

DERLEME

ADAMTS Ailesi ve Anti-Anjiyogenetik ADAMTS1

Fatma Bahar SUNAY¹, Sümeyye AYDOĞAN TÜRKÖĞLU², Feray KÖÇKAR²

¹Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir.

²Balıkesir Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Balıkesir.

ÖZET

ADAMTS'ler (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) hem memelilerde hem de omurgasızlarda bulunan bir ekstrasellüler proteaz ailesidir. ADAMTS ailesinin üyeleri, ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) ailesi üyelerinden, çok sayıda kopyası bulunan thrombospondin 1 benzeri tekrarlar ile ayrılır. ADAMTS proteazlar agrekan, versikan ve brevikanı parçalama, prokollejenin ve von willebrand faktör işlenmesinde görev alır. Bağ doku organizasyonu, koagülasyon, inflamasyon, artrit, anjiyogenez ve hücre göçü gibi pek çok önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. ADAMTS'ler modular organizasyon, protein sekansı, gen sekansı ve substrat tercihinin korunmuşluğu ile gruplandırılırlar. ADAMTS1 ilk kez 1997 yılında kaşeksik kolon kanseri modelinde yüksek oranda ifade edilen bir gen olarak gösterilmiştir. Hem agrekanaz hemde anti-anjiyogenetik aktivitesi bulunan ADAMTS1'in çoğu patofizyolojik koşulda regülasyonunun bozulduğu bilinmektedir. Çok sayıdaki araştırmacı pek çok kanser tipinde ADAMTS1 ifade edilmesindeki düzenlenmenin bozulduğunu göstermiştir. Bu makalede ADAMTS ailesi ve ailenin ilk üyesi olan ADAMTS1'in kanserdeki rolünün nasıl aydınlatıldığı ve transkripsiyonel regülasyonu hakkında son bilgiler sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: ADAMTS. ADAMTS1. Kanser. Anjiyogenez. Sitokin.

A Rare Unilateral Origin Variation of Obturator Artery: A Cadaver Study

ABSTRACT

ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs) is a novel family of extracellular proteases found in both mammals and invertebrates. Members of the family may be distinguished from the ADAM (a disintegrin and metalloprotease) family members based on the multiple copies of thrombospondin 1-like repeats they carry. Known functions of ADAMTS proteases include processing of procollagens and von Willebrand factor as well as catabolism of aggrecan, versican and brevicin. They have been demonstrated to have important roles in connective tissue organization, coagulation, inflammation, arthritis, angiogenesis and cell migration. ADAMTS can be grouped into distinct clades within which there is conservation of modular organization, protein sequence, gene structure and possibly, of substrate preference. ADAMTS1 is a new member of the ADAM family of genes, which has been identified in 1997 as a gene highly expressed in the cachexigenic murine colon 26 adeno carcinoma cells *in vivo*. It has been shown that the expression of ADAMTS1 that has both anti-angiogenic and aggrecanase activity was dysregulated in many pathophysiologic circumstances. The expression of ADAMTS1 has been down regulated in many cancer types. In this paper, ADAMTS gene family and how the role of ADAMTS1 gene in cancer will be presented.

Key Words: ADAMTS. ADAMTS1. Cancer. Angiogenesis. Cytokine.

Hücre-Ekstraselüler Matriks (ECM) etkileşimi, ECM'in hücrelere mekanik destek sağlamasının dışında embriyogenez, hücre göçü, yara tamiri ve programlanmış hücre ölümü gibi pek çok fizyolojik olayda önemlidir. Bu fizyolojik olayların yanı sıra, tümör metastazından AIDS'e kadar pek çok patolojik durumda da aynı etkileşimler son derece önemli roller oynarlar. Hücre yüzeyi ve ekstraselüler matriksdeki proteazlar bu olaylarda oldukça önemli rollere sahiptirler¹⁻¹².

Ekstraselüler matriksin proteolitik prosesinde proteaz aktivitesine sahip çok sayıda molekül görev alır. Bu moleküller domain yapılarına göre çok sayıda protein ailesi olarak gruplandırılır. İlk grup trombin, doku plazminojen aktivatörü, urokinaz ve plazmini içeren serin proteazlardır. İkinci grup, matriks metalloproteinazlar (MMP) 23 üyeden oluşan yüksek oranda korunmuş Zn-bağımlı endopeptidazlardır. Bu ilk iki grup ECM yıkımında ve kanser metastazında görev alan geniş spekturumlu proteazlardır. Üçüncü grup kemik farklılaşma protein 1/tolloid ailesi metalloproteinazlarıdır. Son grup ise hücre-hücre adezyonu ve proteolizde görev alan ADAM (bir disintegrin ve metalloprotease) veya MDC (metalloprotease/disintegrin/sistein) olarak adlandırılan transmembran glikoproteinlerdir¹⁻¹².

ADAM ailesinde yer alan proteinler, hücre membranında bulunan ve çok sayıda bölgeye sahip olan çinko bağımlı metalloproteinazlardır. "ADAM" terimi "bir disintegrin ve metalloproteinaz anlamına gelmektedir

Geliş Tarihi: 10.11.2011
Kabul Tarihi: 21.12.2011

Dr.Feray Köçkar
Balıkesir Üniversitesi,
Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Balıkesir.
Tel: 0 266 612 12 78
e-posta: feraykockar@hotmail.com

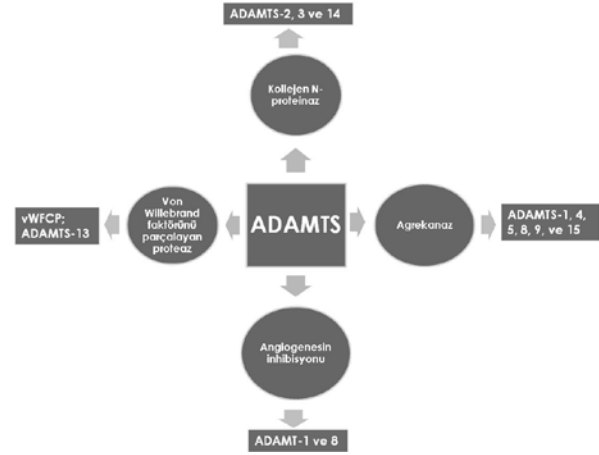
ve bu moleküllerdeki iki son derece önemli yapısal bölgeyi içerirler. Bu bölgeler sayesinde, ADAM'lar, hem adezyon proteinlerinin hem de proteinazların özelliklerine sahiptirler. Bu özellikleri ADAM'ları diğer hücre yüzey proteinlerinden ayırır ve hücre-hücre etkileşimleri ile hücre-matriks etkileşimlerinde önemli bir role sahip olduklarını düşündürür⁹⁻¹².

