Derleme Review

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi
The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology

ADAMTS Gen Ailesinin Obstetrik ve Jinekolojideki Yeri

Role of ADAMTS Gene Family in Obstetrics and Gynecology

İsmail CÖMERTOĞLU[1], Esma SARIKAYA[2,3], Mehmet DEMİREL[4], Sümeyya AKYOL[5], Kadir DEMİRCAN[5]*

[1] Turgut Özal Üniversitesi, Tıbbi Genetik A.B.D., Ankara, Turkey

[2] Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif Endokrinoloji Birimi, Ankara, Turkey

[3] Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Ankara, Turkey

[4] Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.B.D., Ankara, Turkey

[5] Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.B.D., Ankara, Turkey

ÖZET

1997 yılında Japon araştırmacılar tarafından kolon kanserinde enflamasyon (http://www.bilimterimleri.com) - ilişkili gen olarak tanımlanan Trombospondin Motifli Matriks Metalloproteinazlarını (A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Trombospondin type-1 motif; ADAMTS), günümüzde 19 adet üyesiyle büyük bir gen ailesidir. Hücre-dışı matrikse (ECM) salınan bu enzimlerin matriksin yapım ve yıkımı, dokuların yeniden düzenlenmesi, pıhtılaşma, fibrozis gibi birçok önemli fizyolojik olayda hayati görevleri vardır. Yine kanser, enflamasyon, kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi çeşitli klinik durumların patogenezlerinde de önemlidirler. Son çalışmalarla bu enzimlerin üreme sisteminde de önemli fonksiyonlar üstlendiği anlaşılmaya başlandı. Bu derlemenin amacı, obstetrik ve jinekoloji alanında çalışan araştırmacılara ADAMTS'ler hakkında temel bilgileri sunmak ve patofizyolojideki rolleri hakkında son bulguları aktararak yeni çalışmaların önünü açmaktır.

Anahtar Kelimeler: ADAMTS genleri, obstetrik ve jinekoloji, hücre matriksi.

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases with thrombospondin motifs (A disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif, ADAMTS) firstly described as inflammation-related genes in colon carcinoma by Japanese researchers have a large gene family with the current 19 members. These proteinases which are secreted into extracellular matrix have important roles in matrix formation and degradation, remodeling, coagulation, fibrosis and in many other physiological processes. These enzymes are critical in many pathological situations such as cancers, musculoskeletal disorders and autoimmune events. Recent studies about these proteinases showed their importance in the reproductive system as well. The goal of this review is to provide basic information about the roles of ADAMTS enzymes in the pathophysiology of reproductive system diseases to the researchers of obstetric and gynecology field and to open new insights about this subject.

Key Words: ADAMTS genes, obstetrics and gynecology, cell matrix.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
Kadir DEMİRCAN
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Anadolu Bulvarı, 16/A, Yenimahalle, Ankara - Türkiye
Phone: +90 531 732 36 02 **E-mail:** kdemircan1@gmail.com

Geliş Tarihi/Received : 09.11.2014
Kabul Tarihi/ Accepted :09.11.2014

Giriş

İnsan genomu günümüzdeki bilgilere göre 20 bin civarında genden oluşmaktadır. ADAMTS gen ailesi; matrizom adı verilen 300'den fazla gen içerisinde yer almaktadır (1). 1800'lü yıllarda yılan zehiri (SVMP-Snake Venom Metalloprotease) çalışmaları ile temeli atılan bu gen ailesi 1962 yılında MMP-1 'in kollajenaz olarak tanımlanmasıyla ivme kazanmıştır. 1995 yılında ise ailenin 3. üyesi ADAM gen ailesi bulundu (2). Bu aileye 1997 yılında anjiyogenez ile ilişkili olarak bulunan trombospondinin (TSP) eklenmesiyle ADAM-TS genleri keşfedildi (3).

ADAMTS proteinleri özelleşmiş çok farklı kısımlardan (Domain) oluştuğu için bu özel yapı ADAMTS proteinlerine çok fonksiyonlu bir yapı kazandırmaktadır. Bundan dolayı bir ADAMTS proteini Prematür Overyan Yetmezlik (POF) ile ilişkili bulunurken, diğer yandan glioblastoma invazyonunda brevikanın kesiminden sorumlu olmaktadır (4-6). Hatta karaciğer sirozu patogenezinde, embriyonik gelişim sırasında anne karnında parmak arasındaki versikandan zengin dokunun apoptoz ile ortadan kaldırılmasında ve Marfan sendromundaki ektopia lentis olayında karşımıza yine ADAMTS proteinazları çıkmaktadırlar (7-9). Bu sebeple bu gen aile üyelerinin genomik ve proteomik yönden anlaşılması, sinyal yolaklarındaki etkileşimlerinin tanımlanması ve fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarının keşfedilerek mekanistik yönden ortaya çıkacak verilerin temel ve klinik araştırmacıların hizmetine bir an önce sunulması gereklidir.

