

A Multi-Functional Gene Family From Arthritis to Cancer: A Disintegrin-Like Metalloproteinase with Thrombospondin Type-1 Motif (ADAMTS)

Artritten Kansere Çok Fonksiyonlu Bir Gen Ailesi: Trombospondin Motifli Disintegrin Benzeri Matriks Metalloproteinazlar

Artritten Kansere ADAMTS Metalloproteinazlar / ADAMTS Metalloproteinases From Arthritis to Cancer

Kadir Demircan[1], Sümeyya Akyol[2], Ferah Armutcu[2]
[1]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, [2]Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye

Özet

A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Trombospondin type-1 motif (ADAMTS) genleri 1997 yılında keşfedildi. Şimdiye kadar 19 farklı memeli ADAMTS proteinazı tanımlandı. Matriks metalloproteinaz ailesinin üyesi olan ADAMTS'ler hücre dışı makriksin yıkım ve onarımında önemli görevlere sahiptirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ADAMTS'lerin; artrit, karaciğer fibrozu ve kanser gibi pek çok hastalığın patogenezinde kritik olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ADAMTS'lerin moleküler organizasyonu ve fonksiyonunun anlaşılması önem kazanmaktadır. Bu derlemenin amacı, ADAMTS'lerin yapısının, görevlerinin ve ilişkili olduğu hastalıkların patogenezine olan katkılarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktır. Özellikle hastalıklardaki rollerinin ortaya çıkarılması ile ADAMTS'ler tanı için yeni yaklaşımların ve özgün terapötik ajanların geliştirilmesine katkı sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler

ADAMTS; Matriks Metalloproteinazlar; Ekstraselüler Matriks

Abstract

A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Trombospondin type-1 motif (ADAMTS) genes were first discovered in 1997. Currently 19 mammalian ADAMTS proteainases have identified. As a member of matrix metalloproteinases, ADAMTS play a critical role in the degradation/repairing of extracellular matrix. Recent studies demonstrated that ADAMTSs were likely to be useful in understanding of many disease pathogenesis such as arthritis, liver fibrosis and cancer. Therefore, it is important to understand molecular organization and function of ADAMTSs. The objective of this review is to assist the better understanding of the structure, function and contributions of ADAMTSs on the related disease pathogenesis. Especially, understanding of the ADAMTSs roles in the pathogenesis of diseases may lead new diagnostic approaches and development of specific therapeutic agents.

Keywords

ADAMTS; Matrix Metalloproteinases; Extracellular Matrix

DOI: 10.4328/JCAM.1207 Received: 11.07.2012 Accepted: 27.07.2012 Printed: 01.09.2013 J Clin Anal Med 2013;4(5): 423-428
Corresponding Author: Kadir Demircan, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Anadolu Bulvarı, 16/A, Yenimahalle, Ankara, Türkiye.
T.: +90 3123977400 F.: +90 3123977448 GSM: +905338132515 E-Mail: kdemircan@yahoo.com

Giriş ve Tanım

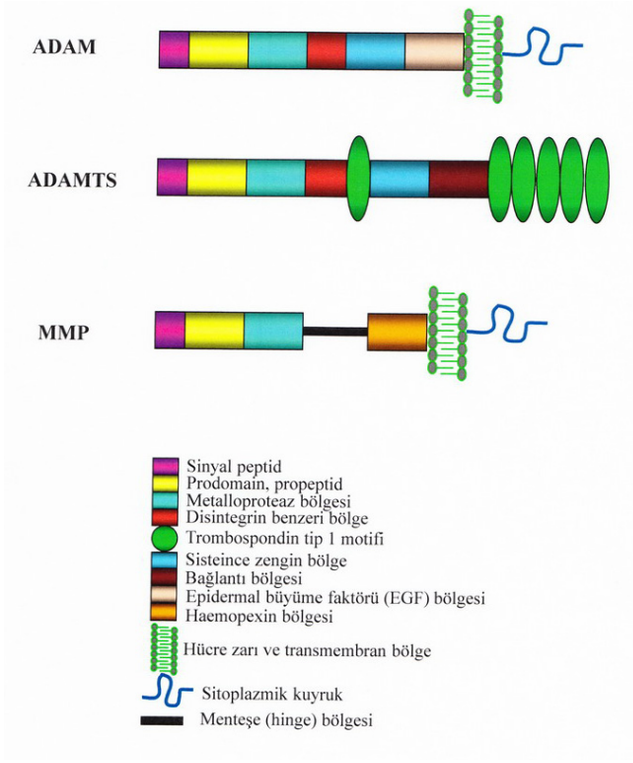
Birçok hastalığın patolojisindeki rolü sebebiyle A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif (ADAMTS) proteinazlarına gösterilen ilgi her geçen gün artmaktadır. İlk olarak 1997 yılında Kuno ve ark. tarafından kolon kanserinde, inflamasyonla ilişkili olarak tanımlanmış olan ADAMTS proteinazların, günümüzde birçok fizyolojik ve patalojik süreçlerde yer aldığı bilinmektedir[1,2]. ADAMTS enzimleri birçok dokuda bulunmakla beraber embriyonik dönemde de sentezlenirler[3]. ADAMTS'lerin önemli fizyolojik fonksiyonlarından bazıları; doku yeniden yapılanması, pıhtılaşma, anjiyogenez ve ovulasyondur. Ayrıca hücre dışı matriksin ve bazal membranın parçalanması, tümör hücresi invazyonu ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de rol alırlar[4]. ADAMTS proteinazlara son zamanlarda artan ilginin sebeplerinden biri de osteoartrit gibi hastalıkların tedavisinde ilaç geliştirme çalışmalarında aday genler olmaları ve kanserde tümör oluşumunu engelleme potansiyelleridir. Bu derlemenin amacı, son yıllarda yayınlanmış bazı literatür bilgilerini bir araya getirerek gelecekte yapılacak kanser ve artrit gibi birçok hastalığın tedavisine yönelik ADAMTS araştırmalarına ışık tutabilmektir.

