بسم الله الرحمن الرحیم

تعهدنامه‌ی اصالت اثر و رعایت حقوق دانشگاه

تمامی حقوق مادّی و معنوی مترتب بر نتایج، ابتکارات، اختراعات و نوآوری‌هایِ ناشی از انجام این پژوهش، متعلق به **دانشگاه محقق اردبیلی** می‌باشد. نقل مطلب از این اثر، با رعایت مقرّرات مربوطه و با ذکر نام دانشگاه محقق اردبیلی، نام استاد راهنما و دانشجو بلامانع است.

اینجانب علی حاتمیان فرد دانش‌آموخته‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی گرایش علوم جانوری دانشکده‌ی علوم دانشگاه محقق اردبیلی به شماره‌ی دانشجویی ۹۰۲۲۳۰۳۱۰۵ که در تاریخ ۹۳/۲/۱۷ از پایان‌نامه‌ی تحصیلی خود تحت عنوان تغییرات بیان ژنMMP-2 و MMP-9 در سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسانی تحت تاثیر فاکتورهای رشد.
دفاع نموده‌ام، متعهد می‌شوم که:

۱) این پایان‌نامه را قبلاً برای دریافت هیچ‌گونه مدرک تحصیلی یا به عنوان هرگونه فعالیت پژوهشی در سایر دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزشی و پژوهشی داخل و خارج از کشور ارائه ننموده‌ام.
۲) مسئولیت صحّت و سقم تمامی مندرجات پایان‌نامه‌ی تحصیلی خود را بر عهده می‌گیرم.
۳) این پایان‌نامه، حاصل پژوهش انجام شده توسط اینجانب می‌باشد.
۴) در مواردی که از دستاوردهای علمی و پژوهشی دیگران استفاده نموده‌ام، مطابق ضوابط و مقرّرات مربوطه و با رعایت اصل امانتداری علمی، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در متن و فهرست منابع و مآخذ ذکر نموده‌ام.
۵) چنانچه بعد از فراغت از تحصیل، قصد استفاده یا هر گونه بهره‌برداری اعم از نشر کتاب، ثبت اختراع و ... از این پایان‌نامه را داشته باشم، از حوزه‌ی معاونت پژوهشی و فنّاوری دانشگاه محقق اردبیلی، مجوزهای لازم را اخذ نمایم.
۶) در صورت ارائه‌ی مقاله‌ی مستخرج از این پایان‌نامه در همایش‌ها، کنفرانس‌ها، سمینارها، گردهمایی‌ها و انواع مجلات، نام دانشگاه محقق اردبیلی را در کنار نام نویسندگان (دانشجو و اساتید راهنما و مشاور) ذکر نمایم.
۷) چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن (منجمله ابطال مدرک تحصیلی، طرح شکایت توسط دانشگاه و ...) را می‌پذیرم و دانشگاه محقق اردبیلی را مجاز می‌دانم با اینجانب مطابق ضوابط و مقرّرات مربوطه رفتار نماید.

نام ونام خانوادگی دانشجو: علی حاتمیان فرد
امضا
تاریخ

دانشکده‌ی علوم پایه

گروه آموزشی زیست شناسی

پایان‌نامه برای دریافت درجه‌ی کارشناسی ارشد

در رشته‌ی زیست شناسی گرایش علوم جانوری

عنوان:

تغییرات بیان ژن MMP-2 و MMP-9 در سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسانی تحت تاثیر فاکتورهای رشد

اساتید راهنما:

دکتر لطفعلی معصومی و دکتر رامین یعقوبی

استاد مشاور:

دکتر مریم آیت‌اللهی

پژوهشگر:

علی حاتمیان فرد

بهار ۹۳

دانشکده‌ی علوم
گروه آموزشی زیست شناسی

پایان‌نامه برای دریافت درجه‌ی کارشناسی ارشد
در رشته‌ی زیست شناسی گرایش علوم جانوری

عنوان:

تغییرات بیان ژن MMP-2 و MMP-9 در سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسانی تحت تاثیر فاکتورهای رشد

پژوهشگر:
علی حاتمیان فرد

ارزیابی و تصویب شده‌ی کمیته‌ی داوران پایان‌نامه با درجه‌ی ...

