhu C. Expression of matrix metalloproteinase -2, -9, -14, and Tissue inhibitors of metalloproteinase -1, -2, -3 in the endometrium

- and placenta of rhesus monkey (*Macaca mulatta*) during early pregnancy. *Biol Reprod* 2001; 65, 31-40.
5. Paria BC, Sogh H, K Dey SK. Implantation: molecular basis of embryo-uterine dialogue. *Int J Dev Biol* 2001; 45, 597-605.
  6. Church HJ, Vicovac LM, Williams JDL, Hey NA, Aplin JD. Laminins 2 and 4 are expressed by human decidual cells. *Lab Invest* 1996; 74: 21-32.
  7. Lockwood CJ, Krikun G, Hausknecht VA, Papp C, Schatz F. Matrix Metalloproteinase and Matrix Metalloproteinase Inhibitor Expression in Endometrial Stromal Cells during Progesterin-Initiated Decidualization and Menstruation-Related Progesterin Withdrawal. *Endocrinology* 1998; 139, 4607-13.
  8. Salamonsen LA, Woolley DE. The role of proteinases in implantation. *Rev Reprod* 1999; 4, 11-22.
  9. Fata JE, Ho AT-V, Leco KJ, Moorehead RA, Khokha R. Cellular turnover and extracellular matrix remodeling in female reproductive tissues: functions of metalloproteinases and their inhibitors. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57, 77-95.
  10. Kelly BA, Bond BC, Poston L. Gestational profile of matrix metalloproteinases in rat uterine artery. *Mol Hum Reprod* 2003; 9, 351-8.
  11. Zhang X, Wang HM, Lin HY, Liu GY, Li QL, Zhu C. Regulation of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and their Inhibitors (TIMPs) during Mouse Peri-Implantation: Role of Nitric Oxide. *Placenta* 2004; 25, 243-52.
  12. Naruse K, Gendie E, Lash GE, Barbara A, Innes BA, Otun HA et al. Localization of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tissue inhibitors for MMPs (TIMPs) in uterine natural killer cells in early human pregnancy. *Hum Reprod* 2009; 24, 553-61.
  13. Manase K, Endo T, Chida M, Nagasawa K, Honma H, Yamazaki K et al. Coordinated elevation, of membrane type I-matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 expression in rat uterus during postpartum involution. *Reprod Biol Endocrin* 2006; 4, 1-7.
  14. Montagnana M, Lippi G, Albiero A, Scevarolli S, Salvagno GL, Franchi M et al. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2009; 23, 88-92.
  15. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8, 221-33.
  16. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002; 90:251-62.
  17. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274, 21491-4.
  18. Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: Current developments and future perspectives. *Oncologist* 2001; 6, 415-27.
  19. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17, 463-516.
  20. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005; 9, 267-85.
  21. Lee M-H, Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Science* 2004; 117, 4015-6.
  22. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: They're not just for matrix anymore!. *Cur Opin Cell Biol* 2001; 13, 534-40.
  23. Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Rep Reg* 1999; 7, 423-32.
  24. Denis LJ and Verweij J. Investigational New Drugs Matrix metalloproteinase inhibitors: Present achievements and future prospects. Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands 1997; 15, 175-85.
  25. Leco KJ, Edwards DR, Schultz GA. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 is the major metalloproteinase inhibitor in the decidualizing murine uterus. *Mol Reprod Dev* 1996; 45, 458-65.
  26. Goldberg GI, Marmer BL, Grant GA, Eisen A.Z., Wilhelm S, He CS. Human 72-kilodalton type IV collagenase forms a complex with a tissue inhibitor of metalloproteinases designated TIMP-2. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86, 8207-11.
  27. Greene J, Wang M, Liu YE, Raymond LA, Rosen C, Shi YE. Molecular cloning and characterization of human tissue inhibitor of metalloproteinase 4. *J Biol Chem* 1996; 271; 30375-80.
  - 28) Popek EJ. Normal anatomy and histology of the placenta. Ed: SH Lewis, EZ Perrin, Pathology of the placenta, Philadelphia, Churchill Livingstone 1999; Pp: 49-88.
  29. Fernandez-Patron C, Radomski MW, Davidge ST. Vascular matrix metalloproteinase-2 cleaves big endothelin-1 yielding a novel Vasoconstrictor. *Circ Res* 1999; 85: 906-11.
  30. Martin DC, Fowlkes JL, Babic B, Khokha R. Insulin-like growth factor II signaling in neoplastic proliferation is blocked by transgenic expression of the metalloproteinase inhibitor TIMP-1. *J Cell Biol* 1999; 146, 881-92.