Sınıflandırma

M12 Metallopeptidaz ailesinden olan ADAMTS'ler, çinko bağımlı matriks enzimleridir. Matriks metalloproteinaz (MMP) ve disintegrin ve metalloproteinazlar (ADAM), ADAMTS'ler ile ilgili diğer çinko bağımlı proteazlardır (Şekil 1). Bu proteazların hücre dışı matriksin hasar ve onarım sürecindeki rolleri bilinmektedir[5]. ADAMTS'ler kollajen, versikan ve agrekan gibi hücre dışı matriksin yapısal proteinlerini parçalayarak etkilerini gösterirler ve metalloproteinazların doku inhibitörleri olarak bilinen tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) tarafından inhibe edilirler. TIMP-3 şu an için bilinen en etkili ADAMTS inhibitörüdür[6]. Farklı 19 adet genin ürünü olan ADAMTS proteinazlar görevlerine göre sınıflandırılmaktadır[2] (Tablo 1). Örneğin, ADAMTS1 ve ADAMTS8 anti-anjiyogenik ajanlar olarak bilinirler. Bu yüzden bu iki proteaz tümör supresyonunda hedef proteinazlardır. 2009 yılında grubumuzun yaptığı bir çalışma ile hipoksinin, ADAMTS1 gen ekspresyonunu hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF-1) yoluyla harekete geçirdiği ilk kez gösterildi[7]. ADAMTS1, ovulasyonda görev almakla beraber kalp krizinde güçlü bir şekilde eksprese edilen bir proteazdır[8]. ADAMTS1 birçok organda eksprese edilirken, ADAMTS8 ekspresyonu sadece akciğerde gözlenmiştir[9]. Kıkırdak dokuda eksprese edilmeyen ADAMTS8, ateroskleroza makrofajdan zengin bölgelerde eksprese olmaktadır[10].

Tablo 1. ADAMTS proteinazlarının görevlerine göre sınıflandırılması

ADAMTS ailesi	Üyeler
Agrekanaz ailesi	ADAMTS1, 4, 5, 8, 9, 15, 16, 18
Anti-anjiyogenik ADAMTS'ler	ADAMTS1, 8, 9
Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)-ADAMTS'ler	ADAMTS7, 12
Gonadal (GON)-ADAMTS'ler	ADAMTS9, 20
Prokollajen ADAMTS'ler	ADAMTS2, 3, 14
von Willebrand faktör ADAMTS	ADAMTS13
Orphan (yetim) ADAMTS'ler	ADAMTS6, 10, 17, 19



Şekil 1. ADAM, ADAMTS ve MMP'ler ve aralarındaki motif farklılıkları
ADAM, ADAMTS ve MMP'ler akraba olan proteinazlardır. Trombospondin motifli disintegrin ve metalloproteinazlar (ADAMTS) ve disintegrin motifli metalloproteinazlar (ADAM) adamalysin grubu içerisinde yer alırlar. Genel olarak, özelleşmiş bazı modüller dikkate alınmaz ise adamalysin grubu (ADAM ve ADAMTS) ve MMP proteinazlar, görev yaptığı doku tipi ve aldığı rollere göre farklı modüllerden meydana gelmişlerdir. MMP'ler hücredışı matriks bileşenlerini yıkıma uğratan çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidaz ailesidir. ADAM ve MMP proteinazlar, hücre zarına lokalize transmembran bölge içerirlerken, ADAMTS proteinazlarında bu bölge yoktur. İnsanda 19 adet ADAMTS, 20'den fazla ADAM ve 30'dan fazla da MMP tanımlanmıştır.

Kıkırdak dokuda ekspresе edilmeyen ADAMTS8, ateroskleroza makrofajdan zengin bölgelerde eksprese olmaktadır[10]. ADAMTS2, ADAMTS3 ve ADAMTS14, prokollajen kesim enzimleri olarak bilinmektedir[4]. Kollajeni enzimatik olarak keserek prokollajenin kollajen haline dönüşümünü sağlar. ADAMTS2 gen mutasyonları tip VIIC Ehlers-Danlos sendromuna yol açar[2]. İlk kez büyükbaş hayvanlarda tanımlanan bu bağ dokusu hastalığında, dermisteki tip I prokollajenin propeptid kısmı kesilip çıkarılamaz ve kollajen yapımında bozukluk ortaya çıkar[2]. Sonuçta normal kollajen fibril oluşumu tamamlanamadığı için aşırı elastik ve kırılgan deri tabakası ile karekterize Ehlers-Danlos sendromu meydana gelir.