ADAMTS Genleri

ADAMTS1/8: Anti-anjiyogenikler

21. kromozom uzun kolunda (21q21.3) yer alan ADAMTS1 geni 8 adet ekzondan oluşur ve 1600 adet amino asitten (aa) oluşan 110 kDa ağırlığında ADAMTS1 proteinini meydana getirir. Tüm ADAMTS proteinlerinde olduğu gibi inaktif ADAMTS1 proteini, prodomainin argininden zengin bölgeden furin enzimleri ile kesilmesi sonucu aktif hale gelir. Bu sebeple western blot analizlerinde, farklı bantlar tespit edilmesi beklenen bir durumdur. Hem aktif (Cleaved) hem de inaktif (Full lenght) protein farklı moleküler ağırlıklı (kDa) olarak membranda karşımıza çıkmaktadır. ADAMTS1 ilk kez kolon kanserinde inflamasyon ilişkili gen olarak bulundu (3). ADAMTS1, -4, -5, -8, -9, -15, -16 ve -18, ECM'nin temel bileşenlerinden biri olan agrekanı parçaladıklarından dolayı agrekanazlar grubunu oluştururlar (10, 11). ECM'de bulunan diğer proteoglikanlardan brevikan ve versikan yıkımından da sorumludur (12). Substratları; agrekan, versikan V1, brevikan, nidogen-1/2, desmokolin-3, distroglikan-1, semaphorin 3C (S3C) ve mac-2 bağlayıcı proteindir (13, 14). Yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı ve akciğer kanseri patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir (15, 16). ADAMTS8 geni 11. kromozom uzun kolunda yer almaktadır (11q24.3) ve 9 ekzondan oluşmaktadır. 889 aa'den meydana gelmektedir. ADAMTS1 ile birlikte anti-anjiyojenik özelliği belirgindir (17). Substratı agrekandır. ADAMTS8, aterosklerozda makrofajdan zengin bölgelerde eksprese olmaktadır (18). Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde rolü olduğu gösterilmiştir (19).

ADAMTS2/3/14: Prokollajen kesimi

5. kromozomun uzun kolunda yer alan (5q35.3) ADAMTS2 geni 22 ekzondan oluşmaktadır. 1211 aa'den oluşan ve 134 kDa ağırlığında olan ADAMTS2 proteini ADAMTS3 ve -14 ile birlikte prokollajen kesim enzimleri olarak bilinir ve kollajen sentezinde önemli fonksiyonlar görürler (20). ADAMTS2'nin ciltte kolay morarma, yara iyileşmesinde gecikme, tipik yüz görünümü ve eklem laksisitesi ile seyreden Ehler Danlos Sendromu ile ilişkisi bulunmaktadır (21, 22). Aşil tendon patolojileri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (23). 4. kromozom uzun kolunda yer alan ADAMTS3 geni 23 ekzondan oluşmaktadır. 1205 aa'den oluşan proteini sentezler. 10. kromozom uzun kolunda yer alan (10 q22.1) ADAMTS14 geni 22 ekzondan oluşur. ADAMTS14 geni 1226 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. Fonksiyonu çok iyi bilinmemektedir.

ADAMTS4/5: Major agrekanazlar

ADAMTS4, 1. kromozom uzun kolunda yer alır (1q23.3) ve 9 ekzondan oluşur. 837 aa'lik ADAMTS4 proteini, osteoartrit OA, nöral plastisite ve ovulasyonda önemli rol oynar (24-26). Substratları agrekan, versikan, brevikan, matrilin, reelin ve hevindir (6, 27-30). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir (31). Farklı hayvan gruplarında miyokardiyal infarktüsteki etkisi araştırılmıştır (32). 21. kromozom uzun kolunda yer alan (21q21.3) ADAMTS5 genine ADAMTS11 adı da verilmektedir. 8 ekzondan oluşmaktadır ve 830 aa'lik 100 kDa ağırlığında protein sentezlemektedir. OA ve inflamatuar olaylarda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (33). ADAMTS4 ile beraber beyin tümörlerinde sekresyonu artmıştır (6, 34). ADAMTS9 ve -20 ile beraber apoptozis ile hücrelerin ortadan kaldırılması ve hücre dışı matriksinin temizlenmesinde rol oynadığı bulunmuştur. Bu sürecin sekteye uğraması sindaktili ile sonuçlanır (35). Substratları agrekan, versikan, brevikan ve nörokandır.

ADAMTS6

ADAMTS6 geni 5. kromozom uzun kolunda yer alır (5q12.3). 25 ekzondan oluşan bu gen 1115 aa'lik ADAMTS6 proteinini sentezler. Hipofiz tümörlerinin prognozunda ADAMTS6'nın rolüyle ilgili çalışmalar mevcuttur(36).