Bugüne kadar ADAM ailesine ait 30'a yakın protein tanımlanmıştır ve bazılarının fonksiyonları anlaşılmıştır. Bu fonksiyonların başlıcaları; hücre adezyonu, füzyon olayları ve hücre yüzey proteinlerinin kaybıdır. Örneğin, ADAM1 (fertilin α) ve ADAM2 (fertilin β) sperm ve oosit hücrelerinin kaynaşmasında, ADAM17 (TACE), ADAM9 (MDC9) ve ADAM10 hücre yüzey proteinlerinin kaybında ve ADAM12 (meltrin α) de miyoblastların kaynaşmasında görev alırlar¹⁻⁴.

ADAM ailesi proteinlerinin geniş ölçüde tanımlanmasının ardından ADAM-ilişkili yeni bir grup proteinin varlığı Kuno ve arkadaşları³ tarafından 1997 yılında gösterilmiştir. Kuno ve arkadaşları³ farelere, enjekte ettikleri bir hücre hattıyla kaşeksik kolon kanseri modeli oluşturmuşlar ve bu kanser türünde ifade olan genleri belirlemişlerdir. Bu çalışmada, ADAM protein ailesinin üyelerine çok benzeyen ve trombospodin tip 1 (TSP1) motifleri taşıyan ve inflamasyonla ilişkili olan bir protein klonlanmıştır. Araştırmacılar, bu yeni üyeyi tanımlamak için ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) adını kullanmışlardır. ADAM ailesi üyelerinin aksine, hücre membranında yer almayıp, ekstrasellüler matrikse salgılanan ADAMTS'ler; ADAM ailesi üyelerinin sahip oldukları tüm domainleri içermelerine rağmen, kendilerine özgü TSP1 motifleri de buldukları için ADAM üyeleri olarak kabul edilmemiştir ve yeni bir aileyi oluşturmuşlardır³.

1997 de bulunan ilk üyeyi takiben, diğer üyelerde bu aileye katılmıştır. Bugün, ADAMTS'ler ile benzer domainlere sahip yeni tanımlanmış ADAMTSL (ADAMTS-like) olarak isimlendirilen 3 gen ile birlikte insanda 19 ADAMTS geni tanımlanmıştır. Daha sonra, hücre dışı matriksin şekillenmesi, organogenez ve hemostaz gibi pek çok önemli olayda rol oynayan ADAMTS'ler, domainlerin organizasyonu, protein dizisi, gen dizisi korunmuşluğuna ve substrat tercihine göre gruplandırılmıştır⁹⁻¹⁴.

Buna göre bu alt gruplardan bahsetmek gerekirse: (Şekil 1) (i) Kollejen N-proteinazlar; ADAMTS2, 3 ve 14, prokollajenin N-ucundaki propeptitleri uzaklaştırarak kollajene dönüşmesinde rol oynarlar. (ii) Agrekanazlar; ADAMTS1, 4, 5, 8, 9, ve 15. matriks proteoglikanı olan agrekanın parçalanmasında agrekanaz aktivitesine sahiptirler. Daha sonra bu grubun, merkezi sinir sisteminde yoğun şekilde eksprese olan brevikan ile kan damarlarında bulunan versikani da parçalandığı bulunmuştur. (iii) Anjiogenezin inhibisyonunda görev alanlar; ADAMT1 ve 8 ve (iv) Kan pıhtılaşması homeostasta von Willebrand Faktörünü Parçalayan Proteaz olarak bilinen ; ADAMTS13 (vWFCP) dir.



Şekil 1:

ADAMTS ailesi ve sınıflandırılması

Bu görevlerinin dışında ayrıca ADAMTS'ler, organogenez, inflamasyon ve fertilitate de görev almaktadırlar. Ayrıca son çalışmalar göstermektedir ki artritde ve pekçok kanserde bazı ADAMTS genlerinin ekspresyonları değişmektedir^{13,14}.

Tablo I: ADAMTS üyelerinin alternatif isimleri, kromozom lokalizasyonları ve bilinen substratları¹²

Gen İsmi	Protein İsmi	Alternatif İsmi	Kromozom Lokalizasyonu	Bilinen Substratları
ADAMTS1	ADAMTS1	METH-1; agrekanaz-3	21q21	Agrekan; versikan V1
ADAMTS2	ADAMTS2	PCINP	5q35	Prokollajen I, II and III N-propeptitler
ADAMTS3	ADAMTS3	KIAA0366	4q21	Prokollajen II N-propeptit
ADAMTS4	ADAMTS4	agrekanaz-1; KIAA0688	1q23	Agrekan; brevikan; versikan V1; fibromodulin; a decorin; karboksimetillenmiş transferin
ADAMTS5	ADAMTS5	agrekanaz-2; ADAMTS11	21q21	Agrekan
ADAMTS6	ADAMTS6	-	5q12	-
ADAMTS7	ADAMTS7	-	15q24	-
ADAMTS8	ADAMTS8	METH-2	11q25	-
ADAMTS9	ADAMTS9	KIAA1312	3p14	Agrekan; versikan
ADAMTS10	ADAMTS10	-	19p13	-
ADAMTS12	ADAMTS12	-	5q35	-
ADAMTS13	ADAMTS13	vWFCP	9q34	von Willebrand faktör
ADAMTS14	ADAMTS14	-	10q21	Prokollajen I N-propeptit
ADAMTS15	ADAMTS15	-	11q25	Agrekan
ADAMTS16	ADAMTS16	-	5p15	-
ADAMTS17	ADAMTS17	-	15q24	-
ADAMTS18	ADAMTS18	-	16q23	-
ADAMTS19	ADAMTS19	-	5q31	-
ADAMTS20	ADAMTS20	-	12q12	-

ADAMTS proteinlerinin tümü başlangıçta inaktif formda, pre-proenzim formunda sentezlenirler ve N-terminalinden C-terminaline doğru; bir sinyal peptide, bir pro-domain, bir metalloproteinaz katalitik domain,