Bazı ADAMTS'ler (1, 4, 5, 8, 9, 15, 16 ve 18) kıkırdağın ana bileşeni olan agrekan proteoglikanını enzimatik kesme özelliğine sahiptir [2]. Agrekanı kesip parçaladıkları için bu grup agrekanazlar olarak adlandırılır[11]. İlk kez 1999 yılında ADAMTS4, agrekanaz-1 olarak isimlendirilmiştir[12]. Daha sonraları ADAMTS5, agrekanaz-2 olarak sınıflandırıldı. Matriks proteoglikanlarından versikan ve brevikanı da kesen agrekanazlar, osteoartrit gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarının patogenezinde rol alırlar. [2-4]. Osteoartritte agrekanaz düzeyleri artmaktadır. ADAMTS5 nakavt farelerde yapılan çalışmalarda, bu farelerin osteoartrite karşı direnç kazandıkları görülmüştür[13,14]. Bu iki çalışmadan sonra ADAMTS5 (agrekanaz-2), farelerde esas 'agrekanaz' olarak sınıflandırılmıştır. Fibröz dokularda ADAMTS5 eksikliğinin, fibroblast kök hücrelerinin olgun fibroblastlara dönüşümünü önleyen agrekan birikimine bağlı olarak sağlıksız bir onarım cevabına yol açtığı ve ADAMTS ailesi proteinazların diğer üyelerinden farklı olarak ADAMTS5'nin kritik doku tamir sinyal olaylarını düzenleme kapasitesine sahip olduğu ileri sürülmüştür[15].

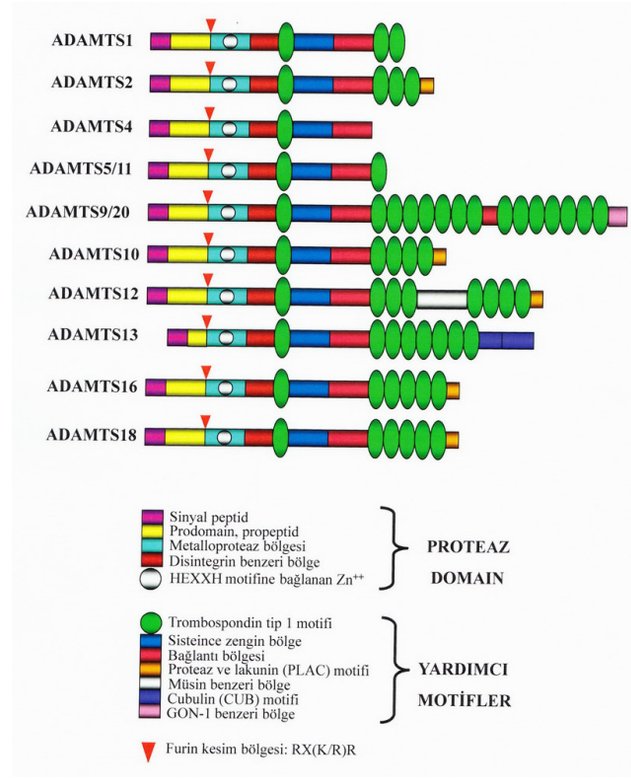
Kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP) parçalayan proteazlar; ADAMTS7 ve ADAMTS12'dir [16]. Bu iki ADAMTS, COMP-ADAMTS'ler olarak bilinir. COMP (Trombospondin-5 olarak da bilinir), 524 kDa ağırlığında kalsiyum bağlayan, kıkırdağın yapısal bütünlüğünden ve diğer matriks molekülleriyle etkileşimin-

den sorumlu matriks glikoproteinidir. Agresif artrit hastalarında COMP düzeyleri yüksek bulunmuştur [16].

ADAMTS9 ve ADAMTS20, GON-ADAMTS proteazlar olarak adlandırılır[2-4]. Caenorhabditis elegans'ın gonadal GON-1 proteazı ile benzerlik gösterdiği için bu isim verilmiştir. GON, embriyonik gelişimde gonad distal tip hücrelerinde eksprese edilen bir metalloproteinazdır. ADAMTS20 mutasyonlarının beyaz renkli noktalı (belted white-spotting) mutantlar oluşturduğu gösterilmiştir[17]. Mutasyona sahip farelerde nöral yarıktaki defekt sonucu melanoblast gelişimi kusurludur[17].

ADAMTS13, hemostaz ve pıhtılaşma sisteminde önemli bir plazma proteini olan von Willebrand faktörünü (vWF) kesen bir proteinazdır. ADAMTS13, aynı zamanda "vWF cleaving protease (vWFCP)" olarak da tanımlanmaktadır. Trombositlerin kanama yerine yapışmasını sağlayan vWF, endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlenen büyük bir adezyon molekülüdür[18]. ADAMTS13, vWF proteininin 1605. sırasındaki tirozin ve 1606. sırasındaki metiyonin amino asitleri arasındaki peptid bağını koparır ve pıhtılaşma için gerekli olan, daha küçük boyutlu vWF meydana gelir[19]. İdeal boyuta gelen vWF, faktör VIII gibi pıhtılaşma faktörleri ile etkileşerek pıhtı oluşumunda rol alır. Anemi ve trombositopeni ile karekterize olan Trombotik Trombositopenik Purpura vakalarının çoğu büyük vWF multimerlerinin daha küçük birimlere ayrılmasından sorumlu olan ADAMTS13 enziminin eksikliğinden kaynaklanır[20]. Von Willebrand faktörün proteolizi için gerekli olan ADAMTS13'ün hepatik stellat hücrelerde varlığı gösterilmiştir[21].

Proteolitik aktiviteden yoksun ADAMTS'lere "ADAMTS-benzeri proteinler" denir. ADAMTS proteinazlara yapısal olarak benzemeleri ve hücre dışı matrikse bağlanma özelliklerinden dolayı ADAMTS düzenlenmesinde rol alabilecekleri tahmin edilmektedir. Papilin ve punctin, ADAMTS-benzeri proteinlere örnektir[2]. ADAMTSL2 mutasyonlarının yüksek TGF-β (transforming growth factor β) aktivitesi ile karekterize otozomal resesif "geleofizik displaziye" sebep olur. 9q34.2 bölgesine haritalanan geleofizik displazide; brakidaktili, kısa boyluluk, göz anomalileri ve kalp defektleri görülür[22]. ADAMTSL4 mutasyonlarında ise, otozomal resesif lens ektopisi rapor edilmiştir[23]. İlginç olarak, lensin asıcı ligamenti olan fibrilin-1'in mutasyonu sonucu oluşan Marfan sendromunun en major belirtisi de lens ektopisidir[22]. Bu verilere göre, ADAMTSL2 ve ADAMTSL4 proteinleri lensin ekstraselüler matriksi içinde fibrilin molekülü üzerinden TGF-β'nın düzenlenmesinden sorumlu enzimler olabilirler. Yukarıdaki sınıflandırmalara ek olarak henüz görevi bilinmeyen veya bilinen bir substratı tespit edilememiş ADAMTS'lere "orphan (yetim) proteazlar" (ADAMTS6, -10, -16, -17, -18 ve -19) adı verilmiştir[2].



