

A mátrix metalloproteináz 3 (MMP-3) jelentősége rheumatoid arthritisben

SZEKANECZ ZOLTÁN,¹ NAGY GYÖRGY²

¹ Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

² Országos Mozgásszervi Intézet, Budapest

A mátrix metalloproteináz-3 (MMP-3; stromelysin-1) egy proteolitikus enzim, amely aktívan részt vesz az ízületek károsításában rheumatoid arthritisben (RA). Számos tanulmány kimutatta, hogy az MMP-3 szintje tükrözheti az RA betegség-aktivitását, az ízületek károsodását és az erosiók kialakulását. Az MMP-3 szintje szintén korrelál a betegség kimenetelével és több gyógyszer hatékonyságával. Az MMP-3-szint monitorozása része lehet az RA betegellátási algoritmusának. Sőt, mivel az MMP-3 összefüggésbe hozható különböző reumatológiai gyógyszerek hatékonyságával, része lehet a személyre szabott betegellátásnak.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, proteolitikus enzimek, mátrix metalloproteinázok, MMP-3, biomarker

MATRIX METALLOPROTEINASE 3 (MMP-3) IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3; stromelysin-1) is a proteolytic enzyme, which is actively involved in joint destruction in rheumatoid arthritis (RA). There have been several studies indicating that MMP-3 levels might reflect RA disease activity, joint destruction, radiographic erosion. MMP-3 levels also correlate with disease outcome and drug responsiveness. MMP-3 level monitoring could be embedded in the RA patient care algorithm. Moreover, as MMP-3 might be associated with the efficacy of various antirheumatic drugs, it could be a part of personalized patient care.

Keywords: rheumatoid arthritis, proteolytic enzymes, matrix metalloproteinases, MMP-3, biomarker

Bevezetés

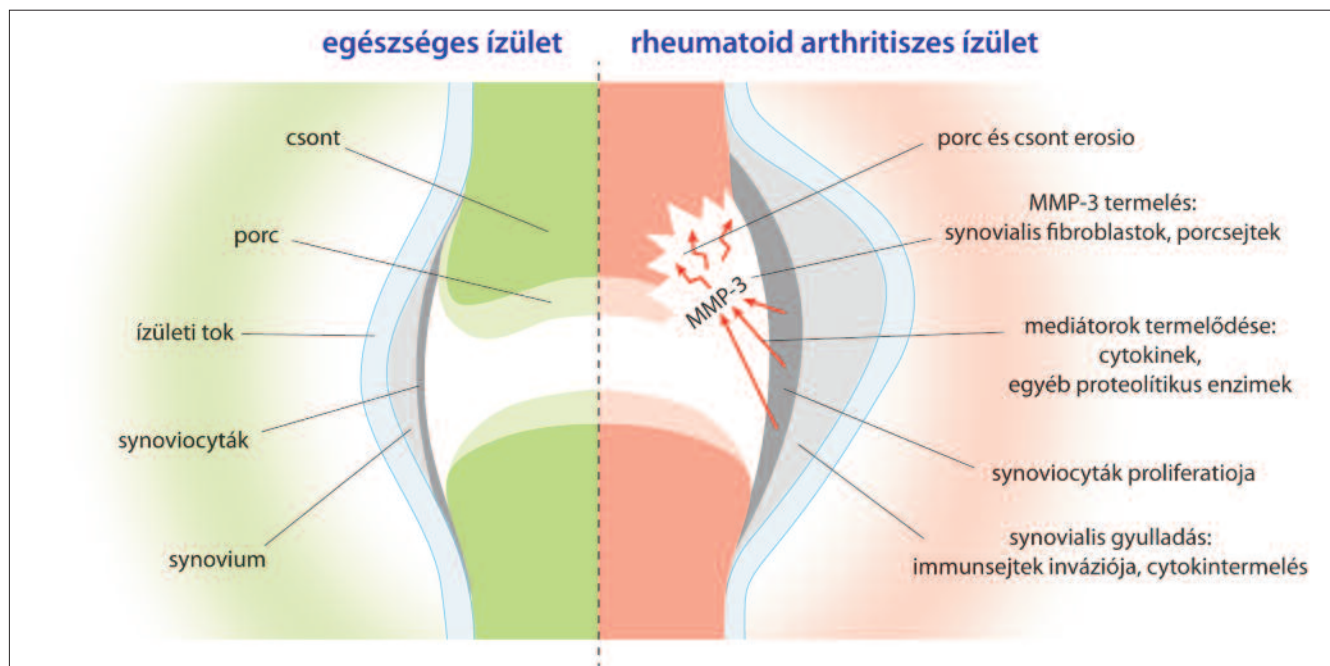
A gyulladásos ízületi destrukció kulcseleme a rheumatoid arthritis (RA) és más gyulladásos reumatológiai kórképek patogenezisének [1]. A korai kezelés érdekében a korrekt diagnosztika kiemelkedő fontosságú ebben a kórképben is. Az RA felismerésére az ACR/EULAR klasszifikációs kritériumrendszerét használjuk [2]. Ebben a klinikai tünetek mellett a gyulladást (CRP, We) és autoimmunitást (rheumatoid faktor [RF], anticitrullinált fehérje antitestek [ACPA]) jelző laboratóriumi biomarkerek szerepelnek [2]. Ebben a kritériumrendszerben azonban nincs(enek) olyan biomarker(ek), amelyek az ízületi destrukciót jelezhetnék. Ezért nagy az igény egy olyan laboratóriumi biomarkerre, amely egyrészt jelzi az ízületi károsodást, másrészt, esetleg alkalmas lehet annak követésére [3].