Anti-Anjiyogenetik ADAMTS1

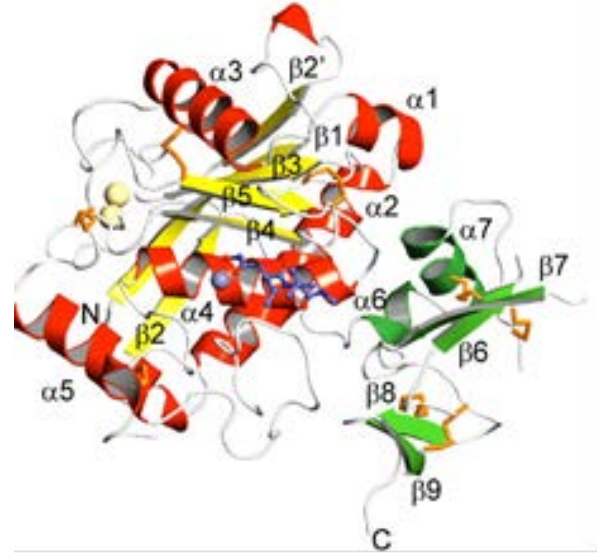
bir disintegrin benzeri domain, merkezi bir TS (trombospondin tip 1) motifi, sisteinden zengin bir domain, bir spacer bölgesi ve değişen sayılarda TS motifi tekrarları içerir. ADAMTS ailesi üyelerinin tümünde bulunan sekiz bölgeden başka, ailenin bazı üyelerinin farklı beş bölgeden birine veya birkaçına sahip oldukları ve bu ek bölgelerin daima molekülün karboksı uçlarında yerleşmiş olduğu görülür^{10, 12-14}.

ADAMTS'lerin gen ifadelerinin seviyeleri farklı basamaklarda kontrol edilmektedir. Diğer matriks proteazlarda olduğu gibi, ADAMTS'lerin aktivitesinin kontrolünde spesifik doku inhibitörleri olan TIMP (Tissue inhibitor of metalloproteinases)'ler anahtar rol oynarlar. TIMP'ler hem ADAM proteinlerine hem de ADAMTS proteinlerine karşı çok daha fazla seçici davranırlar¹⁵⁻¹⁷. Örneğin, agrekanazlardan ADAMTS4 ve ADAMTS5 TIMP-3 tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilirken, TIMP-1, -2 ve -4'e karşı duyarsızdırlar¹⁸⁻²⁰. Yine, TIMP-2 ve TIMP-3'ün ADAMTS1'i 500 nM'lık konsantrasyonlarda kısmi olarak inhibe ettiği gözlenirken aynı konsantrasyonlardaki TIMP-1 ve TIMP-4'ün ADAMTS1 üzerinde inhibitör etkisinin bulunmadığı görülmektedir²¹. Özellikle artritlerde aktivitelerinin arttığı bilinen ADAMTS1, -4 ve -5'in agrekanolitik aktivitesi yeşil çayda bulunan katekin galat esterleri tarafından da etkin bir biçimde inhibe edilmektedir²².

ADAMTS'lerin sentetik inhibitörlerinin etkileri ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. ADAMTS1, EDTA, 1,10-phenanthroline²³, BB-94²¹ ve MMP inhibitör 2 tarafından²⁴, ADAMTS12 ise BB-94²⁵ tarafından inhibe edilmektedir.

ADAMTS'lerin ilk üyesi: Anti-Anjiyogenetik ADAMTS1

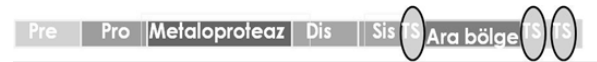
İlk olarak Kuno ve arkadaşları³ tarafından 1997 yılında tanımlanmış olan ADAMTS1'in, ADAMTS ailesinin ilk üyesi olması nedeniyle diğer üyelere göre hakkında daha fazla çalışmalar yapılmıştır. 1999 yılında ADAMTS1'in vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) uyardığı anjiyogenezi inhibe ettiği ve fibroblast büyüme faktörü 2'nin uyardığı vaskülarizasyonu baskıladığı bulunmuştur. Bu özelliği nedeniyle anti-anjiyogenetik üyesi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra ADAMTS8'inde bu aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Özellikle 2007 yılında aydınlatılan üç boyutlu yapısıyla ADAM'lardan farkları ve önemli fonksiyonel bölgeleri ortaya konmuştur. Katalitik bölgenin tüm katlanması, matriks metalloproteinazları ve ADAM'lar ile benzerlik göstermektedir. Yapıda beklenmeyen bir şekilde çifte kalsiyum bağlanma bölgesi açığa çıkartılmıştır. Bu çalışmada şaşırtıcı olarak daha önceleri disintegrin benzeri bölge olarak isimlendirilen bölgenin, ADAM10 gibi diğer ADAM'ların disintegrin bölgeleri ile yapısal bir benzerlik göstermediği, aksine diğer metalloproteinazların sisteince zengin bölgeleri ile benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Aktif bölgeye karşı duran ADAMTS1'in sisteince zengin bölgesinin olası bir regülatör bölge olduğu düşünülmektedir²⁶.



Şekil 2:

ADAMTS1 proteininin üç boyutlu yapısı²⁶. (ADAMTS1 proteininin marimastat ile interaksyonu. Kırmızı ve sarı renkler katalitik metalloproteinaz bölge, yeşil renk ise sisteince zengin domini göstermektedir. Katalitik çinko iyonu mor ve kalsiyum bağlanma bölgesine bağlandığı düşünülen 2 kadmiyum iyonu turuncu renkte gösterilmiştir. Marimastat ligandı yapışan yuvarlaklar olarak gösterilmiştir. Disülfid bağları gösterilmiştir.)

ADAMTS1'in yapısal bölgelerinin aydınlatılması tüm ADAMTS'ler için model olmuştur. Bunları biraz daha detaylandırırsak, ADAMTS1 proteini 8 domain içermektedir; 1) pre-domain, 2) pro-domain, 3) metalloproteinaz domain, 4) disintegrin benzeri domain, 5) TSP-1 motifi içeren trombospondin homolog domain, 6) Sisteince zengin domain, 7) Spacer bölge ve 8) Karboksı terminal TSP motifleridir (şekil 3). ADAM'lar transmembran protein değil salgılanan proteinlerdir^{3,26}.



