DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2019-70792

Cilt Yaşlanması ve Matriks Metalloproteinaz Enzimlerinin Yaşlanma Üzerine Etkileri

Skin Aging and Effects of Matrix Metalloproteinase Enzymes on Aging

Mine UZUN[a],
L. Ömür DEMİREZER[a]

[a]Farmakognozi ABD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 18 Jul 2019
Received in revised form: 19 Sep 2019
Accepted: 26 Sep 2019
Available online: 08 Oct 2019

Correspondence:
L. Ömür DEMİREZER
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi ABD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
omurd@hacettepe.edu.tr

ÖZET Cilt yaşlanması hem kadın hem de erkekler için modern zamanların önemli sorunları arasında yer almaktadır. Yaşlanma yapısal ve moleküler bozulma ile beraber, derinin fonksiyon ve görüntüsünü etkileyen yavaş ve progresif seyreden karmaşık bir süreçtir. Bu süreç çeşitli iç ve dış etkenler ile şekillenmektedir. Temel olarak cilt yaşlanması; zamana bağlı olarak gelişen kronolojik yaşlanma (intrensek yaşlanma) ve başta güneşin zararlı ışınlarına maruziyet olmak üzere; sigara ve aşırı alkol kullanımı, yetersiz beslenme gibi olumsuz çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen ekstrensek yaşlanma olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleşmektedir. Deride görülen değişikliklerin %90'ından fazlası kronik güneş hasarının yol açtığı çevresel etkilere bağlıdır. Bu nedenle ekstrensek yaşlanma, aynı zamanda fotoyaşlanma olarak anılmaktadır. Yaşlanmanın önemli nedenlerinden olan matriks metalloproteinaz (MMP)lar ise ekstraselüler matriksteki kollajen ve diğer proteinlerin parçalanmasından sorumlu ana enzim grubudur. Kollajen, bağ dokusunun temel yapısal bileşenidir ve bozulması yaşlı görünmenin temel nedenlerindendir. MMP ailesi kolajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilisinler, membran tipi MMP'ler ve diğer sınıflandırılmamış MMP'ler olmak üzere altı gruba ayrılmaktadır. MMP'ler yaşlanma ile ilgili olmalarının yanı sıra, birçok kanser çeşidinin oluşması ve ilerlemesiyle de yakından ilişkilidir. Bu çalışmada, cilt yaşlanmasına neden olan etmenler, organizmada meydana gelen birçok hastalıkla ilişkili önemli bir enzim ailesi olan MMP enzimleri ve yaşlanma ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Matriks metalloproteinazlar; deri yaşlanması; kollajenazlar

ABSTRACT Skin aging is one of the major problems of modern times for both men and women. Aging is a complicated and slow progressive process that affects the function and appearance of the skin with structural and molecular deterioration. This process is shaped by various internal and external factors. Skin aging as a basis takes place in two different ways: time-dependent chronological aging (intrinsic aging) and extrinsic aging due to negative environmental factors such as smoking and excessive alcohol use, and malnutrition. More than 90% of the skin changes are due to the environmental effects caused by chronic sun damage. Therefore, extrinsic aging is also referred to as photoaging. Matrix metalloproteinases (MMPs), a major cause of aging, are the main enzyme group responsible for the breakdown of collagen and other proteins in the extracellular matrix. Collagen is the main structural component of connective tissue, and its degradation is one of the main causes of aging. The MMP family is divided into six groups: Collagenases, gelatinases, stromelysins, matrilysins, membrane-type MMPs and other unclassified MMPs. MMPs are closely related to aging and the development and progression of many types of cancer. In this study, the factors that cause skin aging, MMP enzymes which are an important family of enzymes related to many diseases in organism and their relationship with aging are investigated.

Keywords: Matrix metalloproteinases; skin aging; collagenases

Cilt yaşlanması, günümüzde hem erkek hem de kadınları etkileyen önemli bir sorun olarak görülmektedir. Son dönem araştırmalarında, yaşlanma artık sadece hücreye özgü olan ve esas olarak genomik dengesizlik, telomer kısalması, epigenetik değişiklikler ve proteostazinin neden

Copyright © 2019 by Türkiye Klinikleri

olduğu bir bozulma süreci olarak ele alınmamaktadır. Mevcut araştırmalar, hücre içi doku ve organizma seviyelerinde meydana gelen değişiklikleri ve etkileri de dikkate almaktadır. Olumsuz çevre koşullarına maruz kalan cilt, zamanla genç ve sağlıklı görünümünü koruyamamaktadır. Dermokozmetik alanında yapılan son Ar-ge çalışmalarında, mevcut görünümü düzeltmenin yanı sıra yaşlanmanın altında yatan etmenlere karşı savaşabilecek ürünler tasarlanmaktadır. Bu da araştırıcıları yaşlanmaya sebep olan temel etmenlerin belirlenmesi araştırmalarına yönlendirmektedir. Bu çalışmada; cilt yaşlanması, yaşlanma nedenleri ve matriks metalloproteinaz (MMP) enzimlerinin yaşlanma ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

CİLT YAŞLANMASI

Deri; epidermis, dermis ve deri altı dokusu olmak üzere üç ayrı katmandan oluşmaktadır. Derinin en dış kısmını oluşturan ekstraselüler matriks, fibroblastları, kollajen ve elastin gibi proteinleri içermektedir. Matriksin degradasyonu doğrudan cilt yaşlanmasına bağlıdır ve cilt yaşlanmasında rol oynayan kollajenaz, elastaz ve hiyalüronidaz gibi bazı enzimlerin aktivitesindeki artışla ilişkilidir. Cilt temel olarak iki hayati fonksiyona hizmet etmektedir. Bunlardan ilki, bir engel görevi görerek vücuda fiziksel, kimyasal ve bakteriyolojik izinsiz girişleri engellemek ve dehidratasyonu önlemektir. İkincisi ise ter bezleri yoluyla termoregülasyona olanak sağlamaktır. Bu hayati fonksiyonlara ek olarak, dokunma hissine aracılık etmekte, hormon üretimi ve sosyal iletişimde rol oynamaktadır. Yaşlanma ile cildin bu işlevlerinin her biri olumsuz etkilenmektedir.[1]