Az ízületi destrukció fő mediátorai a mátrix metalloproteinázok (MMP), melyek fokozott mennyiségben mutathatók ki a RA-s betegek szérumában, synovialis folyadékában, synovialis membránjában és az ízületi porcban is. Az extracelluláris mátrix (ECM) komponenseinek proteolízise, amely egy irreverzibilis poszttranszlációs módosítást (PTM) jelent, jel-

lemző az RA-ra és más arthritisekre is. Az MMP-k más proteolitikus enzimekkel lebontják a proteoglikánokat (PG), kollagéneket és más ECM-fehérjéket. Az MMP-k proenzimként termelődnek, amelyek azután PTM lévén aktiválódnak, és ezáltal elnyerik proteolitikus képességüket. Az aktiváció szükségessége okozza az időbeli látenciát, ami az MMP aktív működéséig eltelik. Az aktivált MMP-k termelődését a szöveti metalloproteináz inhibitorok (TIMP) szabályozzák. Amennyiben az MMP-TIMP egyensúly nem megfelelő, gyors ízületi destrukció következik be. RA-ban az MMP-ket synovialis leukocyták és más szöveti sejtek termelik (1. ábra) [3].

Az MMP-ket először a korai 60-as években Gross és Lapière írta le [4]. Egy új enzimet fedeztek fel, mely aktívan bontotta a kollagént a fejlődő békában. Az enzimet kollagenáznak nevezték el [4]. Ezt követően mintegy 20 MMP-t azonosítottak, klónoztak. Feltérképezték az MMP-k aktivációs kaskádját, endogén és exogén inhibitorait és a PTM-eket. A 20 MMP közé tartoznak a kollagenázok (MMP-1, -8, -13), gelatinázok (MMP-2, -9), proteoglikánázok (más néven stromelizin; MMP-3, -10, -11) és mások [3, 4].

Az MMP-k közül az utóbbi időben az MMP-3 PG-áz külön-



1. ábra

A rheumatoid arthritises ízület: az MMP-3 szerepe ([20] nyomán)

leges figyelmet kapott. Számos adat jelent meg az MMP-3 szerepéről RA-ban és más reumatológiai kórképekben [3]. Emellett felmerült, hogy az MMP-3 RA-ban jó biomarkere lehet a gyulladásos ízületi károsodásnak, ezért a laboratóriumi diagnosztikában egyedül vagy más biomarkerekkel együtt (lásd később) használható lenne. Végül az MMP-3 patogenetikai szerepén alapuló terápia tervezése is szóba jön.