Şekil 3 :

ADAMTS 1 proteinin domain yapısı (Pre; sinyal peptit, Pro; prodomain; metalloproteinaz domain; katalitik domain, Dis; disintegrin benzeri domain, Sis; sisteince zengin domain, TS; trombospondin tip I tekrarı, ara domain.)

Ayrıca ADAMTS1'in yapısı ve görevleri arasındaki ilişki bazı çalışmalarla ortaya konmuştur. ADAMTS1 proteinin anti-anjiyogenetik etki ve agrekanaz aktivitesine sahip olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Bunlar arasında öne çıkan, Vazquez ve arkadaşları²⁷ tarafından 1999 yılında ADAMTS1 vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) uyardığı anjiyogenezi inhibe ettiği ve fibroblast büyüme faktö-

rü 2'nin uyardığı vaskülarizasyonu baskılaması ile antianjiyogenetik etkidir. Aynı çalışma, ADAMTS1 ve ADAMTS8'in oluşturdukları anti-anjiyogenetik cevabın TSP-1 veya endostatinin oluşturduğundan daha güçlü olduğunu ve ADAMTS1'in inhibitör kapasitesinin de ADAMTS8'den daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. ADAMTS1 ve -8'in anti-anjiyogenetik aktivitelerine TS motiflerinin aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu tekrar motifleri, trombospondin ailesinin beş üyesinden sadece TSP1 ve TSP2'de mevcut olan özel motiflerdir ve trombospondin ailesinin TS motifleri içermeyen diğer üç üyesi anti-anjiyogenetik etkiye sahip değildir. Son yıllarda elde edilen bulgular, ADAMTS1'in anti-anjiyogenetik etkisinden sorumlu olan bölgenin C-terminalindeki iki TS motifi tekrarı olduğunu ve proteinin bu bölgeler sayesinde VEGF165'e bağlandığını göstermiştir^{27,28}. Yine, ADAMTS1 ve -8'in birinci C-terminal TS tekrarı bulunan ve ADAMTS1 ile -8 dışındaki ADAMTS'ların hiçbirinde mevcut olmayan GWQRRL/TVECRD motifinin önemli bir role sahip olması olasılığı son derece yüksektir¹².

ADAMTS1'in de agrekanın yanı sıra versikanı parçalayabildiğini bilinmektedir²⁹. Yapılan bazı çalışmalar ADAMTS1'in ekstrasellüler matriks üzerindeki etkisinin follikül üretilmesi için, versikanı degradesi edici etkisinin ise ovülasyonun gerçekleşebilmesi için zorunlu olduğunu düşündürmektedir²⁹⁻³². Nitekim ADAMTS1 devre dışı bırakılmış farelerle yapılan çalışmalarda; büyüme geriliği, yağ dokusu malformasyonu, uterus ve yumurtalık histolojisinde değişikliklerle beraber seyreden azalmış fertilitate bulunmuştur [33]. Yayınlanan diğer çalışmalar ise nidogenin-1'in substratları olduğunu ortaya koymuştur^{34,35}. Ayrıca, ovülasyon sırasında progesteron reseptörünün ADAMTS1 mRNA'sını arttırdığı tespit edilmiştir³⁶.

ADAMTS1'in kemik ve osteoblastlardaki ekspresyonu paratiroid hormon ve benzeri ajanlarla artmaktadır. Bazı kaynaklar, ADAMTS1'i, -4, -5, -8, -9, -15 ve -20 ile birlikte hiyalektanları (hiyaluronana bağlanan agrekan, brevikan, versikan vb. proteoglikanları) yıkımları için hiyalektanazlar olarak sınıflandırmaktadır³⁷.

ADAMTS1 ve Kanser?

Antianjiyogenetik aktivitesi olan bu üyenin kanser tiplerindeki rolünün araştırılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Malign tümörlerin en önemli özellikleri, çevre dokulara invaze olabilmeleri, vasküler ve lenfatik sisteme girebilmeleri ve metastatik yayılımla uzaklardaki organlara dağılabilmeleridir. Bu patolojik olayların tümünün gerçekleşmesinde, kuşkusuz doku matriksinin yıkımının önemi vardır. Bu nedenle de kanser gelişimi ve yayılımında, hem bölgelerinin yapısı hem de işlevleri düşünüldüğünde, MMP'ler, ADAM'lar ve ADAMTS'lar gibi matriks metaloproteazlar önemli rollere sahiptirler. Örneğin; aktif metal-

loproteinazlar ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yıkımında ve büyüme faktörleri ile sitokinlerin uzaklaştırılmasında görev alarak, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve anjiyogenезin kontrolüne katkıda bulunmaktadırlar. Yapılan farklı çalışmalarla önemi kanıtlanmış olan metaloproteazların disintegrin ve sisteinden zengin bölgeleri yoluyla, hücrelerin adezyonu ve migrasyonunu düzenlemekte olduğu da bilinmektedir¹.

ADAMTS1'in kanserdeki rolleri ile yapılan çalışmaların çoğu bu üyenin farklı hücrelerde mRNA ya da protein düzeyinde ifadesinin belirlenmesine odaklanmıştır. Yapılan bu çalışmalarla, ADAMTS1'in anti-anjiyogenetik etkisi ve rolü de gösterilmiştir. 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında, Rocks ve arkadaşları³⁸, insan küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde (non-small-cell lung carcinomas, NSCLC) ADAMTS1 ekspresyonunu, sağlıklı dokulara oranla, anlamlı olarak daha az bulduklarını bildirmişlerdir.