  31. Chen L, Belton Jr RJ, Nowak RA. Basigin-mediated gene expression changes in mouse uterine stromal cells during implantation. *Endocrinology* 2009; 150: 966-76.
  32. Huppertz B, Kertschanska S, Demir AY, Frank HG, Kaufmann P. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta. *Cell Tissue Res* 1998; 29, 133-48.
  33. Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, Nakamura H, Nishi H et al. Expression and activation of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta* 2003; 24, 53-64.
  34. Waterhouse P, Denhardt DT, Khokha R. Temporal expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in mouse reproductive tissues during gestation. *Mol Reprod Dev* 1993; 35, 219-26.
  35. Merchant SJ, Davidge ST. The role of matrix metalloproteinases in vascular function: Implications for normal pregnancy and preeclampsia. *BJOG* 2004; 111, 931-9.
  36. Seval Y, Akkoyunlu G, Demir R, Asar M. Distribution patterns of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in the human decidua during early pregnancy. *Acta Histochemica*. 2004; 106, 353-62.
  37. Staun-Ram E, Goldman S, Gabarin D, Shalev E. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and -9) in human trophoblast invasion. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2004; 2, 59.
  38. Teesalu T, Masson R, Basset P, Blasi F, Talarico D. Expression of matrix metalloproteinases during murine chorioallantoic placenta maturation. *Developmental Dynamics* 1999; 214, 248-58.
  39. Alexander CM, Hansell EJ, Behrendtsen O, Flannery ML, Kishnani NS, Hawkes SP et al. Expression and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors at the maternal-embryonic boundary during mouse embryo implantation. *Development*. 1996; 122: 1723-36.
  40. Das SK, Yano S, Wang J, Edwards DR, Nagase H, Dey SK. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the mouse uterus during the peri-implantation period. *Dev Genet* 1997; 21: 44-54.
  41. Zhao YG, Xiao AZ, Cao XM, Zhu C. Expression of matrix metalloproteinase -2, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinase -1, -2, -3 mRNA s in rat uterus during early pregnancy. *Mol Reprod Develop* 2002; 62, 149-58.
  42. Uekita T, Yamanouchi K, Sato H, Tojo H, Seiki M, Tachi C. Expression and localization of matrix metalloproteinases (MT1-MMP, MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) during synepitheliochoriochorial placentation of goats (*Capra hircus*). *Placenta* 2004; 25, 810-9.
  43. Walter I, Boos A. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor-2 of matrix metalloproteinases (TIMP-2) in the placenta and interplacental uterine wall in normal cows and in cattle with retention of fetal membranes. *Placenta* 2001; 22, 473-83.
  44. Kanca H, Walter I, Miller I, Schäfer-Somi S, Izgur H Aslan S. Expression and activity of matrix metalloproteinases in the uterus of bitches after spontaneous and induced abortion. *Reprod Domest Anim* 2011; 46, 197-204.
  45. Rechtmann MP, Zhang J, Salamonsen LA. Effect of inhibition of matrix metalloproteinases on endometrial decidualization and implantation in mated rats. *J Reprod Fertil* 117, 1999; 169-77.
  46. Hurst PR, Palmy RD. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors during the implantation period in the rat uterus. *Reprod Fertil Dev* 1999; 11, 395-402.
  47. Reponen P, Leivo I, Sahlberg C, Apte SS, Olsen BR, Thesleff I et al. 92-kDa type IV collagenase and TIMP-3, but not 72-kDa type IV collagenase or TIMP-1 or TIMP-2, are highly expressed during mouse embryo implantation.

- Dev Dyn 1995; 202, 388-96.
48. Jokimaa V, Oksjoki S, Kujari H, Vuorio E., Antilla L. Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular patients with unexplained infertility and recurrent miscarriage, Mol Hum Reprod 2002; 8, 1111-6.
  49. Skrzypczak J, Wirstlein P, Mikoajczyk M, Ludwikowski G, Tomasz Z. TGF superfamily and MMP2, MMP9, TIMP1 genes expression in the endometrium of women with impaired reproduction. Folia Histochem Cyto 2007; 45, 143-8.
  50. Wu RJ, Zhon F.I. Expression of matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 mRNA in the endometrium during mid-luted phase in women with unexplained infertility. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi (abstract) 6, 346-9, (2003).
  51. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly. Circ Res 2002;90:251-62.
  52. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. J Biol Chem 1999; 274:21491-4.