Şekil 2. ADAMTS proteinazların domain organizasyonu
ADAMTS'ler yapısal olarak iki kısımda incelenebilirler. Enzim aktivitesinin olduğu proteaz kısım ve trombospondin tekrar dizilerinin yer aldığı yardımcı yan modüller. ADAMTS4 trombospondin tekrar motifleri (TSP) içermezken, ADAMTS9 ve ADAMTS20, 14 adet TSP tekrar motifi içerir. ADAMTS13 en kısa prodomain dizisine sahip iken, ADAMTS5 ve ADAMTS11 aynı enzimdir. ADAMTS4, ilk bulunan agrekanaz olup agrekanaz-1, ADAMTS5 ise agrekanaz-2 olarak adlandırılır. İnaktif ADAMTS, propeptid kısmının furin enzimleri ile uzaklaştırılmasıyla aktif hale gelir. Çinko, metalloproteinaz kısmındaki aktif motif dizisi (HEXXH) ile bağ yapar. ADAMTS'ler furin enzimi ile arjinin ve lizin yönünden zengin (RX(K/R)R) tanıma bölgesinden kesilerek aktif hale gelir. Bu olaya zimojen aktivasyonu denmektedir.

Moleküler Organizasyon

ADAMTS proteinlerinin diğer ADAM ve MMP'lerden en ayırıcı özelliği trombospondin motiflerine sahip olmalarıdır [1-4] (Şekil 1). ADAMTS'ler, aktif enzim kısmını içeren proteaz kısım ve trombospondin tekrarları içeren yardımcı yan modüllerden meydana gelirler (Şekil 2).

Proteaz kısım; sinyal peptid, propeptid, katalitik domain ve disintegrin benzeri modüllerden, yardımcı yan modüller ise trombospondin tekrarları içeren kısım, sisteince zengin modül ve 'spacer' adı verilen bağlantı bölgesinden oluşur. [1-5]. ADAMTS'ler, ADAM proteazlar gibi epidermal büyüme faktörü bölgesi ve transmembran modül içermez[2-4].

Propeptid kısım, enzimi inaktif halde tutan kısımdır[24]. Propeptid sayesinde enzim substrat ile etkileşim içine giremez. Furin gibi enzimler, propeptid bölgesinin kesilip uzaklaştırılmasından sorumludur. Bu enzimatik kesim ve aktifleşme süreci, zimojen aktivasyonu olarak bilinir[25].

Çinko bağlama bölgesi içeren katalitik kısım, enzim aktivitesinden sorumludur. Tüm ADAMTS proteinazları, katalitik bölgelerinde aktif motif dizisine sahiptir[5]. Aktif motif, HEXXHXXGXXHD dizisinden oluşur. Burada X herhangi bir amino asidi simgeler. Bu motifte mutasyon olursa katalitik aktivite tamamen kaybolur.

Bir diğer kısım, disintegrin benzeri bölge, amino asit dizilişi, yılan zehiri proteazlarında (snake venom metalloprotease) bulunan disintegrin motifi ile benzerlik gösterdiği için bu adı almıştır. Disintegrin benzeri modülünün, matriks ve hücre bağlanma süreçlerinde rol alabileceği belirtilmektedir[4]. Disintegrinlerde, integrin ile bağlanmayı sağlayan arjinin/glisin/aspartik asid (RGD) tanıma sekansı vardır. Disintegrin benzeri bölge ADAMTS aktivitesi için gereklidir[2].

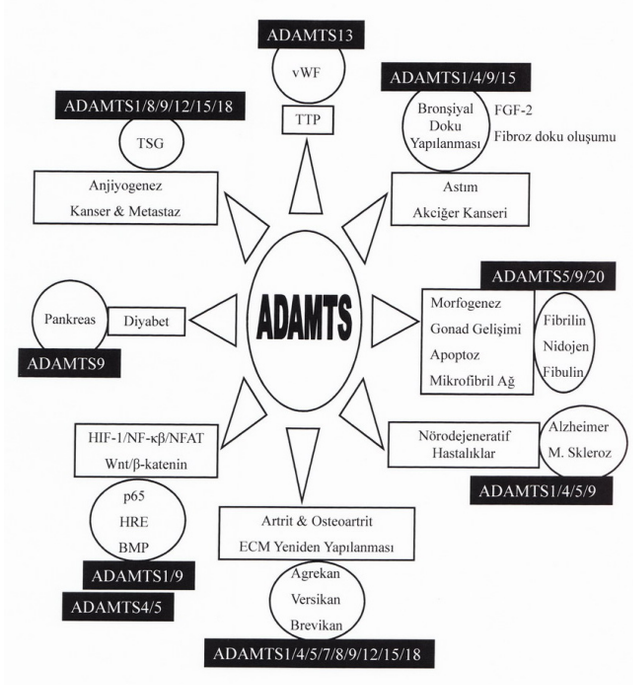
ADAMTS'lere ismini veren trombospondin (TSP), 1971 yılında keşfedilen ilk anjiyogenez inhibitörüdür[26]. TSP, trombositlerden salınan ekstraselüler matriks adezyon glikoproteinidir. ADAMTS'lerin TSP motifi, fibronektin, kollajen ve laminin gibi hücre dışı matriks moleküllerine bağlananarak, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde rol alır.