Prostat stroma hücreleri ile LNCaP, PC3, DU145 gibi prostat kanseri hücre hatlarında ADAMTS1, -4, -5, -9, -15 ve TIMP-3 ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmada stroma hücrelerinin bu proteinleri sürekli olarak eksprese ettikleri ancak hücre hatlarındaki ekspresyonunun değiştiğini göstermişlerdir³⁹. Gustavsson ve arkadaşlarının⁴⁰ deneysel androjenbağımsız ve bağımlı prostat kanserlerinde anjiyogenезi regüle eden genlerin ekspresyonunu araştırdıkları ve 2008'de yayınladıkları çalışma ise ADAMTS1 ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Ayrıca bizim yaptığımız bir çalışma ile androjen bağımsız prostat kanser modelleri olan PC3 ve DU145'de ADAMTS1 ve substratı olan VEGF'in mRNA düzeyinde ifadeleri araştırılmış ve her iki hücre hattında VEGF ekspresyonu görülürken ADAMTS1 ekspresyonu sadece PC3 hücre hattında tespit edilmiştir⁴¹. Porter ve arkadaşları⁴² insan meme kanserinde, neoplastik olmayan meme dokusunda ve meme kanseri hücre hatlarında gerçekleştirdikleri ve ADAMTS1-20'nin ekspresyon profilini inceledikleri çalışmada; meme karsinomu vakalarında, tümörün heterojenitesinden, tipinden ve derecesinden bağımsız olarak, ADAMTS genlerinden yedi tanesinin (ADAMTS1, 3, 5, 8, 9, 10 ve 18) sürekli olarak ekspresyonun azaldığını buldular.

Literatürde karaciğer kanserlerinde ADAMTS proteinlerinin ekspresyonunun incelendiği tek çalışma Masui ve arkadaşlarının⁷ hepatoselüler karsinomalarda (HCC) ADAMTS1'in mRNA ekspresyonunu araştırdıkları çalışmadır. Araştırmacılar inceledikleri 16 HCC vakasında kanser dokusunda ADAMTS1 ekspresyonu düzeylerini belirlemişler ve bunu siroz hastalarından elde edilen karaciğer dokusundaki ADAMTS1 ekspresyonu ile karşılaştırdıklarında, HCC'da ADAMTS1 ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca yine grubumuz tarafında ADAMTS1 varlığı karaciğer hücre hattı olan Hep3B hücrelerinde gösterilmiştir⁴³.

Anti-Anjiyogenetik ADAMTS1

ADAMTS proteinlerinin mide ve bağırsak kanserlerinde ekspresyonu ile ilgili çok fazla bilgi mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada kolorektal tümörlerde ADAMTS1'in promotor hipermetilasyonu yoluyla inaktive edildiği ortaya konulmuştur².

Masui ve arkadaşları⁷ pankreas kanserlerinde ADAMTS1 ve ADAMTS8'in mRNA ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında; pankreas tümörlerinde, sağlıklı dokuya oranla ADAMTS1 ekspresyonunun azaldığını ve daha yüksek seviyelerde ADAMTS1 ekspresyonuna sahip olan hastalarda, hayatta kalma süresinin kısa olması ile ilişkili olan retroperitoneal invazyona ve lenf nodu metastazına daha sık rastlandığını göstermişlerdir.

ADAMTS1 ve Transkripsiyonel Regülasyon

İlk üyesinin 1997'de izole edildiği ADAMTS1 proteinlerinin transkripsiyonel regülasyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İlk bilinen üyesi olmasına rağmen ADAMTS1'in transkripsiyonel regülasyonu konusunda bilgi çok sınırlıdır. Fare ADAMTS1 geninin promotörü 1997 yılında klonlanarak karakterize edilmiştir³. 2006 yılında Lind ve arkadaşları² tarafından yapılan çalışmada DNA metilasyonunun fare ADAMTS1 aktivitesini azalttığı belirtilmiştir. Bu da farede aktivitesinin transkripsiyonel olarak promotor seviyesinde kontrol edildiğini göstermektedir. Kanser spesifik hipermetilasyona uğradığı düşünülmektedir. Fare ADAMTS1 promotörüne HDAC inhibitörü olan TSA uygulamasından sonra SP1 ve HDAC6 bağlanması azaldığını bulmuşlardır. Proksimal bölgedeki GC kutularının inaktivasyon için gerekli olduğu tespit edilmiştir. SP1 in ADAMTS1 ekspresyonunu azalttığı açıklanmıştır^{4,5}.

2009 yılında Hatipoğlu ve arkadaşları⁶ tarafından hipoksinin ADAMTS1'i indükleyip indüklediği ve regülasyon mekanizması araştırılmıştır. Endotelial hücrelerde, hipoksi durumunda, ADAMTS1'in mRNA ve protein ekspresyon seviyesinin hızlı bir şekilde arttığı fakat diğer hücre tiplerinde böyle bir durum tespit edilmemiştir. İlginç bir şekilde ADAMTS1'in hipoksi ile indüklenmesi geçici bir durum olmasına rağmen HUVEC hücrelerinde, VEGF'un hipoksi ile indüklenmesi zamana bağlı olarak artmaktadır. Endotelial hücrelerde ADAMTS1 hipoksi durumunda geçici olarak indüklendiği ve HIF-1'in bağlanması aracılığıyla transkripsiyonu yapıldığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak ADAMTS1'in yeni bir akut hipoksi ile regüle edilen bir gen olduğu gösterilmiştir.

ADAMTS1 ve Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık olaylarında, inflamasyonda ve hematopoezde görev alan ve bu olayları düzenlemesi amacıyla salgılanan küçük proteinlerdir. Etkilerini hücre membranında bulunan özel reseptörlere bağlanarak oluştururlar. Hücre üzerindeki etkilerinden, reseptöre bağlanmalarının ardından oluşan hücre içi

ikincil mesajcıların gen ekspresyonunu değiştirmesi sorumludur. Yapılan çok sayıda çalışma, farklı sitokinlerin in vivo veya in vitro olarak ADAMTS proteinlerinin ekspresyonunu etkilediğini göstermiştir. Yine, birkaç sitokin veya sitokin reseptörünün bazı patolojik durumlarda ADAMTS proteinleri ile beraber eksprese olması dikkat çekicidir. Üzerinde en fazla çalışılmış olan ADAMTS ailenin ilk üyesi olan ADAMTS1'dir. Sasaki ve arkadaşları⁴⁴, sıçanda hipoglossal sinirde hasar oluşturduklarında hasarlı motor nöronlarda ADAMTS1 protein ekspresyonu ile IL-1, tip 1 reseptörünün ekspresyonunun eş zamanlı olarak arttığını gözlemlemişler ve ADAMTS1 düzeyindeki artışın glial hücrelerden salgılanan IL-1'e bağlı olarak gelişmiş olabileceği düşünmüşlerdir.