نام و نام خانوادگی	مرتبه‌ی علمی	سمت	امضاء
دکتر لطفعلی معصومی	استادیار	استاد راهنما و رییس کمیته‌ی داوران	
دکتر صابر زهری	دانشیار	داور	
دکتر سعید لطیفی‌نوید	استادیار	داور	

اردیبهشت -۹۳

تقدیم به:

آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم...

"به نام خدای مهربان"

الهی! تو آنی که از احاطت اوهام بیرونی، و از ادراک عقل مصونی، نه مدرک عیونی، کارساز هر مفتونی، و

شادساز هر محزونی، در حکم، بی چرا، و در ذات بی چند، و در صفات بی چونی.

اکنون که این رساله به پایان رسیده بر خود لازم می دانم از اساتید عزیز و گرامیم، **سرکار خانم دکتر آیت اللهی**، **جناب آقای دکتر یعقوبی** و **جناب آقای دکتر معصومی** به خاطر زحمات بی دریغ و راهنمایی مدبرانه شان تشکر و قدردانی نمایم.

از همه عزیزان در مرکز تحقیقات پیوند اعضاء بیمارستان نمازی فارس به خاطر همکاری تشکر و قدردانی می نامیم.

نام خانوادگی دانشجو: حاتمیان فرد نام: علی

عنوان پایان نامه :
تغییرات بیان ژن MMP-2 وMMP-9 درسلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسانی تحت تاثیر فاکتورهای رشد

استاد (اساتید) راهنما: دکتر لطفعلی معصومی و دکتر رامین یعقوبی
استاد (اساتید) مشاور: دکتر مریم آیت‌اللهی

مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: زیست شناسی
گرایش: علوم جانوری دانشگاه: **محقق اردبیلی**
دانشکده: علوم پایه **تعداد صفحات:**۹۶
تاریخ دفاع: ۹۳/۰۲/۱۷

چکیده:

از آن جا که سلولهای بنیادی مزانشیمی(Mesenchymal stem cell,MSC) توانایی تبدیل شدن به سلولهایی از رده های مختلف را در شرایط آزمایشگاه نشان داده اند. جداسازی و تکثیر به نسبت راحت و اتولوگ بودن سلولهای مزانشیم آنها را کاندید مناسب برای سلول درمانی ساخته است.اکثر مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که سلول های بنیادی مزانشیمی توانایی گریز از سیستم ایمنی را دارند وپاسخ های ایمنی را نیز مهار می کنند که هر دو این ویژگی ها در پیوند و سلول درمانی بسیار مهم اند که توجه خیلی از دانشمندان را به این نوع از سلول ها را جلب کرده است.ماتریکس متالوپروتئینازها نقش بسیارمهم،پیچیده و ناشناخته در فرایند آسیب های مختلف،درمان و بهبودی دارند .شناخت مکانیسم بسیار پیچیده تاثیر این آنزیم ها می تواند افق تازه ای در روند درمان بیماران بوسیله سلول های بنیادی مزانشیمی ایجاد کند. در این تحقیق بیان ژن ماتریکس متالوپروتئیناز -۲ و متالوپروتئیناز -۹ در سلول های بنیادی مزانشیمی تحت تاثیر هورمون نوراپی نفرین مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان از استخوان لگن شخص دهنده سالم استخراج شد. ،پس از جدا سازی از سایر سلول های مغز استخوان، سلول ها کشت داده شدند. سپس سلول ها در پاساژ پنجم با دوز های متفاوت (۱ ng/ml و۱۰ ng/ml) از نوراپی نفرین به مدت ۸ و ۱۲ ساعت تیمار شدند.در نهایت میزان بیان ماتریکس متالوپروتئیناز -۲ و متالوپروتئیناز -۹ با کمک تکنیک RT-PCR (real-time polymerase chain reaction) بدست آمد.