Cildimiz, vücudumuzda bulunan diğer organlara benzer şekilde zaman geçtikçe ve bununla ilişkili hormonal ve beslenme farklılıklarıyla ciddi değişikliklere uğramaktadır. Bunun yanında, diğer birçok organın aksine, cilt aynı zamanda çevreye, özellikle güneşten gelen ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalmaktan doğrudan etkilenmektedir.[1] Bu etkiler temel alınarak cilt yaşlanması; zamana bağlı intrensek yaşlanma (kronolojik yaşlanma) ve başta güneş maruziyeti olmak üzere, sigara ve aşırı alkol kullanımı, yetersiz beslenme gibi olumsuz çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen ekstrensek yaşlanma olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleşmektedir.[2] Deride görülen değişikliklerin %90'ından fazlası kronik güneş hasarının yol açtığı çevresel etkilere bağlıdır. Bu nedenle ekstrensek yaşlanma, aynı zamanda fotoyaşlanma olarak anılmaktadır.[3] Zamanın geçişi ve çevrenin zararlı yönlerine maruz kalmak, cildin hem epidermal hem de dermal bölümlerini değiştirmektedir. Fiziki ve hücresel açıdan incelendiğinde, fotoyaşlanma ve kronolojik yaşlanma arasında çeşitli farklar görülmektedir. Klinik olarak, kronolojik olarak yaşlanmış cilt ince, kuru ve buruşuk görünmektedir. Fotoyaşlanmış cilt ise gevşek ve kaba kırışıklı olup, yüzeysel kılcal damarlar ve kahverengi lekelerle düzensiz pigmentasyon göstermektedir.[4]

KRONOLOJİK YAŞLANMA

Ciltte zamana bağlı gelişen yaşlanma, kronolojik yaşlanma olarak anılmaktadır. Çevresel etkenlerden bağımsız olup, zamanın yanında genetik faktörlere bağlıdır.[2,5] Genetik faktörlere bağımlı olduğu için her bireyde farklı şekilde ilerleme göstermektedir. Esas olarak ciltte kollajen ve elastinde gerçekleşen biyokimyasal değişikliklerle seyretmektedir. Zamanın ilerlemesiyle deri; kurumaya, solmaya ve pürüzlenmeye eğilim göstermektedir. Yaşlı cildin kuruluğu ve pürüzlü olmasının genellikle ciltteki su eksikliğini yansıttığı varsayılmaktadır.[6] Zamana bağlı yaşlanma, tipik olarak deri atrofisi, elastik doku kaybı ve metabolik hızın azalması nedeni ile oluşmaktadır. Ciltte dermal ve epidermal değişiklikler gözlenmekte ve yaşla birlikte epidermis kalınlığı azalmaktadır.[7,8] Epidermis, cildin en dış tabakasıdır. Kan damarı içermez ve temel olarak tabakalı bir epitelde düzenli keratinositlerden oluşur. Epidermisin en dış tabakası olan stratum korneum, lipid bakımından zengin bir hücre dışı matrikse gömülü protein bakımından zenginleştirilmiş korositlerden yapılmıştır.[9] Kişi yaşlandıkça, bazal keratinosit proliferasyonu azalmakta ve epidermis incelmektedir.[10-12] Histolojik düzeyde, doğal olarak yaşlanmış cilt, hücre dışı matrisin elastin azalması ve elastik liflerin parçalanmasıyla genel belirtilerini göstermektedir.[13]

Kollajen, ekstraselüler matriksin majör bileşeni olup, dermise gerilme özelliği kazandırırken; elastin derinin esnekliğini, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar ise derinin hidrasyonunu sağlamaktadır.[14] Kronolojik yaşlanma ile birlikte derinin genç ve sağlıklı cilt için gerekli olan bu bileşenlerinde bozulmalar görülmektedir. Melanin, saça ve cilde renk katan doğal bir pigment grubudur ve insan epidermisinin bazal tabakasında ve saç foliküllerinde tutulan melanositler tarafından üretilmektedir. Melanin pigmentleri fotoprotektif özelliktedir. Genç erişkin epidermiste, melanositler yoğun şekilde bulunurken, yaşlanma ile melanositlerde %10-20 oranında azalma görülmektedir.[15]

Derinin hayati fonksiyonlarından olan termoregülasyon da kronolojik yaşlanma sürecinden etkilenmektedir. İnsanlar aşırı ısıyı deri vasıtasıyla terleme yoluyla yaymaktadır. Yaşlanma, ısıya karşı toleransı azaltmaktadır ve yaşlı bireyler sıcak hava dalgalarında ölümcül sıcak çarpmalarına karşı daha hassas olmaktadır. Hem kutanöz vasküler fonksiyondaki azalma hem de düşük terleme oranı, yaşlanma ile birlikte azalmış ter fonksiyonuna dâhil edilmektedir.[16,17] İnsanlarda ve diğer türlerde yaşla birlikte mitokondriyal fonksiyonda azalma ve daha sonra mitokondriyal elektron taşıma zincirinde kusurlar görülmektedir.[18] İlerleyen yaşla vücutta meydana gelen oksidatif stres telomer kısalmasına neden olmaktadır.[19] Kronolojik yaşlanma yara iyileşmesini de olumsuz yönde etkilemektedir. Yaşlanma, yara iyileşmesini kendi başına engellememesine rağmen, yara onarım sürecinde değişiklikler görülmekte ve yapılan klinik araştırmalarda genç bireylere kıyasla yaşlılarda yara onarımının geciktiği görülmektedir. İlerleyen yaşla birlikte, tıbbi hastalık ve yara iyileşmesini olumsuz etkileyen diğer faktörler de daha yaygın hâle gelmektedir.[5,20,21]