Wachsmuth ve arkadaşları⁴⁵ ise, sağlıklı kıkırdak dokusundaki, osteoartritli kıkırdak dokusundaki ve kültüre edilmiş artiküler kondrositlerdeki ADAMTS1 ekspresyon düzeylerine IL-1β'nın ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) etkisini inceledikleri çalışmalarında; IL-1β uygulanmış örneklerde ADAMTS1 protein ekspresyonunun azaldığını, IGF-1 uygulanmış örneklerde ise ADAMTS1 ekspresyon düzeyinde anlamlı değişiklikler olmadığını tespit etmişlerdir.

Norata ve arkadaşları⁴⁶ ise insan umbilikal ven endotel hücrelerine (HUVEC) lipopolisakaritleri ve TNF-α'yı uyguladıklarında ADAMTS1 üretiminin uyarıldığını gözlemlemişlerdir. Ancak bu uyarılmanın yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) 3 alt fraksiyonu tarafından baskılandığını, bunun da HDL molekülünün son yıllarda tanımlanmış olan ve Ras/MAP kinaz aktivasyonu ile gerçekleştirildiği anjiyogenetik etkisinden sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Cross ve arkadaşları ise³⁹ daha önce yapılmış olan çalışmalardan elde edilen benign prostat hipertrofinde ve prostat kanserinde versikanın artmış miktarlarda eksprese olduğu, bu patolojilerde izlenen değişikliklerin bazılarının TGFβ1'in ekspresyonu ve aktivitesinden kaynaklandığı ve ADAMTS1, -4, -5, -9 ve 15'in versikanı parçalama özelliğine sahip oldukları bilgilerinden yola çıkarak TGFβ1'in prostatik stromal hücrelerde adı geçen ADAMTS proteinlerinin ekspresyonunu azaltıp azaltmadığını araştırmışlardır. TGFβ1'in stromal hücrelerde ADAMTS1, -5, -9 ve -15'in transkripsiyonunu azaltırken ADAMTS4'ün transkripsiyonunu arttırdığını bulmuşlardır.

Bir pro-inflamatuar sitokin olan IL-1, hamileliğin gelişmesinin son derece kritik bir basamağı olan ekstrasellüler matriksin proteolitik degradasyonunu ilerletirken, anti-inflamatuar bir sitokin olan TGF-β1 bu etkiyi dengeleyici bir rol oynar. Bu gerçekten yola çıkan Hunt Ng ve arkadaşları⁴⁷, bu iki sitokinin inflamasyonla ilişkili bir protein olan ADAMTS1'in insan desidual stroma hücrelerindeki ekspresyonuna etkisini in vitro olarak incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda IL-1β'nın ADAMTS1'in mRNA ve protein seviyele-

rini arttırdığını, TGF- β 1'in ise azalttığını ve bu değişimlerin konsantrasyona ve doza bağımlı olarak meydana geldiğini göstermişlerdir.

Sitokinlerin, ADAMTS1 ekspresyonu üzerindeki etkisinin incelendiği bir diğer doku ise yağ dokusudur. Bu çalışmalar yağ dokusunun sadece fazla enerjinin depolandığı inaktif bir organ olmadığını, çok sayıda faktör ürettiğini ve salgıladığını göstermiştir. Do ve arkadaşları⁴⁸, Simpson-Golabi-Behmel Sendromlu (SGBS) hastalardan elde edilen insan preadiposit hücre kültürüne TNF α uyguladıklarında ADAMTS1 protein seviyesinin azaldığını gözlemlemişlerdir.

Cross ve arkadaşları⁴⁹, sıçanlarda deneysel olarak oluşturdukları serebral iskemi sırasında ADAMTS1, -4 -5 ve TIMP-3'ün ekspresyonunu ve felç gelişmesi durumunda sentezlerinin arttığı gösterilmiş olan sitokinlerin bu ADAMTS proteazlarının ve TIMP-3'ün ekspresyonunu nasıl etkilediğini incelemişlerdir. Beynin kan dolaşımının inhibe edildiği hemisferinde ADAMTS1 ve ADAMTS4 seviyelerinin oldukça anlamlı düzeylerde arttığını, TIMP-3 seviyesinde ise anlamlı bir değişimin oluşmadığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, ADAMTS1 ve ADAMTS4 artışına IL-1 β , IL-1 reseptör antagonisti ve TNF artışının da eşlik ettiğini belirlemişlerdir.

Kalinski ve arkadaşları⁵⁰ ise kondrosarkoma hücre hatlarında IL-1 β 'nin ve hipoksinin ADAMTS1 düzeylerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında IL-1 β 'nin ADAMTS1 düzeylerini transkripsiyonel olarak azalttığını, hipoksinin ise böyle bir etkiye sahip olmadığını belirlemişlerdir.

Demircan ve arkadaşlarının⁵¹ OUMS-27 kondrositoma hücreleri ve osteoartrit eklemlerden elde ettikleri insan kondrositlerine IL-1 β ve/veya TNF α ekleyerek gerçekleştirdikleri bir diğer çalışmada ise; IL-1 β 'nin ADAMTS4, ADAMTS5 ve ADAMTS9 mRNA seviyelerini artırırken ADAMTS1 ve ADAMTS8 seviyelerini değiştirmediği, IL-1 β ve TNF α 'nın beraber kullanımında ise özellikle ADAMTS9 mRNA seviyelerinin sinerjistik olarak arttığı izlenmiştir.

Sonuç

Günümüzde pek çok hastalık ile ilişkili olan ADAMTS ailesine üye proteinlerle ilgili çalışmalar dikkat çekicidir. Özellikle ailenin ilk üyesi olan ADAMTS1 sahip olduğu anti-anjiyogenik aktivitesi ile kanser araştırmalarında yer almaktadır. Tümör dokularının normal dokulara oranla daha fazla vaskülarize olduğu yüzyılı aşkın bir süredir gözlemlenmiş bir bulgudur. Günümüzde, yaygın biçimde kabul edilen, tümör dokusundaki hipervaskülarizasyonun, tümör hücreleri tarafından indüklenen damar büyümelelerine bağlı olduğudur. Yani, tümör büyümesi anjiyogeniktir²⁷. Tümörlerin büyüebilmesi ve gelişebilmesi için anjiyogenezin gerçekleşmesi zorunludur, yani