در این تحقیق ثابت شد که بهترین مقدار و زمان تیمار با نوراپی نفرین در سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان جهت بیان ماتریکس متالوپروتئیناز -۲ برابر با ng/ml ۱به مدت ۸ ساعت می باشد و برای متالوپروتئیناز -۹ برابر با ng/ml ۱۰به مدت ۸ ساعت می باشد.

کلید واژه‌ها: سلول های بنیادی مزانشیمی، هورمون نوراپی نفرین، ماتریکس متالوپروتئیناز،مغز استخوان

فهرست مطالب

شماره و عنوان **صفحه**

فصل اول :مقدمه و کلیات

مقدمه..... ۲

۱-۱- ماتریکس متالوپروتئینازها ۳

۱-۱-۱- طبقه بندی ماتریکس متالوپروتئینازها ۴

۱-۱-۲- ساختمان ماتریکس متالوپروتئینازها ۵

۱-۱-۳-فعال شدن ماتریکس متالوپروتئینازها ۶

۱-۱-۴-مهارکنندهای ماتریکس متالوپروتئینازها ۷

۱-۱-۵-بیان ماتریکس متالوپروتئینازها ۸

۱-۱-۶-نقش ماتریکس متالوپروتئینازها ۸

۱-۱-۶-۱- نقش ماتریکس متالوپروتئینازها در رفت و آمد و لانه‌گزینی سلول‌ها ۸

۱-۲-ماتریکس متالوپروتئیناز -۲ (MMP-2) ۹

۱-۲-۱- پلی مورفیسم ژن MMP-2 ..... ۹

۱-۲-۲- مکانیسم فعال شدن MMP-2 ..... ۱۰

۱-۲-۳- بیان MMP-2 ..... ۱۰

۱-۲-۴- فعالیت MMP-2 ..... ۱۱

۱-۲-۵- اهمیت MMP-2 ..... ۱۱

۱-۳- ماتریکس متالوپروتئیناز ۹(MMP9) ۱۲

۱-۳-۱- ساختار مولکول MMP9 ..... ۱۲

۱-۳-۲- ساختار ژن MMP9 ..... ۱۳

۱-۴- انواع سلول های بنیادی بر اساس توان تمایز ۱۵

۱-۴-۱- سلول‌های بنیادی بالغ ۱۶

۱-۴-۱-۱- مکان و عمل سلول‌های بنیادی بالغ ۱۷
۱-۴-۲- سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۱۷
۱-۴-۳- پلاستیسیته سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۱۹
۱-۴-۴- کنام سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۱۹
۱-۴-۵- جداسازی و تعیین هویت سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۲۰
۱-۴-۶- منابع تامین کننده سلول های بنیادی مزانشیمی در بدن ۲۰
۱-۴-۷- پتانسیل تمایزی سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۲۰
۱-۴-۸- ویژگی‌های ایمونولوژیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۲۱
۱-۴-۸-۱- ایمنی گریزی سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۲۱
۱-۴-۹- سلول‌های مزانشیمی و ترمیم بافت ۲۱
۱-۴-۱۰- تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی از طریق رگ ۲۲
۱-۵-هورمون ها ۲۲
۱-۵-۱- انواع هورمون ها بر اساس ساختمان شیمیایی ۲۳
۱-۵-۲- غدد فوق کلیه ۲۳
۱-۵-۳- نوراپی‌نفرین (نورآدرنالین) ۲۴
۱-۵-۳-۱- ترشح هورمون ۲۵
۱-۵-۳-۲- مکانیسم حذف هورمون ۲۵
۱-۵-۳-۳- حمل و انتقال هورمون در خون ۲۵
۱-۵-۳-۴- مکانیسم عمل هورمون ۲۶
۱-۵-۳-۵- سنتز هورمون ۲۶۷
۱-۵-۳-۶- گیرنده اجرایی نور اپی نفرین ۲۷
۱-۵-۳-۷- مکانیسم اثر نور اپی نفرین بر ماتریکس متالوپروتئینازها ۲۸