ADAMTS7/12: COMP-ADAMTS

24 ekzondan meydana gelen ADAMTS7 geni 15. kromozom uzun kolunda yer almaktadır (15q25.1). 1686 aa'den oluşan ADAMTS7 proteini OA ve romatoid artrit gibi kıkırdak inflamasyonuyla giden hastalıklarla ilişkili olabileceğe gösterilmiştir (37, 38). Kıkırdak yapısında yer alan kıkırdak oligomerik matriks proteinini (COMP) parçaladıklarından dolayı COMP-ADAMTS'ler olarak bilinir. COMP (Trombospondin-5 olarak da bilinir), 524 kDa ağırlığında kalsiyum bağlayan, kıkırdağın yapısal bütünlüğünden ve diğer matriks moleküleriyle etkileşiminden sorumlu matriks glikoproteinidir. Koroner arter hastalığındaki rolü ile ilgili çalışmalar mevcuttur (39). 5. kromozom kısa kolunda yer alan (5p13.3-13.2) ADAMTS12 geni 24 ekzondan oluşur. ADAMTS12 geni 1594 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. ADAMTS7 ile birlikte kıkırdak yapımında önemli bir glikoprotein olan COMP bileşiğini parçalar. Agresif artrit vakalarında ADAMTS7 ile beraber patogenezde etkili olduğu gösterilmiştir (40).

ADAMTS9/20: GON-ADAMTS

3. kromozomun kısa kolunda bulunan ADAMTS9 geni 39 ekzondan oluşmaktadır. 1935 aa'den oluşan ADAMTS9 proteini 216 kDa ağırlığındadır. ADAMTS20 ile birlikte GON-ADAMTS grubunu oluşturlar. Kardiyak ve aortik anomalilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (41). ADAMTS9'un özafagial ve nazofaringeal kanserlerde tümör supresör gen olarak rol oynadığı fonksiyonel çalışmalarla gösterilmiştir(42). Tip 2 diyabetle ilişkili bir gendir (43). Substratı agrekan ve versikandır.12. kromozom uzun kolunda yer alan (12q12) ADAMTS20 geni 39 ekzondan oluşur. ADAMTS20 geni 1910 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. Fonksiyonu net olarak bilinmemektedir. ADAMTS20 mutasyona sahip farelerde nöral yarıktaki defekt sonucu melanoblast gelişimi kusurludur (44).

ADAMTS10

19. kromozom kısa kolunda yer alan (19p13.2) ADAMTS10 geni 24 ekzondan olu-

şur. ADAMTS10 geni 1103 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. Kısa boy ve ekstremiteler, lens dislokasyonu, zayıf cilt ve eklem hareket kısıtlılığı ile seyreden bir hastalık olan Weil Marchesani Sendromunda rolü olduğu bilinmektedir (45).

ADAMTS13: Pıhtılaşma

9. kromozom uzun kolunda yer almaktadır (9q34.2) ADAMTS13 geni 29 ekzondan oluşur. 1450 aa'den oluşan 150 kDa'luk ADAMTS13 proteinin trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile ilişkili bulunmuştur (46). Bu hastalıkta, birçok organda pıhtılaşmalara bağlı hasar meydana gelebilmektedir. Substratı von Willebrand faktör (vWF)'dür.

ADAMTS15/16: Agrekanazlar

11. kromozom uzun kolunda yer alan (11q25) ADAMTS15 geni 8 ekzondan oluşur. ADAMTS15 geni 950 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. Agrekanazlar grubunda yer almaktadır. Substratı agrekan ve versikandır. 5. kromozom kısa kolunda yer alan (5p15.32) ADAMTS16 geni 23 ekzondan oluşur. ADAMTS16 geni 1224 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. Agrekanazlar grubunda yer almaktadır. Dupuytren hastalığı ve özefagus skuamöz hücreli kanserinde rolleri olabileceği üzerinde durulmaktadır (47, 48).

ADAMTS17/18/19

15. kromozom uzun kolunda yer alan (15q26.3) ADAMTS 17 geni 22 ekzondan oluşur. ADAMTS17 geni 1095 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. ADAMTS10 gibi Weil Marchesani Sendromu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (49). Bu hastalıkta kısa boy ve ekstremiteler, lens dislokasyonu, zayıf cilt ve eklem hareket kısıtlılığı görülmektedir. 16. kromozom uzun kolunda yer alan (16q23.1) ADAMTS18 geni 23 ekzondan oluşur. ADAMTS18 geni 1221 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. ADAMTS18'in otozomal resesif erken başlangıçlı ağır retinal distrofi ile ilişkili bulunmuştur. 5. kromozom uzun kolunda yer alan (5q23.3) ADAMTS19 geni 23 ekzondan oluşur. ADAMTS19 geni 1207 aa büyüklüğünde protein sentezlemektedir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (Tablo 1,2).