Sisteince zengin bölge ve bağlantı bölgesi, substrat spesifikliği ve matrikse yerleşme mekanizmalarında rol alır. Bu modüllere ilave olarak bazı ADAMTS'ler kendilerine özgü, GON, PLAC ve CUB gibi özel motifler içerir[4]. Örneğin, PLAC (proteinase

and lacunin) motifi, ADAMTS aile üyelerinin yarısına yakınında (ADAMTS2, -3, -10, -12, -14, -16, -17, -18 ve -19) yer alır. Yine diğer ADAMTS'lerden farklı olarak ADAMTS13'ün, C- terminal bölgesinde, CUB-1 ve CUB-2 olmak üzere iki adet CUB (complement C1r/C1s –urchin epidermal growth factor-bone morphogenetic protein-1) motifi bulunur. CUB, ADAMTS13'ün vWF'e bağlanması için kenetlenme bölgesidir[6,24].

Klinik Önemi

Osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklarda kıkırdak matriks parçalanmasından sorumlu enzimler olarak bilinen ADAMTS enzimleri, bağ dokusunun yeniden yapılandırılması, pıhtılaşma, morfogenez, ovulasyon, anjiyogenez ve merkezi sinir sistemi hastalıklarında kritik görevler üstlenen bir proteinaz ailesidir (Şekil 3). Kritik öneme sahip ADAMTS'lerin eksikliğinde ve kusu-



Şekil 3. ADAMTS ilişkili hücresel olaylar ve bağlantılı moleküller
ADAMTS proteinazlar, hücre dışı matriksin yeniden yapılanması (remodeling), anjiyogenez, pıhtılaşma, ovulasyon ve morfogenez gibi birçok temel fizyolojik süreçte hem de kanser ve inflamasyon gibi çeşitli patolojik durumlarda rol alan büyük bir enzim ailesidir. ADAMTS'ler, tümör süpresör gen olarak kanser ve anjiyogenezde, HIF-1, NF-κβ, NFAT ve RunX gibi transkripsiyon faktörleri ile beraber hipoksi ve inflamasyonda, nidojen ve fibulin molekülleri ile beraber de morfogenez ve apoptoziste çeşitli görevler üstlenirler. Kısaltmalar; BMP: Bone morfogenetik protein; ECM: ekstraselüler matriks; FGF-2: Fibroblast büyüme faktörü-2; HIF: Hipoksi indüklenebilir faktör; HRE: Hipoksi cevap elementi; NFAT: Aktif T hücre nüklear faktörü; NF-κB: Aktif B hücre kappa hafif zinciri nüklear faktörü; p65: NF-κβ transkripsiyon faktör proteini; RunX: Runt-ilişkili transkripsiyon faktör; TSG: Tümör supresör gen; TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura; vWF: von Willebrand faktör

runda ciddi hastalıklar ortaya çıkar[24-27]. Örneğin, ADAMTS13 proteinazın tam eksikliği ölümcüldür. ADAMTS9 geni olmayan fareler embriyonik hayatta ölürken[3], diğer ADAMTS genlerindeki mutasyonlar ciddi hastalıklara yol açar[2,3].

Bazı ADAMTS üyelerinin hastalıklarla olan ilişkisine bakılacak olursa; ADAMTS1 ve ADAMTS15 mRNA düzeylerinin, astımla ilişkili olduğu ve hasta balgam örneklerinde mRNA düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir[28]. ADAMTS inhibitörü olan TIPM-3'ün mRNA düzeyleri astım vakalarında arttığından, ADAMTS1'in bronşiyal dokunun yenilenmesinde rol alabileceği belirtilmektedir[28]. Ayrıca, Shute ve ark. astımlı hastalarda yüksek miktarda bulunan fibroblast büyüme faktörü-2'nin (FGF-2) fibrozis patogenezinde önemli bir aracı molekül olduğunu rapor etti[29]. Krampert ve ark. ise FGF-2'nin ADAMTS1 tarafından kontrol edildiğini gösterdi[30]. Bu durumda, astım hastalarında ADAMTS1 mRNA düzeylerinin düşmesi ne anlama gelmektedir? Araştırmacılar, ADAMTS1'in FGF-2 üzerindeki kontrolünün kalkacağı, FGF-2 uyarımı ile fibroblastlarda ekstraselüler matriks sentezinin hızlanacağı ve bunun da bronşiyal dokunun yeniden yapılanmasına yol açacağı hipotezi üzerinde durmaktadır. Benzer şekilde ADAMTS4, ADAMTS9 ve ADAMTS15'in kronik astım hastalarında indüklendiği de rapor edilmiştir[31].

Önemli bir konu da TGF-β'nın ADAMTS ekspresyonunun düzenlenmesinde rol almasıdır. İnsan lens dokusunda cerrahi hasar sonrası ekpresyonları farklı olarak düzenlenen ADAMTS genleri hücresel adezyonu sürdürmede ve lens doku bütünlüğünü sağlamada kritik öneme sahiptir[32]. Kronik karaciğer hastalığında ADAMTS1 artışı ile fibrogenez arasında bir ilişki bulunmuştur[33]. Sağlıklı karaciğerler ile karşılaştırıldığında fibrotik ve sirotik dokularda ADAMTS1 mRNA düzeylerinde anlamlı olarak artışlar gösterilmiştir. Hepatik stellat hücrelerde ADAMTS1'in TGF-β ile etkileşerek, TGF-β bağımlı transkripsiyonel aktiviteyi artırdığı rapor edilen bu çalışmada, ADAMTS1'in beklenenin aksine katalitik olmayan bir aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır[33].