Az MMP-3 patogenetikai szerepe rheumatoid arthritisen

A proteinázok, ezen belül az MMP-k PTM révén kiemelkedően fontos molekulák szerkezetét és működését változtathatják meg a synoviumban. Két fontos biológiai folyamat képes ezt kordában tartani, a kompartmentalizáció és a gátlás. A synovialis membránban egyrészt lehetőség van az MMP-k kompartmentekbe zárására. Másrészt a synovium belső miliője steril, és itt a proteolízis gátlás alatt áll [3, 5]. Az inhibitoroknak két nagy csoportja ismert, az általános („sürgősségi”) és a specifikus (szabályozó) gátló molekulák. A többféle MMP ellen négyféle TIMP (TIMP-1-4) termelődik. A TIMP-eket a synovialis fibroblastok és endothelsejtek, a porcsejtek és az oda vonzott mononuclearis leukocyták is termelik. A mai napig nem sikerült semelyik arthritist összefüggésbe hozni egy adott TIMP génnel [5].

Ami az MMP-k aktivációját és működését illeti RA-ban, az ízületbe vándorló neutrophilek nagy mennyiségű pro-MMP-t termelnek, főleg TIMP-1 hiányában. Ezt követi a neutrophil degranuláció és reaktív oxigéngyökök (ROS) termelése. Utób-

biak végzik el az MMP-k kémiai aktivációját. RA-ban ez a neutrophil aktiváció többféle mediátorral (chemokinek, leukotriének, komplement C3a és C5a) kiváltható. A neutrophilek szerin és más proteázai helyileg szintén hozzájárulnak az MMP-k proteolitikus aktivációjához. Az MMP-k termelésében és aktivációjában tehát a synovialis neutrophileknek van a legfontosabb szerepe [3, 5]. Fontos azt is megjegyezni, hogy egyes MMP-k dózistól függően károsak és hasznosak is lehetnek. Az első számú, a homeostasisban kiemelt élettani szerepet játszó MMP az MMP-2, amely a gyulladás megszűnésében is szerepet játszik. Ami a gyulladást illeti, az MMP-2, -8 és -9 a korai fázisban serkentik azt, de később, a gyulladás oldódása során kedvező hatásúak [3, 5].

Ami kiemelten az MMP-3-at illeti, az RA ízület destrukciójában betöltött patogenetikai szerepe, az MMP-1-gyel és MMP-2-vel együtt, már a 80-as években igazolódott [6]. Ezt később géndeficiens egerekben funkcionálisan is jellemezték [3]. Japán kutatók 1994-ben közzétették először, hogy humán RA-ban az MMP-3 koncentrációja emelkedett a szérumban, plazmában és a synovialis folyadékban [7]. Ekkor vetődött fel először, hogy az MMP-3 hasznos biomarker lehet az RA diagnosztikájában és prognosztikájában, de esetleg bizonyos gyógyszerek hatékonyságának megítélése kapcsán is [3, 7, 8]. Különböző testfolyadékok normál és RA-ban mért MMP-3 szintjét az 1. táblázat mutatja.

Ami a laboratóriumi biomarkereket illeti, már szoltunk róla, hogy a RF és ACPA az RA klasszifikációs kritériumrendszerében is szerepel [2]. Az első közlemény 2003-ban jelent meg, amely a citrullinációt és az MMP-eket egyszerre említette [9]. Azóta az MMP-k közül az MMP-3 RA-val való kapcsó-

1. táblázat. Különböző testfolyadékok és porcshövet MMP-3 referenciaszintjei egészséges kontrollokban, osteoarthritis (OA) és RA-s betegekben ([3] nyomán)

Testfolyadék	Normál kontroll	RA	OA
szérum (ng/ml)	33–134	209–944	68,8
plazma (ng/ml)	50	187	115
synovialis folyadék (ng/ml)	–	13 200–180 900	1400–29 000
porcszövet (ng/mg)	11,1	99,1	16,8

lata kapta messze a legnagyobb figyelmet [3]. 2021-ben írták le az MMP-k citrullinációját [10], majd egy kisebb vizsgálat megerősítette, hogy a citrullinált MMP kimutatható RA-s betegek synoviumában [11]. A citrullinált MMP-3 kimutatható a vérben és a synovialis folyadékban [3, 11].