Tablo 1. ADAMTS gen ve protein ailesi

GEN	KROMOZOM LOKASYONU	BAZ ÇİFT SAYISI	EKZON SAYISI	AMİNOASİT SAYISI	PROTEİN AĞIRLIĞI (kDa)
ADAMTS1	21q21.3	5191	9	1600	110
ADAMTS2	5q35.3	6754	22	1211	134
ADAMTS3	4q13.3	5822	23	1205	135
ADAMTS4	1q 23.3	9773	9	837	90
ADAMTS5	21q21.3	9056	8	830	100
ADAMTS6	5q12.3	7311	25	1115	125
ADAMTS7	15q25.1	5490	24	1686	181
ADAMTS8	11q24.3	4010	9	889	96
ADAMTS9	3p14.1	7624	39	1935	216
ADAMTS10	19p13.2	4194	24	1103	120
ADAMTS12	5p13.3-13.2	8774	24	1594	178
ADAMTS13	9q34.2	4934	29	1450	150
ADAMTS14	10q22.1	5269	22	1226	134
ADAMTS15	11q25	5673	8	950	103
ADAMTS16	5p15.32	4679	23	1224	136
ADAMTS17	15q26.3	6207	22	1095	121
ADAMTS18	16q23.1	5913	23	1221	135
ADAMTS19	5q23.3	5234	23	1207	134
ADAMTS20	12q12	6076	39	1910	214

Tablo 2. İnsanda görülen ADAMTS mutasyonları, substratları ve sentezlendikleri dokular

GEN İSMİ	MUTASYON	SUBSTRAT	SENTEZLENDİĞİ DOKULAR
ADAMTS1		AGREKAN, BREVİKAN, VERSİKAN, NİDOGEN1/2, DESMOKOLİN-3, DİSTROGLİKAN-1, SEMAFORİN-3C, MAC2 BAĞLAYICI PROTEİN	BÖBREK, KALP, KIKIRDAK
ADAMTS2	EDS*	PROKOLLAJEN 1,2,3 VE 5 N-PROPEPTİD	DERİ, TENDON
ADAMTS3		PROKOLLAJEN 1, 2, 3 VE 5 N-PROPEPTİD	BEYİN
ADAMTS4		AGREKAN, VERSİKAN, BREVİKAN, MATRİLİN, REELİN, HEVİN	BEYİN, KALP, KIKIRDAK
ADAMTS5		AGREKAN, VERSİKAN, BREVİKAN, NÖROKAN	UTERUS, PLASENTA, KIKIRDAK
ADAMTS6			PLASENTA
ADAMTS7		COMP	
ADAMTS8		AGREKAN	AKCİĞER, KALP
ADAMTS9		AGREKAN, VERSİKAN	KIKIRDAK
ADAMTS10	WMS		
ADAMTS12		COMP	AKCİĞER
ADAMTS13	TTP	vWF	KARACİĞER, BEYİN, PROSTAT
ADAMTS14		PROKOLLAJEN 1 N-PROPEPTİD	BEYİN, UTERUS
ADAMTS15		AGREKAN, VERSİKAN	KARACİĞER, BÖBREK
ADAMTS16		AGREKAN	PROSTAT, BEYİN, UTERUS
ADAMTS17	WMS		PROSTAT, BEYİN, KARACİĞER
ADAMTS18		AGREKAN	PROSTAT
ADAMTS19			AKCİĞER
ADAMTS20			BEYİN, TESTİS

* Kısaltmalar: EDS, Ehler Danlos Sendromu; WMS, Weill Marchesani Sendromu; TTP, TrombotikTrombositopenik Purpura; COMP, Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteini; vWF, von Willebrand Faktör

KADIN ÜREME SİSTEMİ HASTALIKLARI VE ADAMTS GENLERİ

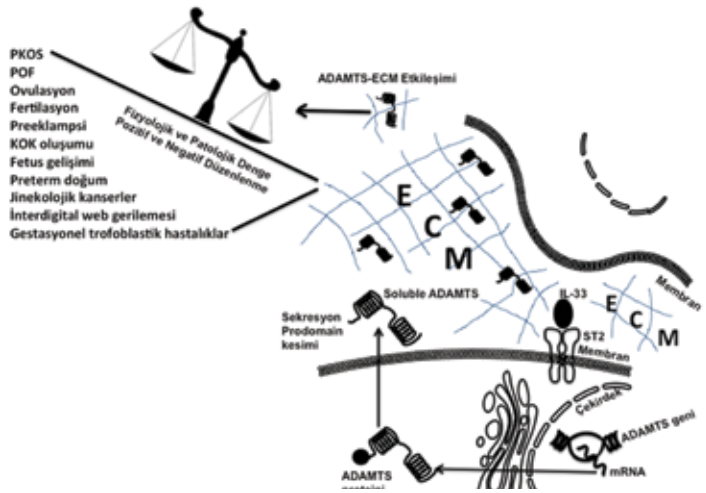
ADAMTS enzimleri, kadın üreme sistemi hastalıkları patofizyolojisinde son yıllarda önemi giderek artan bir gen ailesidir. Fertilizasyondan doğuma kadar tüm gelişim basamaklarında ADAMTS enzimlerinin rolü yeni ortaya çıkmaya başladı. Etyolojisi ve tedavisi net olarak bilinmeyen preeklamsi'den plasenta ECM'sinin maternal dokuya invazyonundaki yetersizliklere kadar birçok süreçte bu genlere atıf yapılmaktadır.