Diğer bir çalışma ile ADAMTS5, ADAMTS9 ve ADAMTS20 proteazlarının yeni bir görevi daha keşfedilmiştir. Bu üç proteazın, apoptozis ile hücrelerin ortadan kaldırılması ve hücre dışı matriksinin temizlenmesinde rol oynadığı bulunmuştur[34]. Bu sürecin sekteye uğraması 'sindaktili'ile sonuçlanır.

Tümör oluşumu ile ilgili olarak ADAMTS9'un özafagial ve nazofaringeal kanserlerde tümör supresör gen olarak rol oynadığı fonksiyonel çalışmalarla gösterilmiştir[35]. 3p14.2 bölgesinde yer alan ADAMTS9 geni, özefagial skuamöz hücreli karsinom (ESCC) ve nazofaringeal karsinoma (NPC) ile önemli bir ilişki göstermektedir[36]. İnsan kondrosit hücrelerinde ADAMTS9 geninin IL-1 gibi sitokinlerle indüklendiği ilk kez gösterilmiştir [37]. 2000 Yılında keşfedilen ADAMTS9, tüm fetal dokularda eksprese edilmesine karşın yetişkinlerde kalp, böbrek, akciğer ve pankreas gibi dokularda daha fazla eksprese edilir[38]. Kardiyak hücre dışı matriksinde bolca bulunan versikanın ADAMTS9 eksikliğine bağlı olarak kesilememesi sonucu aortik anomalilerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir[39]. ADAMTS9 geninin, ilk kez metastaz ile ilişkisi araştırılmış ve metastatik tümörlerde ADAMTS9 mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir[40]. Bunun yanında Zeggini ve ark. büyük ölçekli bir meta analiz çalışmasında, ADAMTS9 geninin, tip 2 diyabete yatkınlığı olan yeni bir gen lokusu olduğunu bildirmiştir[41].

Deri, göz ve kalp gelişiminde kritik roller üstlenen ADAMTS10'un eksikliği nadir görülen bir bağ dokusu hastalığı olan, brakidaktili, kısa boy, göz ve kalp anomalileri ile karekterize, "Weill-Marchesani" sendromuna sebep olur[42]. Yine, dolaşım sistemindeki pıhtılar sebebiyle böbrek ve beyin gibi organlarda hasara yol açan TTP, ADAMTS13 mutasyonları sonucu oluşur[20]. Günümüzde ADAMTS13 geninde 50'den fazla mutasyon rapor edilmiş olup, mutasyonların yaklaşık %60'ı missense mutasyonlardır[6].

ADAMTS16, avuç içinde deri altındaki palmar faysa dokusunun fibrotik bir hastalığı olan ve kollajen birikimi ile karekterize Dupuytren hastalığında fazla eksprese olur[43]. Özefagial skuamöz hücreli karsinomada potansiyel bir gen olan ADAMTS16 ile yapılan bir çalışmada yirmi hastanın sekizinde (%40) ADAMTS16 gen ekspresyonu yüksek bulunmuştur[44]. 2009 yılında Joe ve ark. ADAMTS16'nın kan basıncı düzenlenmesinde anahtar rol oynayan yeni bir gen olduğunu rapor etti[45]. Gerçekten de

ADAMTS16, kan basıncı düzenlenmesinde rol alan böbreklerde daha fazla exsprese olmaktadır.

ADAMTS18 proteazının çeşitli kanserlerle sıkı bir ilişki içinde olduğu bilinmektedir[46]. Endotel hücrelerin ADAMTS18 salgıladıkları, trombinin bu salgılamayı indüklediği ve ADAMTS18'i enzimatik olarak keserek 45 kDa'luk C-terminal bir fragment oluşturduğu, oluşan bu fragmentin ADAMTS18 C-terminal fragmentinin in vivo kanama zamanını düzenleyerek karotid arter trombus oluşumunu önlediği gösterilmiştir [47].

Ekstraselüler matrikste yer alan proteoglikanları parçalayan ADAMTS'lerin yakın gelecekte hastalıklarla olan ilişkisinin aydınlatılması sonucu; gerek tanı koyma gerekse tedavi açısından önemli katkılar yapabileceği düşünülmektedir.

ADAMTS'leri inhibe eden faktörlerin belirlenmesi ve bu enzimlerin sinyal iletim yollarının belirlenmesi ile klinikte ADAMTS'lerin kullanım alanlarının artacağı beklenmekte, ayrıca ADAMTS'lerin proteolitik aktivitesiyle ortaya çıkan bazı proteoglikan parçaların yeni ilaçların geliştirilmesinde kullanılabileceği tahmin edilmektedir [48].

ADAMTS proteinazlarına ek olarak ADAMTS benzeri moleküllerin (ADAMTSL) özellikle Marfan sendromu gibi genetik hastalıklardaki biyokimyasal rollerinin ortaya çıkarılması fibrilinopatilerin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır[49]. MMP'lere ek olarak[50] ADAMTS'lerin metastaz gibi patolojik durumlardaki mekanizmalarının ortaya çıkarılması tümor biyokimyasını daha anlaşılır hale getireceği ümit edilmektedir.