Ami az MMP-3 funkcióit illeti, mint minden stromelysin, az MMP-3 is többféle ECM-szubsztrátot bont: PG-okat, IV. és IX. típusú kollagént, fibronectint és laminint [3, 12]. Az MMP-3 pozitív feedback révén más MMP-ket és egyéb proteinázokat is aktivál. Emellett számos citokinre és chemokinre pozitív (aktiváció) vagy negatív (proteolitikus bontás) hatást fejt ki [3]. Preklinikai állatmodellekben az intraarticularisan adott interleukin 1 (IL-1) a synoviumban és a porcban is indukálta az MMP-3 mRNS és fehérje expresszióját [13]. Az MMP-3 termelődését az IL-17 is fokozza [14]. RA-ban a synovialis folyadék MMP-3 tartalma 10–100-szorosa a széruménak [3, 15]. Emellett az MMP-3 és más MMP-k fokozzák a gyulladásos érújdonképződést, azaz angiogenezist is [16]. Ennek során az MMP-k részt vesznek a membrana basalis degradációjában, majd az így kiszabadult endothel és más sejtek szöveti inváziójában [16].

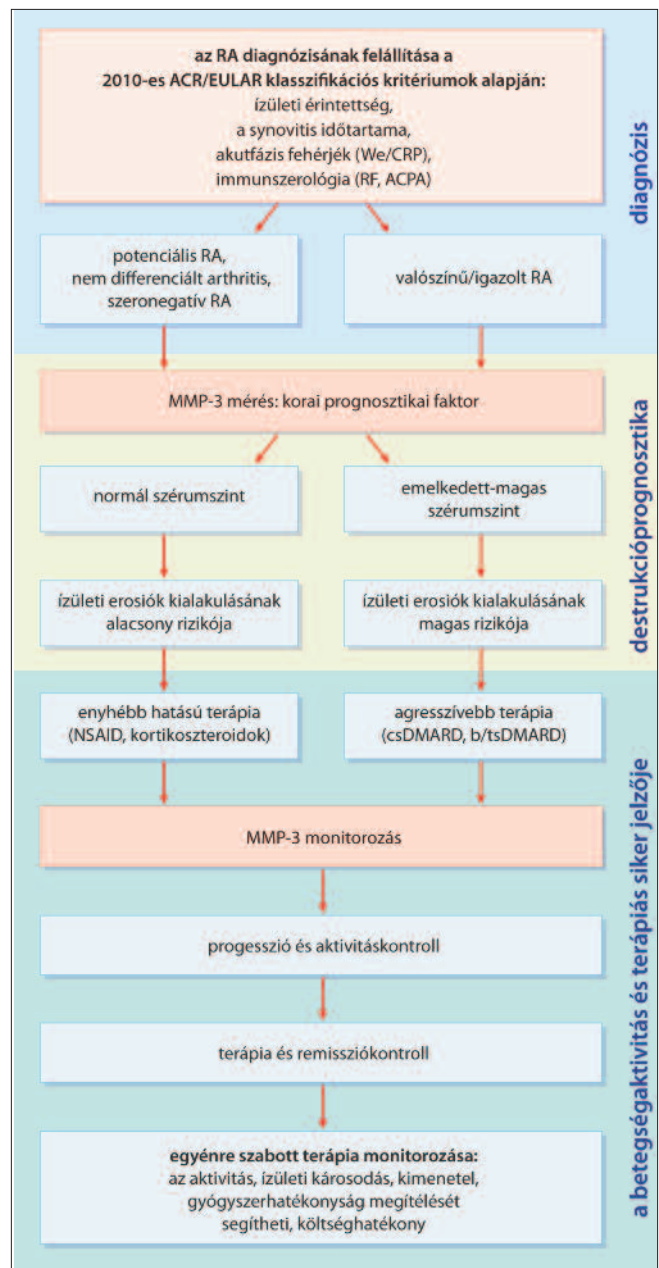
Összességében az MMP-3 (stromelysin) és más MMP-k fokozott mértékben termelődnek az RA-ízületben (1. táblázat), ahol a kollagéneket és PG-ket degradálják [3, 8].

MMP-3, a laboratóriumi biomarker

Már évtizedekkel ezelőtt felmerült, hogy az MMP-k jó biomarkerek lehetnek egyedül vagy kombinációban az arthritises gyulladásos ízületi destrukció monitorozására. Az is egyértelmű, hogy az egyetlen biomarker helyett azok kombinációja magasabb szenzitivitást és szelektivitást eredményezhet [3].

Az MMP-3-ról már húsz éve leírták, hogy korai RA-ban a betegségaktivitás és az ízületi destrukció markere. Egy holland tanulmányba 109 frissen induló RA-s beteget vontak be. A betegeket két éven át követték. Az MMP-3 vérszintje folyamatosan magas volt. A szérumszintje kiinduláskor szignifikánsan korrelált a későbbi ízületi károsodással [17].