فصل دوم: مواد و روش ها

۲-۱- جمعیت مورد مطالعه ۳۲

۲-۲- بخش سلولی ۳۲
۲-۲-۱- مواد مورد نیاز ۳۲
۲-۲-۲- وسایل مورد نیاز ۳۳
۲-۲-۳- محیط کشت ۳۴
۲-۲-۳-۱- روش ساخت محیط کشت ۳۵
۲-۲-۴- روش جداسازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۳۵
۲-۲-۴-۱- روش کشت سلول های بنیادی مزانشیمی ۳۵
۲-۲-۴-۲- روش تعویض محیط کشت سلول های بنیادی مزانشیمی ۳۶
۲-۲-۵- پاساژ سلول های بنیادی مزانشیمی ۳۶
۲-۲-۵-۱- روش پاساژ سلول های بنیادی مزانشیمی ۳۶
۲-۲-۶- ذوب کردن سلول‌ها بنیادی مزانشیمی ۳۷
۲-۲-۶-۱- روش ذوب کردن سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۳۷
۲-۲-۶-۲- انجماد سلول های بنیادی مزانشیمی ۳۷
۲-۲-۶-۲-۱- روش انجماد سلول های بنیادی مزانشیمی ۳۷
۲-۲-۷- روش کار تیمار سلول های بنیادی مزانشیمی ۳۸
۲-۳- بخش مولکولی ۳۹
۲-۳-۱- مواد مورد نیاز ۳۹
۲-۳-۲- وسایل مورد نیاز ۴۱
۲-۳-۳- روش کار جدا سازی و استخراج RNA ۴۲
۲-۳-۴- روش کار سنتز cDNA ۴۳
۲-۳-۵- طراحی پرایمر ۴۴
۲-۳-۶- تکنیک Real Time PCR (SYBR Green) ۴۶
۲-۳-۶-۱- روش کار Real Time PCR ۴۷
۲-۳-۷- بررسی بیان ژن با روش منحنی استاندارد (مقایسهٔ مطلق) ۵۱
۲-۳-۸- بررسی بیان ژن با روش آستانه نسبی (مقایسهٔ نسبی) ۵۱

فصل سوم: نتایج

۳-۱- نتایج جداسازی سلول های تک هسته ای ۵۴

۳-۲- نتایج مربوط به Real time – PCR ۵۴

۳-۲-۱- منحنی تکثیر ژن های MMP-2 و B-actin ۶۰

۳-۲-۲- بررسی بیان ژن MMP-2 با تیمار های مختلف نور اپی نفرین در مقایسه با سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسان تیمار نشده..... ۶۳

۳-۲-۲-۱- تیمار با غلظت های متفاوت نور اپی نفرین درمدت زمان ۸ ساعت ۶۳

۳-۲-۲- ۲- تیمار با غلظت های متفاوت نور اپی نفرین درمدت زمان ۱۲ ساعت ۶۵

۳-۲-۲-۳ - مقایسه بیان ژن MMP-2 در سلول های مزانشیمی مغز استخوان تیمار شده با ۱ نانوگرم بر میلی لیتر نور اپی نفرین در زمان های مختلف..... ۶۷

۳-۲-۲-۴- مقایسه بیان ژن MMP-2 در سلول های مزانشیمی مغز استخوان تیمار شده با ۱۰نانوگرم بر میلی لیتر نور اپی نفرین در زمانهای مختلف..... ۶۸

۳-۲-۲-۵- مقایسه بیان ژن MMP-2 در سلول های مزانشیمی مغز استخوان تیمار شده با غلظت های متفاوت نور اپی نفرین در زمان های متفاوت ۸ و ۱۲ ساعت..... ۶۹

۳-۳- بررسی بیان ژن MMP-9 با تیمار های مختلف نور اپی نفرین در مقایسه با سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسان تیمار نشده..... ۷۰