FOTOYAŞLANMA

Fotoyaşlanma, dermisin bağ dokusunda görülen büyük hasar ile birlikte derinin çeşitli dokularını etkileyen karmaşık bir biyolojik işlem olup, güneşin zararlı UV ışınlarına sık ve tekrarlayan maruziyet sonucu ortaya çıkan tüm etkilerin kronolojik yaşlanma belirtileri üzerine eklenmesi ile gerçekleşmekte ve deride kalınlaşma, solma, sararma, kuruma, kırışıklık, pigmentasyon, esneklik kaybı gibi olumsuz etkilere sebep olmaktadır.[13,22-24] Cilt dokusuna yapısal ve fonksiyonel destek sağlayan ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikmesi ve yıkılması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Güneşe uzun süreli maruz kalma, kollajen ve elastin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin sürekli olarak bozulmasına neden olmaktadır.[25]

Güneş radyasyonu UV-A (320-400 nm), UV-B (290-320 nm) ve UV-C (200-290 nm) olmak üzere 3 bölgeye ayrılmaktadır. UV ışıması iki ana yoldan dermal kollajen değişikliklerine neden olmaktadır. Bunlardan ilki, kollajen yıkımının uyarılması ile parçalanmış, dağılmış kollajen oluşması; ikincisi ise prokollajen biyosentezinin inhibe edilmesidir. Güneşin zararlı ışınları hem direkt etkiyle hem serbest oksijen radikallerini artırarak hem de MMP aktivitesini artırarak cilt yaşlanmasını üç farklı yönde tetiklemektedir. Fotoyaşlanmanın patogenezinde fotonların hücresel DNA'ya direkt etkisinin yanında, güneşin zararlı ışınları olan UV-A ve UV-B'nin ortaya çıkardığı serbest radikallerin etkisi yer almaktadır.[26,27] Nükleik asit ve proteinler UV-B'yi absorbe eden majör hücresel kromoforlardır. Ciltte bulunan kollajen ve elastinin yapısındaki amino asitler de UV radyasyonunu absorbe ederler. UV-B radyasyonunun absorbe olması DNA pirimidin bazları arasında çapraz reaksiyona neden olurken, kromoforlar tarafından UV-A'nın absorbe olması reaktif oksijen radikallerinin üretimine neden olmaktadır.[28] UV ışınlarına maruz kalma aynı zamanda, epidermal büyüme faktörü, interlökin (IL)-1 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) reseptörlerinin keratinositlerde ve fibroblastlarda aktivasyonuna yol açmakta, bu da MMP'lerin transkripsiyonunu kontrol eden nükleer transkripsiyon faktörü aktivatör proteini AP-1'i aktive etmektedir. Dolayısıyla tip 1 ve tip 3 prokollajen gen ekspresyonunu azaltarak MMP enzimlerinin (kollajenazlar) artışına neden olmakta, yükselen MMP enzimleri de kollajende bozulmaya yol açmaktadır. MMP'nin yukarı regülasyonu, UV'ye en az süre maruz kalmadan sonra bile gerçekleşebilmektedir.[14,29] UV radyasyonundan sonra elastaz aktivitesinde de anlamlı bir artış meydana gelmektedir. Elastaz aktivitesindeki artış ile elastik fibrillerin bozulmasından oluşan parçalar kollajenaz ve stromeli-

sin sentezini artırarak ekstraselüler matriksin bozulmasına neden olmaktadır.[2,14] Kronolojik yaşlanma ile melanosit üretiminin azalmasının yanında, kronik olarak güneşe maruz kalan bölgelerde pigmentasyon yaşla birlikte düzensiz hâle gelmektedir ve benekli pigmentasyon fotoyaşlanmış cildin ayırt edici özelliği olarak bilinmektedir.[30]

MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

Proteazlar, proteinlerin peptid bağlarının hidrolizi ile parçalanmasını katalize eden geniş bir enzim grubudur. Bu enzimler kataliz mekanizması temelinde; aspartik, metallo, sistein, serin ve treonin proteazları olarak sınıflandırılmaktadır.[31] MMP'ler hücrelerden salınarak plazma membranına bağlanan, matriksin yıkımına neden olan, Zn^{++} ve Ca^{++}'a bağımlı bir nötral endopeptidaz ailesidir.[32-35]