Egy japán klinikai vizsgálatban JAK-gátlóval kezelt RA-betegekben vizsgálták az MMP-3 összefüggéseit. A peficitinib csökkentette az MMP-3-szinteket, és később azokban, akikben az MMP-3-szint csökkent, nem volt további radiológiai progresszió [18]. A tartósan, 3–6 hónapon át folyamatosan emelkedett MMP-3-szint előrejelezte az egy éves radiológiai progressziót RA-ban [19]. Egy közelmúltban megjelent összefoglaló alapján az MMP-3 megbízható szerológiai markere az RA betegségaktivitásának és az ízületi destrukciónak. Ezen belül az MMP-3-szint jól korrelált a CRP-vel, We-nel, DAS28-cal, a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számával, a porckárosodással, az ízületi ultrahanglelettel és a röntgenelváltozásokkal (2. ábra) [20].



2. ábra

Az MMP-3 hasznosíthatósága az RA-s betegek ellátása során ([20] nyomán)

Több érdekes tanulmány is vizsgálta az MMP-3-at szeropozitív és szeronegatív betegekben. Az ACPA negatív RA felismerése sokszor gondot jelent, ezért is fontos ennek az RA-alcsoportnak a kutatása. Egy vizsgálatban nemcsak a szeropozitív, hanem a szeronegatív RA-ban is emelkedett MMP-3-szinteket találtak a kontrollhoz képest. Az MMP-3 jól elkülönítette az ACPA-negatív RA-s betegeket a kontrolloktól. Az MMP-3-szint korrelált a betegségaktivitással [21]. Érdekes, hogy egy másik tanulmányban, szintén ACPA-negatív betegekben, a kiindulási MMP-3 a tartós, gyógyszermentes remisszió előrejelzője volt [22]. Az MMP-3 tehát a korai, szeronegatív RA hasznos markere lehet [8, 21, 22].

Több molekuláris profilírozású vizsgálatban vetették fel az MMP-k mint biomarkerek szerepét [23, 24]. Az egyik vizsgálatban RA-s, osteoarthritis (OA) és normál egyénekből nyert synovialis folyadékmintákban több gyulladásos mediátor termelődését vetették össze. Emellett a terápiákra adott válaszzal való összefüggéseket is vizsgálták. Összesen 6 biomarker, köztük az MMP-3 szintje volt magasabb RA-ban az OA-hoz képest [23]. Egy másik vizsgálatban (R4RA) synovialis biopsziás minták sejtösszetételét (különös tekintettel a fibroblastokra) és génexpresszióját elemezték összefüggésben a tocilizumab vagy rituximab hatékonyságával. Számos RA-fenotípust azonosítottak, melyek jellegzetes synovialis sejtösszetétellel és molekuláris szignatúrákkal, beleértve több MMP expresszióját, függtek össze [24].

Az MMP-3 alkalmas marker lehet bizonyos gyógyszeres terápiák hatékonyságának előrejelzésére vagy monitorozására. Egy japán vizsgálatban tocilizumabbal kezeltek RA-s betegeket. A betegségaktivitást a CDAI-indexszel mérték. Az MMP-3 változása korrelált a CDAI csökkenésével. Emellett amennyiben 24 hetes kezelést követően az MMP-3-szint 80,6 ng/ml alá esett, ez jól jelezte az 52 hetes kezelést követően kialakuló alacsony betegségaktivitást vagy remissziót [25]. Egy másik japán tanulmányban azt vizsgálták, hogy az MMP-3 termelődése mennyiben függ össze azzal, hogy az adalimumab remissziót eredményez RA-ban. Összesen 114 beteget kezeltek egy évig a TNF- α gátlóval. A 4 hét utáni MMP-3-szint csökkenése független előrejelzője volt az egy éves kezelés után elért remisszióknak [26]. Emellett több kisebb vizsgálat igazolta, hogy a kezelés alatti MMP-3-szint csökkenése előrejelzője lehet több gyógyszer, többek között a MTX, szulfaszalazin, anti-TNF-szerek, tocilizumab és rituximab hatékonyságának (2. ábra) (összefoglaló: [20]).