۳-۳-۱- تیمار با غلظت های متفاوت نور اپی نفرین درمدت زمان ۸ ساعت..... ۷۰

۳-۳-۲- تیمار با غلظت های متفاوت نور اپی نفرین درمدت زمان ۱۲ ساعت..... ۷۲

۳-۴- مقایسه بیان ژن MMP-9 در سلول های مزانشیمی مغز استخوان تیمار شده با غلظت های متفاوت نور اپی نفرین در زمان های متفاوت ۸ و ۱۲ ساعت..... ۷۴

۳-۵- نتیجه گیری کلی..... ۷۵

فصل چهارم:

بحث..... ۸۰

پیشنهادات..... ۸۹

منابع..... ۹۰

فهرست جداول

عنوان.....صفحه

جدول ۲-۱- گروهای سلولی تیمارنشده و تیمارشده با نوراپی نفرین..... ۴۰

جدول ۲-۲- غلظت های مورد استفاده شده برای میکس یک..... ۴۴

جدول ۲-۳- غلظت های مورد استفاده شده برای میکس دو..... ۴۴

جدول ۲-۴- مشخصات پرایمرهای ژن MMP-2 و B-actin..... ۴۵

جدول ۲-۵- مشخصات پرایمرهای ژن MMP-9 و B-actin..... ۴۵

جدول ۲-۶- غلظت های مورد استفاده برای واکنش Real Time PCR..... ۴۸

جدول ۲-۷- برنامه زمانی Real Time PCR مربوط به ژن MMP-2 و بتا-اکتین یک را به تفکیک مراحل مختلف نشان می دهد..... ۴۹

جدول ۲-۸- برنامه زمانی Real Time PCR مربوط به ژن MMP-9 و بتا-اکتین دو را به تفکیک مراحل مختلف نشان می دهد..... ۵۰

جدول ۳-۱- داده های بدست آمده از گروه سلول های بنیادی مزانشیمی تیمار شده و گروه تیمار نشده با نور اپی نفرین ژن MMP-2..... ۷۵

جدول ۳-۲- داده های بدست آمده از گروه سلول های بنیادی مزانشیمی تیمار شده و گروه تیمار نشده با نور اپی نفرین ژن MMP-9..... ۷۸

فهرست اشکال

عنوان.....صفحه

شکل ۱-۱- ساختار شماتیک انواع مولکول های ماتریکس متالوپروتئینازها..... ۶

شکل ۱-۲- فعال شدن متالوپروتئینازها در سطح سلول..... ۷

شکل ۱-۳- پلی مورفیسم ژن MMP-2..... ۱۰

شکل ۱-۴- ساختار بخش های مدولا و قشر غدد فوق کلیه..... ۲۴

شکل ۱-۵- ساختمان مولکولی هورمون نوراپی نفرین..... ۲۴

شکل ۱-۶- اثر نوراپی نفرین بر گیرنده های آدرنرژیک..... ۲۸

شکل ۱-۷- ارتباط ساده بین انواع گیرنده آدروژنیک و MMP ها..... ۲۹

شکل ۱-۸- مسیر مولکولی تاثیر نوراپی نفرین بر بیان MMP ها..... ۳۰

شکل ۳-۱- نمونه ای از منحنی ذوب ژن MMP-2 در سلول های بنیادی مزانشیمی..... ۵۶

شکل ۳-۲- نمونه ای از منحنی ذوب ژن B-actin یک در سلول های بنیادی مزانشیمی..... ۵۷

شکل ۳-۳- نمونه ای از منحنی ذوب ژن MMP-9 در سلول های بنیادی مزانشیمی..... ۵۸

شکل ۳-۴- نمونه ای از منحنی ذوب ژن B-actin دو در سلول های بنیادی مزانشیمی..... ۵۹

شکل ۳-۵- منحنی تکثیر ژن های MMP-2 و ژن B-actin یک در سلول های بنیادی مزانشیمی ۶۱

شکل ۳-۶- منحنی تکثیر ژن های MMP-9 و ژن B-actin دو در سلول های بنیادی مزانشیمی ۶۲

فهرست نمودارها

عنوان.....صفحه

نمودار۳-۱- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-2 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱ ng/ml به مدت ۸ ساعت در مقایسه با گروه کنترل.....۶۳