MMP enzim ailesi; embriyonik gelişim, organ morfogenezi, ovulasyon, embriyo implantasyonu, yara iyileşmesi, anjiyogenez ve apoptozda kilit rol oynamaktadır.[32] Ayrıca kanser, multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar, artrit, damar hastalıkları, nefrit, periodontal hastalık, cilt ülseri, gastrik ülser, kornea ülseri, karaciğer fibrozu, amfizem, fibrotik akciğer gibi hastalıklarda anormal MMP aktivitesi gözlenmektedir.[32,36-45] MMP etkinliğinin kanser invazyon ve metastazıyla korelasyonlu olduğu görülmektedir ve bundan yola çıkılarak artmış MMP aktivitesi kanser teşhisinde önemli bir belirteç hâline gelmiştir.[36] MMP inhibitörlerinin geliştirilmesinin kanserli hücre yayılımının durdurulmasında stratejik bir rol oynadığı düşünülmektedir.[46,47] Normal MMP fizyolojik aktivite prosesi, endojen [tissue inhibitor metalloproteinases (TIMP)] doku MMP inhibitörleri ile kontrol edilmektedir.[34] Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile spesifik endojen TIMP'ler arasında sürekli bir denge söz konusudur. MMP'ler ve TIMP'ler normal dokularda düşük düzeyde eksprese edilirler ve birçok biyolojik süreçte rol oynarlar. Vücutta MMP aktivitesi çeşitli hastalıklar ile artış gösterdiği gibi fizyolojik yaşlanma ile de artış göstermektedir.[48] Artan MMP aktivitesine karşı yeterli doku MMP inhibitörü (TIMP) salgılanamadığı takdirde MMP inhibe edici desteklerin dışarıdan sağlanması gerekmektedir.

MMP enzim ailesinde 66'dan fazla enzim yer almakta, bunlardan 23'ü insanlarda sentez edilmektedir.[32,49,50] Başlangıçta, MMP'ler substrat özgüllüklerine göre kategorilere ayrılmıştır. Bununla birlikte, daha sonra yeni MMP türlerinin keşfedilmesiyle birçok substratın birden fazla MMP tarafından bozulduğu ve her MMP'nin birden fazla substratı bozabileceği ortaya çıkmıştır; bu nedenle, MMP'lerin keşfedilme sırasını yansıtan sıralı bir numaralandırma sistemi benimsenmiştir.[51] Yine de sınıflandırmada substrat türü de gözetilmektedir. MMP enzimleri substrat spesifisitesine göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, membran tip enzimler ve diğerleri olmak üzere 5 ana grupta sınıflandırılmaktadır.[32] Diğer üyelerle aynı olduklarından MMP-4, MMP-5, MMP-6 ve MMP-22 listede yer almamaktadır (Tablo 1). MMP'ler hücre dışı proteinlerdir; ancak son çalışmalar, MMP-1, MMP-2 ve MMP-11'in de hücre içi olarak bulunduğunu ve hücre içi proteinler üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.[52]

MATRİKS METALLOPROTEİNAZ ENZİMLERİNİN CİLT YAŞLANMASI İLE İLİŞKİSİ

Ekstraselüler matriks, biyokimyasal ve biyomekanik özellikleri sayesinde gelişim ve doku homeostazı sırasında çeşitli işlevler gösteren bir dizi proteinden oluşan dinamik bir yapıdır. Dokular için yapısal destek sağlamanın yanı sıra, farklılaşma, proliferasyon, migrasyon ve hayatta kalma gibi birçok hücresel işlevi düzenlemektedir. Ekstraselüler matriks içindeki hücreler, hücre dışı sinyal molekülleri ve doğrudan hücre-hücre temasları ile uyarılabilmektedir. Bu nedenle, ekstraselüler matriksin çekme dayanımı ve pasif elastik geri tepme özelliğinin korunması, farklı organ ve dokuların doğru çalışması için çok önemlidir.[53] MMP enzimleri temelde ekstraselüler matriks bileşenlerinin yıkımına neden olan enzimler olarak tanımlanmaktadır.[32]

MMP enzimleri kronolojik yaşlanma ile artış gösterirken, bir yandan fotoyaşlanma mekanizmasında da yer almaktadır. Güneşin zararlı ışınları olan UV-A ve UV-B radyasyonu, vücutta hem reaktif oksijen radikallerin üretiminde artışa hem de tip 1 ve tip 3 prokollajen gen ekspresyonunu azaltarak MMP enzimlerinin artışına neden olmaktadır.[14,28,29] Reaktif oksijen radikalleri kollajen metabolizmasında da

TABLO 1: Matriks metalloproteinaz enzim ailesinin sınıflandırılması.

Grup adı	Enzim	Kod
Kollajenazlar	İnterstisyel kollajenaz	MMP-1
	Nötrofil kollajenaz	MMP-8
	Kollajenaz 3	MMP-13
	Kollajenaz 4	MMP-18
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2
	Jelatinaz B	MMP-9
Stromelisinler	Stromelisin 1	MMP-3
	Stromelisin 2	MMP-10
	Stromelisin 3	MMP-11
Membran tipi MMP'ler	MT1-MMP	MMP-14
	MT2-MMP	MMP-15
	MT3-MMP	MMP-16
	MT4-MMP	MMP-17
	MT5-MMP	MMP-24
	MT6-MMP	MMP-25
Diğerleri	Matrilisin 1	MMP-7
	Metaloelastaz	MMP-12
	RASI-1	MMP-19
	Enamelisin	MMP-20
	X-MMP	MMP-21
	CA-MMP	MMP-23
	Matrilisin 2	MMP-26
	CMMP	MMP-27
	Epilisin	MMP-28

MMP: Matriks metalloproteinaz.