tümör büyümesi anjiyogeneze bağımlı olarak gerçekleşen bir olaydır. Bu bilimsel gerçek, en azından teori-de, malign tümörlerin tümör vaskülarizasyonunu engelleyen ilaçların kullanımı ile tedavi edilebileceği anlamına gelmektedir. Nitekim günümüzde pek çok anti-anjiyogenik ajan, insan tümörleri üzerindeki anti-tümör aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla klinik deneylerde kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. Rocks N., Paulissen G., El Hour M., Quesada F., Crahay C., Gueders M., Foidart J.M., Noel A., Cataldo D., 'Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer', *Bioc-himie*, (2008), 90, 369.
2. Lind G.E., Kleivi K., Meling G.I., Teixeira M.R., Thiis-Evensen E., Rognum T.O., Lothe R.A., 'ADAMTS1, CRABP1, and NR3C1 identified as epigenetically deregulated genes in colorectal tumorigenesis' *Cell Oncol.* (2006), 28, 5-6, 259.
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", *The Journal of Biological Chemistry*, (1997), 272, 1, 556.
4. Kari M. H. Doyle, Darryl L. Russell, Venkataraman Sriraman, and Joanne S. Richards, 'Coordinate Transcription of the ADAMTS-1 Gene by Luteinizing Hormone and Progesterone Receptor' *Molecular Endocrinology*, (2004), 18(10):2463-2478
5. Chia-Wei Chou, Ching-Chow Chen., 'HDAC inhibition up-regulates the expression of angiostatic ADAMTS1', *FEBS Letters* 582 (2008) 4059-4065
6. Hatipoglu O F., Hirohat S., Cilek M. Z., Ogawa H., Miyoshi T., Obika M., Demircan K., Shinohata R., Kusachi S., and Ninomiya Y. ADAMTS1 Is a Unique Hypoxic Early Response Gene Expressed by Endothelial Cells' *The Journal of Biological Chemistry*, (2009) 284,24, 16325-16333
7. Masui T., Hosotani R., Tsuji S., Miyamoto Y., Yasuda S., Ida J., Nakajima S., Kawaguchi M., Kobayashi H., Koizumi M., Toyoda E., Tulachan S., Arai S., Doi R., Imamura M., 'Expression of METH-1 and METH-2 in pancreatic cancer', *Clinical Cancer Research*, (2001), 7, 3437.
8. Hirohata S., Wang L.W., Miyagi M., Yan L., Seldin M.F., Keene D.R., Crabb J.W., Apte S.S., "Punctin, a novel ADAMTS-like molecule, ADAMTSL-1, in extracellular matrix", *The Journal of Biological Chemistry*, (2002), 277, 14, 12182.
9. Kaushal G.P., Shah S.V., "The new kids on the block: ADAMTSs, potentially multifunctional metalloproteinases of the ADAM family", *The Journal of Clinical Investigation*, (2000), 105, 10, 1335.
10. Tang B.L., Hong W., "ADAMTS: A novel family of proteases with an ADAM protease domain and thrombospondin 1 repeats", *FEBS Letters* (1999) 445, 223.
11. Porter S., Clark I.M., Kevorkian L., Edwards D.R., "The ADAMTS metalloproteinases", *Biochem. J.*, (2005), 386, 15.
12. Tang B.L., "ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases", *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, (2001), 33, 33.
13. Apte S., "A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs: the ADAMTS family", *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, (2004), 36, 981.
14. Jones G.C., Riley G.P., "ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis", *Arthritis Research & Therapy*, (2005), 7, 4, 160.