Sonuç

İleride yapılacak araştırmalara yardımcı olacağını düşündüğümüz bu çalışma ile ADAMTS'ler hakkında genel bilgilere ve yapılan son çalışmalara kısaca değinmeye çalıştık. Özellikle matriks yıkımda görev alması ve genetik hastalıkların patogenezinde aktif rol alması nedeniyle ADAMTS proteinazları ile ilgili yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır. Ülkemizde ADAMTS13 gibi ADAMTS gen mutasyon analizleri yapılmaya başlanmıştır[51]. ADAMTS genlerinin promotor analizleri, sinyal iletim yollarının keşfi ve SNP (tek nükleotid polimorfizmi) gibi polimorfizm çalışmaları araştırılmayı bekleyen alanlardır. Wnt/β-katenin, NF-κβ, NFAT ve RunX gibi transkripsiyon faktörleri ile olan ilişkilerinin keşfedilmesi ile ADAMTS proteinazlar konusundaki bilgilerimiz artacaktır. Kıkırdak yıkımı sahasında ADAMTS çalışmaları devam etmekle birlikte[52] ADAMTS proteinazların moleküler ve biyokimyasal mekanizmalarının aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Kadir Demircan, 110S479 no'lu 3501-Tübitak Ulusal Genç Araştırmacı Kariyer Geliştirme Programı ADAMTS Araştırma Projesi (2011-2013) ile desteklenmektedir. Sümeyya Akyol, P53011101-Y no'lu Fatih Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje (BAP) desteği ile ADAMTS'ler üzerine yüksek lisans tezini tamamlamıştır.

Kaynaklar

1. Kuno K, Kanada N, Nakashima E, Fujiki F, Ichimura F, Matsushima K. Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase-disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. J Biol Chem 1997;272(1):556-62.
2. Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin-type) with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS) superfamily: functions and mechanisms. J Biol Chem 2009;284(46):31493-7.
3. Jungers KA, Le Goff C, Somerville RP, Apte SS. Adamts9 is widely expressed during mouse embryo development. Gene Expr Patterns 2005;5(5):609-17.
4. Tortorella MD, Malfait F, Barve RA, Shieh HS, Malfait AM. A review of the ADAMTS family pharmaceutical targets of the future. Curr Pharm Des 2009;15(20):2359-74.
5. Nagase H, Kashiwagi M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation. Arthritis Res Ther 2003;5(2):94-103.
6. Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. Blood 2005; 106(1): 11-7.
7. Hatipoglu OF, Hirohata S, Cilek MZ, Ogawa H, Miyoshi H, Obika M, et al. ADAMTS1 is a unique hypoxic early response gene expressed by endothelial cells. J Biol Chem 2009;284(24):16325-33.
8. Nakamura K, Hirohata S, Murakami T, Miyoshi T, Demircan K, Oohashi T, et al. Dynamic induction of ADAMTS1 gene in the early phase of acute myocardial infarction. J Biochem 2004;136(4):439-46.
9. Vazquez F, Hastings G, Ortega MA, Lane TF, Oikemus S, Lombardo M, et al. METH-1, a human ortholog of ADAMTS-1, and METH-2 are members of a new family of proteins with angio-inhibitory activity. J Biol Chem 1999;274(33):23349-57.
10. Wagsater D, Bjork H, Zhu C, Bjorkegren J, Valen G, Hamsten A, et al. ADAMTS-4 and -8 are inflammatory regulated enzymes expressed in macrophage-rich areas of human atherosclerotic plaques. Atherosclerosis 2008;196(2):514-22.
11. Fosang AJ, Little CB. Drug insight: aggrecanases as therapeutic targets for osteoarthritis. Nat Clin Pract 2008;4: 420-7.
12. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, Abbaszade I, Hollis JM, Liu R, et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: A member of the ADAMTS family of proteins. Science 1999;284(5420):1664-6.
13. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, Golub SB, Lawlor KE, Meeker CT, et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. Nature 2005;434(7033):648-52.
14. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma HL, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. Nature 2005;434(7033):644-8.
15. Velasco J, Li J, DiPietro L, Stepp MA, Sandy JD, Plaas A. Adamts5 deletion blocks murine dermal repair through CD44-mediated aggrecan accumulation and modulation of transforming growth factor β1 (TGFβ1) signaling. J Biol Chem 2011;286(29):26016-27.
16. Liu CJ. The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2009;5(1): 38-45.
17. Rao C, Foernzler D, Loftus SK, Liu S, McPherson JD, Jungers KA, et al. A defect in a novel ADAMTS family member is the cause of the belted white-spotting mutation. Development 2003;130(19):4665-72.
18. Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. Blood 1996;87(10):4223-34.
19. Lancellotti S, De Cristofaro R. Structure and proteolytic properties of ADAMTS13, a metalloprotease involved in the pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Prog Mol Biol Transl Sci. 2011;99:105-44.
20. Moake JL. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2004;41(1):4-14.
21. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 2001;413(6855):488-94.
22. Le Goff C, Morice-Picard F, Dagoneau N, Wang LW, Perrot C, Crow YJ, et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. Nat Genet 2008;40(9):1119-23.
23. Ahram D, Sato TS, Kohilan A, Tayeh M, Chen S, Leal S, et al. A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis. Am J Hum Genet 2009;84(2):274-8.
24. Jones GC, Riley GP. ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. Arthritis Res Ther 2005;7(4):160-9.
25. Somerville RP, Oblander SA, Apte SS. Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks. Genome Biol 2003;4(6):216.
26. Baenziger NL, Brodie GN, Majerus PW. A thrombin-sensitive protein of human platelet membrane. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68(1):240-3.
27. Lin EA, Liu CJ. The role of ADAMTSs in arthritis. Protein Cell 2010;1(1):33-47.
28. Paulissen G, Rocks N, Gueders MM, Bedoret D, Crahay C, Quesada-Calvo F, et al. Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases. Respir Res 2009;10:127.
29. Shute JK, Solic N, Shimizu J, McConnell W, Redington AE, Howarth PH. Epithelial expression and release of FGF-2 from heparan sulphate binding sites in bronchial tissue in asthma. Thorax 2004;59(7):557-62.
30. Krampert M, Kuenzle S, Thai SN, Lee N, Iruela-Arispe ML, Werner S. ADAMTS1 proteinase is up-regulated in wounded skin and regulates migration of fibroblasts and endothelial cells. J Biol Chem 2005;280(25):23844-52.
31. Di Valentin E, Crahay C, Garbacki N, Hennuy B, Gueders M, Noel A, et al. New asthma biomarkers: lessons from murine models of acute and chronic asthma. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;296(2): L185-97.
32. Hodgkinson LM, Wang L, Duncan G, Edwards DR, Wormstone IM. ADAM and ADAMTS gene expression in native and wound healing human lens epithelial cells. Mol Vis 2010;16: 2765-76.
33. Bourd-Boittin K, Bonnier D, Leyme A, Mari B, Tuffery P, Samson M, et al. Protease Profiling of Liver Fibrosis Reveals the ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif, 1 as a Central Activator of Transforming Growth Factor Beta. Hepatology 2011;54(6):2173-84.
34. McCulloch DR, Nelson CM, Dixon LJ, Silver DL, Wylie JD, Lindner V, et al. ADAMTS metalloproteases generate active versican fragments that regulate in-