önemli bir rol oynamaktadır. Sadece interstisyel kollajeni doğrudan tahrip etmekle kalmayıp, aynı zamanda MMP'lerin doku inhibitörleri olan TIMP'leri etkisiz hale getirmekte ve MMP sentezini ve aktivasyonunu indüklemektedir. MMP'ler ve bunların inhibitörleri arasındaki bu dengesizlik, erken yaşlanmanın bir özelliği olan bağ dokusu hasarına neden olmaktadır.[54] UV ışınları, kollajenazların yanı sıra elastaz aktivitesini de artırarak elastik fibrillerin bozulmasına, dolayısıyla ekstraselüler matriksin zarar görmesine neden olmaktadır.[2,14] MMP enzimleri ile meydana gelen derideki kollajenlerin bozulmasına ek olarak, elastin seviyesindeki değişiklikler de fotoyaşlanmaya yol açan süreçte etkilidir. Elastin, cildin toplam protein içeriğinin sadece %2-4'ünü oluşturmasına rağmen, esneklik işlevine katkıda bulunan önemli bir bileşendir. Ayrıca, düşük elastin seviyesi ateroskleroz ve artrit gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Elastinin bozunması cildin yaşlı görünmesine neden olmaktadır.[55,56]

Kollajenazlar, substratın üçlü sarmal düzeneğini açmadan doğal kollajeni parçalama kabiliyetine sahip olan MMP sınıfını belirtmektedir. İnterstisyel kollajenaz (MMP-1), nötrofil kollajenaz (MMP-8) ve kollajenaz 3 (MMP-13) bu gruba aittir. Substrat spesifikliğindeki küçük farklara rağmen, benzer konfigürasyon ve enzimatik fonksiyonlara sahiptirler. MMP-1, MMP-8, MMP-13 ve MMP-18 enzimleri kollajeni ve elastini yıkarak ekstraselüler matrikste dejeneratif değişikliklere yol açıp kırışıklık ve torbalanma oluşumu gibi belirtileri hızlandırmakta ve deride yaşlanmaya neden olmaktadır. MMP-1'in, kollajen tip 1'i parçalamasının yanında, MMP-2, kollajen tip 4 ve tip 7'yi içeren bazal membran bileşiklerinin yanı sıra elastini de parçalayabilmektedir.[13] MMP-3, kollajen tip 4, proteoglikanlar, fibronektin ve laminin gibi proteinler için en geniş substrat özgüllüğünü ortaya koymaktadır. Son çalışmalar, ciltte UV aracılı kollajen hasarında MMP-8'in sınırlı bir rol oynadığını göstermektedir. MMP-13, kollajen tip 1 ve 3'ün ayrılmasında MMP-1'den beş kat daha az etkili olup; bununla birlikte, kollajen tip 2'nin parçalanmasında 5-10 kat daha fazla etki göstermektedir.[57] Vücutta MMP dengesini sağlayan TIMP (doku MMP inhibitörü) ler ile MMP dengesi bozulduğunda, MMP enzimleri temelde proteoglikanlar, su ve kollajen proteinlerinden oluşan ekstraselüler matriksi parçalayarak cilt kuruluğunu artırmakta dolayısı ile cildin yaşlanmasını hızlandırmaktadır.[58-60]

MMP aktivitesindeki artışın temel nedenlerinden olan güneşin zararlı UV ışınları, inflamasyondaki ilk adım olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) transkripsiyon faktörünü aktive etmektedir. NF-κB aktivasyonu proinflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF-α) artmasına neden olmakta ve kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin-1'i indüklemektedir. Sonuçta yükselen MMP enzimleri kollajende bozulmaya yol açarak yaşlanmaya neden olmaktadır.[2,29] UV ışınları, dermal fibroblastlarla MMP-1'in sentezini ve ekspresyonunu artırmakta, aşırı reaktif oksijen türlerinin oluşması ile uyarılan fotoyaşlanmada kritik bir rol oynamaktadır.[61] İnsan fibroblastları üzerinde yapılan deneylerde, MMP 1, 2, 3 ve 9'un UV ışınımı ile arttığı tespit edilmiştir.[62] UV kaynaklı AP-1 aktivas-

yonu, MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'un ekspresyonunu artırmaktadır. Stromelisin-1 olarak bilinen MMP-3, fibrilin-1, fibronektin, laminin ve proteoglikanlar, tip 4, 5, 9 ve 10 kollajenler ve jelatin gibi çok sayıda ekstraselüler matriks proteininin yıkımına sebep olmaktadır.[57,61,63] Jelatinaz B veya tip 4 kollajenaz olarak bilinen MMP-9 da ekspresyonu büyük ölçüde AP-1'in aktivasyonuna bağlı olan jelatinaz alt grubunun bir üyesidir. MMP-9, insan keratinositleri tarafından üretilmekte ve ciltteki bazal membranın önemli bir bileşeni olan kollajen tip 4'ün parçalanmasına sebep olmaktadır.[61,64,65] MMP-9'a benzer şekilde, MMP-2 (jelatinaz A) de kollajen tip 4'ün yıkımına sebep olmakta ve kollajen tip 5, 7 ve 10, fibronektin ve elastin gibi diğer substratları da parçalamaktadır.[66-68] Makrofaj metalloelastaz olarak bilinen MMP-12, elastine karşı en etkili MMP enzimidir. Elastine ek olarak, ekstraselüler matrikse ait olan kollajen tip 4 fragmanları, fibronektin, fibrilin-1, laminin, entaktin, vitronektin, heparin ve kondroitin sülfatlar gibi birçok başka substratı da parçalamaktadır.[69] MMP-12'ye benzer şekilde, MMP-7 (matrilisin) de elastini yüksek oranda bozabilir. UV ışınları maruziyeti sonrası MMP-7 sadece elastini değil, aynı zamanda ekstraselüler matriksin kollajen tip 4, entaktin, fibronektin, laminin ve kıkırdak proteoglikanları gibi diğer birçok substratını da parçalayabilmektedir.[57,70] MMP-1, fibrotik skar dokusunu bozma kapasitesinden dolayı fibrozise karşı potansiyel bir terapötik hedef olarak görülmektedir.[71] Benzer şekilde, MMP-2 ve MMP-8'in de antifibrotik proteazlar olduğu düşünülmektedir.[72,73] Ayrıca, son zamanlarda fibrillin, MMP'lerin ve nötrofil elastaz gibi serin proteinaz aktivitelerinin proteolitik saldırısı için bir hedef olarak gösterilmektedir.[74] Organizasyondaki değişiklikler ve ciltte en bol bulunan yapısal protein olan tip 1 kollajen yapısı, hem kronolojik olarak yaşlanmış hem de fotoyaşlanmış insan derisinin bir özelliği olarak görülmektedir.[75]

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu derleme ile modern zamanların önemli sorunları arasında görülen cilt yaşlanmasına neden olan etmenler araştırılmış ve MMP enzimlerinin yaşlanma üzerine olan etkileri incelenmiştir. Yapısal ve moleküler bozulma ile birlikte derinin fonksiyonlarını ve görüntüsünü etkileyen, yavaş ve progresif seyreden, karmaşık bir süreç olan cilt yaşlanması, kronolojik yaşlanma ve UV ışınları ile oluşan fotoyaşlanma olmak üzere iki farklı şekilde oluşmaktadır. Dermisin fibröz bileşeni olan kollajen, cildin ana yapısal proteinidir ve yaşlanma ile birlikte kollajen sentezinin azalması sonucu cildin dayanıklılığı, gerginliği, canlılığı, sıkılığı, yaşam süresi, esnekliği, pürüzsüzlüğü ve genç görünümü azalmaktadır. Cildin UV ışınlarına maruz kalması, ekstraselüler matriksin çeşitli bileşenlerini etkileyen birçok farklı MMP enziminin artışına neden olmaktadır. Ekstraselüler matriksteki bu değişikliklerin erken cilt yaşlanmasının temel bir özelliği olan cilt kırışmasına neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, MMP enzimlerinin inhibisyonu, fotoyaşlanmanın önlenmesi stratejilerinden biri olarak görülebilir. Bunun yanı sıra, serbest radikal temizleyicilerin veya antioksidanların kullanımı, UV radyasyonunun zarar verici etkilerini azaltmak ve MMP enzimlerinin ekspresyonunu ve aktivitesini inhibe etme kabiliyetleri nedeni ile yaşlanma karşıtı terapötik olarak kabul edilebilir. MMP enzimleri sadece yaşlanmada değil; aynı zamanda tümör gelişimi, büyümesi, anjiyogenez ve metastazında da önemli bir rol oynadıklarından farklı MMP enzimleri antineoplastik ilaçların veya kemoterapötik ajanların geliştirilmesinde ana hedefler olarak düşünülebilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *L. Ömür Demirezer, Mine Uzun;* ***Tasarım:*** *L. Ömür Demirezer, Mine Uzun;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *L. Ömür Demirezer;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Mine Uzun;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *L. Ömür Demirezer, Mine Uzun;* ***Kaynak Taraması:*** *Mine Uzun;* ***Makalenin Yazımı:*** *L. Ömür Demirezer, Mine Uzun;* ***Eleştirel İnceleme:*** *L. Ömür Demirezer.*