Végül ismételtetni kell emelni, hogy bár az MMP-3 önállóan is hasznos biomarker lehet, a fenti mutatók tekintetében az egyidőben meghatározott több biomarker számos előnnyel rendelkezik. Utóbbiak közül a 12 biomarkerből álló multibiomarker assay-t (MBDA) kell kiemelni, mely gyulladásos citokineket (IL-6, TNF-RI), proteolitikus enzimeket (MMP-1, MMP-3), adhéziós molekulát (VCAM-1), növekedési faktorokat (EGF, VEGF), adipokineket (leptin, resistin), akut fázis fehérjéket (CRP, SAA), valamint az YKL-40 porcféhrjét tartalmazza. A 12 biomarker mérése alapján kiszámolt ún.

MBDA score szoros összefüggést mutat az RA betegségaktivitásával, valamint számos egyéb gyulladásos és destruktív jelző paraméterrel [27].

Az MMP-3 mérés több hazai laboratóriumban térítéssel elérhető.

Az MMP-k mint terápiás célpontok

Az MMP-k fent ismertetett patogenetikai szerepe alapján joggal merül fel, hogy nemspecifikus vagy specifikus gátlások terápiás értékűek lehetnek RA-ban [3]. Egyrészt már egyébként is alkalmazott betegségmódosító szerek, amelyek, többek között, az MMP-3-szintet is csökkentik, mint nemspecifikus gátlók jönnek szóba. Másrészt fejlesztenek specifikus MMP-inhibitorokat is [3].

Az RA és más reumatológiai kórképek terápiájában régen alkalmazott (ma már mellőzött) szerek a D-penicillamin és a minocyclin. Mindkét szer hatékonyan gátolja az MMP-ket [3, 5]. A minocyclint régebben alkalmazták RA-ban, de az antibiotikum-rezisztenciától való félelem miatt hamar leváltotta a methotrexat [3, 5]. Ennek ellenére az RA-n túllépve, sclerosis multiplexben sikeres klinikai vizsgálatot végeztek vele [28]. A nem szteroid gyulladásgátlók közül a meloxicamról is kimutatták, hogy gátolja az MMP-3-termelést [29]. Patkányokban egy TNF- α -gátló alkalmazása során észlelték az MMP-3-szint csökkenését [8]. Fent már említettük, hogy a JAK-gátlás is csökkenti az MMP-3 termelődését [18]. Porcsejtekben a FOXM1, IRF-8 és BRD4 transzkripciós faktorok specifikus gátlása más gyulladásos mediátorok mellett az MMP-3 termelődésének csökkenését is eredményezte [8]. Különböző természetes anyagok, flavonoidok esetében is kimutatták az MMP-3 gátlását [8]. Többféle specifikus MMP-gátlót próbáltak ki az arthritis preklinikai állatmodelljeiben, de emberi alkalmazásukra eddig nem került sor [3, 5, 30].

IRODALOM

- [1] Szekanecz Z, Koch AE: Update on synovitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2001; 3: 53-63.
- [2] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580-1588.
- [3] Grillet B, Pereira RVS, Van Damme J, Abu El-Asrar A, Proost P, Opdenakker G: Matrix metalloproteinases in arthritis: towards precision medicine. *Nat Rev Rheumatol.* 2023; 19: 363-377.
- [4] Gross J, Lapiere CM: Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1962; 48: 1014-1022.
- [5] Hu J, Van den Steen PE, Sang QX, Opdenakker G: Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6: 480-498.
- [6] Okada Y, Nagase H, Harris ED, Jr.: Matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 from rheumatoid synovial cells are sufficient to destroy joints. *J Rheumatol.* 1987; 14 Spec No: 41-42.
- [7] Sasaki S, Iwata H, Ishiguro N, Obata K, Miura T: Detection of

- stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1994; 13: 228-233.
- [8] Pulik L, Legosz P, Motyl G: Matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a state of the art review. *Reumatologia.* 2023; 61: 191-201.
- [9] Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, et al: High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2003; 32: 197-204.
- [10] Boon L, Ugarte-Berzal E, Martens E, Fiten P, Vandooren J, Janssens R, et al: Citrullination as a novel posttranslational modification of matrix metalloproteinases. *Matrix Biol.* 2021; 95: 68-83.
- [11] Grillet B, Yu K, Ugarte-Berzal E, Janssens R, Pereira RVS, Boon L, et al: Proteoform Analysis of Matrix Metalloproteinase-9/Gelatinase B and Discovery of Its Citrullination in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluids. *Front Immunol.* 2021; 12: 763832.
- [12] Okada Y, Nagase H, Harris ED, Jr.: A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components. Purification and characterization. *J Biol Chem.* 1986; 261: 14245-14255.
- [13] Hutchinson NI, Lark MW, MacNaul KL, Harper C, Hoerrner LA, McDonnell J, et al: In vivo expression of stromelysin in synovium and cartilage of rabbits injected intraarticularly with interleukin-1 beta. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 1227-1233.
- [14] Agarwal S, Misra R, Aggarwal A: Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol.* 2008; 35: 515-519.
- [15] Gaudin P, Razakaboay M, Surla A, Berthier S, Fauconnier J, Morel F, et al: A study of metalloproteinases in fifty joint fluid specimens. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997; 64: 375-381.
- [16] Tas SW, Maracle CX, Balogh E, Szekanecz Z: Targeting of pro-angiogenic signalling pathways in chronic inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12: 111-122.
- [17] Tchvetrikov I, Lard LR, DeGroot J, Verzijl N, TeKoppele JM, Breedveld FC, et al: Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1094-1099.
- [18] Takeuchi T, Tanaka Y, Morita Y, Kato D, Kaneko Y, Terada W: Association between matrix metalloproteinase-3 levels and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis from a Japanese Phase 3 clinical trial of peficitinib (RAJ4). *Mod Rheumatol.* 2024; 34: 947-953.
- [19] Ma JD, Wei XN, Zheng DH, Mo YQ, Chen LF, Zhang X, et al: Continuously elevated serum matrix metalloproteinase-3 for 3 ~ 6 months predict one-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 289.
- [20] Lerner A, Neidhofer S, Reuter S, Matthias T: MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32: 550-562.
- [21] Liang Z, Wang N, Shang L, Wang Y, Feng M, Liu G, et al: Evaluation of the immune feature of ACPA-negative rheumatoid arthritis and the clinical value of matrix metalloproteinase-3. *Front Immunol.* 2022; 13: 939265.
- [22] Boeters DM, Burgers LE, Sasso EH, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM: ACPA-negative RA consists of subgroups: patients with high likelihood of achieving sustained DMARD-free remission can be identified by serological markers at disease presentation. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21: 121.
- [23] Meehan RT, Regan EA, Hoffman ED, Wolf ML, Gill MT, Crooks JL, et al: Synovial Fluid Cytokines, Chemokines and MMP Levels in Osteoarthritis Patients with Knee Pain Display a Profile Similar to Many Rheumatoid Arthritis Patients. *Journal of clinical medicine.* 2021;10.
- [24] Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, Sciacca E, Cubuk C, Giorli G, et al: Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med.* 2022; 28: 1256-1268.
- [25] Kaneko A, Kida D, Saito K, Tsukamoto M, Sato T: Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 3631-3637.
- [26] Hattori Y, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, et al: High rate of improvement in serum matrix metalloproteinase-3 levels at 4 weeks predicts remission at 52 weeks in RA patients treated with adalimumab. *Mod Rheumatol.* 2018; 28: 119-125.
- [27] Meznerics FA, Kemeny LV, Gunther E, Bako E, Dembrowszky F, Szabo B, et al: Multibiomarker disease activity score: an objective tool for monitoring rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62: 2048-2059.
- [28] Metz LM, Li DKB, Traboulsee AL, Duquette P, Eliasziw M, Cerchiaro G, et al: Trial of Minocycline in a Clinically Isolated Syndrome of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2122-2133.
- [29] Asano K, Sakai M, Matsuda T, Tanaka H, Fujii K, Hisamitsu T: Suppression of matrix metalloproteinase production from synovial fibroblasts by meloxicam in-vitro. *J Pharm Pharmacol.* 2006; 58: 359-366.
- [30] Kaneko K, Williams RO, Dransfield DT, Nixon AE, Sandison A, Itoh Y. Selective Inhibition of Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Abrogates Progression of Experimental Inflammatory Arthritis: Synergy With Tumor Necrosis Factor Blockade. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 521-531.

(Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. Tel.: 52/255-091. E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU