

Ruolo delle metalloproteinasi nella patologia aneurismatica dell'aorta

Role of matrix metalloproteinase in the aneurismatic aortic disease

Nicola Troisi, Alfredo Mazza*, Felice Mazza, Gabriele Iannelli

ABSTRACT: *Role of matrix metalloproteinase in the aneurismatic aortic disease. N. Troisi, A. Mazza, F. Mazza, G. Iannelli.*

The aorta is involved in a large variety of diseases and the atherosclerotic aneurysms represent the most common type of these. Recent reports have attempted to clarify the mechanisms, that cause the formation and the progression of the atherosclerotic aneurysms, caused not only by the atherosclerosis. One of the features of this disease is the extensive proteolytic destruction of structural matrix proteins in the aortic wall realized by the matrix metalloproteinases. The atherosclerotic aneurysm can be considered a disease caused by an imbalance between connective tissue destruction and its repair. Knowledge of the role played by matrix metalloproteinases in the formation process of the aneurysms has made the inhibition of these proteins a logical therapeutic strategy. Once completed the aneurysm treatment, surgical or endovascular, the en-

dothelial damage must disappear; the persistence of this damage, after endovascular procedure, is the cause of the formation of the endoleaks. The preoperative matrix metalloproteinases plasmatic levels are related to the aneurysm diameter and after endovascular treatment these values come back normal, except in the case of presence of an endoleak, that don't make possible the reduction of these values. In spite of that, obscure points still remain, above all about the dosage of these proteins and their inhibition through drugs with clear metalloproteinases-inhibiting properties. The aim of this study is to clarify further on the mechanisms of the formation of the aneurysms with particular care to the matrix metalloproteinases, their dosage and their drug inhibition.

Keywords: Matrix metalloproteinases, aortic aneurysms, endoleak, doxycycline.

Monaldi Arch Chest Dis 2004; 62: 3, 169-175.

Dipartimento di Cardiologia e Cardiochirurgia, Università di Napoli Federico II.

* Istituto di Cardiologia, Università di Catania ed IFC-CNR sezione di Lecce.

Corrispondenza: Alfredo Mazza, MD, PhD - IFC-CNR sezione di Lecce - C/o ISBEM, Parco Scientifico - Brindisi; e-mail: alfredomazza@libero.it

Introduzione

L'aorta è colpita da un'ampia varietà di patologie, tra cui si riconoscono aneurismi aterosclerotici, aneurismi infettivi, dissecazioni acute, ematomi intramurali, ulcere penetranti, pseudoaneurismi, rotture traumatiche e fistole comunicanti, tutte malattie caratterizzate da elevate morbilità e mortalità [1-3].

Gli aneurismi aterosclerotici rappresentano la patologia più comune che colpisce l'aorta [4]; essi, in particolare, interessano nell'80% dei casi il tratto addominale sottorenale, nel 12% il tratto toracico discendente e nel restante 8% la porzione ascendente dell'aorta subito dopo la sua emergenza dal ventricolo sinistro, anche se gli aneurismi che coinvolgono questa zona sono maggiormente causati dall'ipertensione [5].

La storia naturale degli aneurismi è inesorabilmente progressiva verso la dilatazione e la rottura aortica con una velocità di progressione che è principalmente legata alle dimensioni dell'aneurisma stesso [1, 6]. Il rischio di rottura a 5 anni di un

aneurisma è del 16% per aneurismi compresi tra 4 e 5.9 cm, mentre tale rischio sale al 31% in caso di aneurismi di diametro uguale o superiore ai 6 cm [2, 7, 8]. L'incidenza nella popolazione di aneurismi aterosclerotici dell'aorta è in aumento e ciò è dovuto probabilmente in parte all'aumento della vita media e in parte alle migliori possibilità diagnostiche attualmente esistenti [9].

Studi recenti hanno tentato di chiarire i meccanismi che causano la progressione degli aneurismi aterosclerotici, tanto è vero che si stanno cominciando a delineare nuove strategie terapeutiche, che dovrebbero avere il compito di impedire il progressivo ingrandimento dell'aneurisma stesso, bloccando il processo nei primi stadi della sua evoluzione [10-12]. La maggior parte di questi studi si occupa degli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale, anche se i dati possono essere tranquillamente riferiti ai processi evolutivi degli aneurismi del tratto toracico discendente dell'aorta [13].

La struttura microscopica dell'aorta è caratterizzata da tre strati (intima, media e avventizia), di

cui l'intima è composta da cellule endoteliali, la media è ricca di elastina e l'avventizia è costituita da tessuto fibroso e collagene.

La forza elastica dell'aorta risiede nelle proprietà dell'elastina e del collagene, proteine strutturali della matrice che si trovano nella media e nell'avventizia. Le cellule responsabili della sintesi e dell'organizzazione funzionale di queste proteine della matrice extracellulare sono le cellule muscolari lisce vascolari, il tipo cellulare più rappresentato nella tonaca media, e i fibroblasti, che sono abbondanti nell'avventizia.

La dilatazione aneurismatica è associata al rimodellamento distruttivo che colpisce tutte queste componenti cellulari ed extracellulari, risultando ciò in un progressivo deterioramento ed indebolimento della parete aortica [14, 15].

Eziologia degli aneurismi

I più eclatanti cambiamenti istopatologici a livello della parete aortica colpita da un aneurisma aterosclerotico sono: l'infiammazione cronica con ricca neovascolarizzazione a livello della tonaca media; la marcata riduzione delle cellule muscolari lisce della media; la diffusa degradazione delle fibre di elastina e di collagene [14, 15].

Da tutto ciò appare chiaro che l'aterosclerosi non è il solo meccanismo alla base dello sviluppo di un aneurisma aterosclerotico per definizione, ma ad essa si debbono associare altri processi, inclusa una predisposizione genetica (tabella 1). Infatti, recentemente è stato stabilito che il 15-20% dei pazienti con un aneurisma aterosclerotico localizzato in uno qualunque dei tratti dell'aorta ha una storia familiare positiva [16], anche se resta ancora difficile identificare i geni responsabili di questa familiarità. Gli ultimi studi al riguardo [17, 18] hanno identificato i geni che codificano le proteine della matrice extracellulare e alcuni loci HLA come possibili siti di mutazioni, che determinerebbero l'insorgenza degli aneurismi. Uno studio [19] ha identificato il locus HLA-DR B1 come sede di mutazioni responsabili dell'insorgenza di un aneurisma dell'aorta addominale in una famiglia giapponese.

Inoltre, Jones *et al.* [20] hanno dimostrato che nella patogenesi degli aneurismi dell'aorta addominale sono coinvolti non solo loci genici deputati alla trascrizione di proteine di matrice ma anche polimorfismi situati in questi singoli loci.

Altro meccanismo coinvolto nello sviluppo degli aneurismi aterosclerotici dell'aorta è rappresentato dall'infiammazione cronica della parete aortica, che è tipicamente localizzata nella tonaca media coinvolgendo macrofagi, linfociti e monociti. Queste cellule si infiltrano nella tonaca media provenendo da una placca aterosclerotica che ha interessato il tratto di intima sottostante ed esse sono le responsabili della produzione di citochine, chemochine, specie reattive dell'ossigeno e di altri mediatori proinfiammatori, che degradano la matrice sia direttamente sia con l'aiuto dei macrofagi produttori di specifiche proteinasi, tra cui le metalloproteinasi di matrice (MMPs).

Allo stato infiammatorio cronico segue una ricca neovascolarizzazione della media, che a lungo andare provoca la riduzione delle cellule muscolari lisce con perdita del tono muscolare da parte della parete aortica e possibile indebolimento della stessa con sua progressiva dilatazione [21, 22].

Infine, altra concausa importante per lo sviluppo di un aneurisma aterosclerotico dell'aorta è lo stress di parete, che è un fattore che si correla soprattutto all'espansione e all'eventuale rottura degli aneurismi [23]. La dilatazione aortica è associata ad un marcato incremento dello stress parietale in accordo alla legge di Laplace, una relazione che clinicamente si esprime con l'aumento del rischio di rottura dell'aneurisma all'aumentare del diametro dell'aneurisma stesso [22].

Ruolo delle metalloproteinasi di matrice

Una delle caratteristiche degli aneurismi aterosclerotici dell'aorta è la diffusa distruzione proteolitica delle proteine strutturali di matrice nella parete aortica, particolarmente l'elastina. Si pensa che la degradazione dell'elastina sia determinata in larga parte dalle MMPs, una famiglia di enzimi secreti dalle cellule muscolari lisce e dai macrofagi. Vari tipi di MMPs sono capaci di degradare le componenti chiave della matrice extracellulare, come l'elastina, il collagene e i proteoglicani [15, 17, 24].

Le più importanti MMPs documentate in esperimenti in vitro e su animali sono: MMP-2 (gelatinasi A), MMP-9 (gelatinasi B) e MMP-12 (elastasi macrofagica); diversi studi hanno mostrato che i pazienti portatori di un aneurisma aterosclerotico hanno livelli sierici elevati di queste MMPs se confrontati con individui sani [25].

Tabella 1. - Eziologia degli aneurismi aortici

Cause più comuni	Cause meno comuni
- Aterosclerosi	- Mutazioni genetiche
- Predisposizione genetica	- Esagerata risposta cellulare immunitaria all'infiammazione
- Degradazione della matrice extracellulare	- Stress di parete
- Mancata riparazione del tessuto connettivo	
- Infiammazione cronica	- Attivazione della via del CD40-CD40 ligando
- Neovascolarizzazione della tonaca media	- Stress ossidativo

Dato interessante è che i topi mancanti del gene MMP-9 non sviluppano aneurismi aterosclerotici in nessun segmento aortico, ma essi riacquistano questa capacità subito dopo un trapianto di midollo osseo con ricostituzione delle cellule ematiche e riacquistata capacità di produrre la MMP-9 [26].

Le MMPs sono regolate da una famiglia di inibitori endogeni (TIMPs), che si ritrovano aumentati nel tessuto aneurismatico. Nelle pareti aortiche aneurismatiche c'è un concomitante aumento sia delle MMPs che delle TIMPs, a favore dell'esistenza di meccanismi che tendono a prevenire la progressione della "degradazione aneurismatica" [27, 28]: topi mancanti del gene TIMP-1 mostrano aneurismi aterosclerotici di grosse dimensioni [29].

La conoscenza del ruolo svolto dalle MMPs soprattutto nello sviluppo degli aneurismi aterosclerotici dell'aorta addominale sottorenale ha fatto in modo che l'inibizione delle MMPs si possa affermare come logica strategia terapeutica, il cui obiettivo è quello di sopprimere lo sviluppo e la crescita degli aneurismi aterosclerotici, quando questi si trovano nelle fasi iniziali della propria evoluzione [10-12].

Basandosi sul fatto che le tetracicline mostrano sostanziali proprietà anti-metalloproteinasiche, è stato provato che il trattamento con la doxiciclina può effettivamente sopprimere lo sviluppo di aneurismi creati sperimentalmente in animali di laboratorio [30]. Il trattamento con la doxiciclina sopprime anche l'espressione della MMP-9 nei tessuti aneurismatici umani e recenti studi [10-11] dimostrano anche che la doxiciclina riduce i livelli sierici di questa MMPs. Uno studio clinico randomizzato condotto dal gruppo di Mosorin [12] ha dimostrato che la doxiciclina può avere effetti benefici anche sul tasso di crescita degli aneurismi.

In definitiva, l'aneurisma aterosclerotico dell'aorta può essere considerato come una patologia causata da uno squilibrio tra la distruzione della matrice extracellulare e la sua riparazione; studi sperimentali [31] dimostrano che la produzione di collagene è necessaria per stabilizzare la parete aortica aneurismatica. Poiché il collagene è prodotto dalle cellule muscolari lisce della tonaca media e dai fibroblasti, una riduzione di questi gruppi cellulari, per un fenomeno infiammatorio cronico, si traduce in una riduzione della capacità di riparazione della matrice extracellulare con impossibilità di bloccare l'evoluzione del processo aneurismatico.

Danno endoteliale e trattamento degli aneurismi

Fino a pochi anni fa, poiché la terapia medica era inefficace nel trattamento di queste patologie, la sopravvivenza dei pazienti era legata al solo trattamento chirurgico convenzionale, mentre ora essa si può avvalere anche del trattamento endovascolare, il cui obiettivo è quello di escludere l'aneurisma, mantenendo l'integrità e la pervietà dell'endoprotesi nel tempo [32].

Il trattamento chirurgico convenzionale consiste fondamentalmente nella resezione del tratto aortico malato e nell'interposizione di una protesi

vascolare, mentre il trattamento endovascolare consta dell'inserimento di un'endoprotesi, che deve escludere l'aneurisma dal flusso sanguigno [33].

I dati fino ad ora pubblicati in letteratura [34, 35] sono chiari nell'affermare che il trattamento endovascolare delle patologie aneurismatiche dell'aorta si sta affermando come trattamento di scelta per una minore percentuale di morbilità e di mortalità rispetto all'approccio chirurgico tradizionale, anche se mancano ancora ampi follow-up a lungo termine.

Come già detto, il danno endoteliale è alla base delle patologie aneurismatiche dell'aorta; per questo, una volta effettuato il trattamento, chirurgico o endovascolare, il danno endoteliale dovrebbe scomparire. La persistenza del danno endoteliale dopo trattamento endovascolare è alla base della formazione degli endoleaks [36, 37].

L'endoleak, che rappresenta attualmente il punto debole di tutte le procedure endovascolari, è la persistenza di flusso ematico nello spazio periprotetico; nella maggior parte dei casi, la persistenza di flusso, associata o meno ad alta pressione diastolica, comporta espansione dell'aneurisma e incremento del rischio di rottura dell'aorta [34]. L'endoleak può essere generato da un'incompleta adesione dell'endoprotesi alla parete aortica o derivare dalla vascolarizzazione aortica stessa, come per esempio da un'arteria collaterale dell'aorta che va a rifornire per via retrograda l'aneurisma escluso dalla protesi [37]; sia nel primo che nel secondo caso il danno endoteliale ha un ruolo di primo piano.

Sostanzialmente, l'endoprotesi aortica determina danni sulla tonaca endoteliale dell'aorta stessa. Tali danni si realizzano soprattutto nei confronti di quelle zone dove l'endoprotesi si ancora: i colletti prossimale e distale. Qui il danno endoteliale determina scollamento della protesi dalla tonaca endoteliale con possibile insorgenza di endoleak tipo I [34].

L'endoleak tipo I, quindi, non è solo una complicanza connessa al dispositivo endoprotesico, ma è anche una complicanza legata al danno endoteliale prodotto dall'endoprotesi. La diagnostica degli endoleaks tipo I è fondamentalmente strumentale; essa si realizza con l'ecocardiografia transesofagea e l'angiografia durante la procedura endovascolare e con l'angio-TC e l'angio-RMN nel follow-up a breve e lungo termine [9, 36].

Valutazione laboratoristica del danno endoteliale

A parte la diagnostica strumentale, è possibile valutare il danno endoteliale con esami di laboratorio; negli ultimi anni si è andato affermando, nei pazienti che hanno subito l'impianto di un'endoprotesi in aorta, il dosaggio sierico delle MMPs, che vengono considerate come possibili markers di danno endoteliale [22, 38].

Come già detto in precedenza, le MMPs sono coinvolte nella formazione degli aneurismi aterosclerotici dell'aorta sia nel suo tratto addominale sottorenale sia nel suo segmento toracico discen-

dente; quindi, il grosso limite del dosaggio delle MMPs nei pazienti sottoposti ad impianto di un'endoprotesi aortica sta nel fatto che esso ha un suo razionale solo per quei pazienti che hanno subito la riparazione endovascolare di un aneurisma aterosclerotico [17].

Lorelli *et al.* [38] hanno dimostrato che i livelli sierici di MMP-9 di pazienti con un aneurisma aterosclerotico dell'aorta addominale sottorenale tornano nella norma più velocemente nei pazienti che ricevono il trattamento endovascolare rispetto a quelli che vengono sottoposti a trattamento chirurgico convenzionale; nel caso in cui ci si trovi di fronte alla presenza di un endoleak nei pazienti trattati per via endovascolare, i livelli ematici di MMP-9 restano costantemente elevati. Questi autori concludono il loro studio affermando che l'MMP-9 può essere usato come marker per la scomparsa del danno endoteliale dopo il trattamento sia chirurgico che endovascolare ed inoltre può essere considerato un buon marker laboratoristico per la diagnosi non strumentale degli endoleaks.

I valori plasmatici normali di MMP-9 variano a seconda dei laboratori e sono compresi generalmente tra 7 e 62 ng/ml, mentre i valori nei pazienti con un aneurisma aterosclerotico documentato sono correlati con il diametro dell'aneurisma stesso e sono comunemente compresi tra 86 e 402 ng/ml [39].

Alcuni autori [38, 40] hanno addirittura proposto di usare le MMPs come markers per il follow-up di pazienti con un endoleak già diagnosticato senza la necessità di sottoporre i pazienti a continue indagini strumentali.

Riassumendo, numerose pubblicazioni hanno dimostrato che le MMPs sono coinvolte nella formazione dell'aneurisma aterosclerotico e i loro livelli plasmatici preoperatori sono correlati anche con il diametro dell'aneurisma stesso; dopo trattamento endovascolare i valori tornano nella norma (figura 1), tranne nel caso in cui ci sia un endoleak, soprattutto tipo I, che rifornisce la sacca e non permette la diminuzione dei livelli sierici delle MMPs (figura 2). Quindi, i livelli sierici delle MMPs possono essere usati sia per valutare il danno endoteliale sia per seguire nel tempo i pazienti con un endoleak già diagnosticato senza l'esigenza di sottoporre questi pazienti ad ulteriori esami strumentali ravvicinati nel tempo.

Discussione

Il nesso di causalità tra aterosclerosi e formazione degli aneurismi dell'aorta è oggetto di discussione in letteratura, con dati che non sembrano confermare in tutti i casi questa stretta connessione [18]; l'assioma "niente aterosclerosi – niente aneurisma" continua ad essere una semplificazione del problema sempre più obsoleta.

A tal proposito, numerosi studi [16, 18-20, 26, 29] hanno cercato di indagare un'eventuale predisposizione genetica per la formazione degli aneurismi aortici; aneurismi dell'aorta addominale familiari sono noti sin dal 1977 con gli studi di Clifton [41]. Ultimamente, vari studi [14, 16-18] hanno identificato i geni delle MMPs e degli inibitori tissutali di queste proteine come possibili siti di mutazione per l'insorgenza di aneurismi dell'aorta; inoltre, recenti studi [20] hanno indagato la possi-

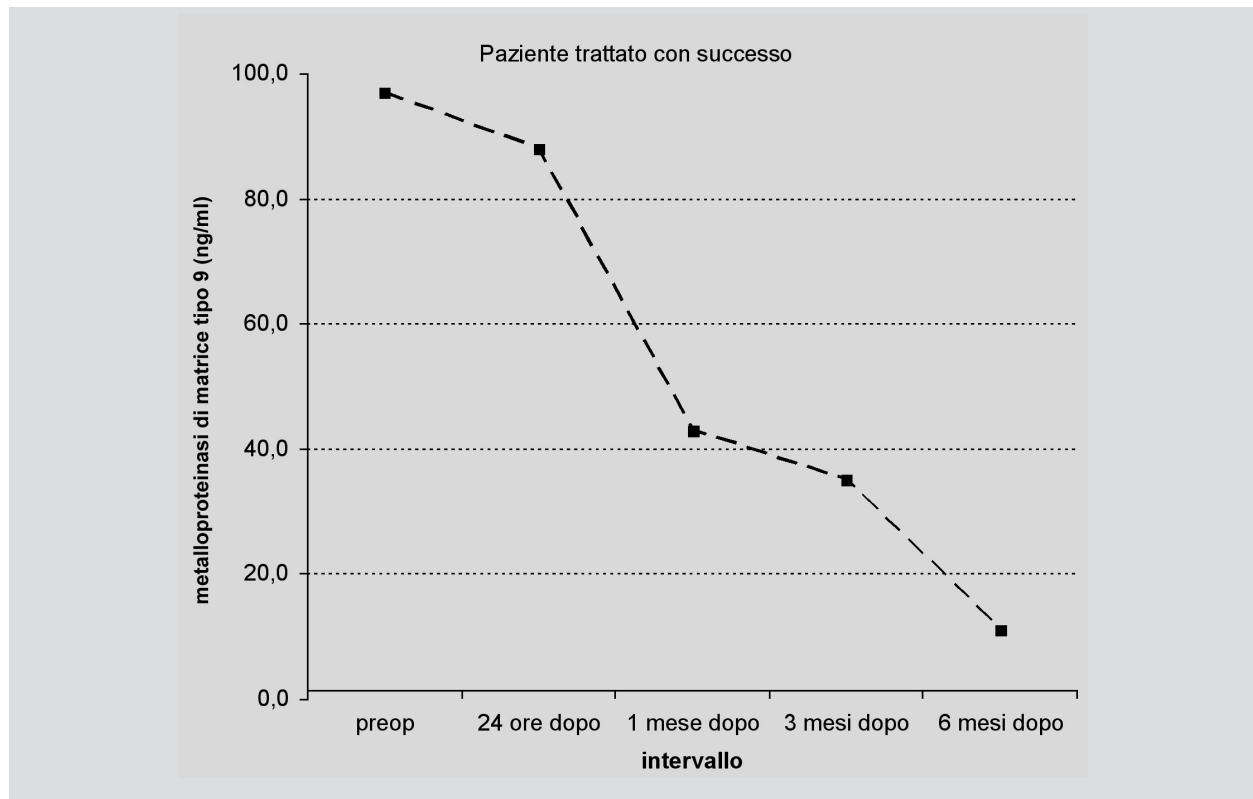


Fig. 1. - Valori sierici di MMP-9 in paziente trattato con successo con endoprotesi addominale (Cardiochirurgia, Università "Federico II" di Napoli).

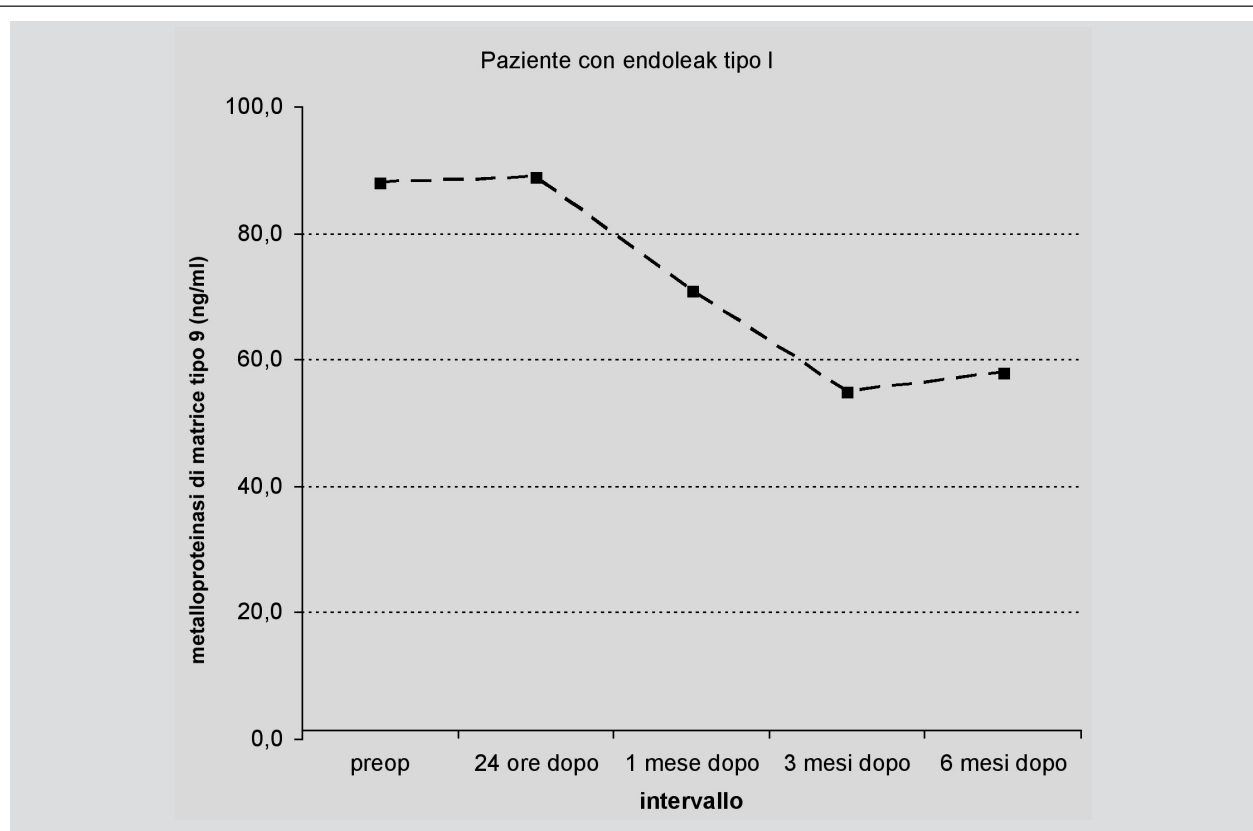


Fig. 2. - Valori sierici di MMP-9 in paziente trattato con endoprotesi addominale e possessore di un endoleak tipo I (Cardiochirurgia, Università "Federico II" di Napoli).

bilità che polimorfismi genici potessero essere alla base della patogenesi degli aneurismi dell'aorta.

Comunque, numerosi autori [13-18, 24, 27] sono concordi nel riconoscere alle MMPs il ruolo di principale artefice nella formazione degli aneurismi; la degradazione dell'elastina e del collagene attuata dalle MMPs è fondamentale nella formazione e nella crescita degli aneurismi dell'aorta. Alla degradazione di queste proteine strutturali si associa generalmente una mancata inibizione da parte degli inibitori tissutali delle metalloproteinasi, testimoniando il fatto che alla base della formazione degli aneurismi dell'aorta esiste uno squilibrio tra sintesi e riparazione della matrice extracellulare.

Basandosi sull'evidenza del coinvolgimento delle MMPs nella formazione degli aneurismi e considerando le proprietà anti-metalloproteinasiche delle tetracicline [30], numerosi studi [10-12] sono stati rivolti ad indagare la regressione di piccoli aneurismi in seguito alla somministrazione di doxiciclina. Mosorin *et al.* [12] hanno riportato risultati eccezionali con la somministrazione continua di doxiciclina a pazienti con piccoli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale; Liu *et al.* [42] hanno chiarito che la doxiciclina inibisce la metalloproteinasi tipo 2 ed inoltre hanno definito i meccanismi con cui questa inibizione avviene.

Inoltre, numerosi autori hanno cercato di identificare altre nuove strategie terapeutiche per inibire la formazione e la crescita degli aneurismi dell'aorta; Nagashima *et al.* [43] hanno dimostrato che la crescita degli aneurismi dell'aorta addomi-

nale sottorenale può essere bloccata con la somministrazione di trapidil, un agente antiplastrinico che inibisce le MMPs tramite l'inibizione della via del CD40 – CD40 ligando. Infine, Ejiri *et al.* [44] hanno dimostrato l'importanza dello stress ossidativo nella formazione degli aneurismi aterosclerotici dell'aorta toracica discendente; partendo da questo principio, essi hanno dimostrato che la somministrazione di farmaci che riducono lo stress ossidativo, come le statine e gli inibitori del recettore tipo 1 dell'angiotensina II, possono bloccare la crescita di aneurismi che si localizzano in aorta toracica.

Una volta che è avvenuto il trattamento dell'aneurisma, chirurgico o endovascolare, il danno endoteliale deve scomparire; dopo trattamento endovascolare la persistenza del danno endoteliale può essere alla base dello sviluppo della complicanza più frequente e più temuta della procedura endovascolare: l'endoleak [36]. Queste considerazioni hanno fatto in modo che si sviluppasse il dosaggio routinario preoperatorio delle MMPs nei pazienti che devono essere sottoposti a trattamento [38, 40]. Numerosi autori hanno descritto in letteratura la loro esperienza con il dosaggio di queste proteine e alcuni autori [38, 40] concludono che alcuni tipi di MMPs possono essere usati come markers per la riduzione o scomparsa del danno endoteliale, che testimonierebbe indirettamente la buona riuscita dell'intervento, chirurgico o endovascolare. Nel caso in cui dopo trattamento endovascolare ci siano ancora elevati livelli sierici di metalloproteinasi allora è ipotizzabile che ci sia persistenza

del danno endoteliale con probabile presenza di un endoleak. Il dosaggio laboratoristico delle MMPs nel periodo postoperatorio dopo procedura endovascolare è utilizzato da molti centri per non sottoporre i pazienti a ripetuti esami strumentali.

Riassumendo, le basi patogenetiche della formazione degli aneurismi dell'aorta cominciano a delinearsi proponendo come protagoniste incontrastate le MMPs, il cui ruolo è ampiamente stato definito in letteratura. Ciononostante restano ancora punti oscuri riguardo soprattutto al dosaggio di queste proteine e alla loro inibizione con farmaci dalle spiccate proprietà antimetalloproteinasiche. Infine, in futuro, sicuramente si cercheranno di chiarire ulteriormente i meccanismi della formazione degli aneurismi con la possibilità che nuove vie patogenetiche facciano la loro comparsa in letteratura come possibili protagoniste o coprotagoniste di questo processo patogenetico.

Riassunto

L'aorta è colpita da un'ampia varietà di patologie e gli aneurismi aterosclerotici rappresentano la patologia più comune. Studi recenti hanno tentato di chiarire i meccanismi che causano la formazione e la progressione degli aneurismi aterosclerotici, alla cui base non vi è solo l'aterosclerosi. Una delle caratteristiche di questa patologia è la diffusa distruzione proteolitica delle proteine strutturali di matrice nella parete aortica realizzata dalle metalloproteinasi di matrice (MMPs). L'aneurisma aterosclerotico può essere considerato come una patologia causata da uno squilibrio tra la distruzione della matrice extracellulare e la sua riparazione. La conoscenza del ruolo svolto dalle MMPs ha fatto in modo che l'inibizione di queste proteine si possa affermare come logica strategia terapeutica. Una volta effettuato il trattamento, chirurgico o endovascolare, il danno endoteliale deve scomparire; la persistenza del danno endoteliale dopo trattamento endovascolare è alla base della formazione degli endoleaks. I livelli plasmatici preoperatori delle MMPs sono correlati con il diametro dell'aneurisma e dopo trattamento endovascolare i valori tornano nella norma, tranne nel caso in cui ci sia un endoleak che non permetta la diminuzione dei livelli sierici delle metalloproteinasi. Ciononostante, restano ancora punti oscuri riguardo soprattutto al dosaggio di queste proteine e alla loro inibizione con farmaci dalle spiccate proprietà antimetalloproteinasiche. Scopo di questo lavoro è di chiarire ulteriormente i meccanismi della formazione degli aneurismi con particolare riguardo alle MMPs, al loro dosaggio e alla loro inibizione farmacologica.

Parole chiave: Metalloproteinasi di matrice, aneurisma aortico, doxiciclina.

Bibliografia

1. Daupunt OE, La Galla JD, Sadeghi AM *et al.* The natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1323-33.
2. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(Suppl): S1877-80.
3. Fann JI, Smith JA, Miller DC *et al.* Surgical management of aortic dissection during a 30 year period. *Circulation* 1995; 92: 113-21.
4. Griep EB, Ergin MA, Galla JD *et al.* Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1927-30.
5. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997; 336-26: 1876-1888.
6. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV *et al.* Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population based study. *JAMA* 1998; 280: 1926-29.
7. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL *et al.* What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 476-91.
8. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA *et al.* Yearly rupture/dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 291-94.
9. Moore AG, Eagle KA, Bruckman D *et al.* Choice of computed tomography, transesophageal echocardiography, magnetic resonance imaging, and aortography in acute aortic dissection: International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Am J Cardiol* 2002 May 15; 89(10): 1235-38.
10. Curci JA, Mao D, Bohner DG *et al.* Preoperative treatment with doxycycline reduces aortic wall expression and activation of matrix metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000; 31: 325-42.
11. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA *et al.* Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1-12.
12. Mosorin M, Juvonen J, Biancari F *et al.* Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysm: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg* 2001; 34: 606-10.
13. Fellingner E, Trombley L, Schmoker JD. Matrix metalloproteinase levels in thoracic aortic aneurysms. (abstract). *J Am Coll Surg* 2002; 195: S101.
14. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Prob Surg* 2002; 39: 93-232.
15. Thompson RW, Parks WC. Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann NY Acad Sci* 1996; 800: 157-74.
16. Rehm JP, Grange JJ, Baxter BT. The formation of aneurysms. *Semin Vasc Surg* 1998; 11: 193-202.
17. Kadoglou NP, Liapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin.* 2004 Apr; 20(4): 419-32.
18. Alexander JJ. The pathobiology of aortic aneurysms. *J Surg Res* 2004 Mar; 117(1): 163-75.
19. Hirose H, Takagi M, Miyagawa N *et al.* Genetic risk factor for abdominal aortic aneurysm: HLA-DR2(15), a Japanese study. *J Vasc Surg* 1998; 27: 500-03.
20. Jones GT, Phillips VL, Harris EL, Rossak JI, van Rij AM. Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003 Dec; 38(6): 1363-67.
21. Holmes DR, Liao S, Parks WC, Thompson RW. Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysms: a histopathologic marker of aneurysmal degeneration with pathophysiologic implications. *J Vasc Surg* 1995; 21: 761-72.
22. Petersen E, Gineitis A, Wagberg F, Angquist KA. Ac-

- tivity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in abdominal aortic aneurysms. Relation to size and rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 457-61.
23. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP *et al.* In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg* 2002; 36: 589-97.
 24. Saito S, Zempo N, Yamashita A, Takenaka H, Fujioka K, Esato K. Matrix metalloproteinase expressions in arteriosclerotic aneurysmal disease. *Vasc Endovascular Surg* 2002 Jan-Feb; 36(1): 1-7.
 25. Annabi B, Shedid D, Ghosn P *et al.* Differential regulation of matrix metalloproteinase activities in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2002 Mar; 35(3): 539-46.
 26. Pyo R, Lee JK, Shipley JM *et al.* Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2000; 105: 1641-49.
 27. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-39.
 28. Elmore JR, Keister BF, Franklin DP, Youkey JR, Carey DJ. Expression of matrix metalloproteinases and TIMPs in human abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 221-8.
 29. Allaire E, Forough R, Clowes M, Starcher B, Clowes AW. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model. *J Clin Invest* 1998; 102: 1413-20.
 30. Boyle JR, McDermott E, Crowther M, Wills AD, Bell PR, Thompson MM. Doxycycline inhibits elastin degradation and reduces metalloproteinases activity in a model of aneurysmal disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 354-61.
 31. Huffmann MD, Curci JA, Moore G *et al.* Functional importance of connective tissue repair during the development of experimental abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 2000; 128: 429-38.
 32. Fattori R, Napoli G. Trattamento endovascolare nella patologia dell'aorta. *Emodinamica* 2000; 23: 3-7.
 33. Buffolo E, Honorio Palma da Fonseca J, Augusto Marcondes de Souza J, Rodrigues Alves CM. Revolutionary treatment of aneurysms and dissections of descending aorta: the endovascular approach. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(Suppl): S1815-17.
 34. Chaikof EL, Blankesteyn JD, Harris P *et al.* Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002; 35: 1048-60.
 35. Iannelli G, Piscione F, Di Tommaso L, Monaco M, Chiariello M, Spampinato N. Thoracic aortic emergencies: impact of endovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 591-96.
 36. White GH, Yu W, May J, Chaufer X, Stephens MS. Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis and management. *J Endovasc Surg* 1997; 4: 152-68.
 37. Buth J, Harris P, van Marrewijk C, Fransen G. The significance and management of different types of endoleaks. *Semin Vasc Surg* Vol 16 No 2 (June) 2003: pp 95-102.
 38. Lorelli DR, Jean-Claude JM, Fox CJ *et al.* Response of plasma matrix metalloproteinase-9 to conventional abdominal aortic aneurysm repair or endovascular exclusions: implications for endoleak. *J Vasc Surg* 2002; 35: 916-22.
 39. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2002 Sep; 110(5): 625-32.
 40. Sangiorgi G, D'Averio R, Mauriello A *et al.* Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment. *Circulation* 2001 Sep 18; 104(12 Suppl 1): I288-95.
 41. Clifton MA. Familial abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1977; 64: 765-66.
 42. Liu J, Xiong W, Baca-Regen L, Nagase H, Baxter BT. Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression by doxycycline in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Surg.* 2003 Dec; 38(6): 1376-83.
 43. Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y *et al.* Matrix metalloproteinase 2 is suppressed by trapidil, a CD40-CD40 ligand pathway inhibitor, in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2004 Feb; 39(2): 447-53.
 44. Ejiri J, Inoue N, Tsukube T *et al.* Oxidative stress in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm: protective role of statin and angiotensin II type 1 receptor blocker. *Cardiovasc Res* 2003 Oct 1; 59(4): 988-96.



Pavia - Almo Collegio Borromeo