KAYNAKLAR

1. Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. Cold Spring Harbor Perspect Med. 2015;5(1):a015370. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. Arch Dermatol. 2002;138(11):1462-70. [Crossref] [PubMed]
3. Gilchrest BA. Skin aging and photoaging: an overview. J Am Acad Dermatol. 1989;21(3 Pt 2):610-3. [Crossref] [PubMed]
4. Brooke RC, Newbold SA, Telfer NR, Griffiths CE. Discordance between facial wrinkling and the presence of basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 2001;137(6):751-4. [PubMed]
5. Durai PC, Thappa DM, Kumari R, Malathi M. Aging in elderly: chronological versus photoaging. Indian J Dermatol. 2012;57(5):343-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Tagami H. Functional characteristics of the stratum corneum in photoaged skin in comparison with those found in intrinsic aging. Arch Dermatol Res. 2008;300 Suppl 1:S1-6. [Crossref] [PubMed]
7. West MD. The cellular and molecular-biology of skin aging. Arch Dermatol. 1994;130(1):87-95. [Crossref] [PubMed]
8. Ichihashi M. Mechanisms of aging and photoaging of skin. How wrinkles are formed. Fragrance J. 2004;32:24-30.
9. Elias PM, Goerke J, Friend DS. Mammalian epidermal barrier layer lipids: composition and influence on structure. J Invest Dermatol. 1977;69(6):535-46. [Crossref] [PubMed]
10. Bernstein EF, Chen YQ, Tamai K, Shepley KJ, Resnik KS, Zhang H, et al. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. J Invest Dermatol. 1994;103(2):182-6. [Crossref] [PubMed]
11. Bolognia JL. Aging skin. Am J Med. 1995;98(1A):99S-103S. [Crossref] [PubMed]
12. Davinelli S, Bertoglio JC, Polimeni A, Scapagnini G. Cytoprotective polyphenols against chronological skin aging and cutaneous photodamage. Curr Pharm Des. 2018;24(2):99-105. [Crossref] [PubMed]
13. Scharffetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J, Herrmann G, Ma W, Kuhr L, et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. Exp Gerontol. 2000;35(3):307-16. [Crossref] [PubMed]
14. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. Mech Ageing Dev. 2002;123(7):801-10. [Crossref] [PubMed]
15. Kollias N, Sayre RM, Zeise L, Chedekel MR. Photoprotection by melanin. J Photochem Photobiol B. 1991;9(2):135-60. [Crossref] [PubMed]
16. Inoue Y, Shibasaki M. Regional differences in age-related decrements of the cutaneous vascular and sweating responses to passive heating. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1996;74(1-2):78-84. [Crossref] [PubMed]
17. Inoue Y, Shibasaki M, Ueda H, Ishizashi H. Mechanisms underlying the age-related decrement in the human sweating response. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1999;79(2):121-6. [Crossref] [PubMed]
18. Wallace DC, Brown MD, Melov S, Graham B, Lott M. Mitochondrial biology, degenerative diseases and aging. Biofactors. 1998;7(3):187-90. [Crossref] [PubMed]
19. Saretzki G, Sitte N, Merkel U, Wurm RE, von-Zglinicki T. Telomere shortening triggers a p53-dependent cell cycle arrest via accumulation of G-rich single stranded DNA fragments. Oncogene. 1999;18(37):5148-58. [Crossref] [PubMed]
20. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. World J Surg. 2004;28(3):321-6. [Crossref] [PubMed]
21. Kurban RS, Bhawan J. Histologic changes in skin associated with aging. J Dermatol Surg Oncol. 1990;16(10):908-14. [Crossref] [PubMed]
22. Ma W, Wlaschek M, Tantcheva-Poór I, Schneider LA, Naderi L, Razi-Wolf Z, et al. Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue. Clin Exp Dermatol. 2001;26(7):592-9. [Crossref] [PubMed]
23. Peres PS, Terra VA, Guarnier FA, Cecchini R, Cecchini AL. Photoaging and chronological aging profile: understanding oxidation of the skin. J Photochem Photobiol B. 2011;103(2):93-7. [Crossref] [PubMed]
24. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. J Invest Derm Symp Proc. 2009;14(1):20-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Wen KC, Fan PC, Tsai SY, Shih IC, Chiang HM. Ixora parviflora protects against UV-B-induced photoaging by inhibiting the expression of MMPs, MAP kinases, and COX-2 and by promoting Type I procollagen synthesis. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:417346. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000;408(6809):239-47. [Crossref] [PubMed]
27. Briganti S, Flori E, Picardo M. Intensity of oxidant stimulus, inflammation and cell senescence: possible implication in photoaging process. J Invest Dermatol. 2015;135:82.
28. Trautinger F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing. Clin Exp Dermatol. 2001;26(7):573-7. [Crossref] [PubMed]
29. Chung JH, Hanft VN, Kang S. Aging and photoaging. J Am Acad Dermatol. 2003;49(4):690-7. [Crossref] [PubMed]
30. Chung JH. Photoaging in Asians. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2003;19(3):109-21. [Crossref] [PubMed]
31. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín C. The role of matrix metalloproteinases in aging: tissue remodeling and beyond. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017;1864(11 Pt A):2015-25. [Crossref] [PubMed]
32. Nagase H, Murphy G. Metalloproteinases, matrix A2. In: Lennarz WJ, Lane MD, eds. Encyclopedia of Biological Chemistry. 2nd ed. Waltham: Academic Press; 2013. p.90-7. [Crossref]
33. Reel B. [Matrix metalloproteinases and atherosclerosis: review]. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2006;26(5):527-37.
34. Wojtowicz-Praga SM, Dickson RB, Hawkins MJ. Matrix metalloproteinase inhibitors. Invest New Drug. 1997;15(1):61-75. [Crossref] [PubMed]
35. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016;31(Suppl 1):177-83. [Crossref] [PubMed]
36. Öncel M. [Matrix metalloproteinases and cancer]. Eur J Basic Med Sci. 2012;2(3):91-100.
37. Kähäri VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumour growth and invasion. Ann Med. 1999;31(1):34-45. [Crossref] [PubMed]
38. Folgueras AR, Pendás AM, Sánchez LM, López-Otín C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. Int J Dev Biol. 2004;48(5-6):411-24. [Crossref] [PubMed]
39. Okada A, Seiki M. Matrix metalloproteinases in cancer invasion and metastasis. Igaku no Ayumi. 1997;182:114-8.
40. Foda HD, Zucker S. Matrix metalloproteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis. Drug Discovery Today. 2001;6(9):478-82. [Crossref] [PubMed]
41. Miyagi Y, Yanoma S. Matrix metalloproteinases (MMPs) in tumor angiogenesis. Nippon Kessen Shiketsu Gakkaishi. 2001;12:311-3. [Crossref]