terdigital web regression. Dev Cell 2009;17(5): 687-98.
35. Lo PH, Leung AC, Kwok CY, Cheung WS, Ko JM, Yang LC, et al. (2007) Identification of a tumor suppressive critical region mapping to 3p14.2 in esophageal squamous cell carcinoma and studies of a candidate tumor suppressor gene, ADAMTS9. Oncogene 2007;26(1):148-57.
36. Lo PH, Lung HL, Cheung AK, Apte SS, Chan KW, Kwong FM, et al. Extracellular Protease ADAMTS9 Suppresses Esophageal and Nasopharyngeal Carcinoma Tumor Formation by Inhibiting Angiogenesis. Cancer Res 2010;70(13): 5567-76.
37. Demircan K, Hirohata S, Nishida K, Hatipoglu OF, Oohashi T, Yonezawa T, et al. ADAMTS-9 is synergistically induced by interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes. Arthritis Rheum 2005;52(5):1451-60.
38. Clark ME, Kelner GS, Turbeville LA, Boyer A, Arden KC, Maki RA. ADAMTS9, a novel member of the ADAM-TS/metallospondin gene family. Genomics 2000;67(3):343-50.
39. Kern CB, Wessels A, McGarity J, Dixon LJ, Alston E, Argraves WS, et al. Reduced versican cleavage due to Adamts9 haploinsufficiency is associated with cardiac and aortic anomalies. Matrix Biol 2010;29(4): 304-16.
40. Demircan K, Gunduz E, Gunduz M, Beder LB, Hirohata S, Nagatsuka H, et al. Increased mRNA expression of ADAMTS metalloproteinases in metastatic foci of head and neck cancer. Head Neck 2009;31(6):793-801.
41. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. Nat Genet 2008;40(5): 638-45.
42. Dagoneau N, Benoist-Lasselin C, Huber C, Faivre L, Megarbane A, Alswaid A, et al. ADAMTS10 mutations in autosomal recessive Weill-Marchesani syndrome. Am J Hum Genet 2004;75(5):801-6.
43. Johnston P, Larson D, Clark I, Chojnowski A. Metalloproteinase gene expression correlates with clinical outcome in Dupuytren's disease. J Hand Surg Am 2008;33(7):1160-7.
44. Sakamoto N, Oue N, Noguchi T, Sentani K, Anami K, Sanada Y, et al. Serial analysis of gene expression of esophageal squamous cell carcinoma: ADAMTS16 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Sci 2009;101(4):1038-44.
45. Joe B, Saad Y, Dhindaw S,Lee NH, Frank BC, Achinike OH, et al. Positional identification of variants of Adamts16 linked to inherited hypertension. Hum Mol Genet. 2009;18(15):2825-38.
46. Li Z, Zhang W, Shao Y, Zhang C, Wu Q, Yang H, et al. High-resolution melting analysis of ADAMTS18 methylation levels in gastric, colorectal and pancreatic cancers. Med Oncol 2009;27(3):998-1004.
47. Li Z, Nardi MA, Li YS, Zhang W, Pan R, Dang S, et al. C-terminal ADAMTS-18 fragment induces oxidative platelet fragmentation, dissolves platelet aggregates, and protects against carotid artery occlusion and cerebral stroke. Blood 2009;113(24):6051-60.
48. Stanton H, Melrose J, Little CB, Fosang AJ. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinases. Biochim Biophys Acta 2011;1812(12):1616-29.
49. Le Goff C, Cormier-Daire V. The ADAMTS (L) family and human genetic disorders. Hum Mol Genet 2011;15;20(R2):R163-7.
50. Hubmacher D, Apte SS. Genetic and functional linkage between ADAMTS superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function. Cell Mol Life Sci 2011;68(19):3137-48.
51. Hançer VS, Küçükkaya RD, Sarıkaya AT. Antifosfolipid sendromunda ADAMTS-13 gen ekspresyonu. Turkish Journal of Hematology 2010;21(2):41-6.
52. Doğan ŞK. Osteoartritte Kıkırdak Koruyucu Tedavi Yaklaşımları. Romatol Tıp Rehab 2010;21(2):41-6.