Ovulasyonda oldukça önemli rollere sahip bir proteaz olan ADAMTS1, kumulus oosit kompleksi (KOK) oluşumunda, bu yapı içerisinde sentezi artan versikanın yıkımında, KOK genişlemesinde ve sonuç olarak ovulasyonun meydan gelmesinde fonksiyon görür (50, 51). Üreme çağındaki kadınlarda oldukça sık görülen hastalıklarından birisi de polikistik over sendromudur (PKOS). Bu hastalıkta overlerde yaygın kistler, oligo-anulasyon, hiperandrojenizm ve hiperinsülinizm görülür. PKOS patogenezinde ovulasyonun gerçekleşmesinde oldukça önemli görevler yapan ADAMTS1 ekspresyonu düşük bulunmuştur (52). Jinekolojik kanserlerde de ADAMTS enzimleri tespit edilmiştir. Endometriyum kanserinde tespit edilen ADAMTS1'in tümör yayılımı ve metastaz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle endometriyal adenokanserlerinde ekspresyonu artan ADAMTS1'in epitelyal hücre invazyonu ve endotel hücre fonksiyonları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (53). Epitelyal over kanserlerinde genlerin hipermetilasyonuna bakılan bir çalışmada ADAMTS1 geninin hipermetile olmadığı gösterilmiştir (54)

ADAMTS2 enzim mutasyonu taşıyan Ehler-Danlos Sendrom'lu fetüs taşıyan gebelerde preterm doğum ve prematür membran rüptürü riski artmıştır (55). İnsan endometriyal hücre hattında ADAMTS3 enziminin hücre adezyonunda önemli görevler yaptığı gösterilmiştir (56). ADAMTS4 ve -5'in ADAMTS1 ile birlikte ovulasyonda fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (57). Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda da ADAMTS4 ve -5 oldukça yüksek miktarlarda eksprese olur. Bu proteinazların boyanma paterni; koryokarsinom, normal gestasyon, komplet ve invaziv mol ayrımında kullanılabilecektir (58). ADAMTS9 fetus gelişiminde interdigital web gerilemesinde önemli görevler alır (59).

TTP; dolaşımda bulunan trombosit agregasyonuna sekonder olarak gelişen hemolitik anemi, trombositopeni ve organ iskemileri ile seyreden önemli bir hastalıktır. Nadir görülen ve oldukça mortal olan bu hastalığın insidansı gebelikte artar (60, 61). Hastalık patogenezinde, dolaşımda ADAMTS13 enzimi tarafından parçalanması gereken büyük von Willebrand faktör (vWF) multimerlerinin yıkılamaması etkilidir (62). ADAMTS13 eksikliğinde görülen bir diğer durum preeklampsi (PE)'dir. PE, gebeliğin 20. haftasından sonra görülen yüksek kan basıncı ve proteinüri ile seyreden bir önemli hastalıktır. Plasental mikrosirkülasyonda fibrin depozitleri görülmektedir. Hastalığın patogenezinde; dolaşımda ADAMTS13 tarafından yıkılması gereken büyük vWF multimerlerinin yıkılamaması vardır. Bu hastaların serumlarında ADAMTS13 enzim düzeyi düşük bulunurken, vWF ve FVIII seviyeleri artmıştır (63, 64). ADAMTS13 eksikliğinde ayrıca HELLP (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, trombosit sayısında azalma) ve hemolitik üremik sendrom (HUS) görülme sıklığı da artar (60). HELLP sendromu patogenezinde de TTP benzeri akut endotelyal aktivite olduğu düşünülmektedir (65).

Tiroid disfonksiyonlarında menstürel bozukluklar ve infertilite görülür. Bu konuda yapılan çalışmalarda; tiroid stimüle edici hormon (TSHß) ile ADAMTS16 geni arasında ilişki sonucunda POF geliştiği tespit edilmiştir (66). Ovulasyonun gerçekleşmesinde önemli olan hormonlardan bir diğeri de insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-2)'dir. IGF-2 granüloza hücrelerinde FSH reseptör sayısını artırır ve FSH granüloza hücrelerinde steroidogenezisi indükler. IGF-2 reseptörü ile ADAMTS19 arasında bir ilişki mevcut olup, bu ilişki sonucunda POF gelişir (5, 67). Aktivin A da ovulasyonla ilişkili bir hormondur. Germ hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalmasında önemli görevler üstlenir. Yine POF patogenezinde ADAMTS19 ile aktivin hormonunu reseptörü olan ACVR2 arasında da ilişki tespit edilmiştir(4).



Şekil 1: Kadın üreme sistemi hastalıklarında ADAMTS genleri

Sonuç

Bu bilgiler ışığında yeni çalışma konularından biri olan ADAMTS genleri obstetrik ve jinekoloji alanında çalışan araştırmacılara yeni ufuklar açacaktır. Biyobelirteç adayı olarak birçok bilim insanının dikkatlerini üzerine çeken bu protein ailesi, yakın gelecekteki çalışmalarla birçok hastalık fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına yol açacaktır. Bunun için genomiks, proteomiks, miRNA-omiks, epigenomiks ve metabolomiks alanında multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4:a004903.
2. Wolfsberg TG, Primakoff P, Myles DG, White JM. ADAM, a novel family of membrane proteins containing A Disintegrin And Metalloprotease domain: multipotential functions in cell-cell and cell-matrix interactions. J Cell Biol. 1995;131:275-8.
3. 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;272:556-62.
4. Pyun JA, Kim S, Kwack K. Epistasis between polymorphisms in ACVR2B and ADAMTS19 is associated with premature ovarian failure. Menopause. 2014 July, Epub ahead of print.
5. Pyun JA, Kim S, Cha DH, Kwack K. Epistasis between IGF2R and ADAMTS19 polymorphisms associates with premature ovarian failure. Human Rep. 2013;28:3146-54.
6. Held-Feindt J, Paredes EB, Blomer U, Seidenbecher C, Stark AM, Mehdorn HM, et al. Matrix-degrading proteases ADAMTS4 and ADAMTS5 (disintegrins and metalloproteinases with thrombospondin motifs 4 and 5) are expressed in human glioblastomas. Int J Cancer. 2006; 118:55-61.
7. Dong C, Li HJ, Chang S, Liao HJ, Zhang ZP, Huang P, et al. A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Motif 2 May Contribute to Cirrhosis in Humans through the Transforming Growth Factor-beta/SMAD Pathway. Gut and liver. 2013;7:213-20.

8. Nandadasa S, Foulcer S, Apte SS. The multiple, complex roles of versican and its proteolytic turnover by ADAMTS proteases during embryogenesis. Matrix Biol. 2014;35:34-41.
9. 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; 68:3137-48.
10. Demircan K, Topcu V, Takigawa T, Akyol S, Yonezawa T, Ozturk G, et al. ADAMTS4 and ADAMTS5 knockout mice are protected from versican but not aggrecan or brevican proteolysis during spinal cord injury. Biomed Res Int. 2014;2014:693746.
11. Demircan K, Yonezawa T, Takigawa T, Topcu V, Erdogan S, Ucar F, et al. ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 and aggrecanase-generated proteoglycan fragments are induced following spinal cord injury in mouse. Neurosci Lett. 2013;544:25-30.
12. Torres-Collado AX, Kisiel W, Iruela-Arispe ML, Rodriguez-Manzaneque JC. ADAMTS1 interacts with, cleaves, and modifies the extracellular location of the matrix inhibitor tissue factor pathway inhibitor-2. J Biol Chem. 2006;281:17827-37.
13. Canals F, Colome N, Ferrer C, Plaza-Calonge Mdel C, Rodriguez-Manzaneque JC. Identification of substrates of the extracellular protease ADAMTS1 by DIGE proteomic analysis. Proteomics. 2006;6 Suppl 1:S28-35.
14. Esselens C, Malapeira J, Colome N, Casal C, Rodriguez-Manzaneque JC, Canals F, et al. The cleavage of semaphorin 3C induced by ADAMTS1 promotes cell migration. J Biol Chem. 2010;285:2463-73.
15. Choi JE, Kim DS, Kim EJ, Chae MH, Cha SI, Kim CH, et al. Aberrant methylation of ADAMTS1 in non-small cell lung cancer. Cancer Genet Cytogenet. 2008;187:80-4.
16. Diamantis I, Luthi M, Hosli M, Reichen J. Cloning of the rat ADAMTS-1 gene and its down regulation in endothelial cells in cirrhotic rats. Liver. 2000;20:165-72.
17. 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;274:23349-57.
18. 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;196:514-22.
19. Drilon A, Sugita H, Sima CS, Zauderer M, Rudin CM, Kris MG, et al. A prospective study of tumor suppressor gene methylation as a prognostic biomarker in surgically resected stage I to IIIA non-small-cell lung cancers. J Thorac Oncol. 2014;9:1272-7.
20. Colige A, Vandenberghe I, Thiry M, Lambert CA, Van Beeumen J, Li SW, et al. Cloning and characterization of ADAMTS-14, a novel ADAMTS displaying high homology with ADAMTS-2 and ADAMTS-3.J Biol Chem. 2002;277:5756-66.
21. Bar-Yosef O, Polak-Charcon S, Hoffman C, Feldman ZP, Frydman M, Kuint J. Multiple congenital skull fractures as a presentation of Ehlers-Danlos syndrome type VIIC. Am J Med Genet A. 2008;146A:3054-7.
22. Colige A, Nuytinck L, Hausser I, van Essen AJ, Thiry M, Herens C, et al. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. J Invest Dermatol. 2004;123:656-63.
23. El Khoury L, Posthumus M, Collins M, Handley CJ, Cook J, Raleigh SM. Polymorphic variation within the ADAMTS2, ADAMTS14, ADAMTS5, ADAM12 and TIMP2 genes and the risk of Achilles tendon pathology: a genetic association study. J Sci Med Sport. 2013;16:493-8.
24. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, Chijiiwa M, Okada A, Kimura T, et al. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. Ann Rheum Dis. 2009;68:1051-8.
25. Valenzuela JC, Heise C, Franken G, Singh J, Schweitzer B, Seidenbecher CI, et al. Hyaluronan-based extracellular matrix under conditions of homeostatic plasticity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014;369:20130606.
26. Peluffo MC, Murphy MJ, Baughman ST, Stouffer RL, Hennebold JD. Systematic analysis of protease gene expression in the rhesus macaque ovulatory follicle: metalloproteinase involvement in follicle rupture. Endocrinology. 2011;152:3963-74.
27. Westling J, Gottschall PE, Thompson VP, Cockburn A, Perides G, Zimmermann DR, et al. ADAMTS4 (aggrecanase-1) cleaves human brain versican V2 at Glu405-Gln406 to generate glial hyaluronate binding protein. Biochem J. 2004;377(Pt 3):787-95.
28. Ehlen HW, Sengle G, Klatt AR, Talke A, Muller S, Paulsson M, et al. Proteolytic processing causes extensive heterogeneity of tissue matrilin forms. J Biol Chem. 2009;284:21545-56.
29. Hisanaga A, Morishita S, Suzuki K, Sasaki K, Koie M, Kohno T, et al. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 (ADAMTS-4) cleaves Reelin in an isoform-dependent manner. FEBS letters. 2012;586:3349-53.
30. Weaver MS, Workman G, Cardo-Vila M, Arap W, Pasqualini R, Sage EH. Processing of the matricellular protein hevin in mouse brain is dependent on ADAMTS4. J Biol Chem. 2010;285:5868-77.
31. Zha Y, Chen Y, Xu F, Li T, Zhao C, Cui L. ADAMTS4 level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. Biomed Pharmacother. 2010;64:160-4.
32. Zhao C, Zha Y, Wu X, Chen L, Shi J, Cui L. The quantification of ADAMTS4 and 8 expression and selection of reference genes for quantitative real-time PCR analysis in myocardial infarction. Biomed Pharmacother. 2011;65:555-9.
33. Bateman JF, Rowley L, Belluoccio D, Chan B, Bell K, Fosang AJ, et al. Transcriptomics of wild-type mice and mice lacking ADAMTS-5 activity identifies genes involved in osteoarthritis initiation and cartilage destruction. Arthritis Rheum. 2013;65:1547-60.
34. Nakada M, Miyamori H, Kita D, Takahashi T, Yamashita J, Sato H, et al. Human glioblastomas overexpress ADAMTS-5 that degrades brevican. Acta Neuropathol. 2005;110:239-46.
35. McCulloch DR, Nelson CM, Dixon LJ, Silver DL, Wylie JD, Lindner V, et al. ADAMTS metalloproteases generate active versican fragments that regulate interdigital web regression. Dev Cell. 2009;17:687-98.
36. Wierinckx A, Auger C, Devauchelle P, Reynaud A, Chevallier P, Jan M, et al. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. Endocr Relat Cancer. 2007;14:887-900.
37. Lopez-Mejias R, Genre F, Garcia-Bermudez M, Ubilla B, Castaneda S, Llorca J, et al. Lack of association between ABO, PPAP2B, ADAMST7, PIK3CG, and EDNRA and carotid intima-media thickness, carotid plaques, and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Mediators Inflamm. 2014;2014:756279.
38. Lai Y, Bai X, Zhao Y, Tian Q, Liu B, Lin EA, et al. ADAMTS-7 forms a positive feedback loop with TNF-alpha in the pathogenesis of osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1575-84.
39. Pu X, Xiao Q, Kiechl S, Chan K, Ng FL, Gor S, et al. ADAMTS7 cleavage and vascular smooth muscle cell migration is affected by a coronary-artery-disease-associated variant. Am J Hum Genet. 2013;92(3):366-74.
40. Liu CJ. The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2009;5:38-45.
41. 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;29:304-16.
42. 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 research. 2010;70:5567-76.

43. 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. Nature genetics. 2008;40:638-45.

44. Silver DL, Hou L, Somerville R, Young ME, Apte SS, Pavan WJ. The secreted metalloprotease ADAMTS20 is required for melanoblast survival. PLoS genetics. 2008;4:e1000003.

45. Tsilou E, MacDonald IM. Weill-Marchesani Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle (WA)1993.

46. Hanby HA, Zheng XL. Current status in diagnosis and treatment of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Hereditary genetics : current research. 2014;3(1). pii:e 108

47. Johnston P, Larson D, Clark IM, Chojnowski AJ. Metalloproteinase gene expression correlates with clinical outcome in Dupuytren's disease. J Hand Surg Am. 2008;33:1160-7.

48. 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. 2010;101:1038-44.

49. Kochhar A, Kirmani S, Cetta F, Younge B, Hyland JC, Michels V. Similarity of geleophysic dysplasia and Weill-Marchesani syndrome. Am J Med Genet A. 2013;161A:3130-2.

50. Ohnishi J, Ohnishi E, Shibuya H, Takahashi T. Functions for proteinases in the ovulatory process. Biochim Biophys Acta. 2005;1751:95-109.

51. Shozu M, Minami N, Yokoyama H, Inoue M, Kurihara H, Matsushima K, et al. ADAMTS-1 is involved in normal follicular development, ovulatory process and organization of the medullary vascular network in the ovary. J Mol Endocrinol. 2005;35:343-55.

52. Xiao S, Li Y, Li T, Chen M, Xu Y, Wen Y, et al. Evidence for decreased expression of ADAMTS-1 associated with impaired oocyte quality in PCOS patients. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E1015-21.

53. Keightley MC, Sales KJ, Jabbour HN. PGF2alpha-F-prostanoid receptor signalling via ADAMTS1 modulates epithelial cell invasion and endothelial cell function in endometrial cancer. BMC cancer. 2010;10:488.

54. Wu Q, Lothe RA, Ahlquist T, Silins I, Trope CG, Micci F, et al. DNA methylation profiling of ovarian carcinomas and their in vitro models identifies HOXA9, HOXB5, SCGB3A1, and CRABP1 as novel targets. Mol Cancer. 2007;6:45.

55. Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF, 3rd. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. Placenta. 2009;30:207-15.

56. Bhagwat SR, Redij T, Phalnikar K, Nayak S, Iyer S, Gadkar S, et al. Cell surfactomes of two endometrial epithelial cell lines that differ in their adhesiveness to embryonic cells. Mol Reprod Dev. 2014;81:326-40.

57. Richards JS, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, Teuling E, Lo Y, Boerboom D, et al. Regulated expression of ADAMTS family members in follicles and cumulus oocyte complexes: evidence for specific and redundant patterns during ovulation. Biol Reprod. 2005;72:1241-55.

58. Lee SY, Lee HS, Gil M, Kim CJ, Lee YH, Kim KR, et al. Differential expression patterns of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) -1, -4, -5, and -14 in human placenta and gestational trophoblastic diseases. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:643-50.

59. Dubail J, Aramaki-Hattori N, Bader HL, Nelson CM, Katebi N, Matuska B, et al. A new Adamts9 conditional mouse allele identifies its non-redundant role in interdigital web regression. Genesis. 2014;52:702-12.

60. Scully MA, Machin SJ. Berend Houwen Memorial Lecture: ISLH Las Vegas May 2009: the pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. Int J Lab Hematol. 2009;31:268-76.

61. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopaenic purpura. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006;17:459-63.

62. Marques MB, Mayfield CA, Blackall DP. Thrombotic thrombocytopenic purpura: from platelet aggregates to plasma. Am J Clin Pathol. 2004;121 Suppl:S89-96.

63. Alpoim PN, Gomes KB, Godoi LC, Rios DR, Carvalho MG, Fernandes AP, et al. ADAMTS13, FVIII, von Willebrand factor, ABO blood group assessment in preeclampsia. Clin Chim Acta. 2011;412:2162-6.

64. Stepanian A, Cohen-Moatti M, Sanglier T, Legendre P, Ameziane N, Tsatsaris V, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31:1703-9.

65. Franchini M, Montagnana M, Targher G, Lippi G. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. Semin Thromb Hemost. 2007;33:787-97.

66. Pyun JA, Kim S, Cha DH, Kwack K. Epistasis between polymorphisms in TSHB and ADAMTS16 is associated with premature ovarian failure. Menopause. 2014;21:890-5.

67. Knauff EA, Franke L, van Es MA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JS, et al. Genome-wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS19 as a possible candidate gene. Human Reprod. 2009;24:2372-8.