42. Decock J, Hendrickx W, Vanleeuw U, Van Belle V, Van Huffel S, Christiaens MR, et al. Plasma MMP1, MMP8 and MMP13 expression in breast cancer: protective role of MMP8 against lymph node metastasis. BMC Cancer. 2008;8:77. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Sauter W, Rosenberger A, Beckmann L, Kropp S, Mittelstrass K, Timofeeva M, et al. Matrix metalloproteinase 1 (MMP1) is associated with early-onset lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(5):1127-35. [Crossref] [PubMed]
44. Gijbels K, Masure S, Carton H, Opdenakker G. Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders. J Neuroimmunol. 1992;41(1):29-34. [Crossref] [PubMed]
45. Firestein GS. Mechanisms of tissue destruction and cellular activation in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 1992;4(3):348-54. [Crossref] [PubMed]
46. Denis LJ, Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: present achievements and future prospects. Invest New Drug. 1997;15(3):175-85. [Crossref] [PubMed]
47. Brown PD. Clinical studies with matrix metalloproteinase inhibitors. Apmis. 1999;107(1): 174-80. [Crossref] [PubMed]
48. Bonnema DD, Webb CS, Pennington WR, Stroud RE, Leonardi AE, Clark LL, et al. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). J Card Fail. 2007;13(7):530-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. Cardiovasc Res. 2003;59(4):812-23. [Crossref] [PubMed]
50. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circ Res. 2003;92(8):827-39. [Crossref] [PubMed]
51. Eisen AZ, Jeffrey JJ, Gross J. Human skin collagenase. Isolation and mechanism of attack on the collagen molecule. Biochim Biophys Acta. 1968;151(3):637-45. [Crossref] [PubMed]
52. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovasc Res. 2006;69(3):562-73. [Crossref] [PubMed]
53. Naba A, Clauser KR, Ding H, Whittaker CA, Carr SA, Hynes RO. The extracellular matrix: tools and insights for the "omics" era. Matrix Biol. 2016;49:10-24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Wlaschek M, Briviba K, Stricklin GP, Sies H, Scharffetter-Kochanek K. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. J Invest Dermatol. 1995;104(2):194-8. [Crossref] [PubMed]
55. Taddese S, Weiss AS, Neubert RH, Schmelzer CE. Mapping of macrophage elastase cleavage sites in insoluble human skin elastin. Matrix Biol. 2008;27(5):420-8. [Crossref] [PubMed]
56. Taddese S, Weiss AS, Jahreis G, Neubert RH, Schmelzer CE. In vitro degradation of human tropoelastin by MMP-12 and the generation of matrikines from domain 24. Matrix Biol. 2009;28(2):84-91. [Crossref] [PubMed]
57. Sbardella D, Fasciglione GF, Gioia M, Ciaccio C, Tundo GR, Marini S, et al. Human matrix metalloproteinases: an ubiquitarian class of enzymes involved in several pathological processes. Mol Aspects Med. 2012;33(2):119-208. [Crossref] [PubMed]
58. Liu Y, Lai J, Dong Y, He C. Research progress of MMP-1 and skin aging. Zhongguo Laonianxue Zazhi. 2010;30:3037-9.
59. Masaki H. Skin aging mechanisms and materials. Nippon Koshohin Gakkaishi. 2013;37:11-6.
60. Nema NK, Maity N, Sarkar BK, Mukherjee PK. Matrix metalloproteinase, hyaluronidase and elastase inhibitory potential of standardized extract of Centella asiatica. Pharm Biol. 2013;51(9):1182-7. [Crossref] [PubMed]
61. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. Int J Mol Sci. 2016;17(6). [Crossref] [PubMed] [PMC]
62. Herrmann G, Wlaschek M, Lange TS, Prenzel K, Goerz G, Scharffetter-Kochanek K. UV-A irradiation stimulates the synthesis of various matrix-metalloproteinases (MMPs) in cultured human fibroblasts. Exp Dermatol. 1993;2(2): 92-7. [Crossref] [PubMed]
63. Son WC, Yun JW, Kim BH. Adipose-derived mesenchymal stem cells reduce MMP-1 expression in UV-irradiated human dermal fibroblasts: therapeutic potential in skin wrinkling. Biosci Biotechnol Biochem. 2015;79(6):919-25. [Crossref] [PubMed]
64. Onoue S, Kobayashi T, Takemoto Y, Sasaki I, Shinkai H. Induction of matrix metalloproteinase-9 secretion from human keratinocytes in culture by ultraviolet B irradiation. J Dermatol Sci. 2003;33(2):105-11. [Crossref] [PubMed]
65. Kim HS, Song JH, Youn UJ, Hyun JW, Jeong WS, Lee MY, et al. Inhibition of UV-B-induced wrinkle formation and MMP-9 expression by mangiferin isolated from Anemarrhena asphodeloides. Eur J Pharmacol. 2012;689(1-3):38-44. [Crossref] [PubMed]
66. Fortino V, Maioli E, Torricelli C, Davis P, Valacchi G. Cutaneous MMPs are differently modulated by environmental stressors in old and young mice. Toxicol Lett. 2007;173(2):73-9. [Crossref] [PubMed]
67. Amano S. Characterization and mechanisms of photoageing-related changes in skin. Damages of basement membrane and dermal structures. Exp Dermatol. 2016;25 Suppl 3:14-9. [Crossref] [PubMed]
68. Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. J Biol Chem. 1995;270(11):5872-6. [Crossref] [PubMed]
69. Chen Z, Seo JY, Kim YK, Lee SR, Kim KH, Cho KH, et al. Heat modulation of tropoelastin, fibrillin-1, and matrix metalloproteinase-12 in human skin in vivo. J Invest Dermatol. 2005;124(1):70-8. [Crossref] [PubMed]
70. Shi LQ, Ruan CL. Expression and significance of MMP-7, c-Jun and c-Fos in rats skin photoaging. Asian Pac J Trop Med. 2013;6(10):768-70. [Crossref] [PubMed]
71. Kaar JL, Li Y, Blair HC, Asche G, Koepsel RR, Huard J, et al. Matrix metalloproteinase-1 treatment of muscle fibrosis. Acta Biomater. 2008;4(5):1411-20. [Crossref] [PubMed]
72. Radbill BD, Gupta R, Ramirez MC, DiFeo A, Martignetti JA, Alvarez CE, et al. Loss of matrix metalloproteinase-2 amplifies murine toxin-ınduced liver fibrosis by upregulating collagen I expression. Dig Dis Sci. 2011;56(2):406-16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
73. Balbín M, Fueyo A, Knäuper V, Pendás AM, López JM, Jiménez MG, et al. Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes. Analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus. J Biol Chem. 1998;273(37):23959-68. [Crossref] [PubMed]
74. Ashworth JL, Murphy G, Rock MJ, Sherratt MJ, Shapiro SD, Shuttleworth CA, et al. Fibrillin degradation by matrix metalloproteinases: implications for connective tissue remodelling. Biochem J. 1999;340(Pt 1):171-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
75. Varani J, Spearman D, Perone P, Fligiel SE, Datta SC, Wang ZQ, et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. Am J Pathol. 2001;158(3):931-42. [Crossref] [PubMed]