نمودار۳-۲- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-2 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱۰ng/ml به مدت ۸ ساعت در مقایسه با گروه کنترل.....۶۴

نمودار۳-۳- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-2 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱ ng/ml به مدت ۱۲ ساعت در مقایسه با گروه کنترل.....۶۵

نمودار۳-۴- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-2 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱ ng/ml به مدت ۱۲ ساعت در مقایسه با گروه کنترل.....۶۶

نمودار ۳-۵- نمودار خطی تغییرات بیان ژن MMP-2 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱ ng/ml در زمان های ۸ و ۱۲ ساعت.....۶۷

نمودار ۳-۶- نمودار خطی تغییرات بیان ژن MMP-2 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱۰ng/ml در زمان های ۸ و ۱۲ ساعت.....۶۸

نمودار ۳-۷- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-2 تحت تاثیر غلظت های متفاوت نور اپی نفرین در زمان های ۸ و ۱۲ ساعت.....۶۹

نمودار۳-۸- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-9 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱ ng/ml به مدت ۸ ساعت در مقایسه با گروه کنترل.....۷۰

نمودار۳-۹- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-9 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱۰ng/ml به مدت ۸ ساعت در مقایسه با گروه کنترل.....۷۱

نمودار۳-۱۰- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-9 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱ ng/ml به مدت ۱۲ ساعت در مقایسه با گروه کنترل.....۷۲

نمودار۳-۱۱- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-9 تحت تاثیر نور اپی نفرین با دوز ۱۰ ng/ml به مدت ۱۲ ساعت در مقایسه با گروه کنترل.....۷۳

نمودار ۳-۱۲- نمودار ستونی تغییرات بیان ژن MMP-9 تحت تاثیر غلظت های متفاوت نور اپی نفرین در زمان های ۸ و ۱۲ ساعت.....۷۴

نمودار ۳-۱۳- مقایسه درصد بیان ژن MMP-2 در سلول های مزانشیمی تیمار شده با نوراپی نفرین ۷۶

فصل اول

مقدمه و کلیات

مقدمه

با افزایش روز افزون بیماری‌های و افزونی نیاز به پیوند به دلیل کمبود دهنده و مشکلات ایجاد شده ناشی از آن، دانشمندان را بر آن داشته است تا راه‌های نوینی جهت درمان این نوع بیماری‌ها بیابند. از بهترین گزینه‌ها که شناسایی، معرفی و تا حد خوبی آزموده شده است استفاده از پیوند سلول‌های بنیادی است . در دنیای ناشناخته‌ای که استفاده از این سلول‌ها به روی ما گشوده شده است، شناسایی عوامل دخیل در تمایز، لانه گزینی و مکانیسم‌های احتمالی بهبود در اولویت قرار دارند. از طرفی برای رسیدن به بهترین وضعیت در درمان بهتر است هم زمان با این مسائل مکانیسم‌های ایجاد کننده بیماری‌ها، ترمیم‌های خودبه خودی بافت‌ها و نقش سلول‌های بنیادی خود فرد و مکانیسم‌های دخیل در آن‌ها نیز مورد مطالعه قرار گیرد. از این رو به معرفی و بررسی نقش انواعی از آنزیم‌ها پرداخته شده که به ماتریکس متالوپروتئینازها[1] (MMPها)معروف هستند و به تازگی به دلیل حضور موثر و سوال برانگیز بودنشان در فرایند ایجاد بیماری‌های و درمان آن‌ها در پروتکل‌های تشخیصی و درمانی، مهم و قابل بحث دانسته شده است. ردپای افزایش و کاهش بحث برانگیز آن‌ها در دوره تکوین ، ایجاد بیماری‌ها، پیشرفت و بهبود آن‌ها دیده شده است. لذا به نظر می‌رسد روشن شدن انواع این مکانیسم‌ها و مراحل آن گامی بزرگ در جهت درمان بیماری‌های خواهد بود.

[1] Metalloproteinase Matrix