Anti-Anjiyogenetik ADAMTS1

15. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G., "Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities", *Journal of Cell Science*, (2002), 115, 3719.
16. Handsley M.M., Edwards D.R., "Metalloproteinases and their inhibitors in tumor angiogenesis", *Int.J.Cancer*, (2005), 115, 849.
17. Cawston T.E., Wilson A.J., "Understanding the role of tissue degrading enzymes and their inhibitors in development and diseases", *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, (2006), 20, 5, 983.
18. Hashimoto T., Wen G., Lawton M.T., Boudreau N.J., Bollen A.W., Yang G.Y., Barbaro N.M., Higashida R.T., Dowd C.F., Halbach V.V., Young W.L., "Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations", *Stroke*, (2003), 34, 925.
19. Kashiwagi M., Tortorella M., Nagase H., Brew K., "TIMP-3 is a potent inhibitor of Aggrecanase 1 (ADAM-TS4) and Aggrecanase 2 (ADAM-TS5)", *The Journal of Biological Chemistry*, (2001), 276, 16, 12501.
20. Arner E.C., Pratta M.A., Trzaskos J.M., Decicco C.P., Tortorella M.D., "Generation and characterization of Aggrecanase", *The Journal of Biological Chemistry*, (1999), 274, 10, 6594.
21. Rodríguez-Manzanque J.C., Westling J., Thai S.N.-M., Luque A., Knauper V., Murphy G., Sandy J.D., Iruela-Arispe M.L., "ADAMTS 1 cleaves aggrecan at multiple sites and is differentially inhibited by metalloproteinase inhibitors", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, (2002), 293, 501.
22. Vankemmelbeke M.N., Jones G.C., Fowles C., Ilic M.Z., Handley C.J., Day A.J., Knight C.G., Mort J.S., Buttle D.J., "Selective inhibition of ADAMTS-1, -4 and -5 by catechin gallate esters", *Eur. J. Biochem.*, (2003), 270, 2394.
23. Kuno K., Terashima Y., Matsushima K., "ADAMTS-1 is an active metalloproteinase associated with the extracellular matrix", *The Journal of Biological Chemistry*, (1999), 274, 26, 18821.
24. Rodríguez-Manzanque J.C., Milchanowski A.B., Dufour E.K., Leduc R., Iruela-Arispe M.L., "Characterization of METH-1/ADAMTS1 processing reveals two distinct active forms", *The Journal of Biological Chemistry*, (2000), 275, 43, 33471.
25. Cal S., Argüelles J.M., Fernández P.L., López-Otín C., "Identification, characterization and intracellular processing of ADAM-TS12, a novel human disintegrin with a complex structural organization involving multiple thrombospondin-1 repeats", *The Journal of Biological Chemistry*, (2001), 276, 21, 17932.
26. Stefan Gerhardt, Giles Hassall, Paul Hawtin, Eileen McCall1, Liz Flavell, Claire Minshull, David Hargreaves, Atilla Ting, Richard A. Pauptit, Andrew E. Parker and W. Mark Abbott. 'Crystal Structures of Human ADAMTS-1 Reveal a Conserved Catalytic Domain and a Disintegrin-like Domain with a Fold Homologous to Cysteine-Rich Domains' *J. Mol. Biol.*, (2007) 373, 891-902
27. Vázquez F., Hastings G., Ortega M.A., Lane T.F., Oikemus S., Lombardo M., Iruela-Arispe M.L., 'METH-1, a Human Ortholog of ADAMTS-1, and METH-2 are members of a new family of proteins with angio-inhibitory activity', *The Journal of Biological Chemistry*, (1999), 274, 33, 23349.
28. Iruela-Arispe M.L., Luque A., Lee N., "Thrombospondin modules and angiogenesis", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, (2004), 36, 1070.
29. Sandy J.D., Westling J., Kenagy R.D., Iruela-Arispe M.L., Verscharen C., Rodriguez-Mazaneque J.C., Zimmermann D.R., Lemire J.M., Fischer J.W., Wight T.N., Clowes A.W., 'Versican VI proteolysis in human aorta in vivo occurs at the Glu441-Ala442 bond, a site that is cleaved by recombinant ADAMTS-1 and ADAMTS-4', *The Journal of Biological Chemistry*, (2001), 276, 16, 13372.
30. Brown H.M., Dunning K.R., Robker R.L., Pritchard M., Russell D.L., 'Requirement for ADAMTS-1' in extracellular matrix remodeling during ovarian folliculogenesis and lymphangiogenesis', *Developmental Biology*, (2006), 300, 699.
31. Russell D.L., Doyle K.M.H., Ochsner S.A., Sandy J.D., Richards J.S., "Processing and localization of ADAMTS-1 and proteolytic cleavage of versican during cumulus matrix expansion and ovulation", *The Journal of Biological Chemistry*, (2003), 278, 43, 42330.
32. Richards J.S., 'Ovulation: New factors that prepare the oocyte for fertilization', *Molecular and Cellular Endocrinology*, (2005), 234, 75.
33. Shindo T., Kurihara H., Kuno K., Yokoyama H., Wada T., Kurihara Y., Imai T., Wang Y., Ogata M., Nishimatsu H., Moriyama N., Oh-hashii Y., Morita H., Ishikawa T., Nagai R., Yazaki Y., Matsushima H., 'ADAMTS-1: a metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility, and organ morphology and function', *The Journal of Clinical Investigation*, (2000), 105, 10, 1345.
34. Canals F., Colomé N., Ferrer C., Plaza-Calogne M.del C., Rodríguez-Manzanque J.C., 'Identification of substrates of the extracellular protease ADAMTS1 by DIGE proteomic analysis', *Proteomics*, (2006), 6, S28.
35. Lee N.V., Sato M., Annis D.S., Loo J.A., Wu L., Mosher D.F., Iruela-Arispe M.L., 'ADAMTS1 mediates the release of anti-angiogenic polypeptides from TSP1 and 2', *The European Molecular Biology Organization Journal*, (2006), 25, 22, 5270.
36. Robker R.L., Russell D.L., Espey L.L., Lydon J.P., O'Malley B.W., Richards J.S., 'Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases', *PNAS*, (2000), 97, 9, 4689.
37. Miles R.R., Sluka J.P., Halladay D.L., Santerre L.V., Hale L.V., Bloem L., Thirunavukkarasu K., Galvin R.J.S., Hock J.M., Onyia J.E., 'ADAMTS-1 A cellular disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs as a target for parathyroid hormone in bone', *Endocrinology*, (2000), 141, 12, 4533.
38. Rocks N., Paulissen G., Quesada Calvo F., Polette M., Gueders M., Munaut C., Foidart J.-M., Noel A., Birembaut P., Cataldo D., 'Expression of a disintegrin and metalloprotease (ADAM and ADAMTS) enzymes in human non-small-cell lung carcinomas (NSCLC)', *British Journal of Cancer*, (2006), 94, 724.
39. Cross N.A., Chandrasekharan S., Jokonya N., Fowles A., Hamdy F.C., Buttle D.J., Eaton C.L. 'The expression and regulation of ADAMTS-1, -4, -5, -9, and -15, and TIMP-3 by TGF-beta1 in prostate cells: relevance to the accumulation of versican', *Prostate* (2005), 63, 3, 269.
40. Gustavsson H., Jennbacken K., Welen K., Damber J.E., 'Altered expression of genes regulating angiogenesis in experimental androgen-independent prostate cancer', *Prostate*, (2008), 68, 161
41. Sunay F.B., Turkoglu S. A., Kockar F., Okuyan D., 'The expressions of ADAMTS1 and VEGF in Du145, PC3, MCF-7 and HT-29 cell lines', *Febs Journal*, 277, 169-169, 2010
42. Porter S., Span P.N., Sweep F.C.G.J., Tjan-Heijnen V.C.G., Pennington C.J., Pedersen T.X., Johnsen M., Lund L.R., Rømer J., Edwards D.R., 'ADAMTS8 and ADAMTS15 expression predicts survival in human breast carcinoma', *Int. J. Cancer*, (2005), 115, 849.
43. Sunay FB., Turkoglu SA., Kockar F 'The expressions of ADAMTS-1-2-3 and -8 in Hep3B cells' *Febs Journal* 276:122-122 2009
44. Sasaki M., Seo-Kiryu S., Kato R., Kita S., Kiyama H., 'A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs (ADAMTS-1) and IL-1 receptor type 1 mRNAs are simultaneously induced in nerve injured motor neurons', *Molecular Brain Research*, (2001), 89, 158.
45. Wachsmuth L., Bau B., Fan Z., Pecht A., Gerwin N., Aigner T., 'ADAMTS-1, a gene product of articular chondrocytes in vivo and in vitro, is downregulated by interleukin 1 beta', *J. Rheumatol.*, (2004), 31, 2, 315.
46. [46] Norata G.D., Björk H., Hamsten A., Catapano A.L., Eriksson P., 'High-density lipoprotein subfraction 3 decreases ADAMTS-1 expression induced by lipopolysaccharide and tumor necrosis factor- α in human endothelial cells', *Matrix Biology*, (2004), 22, 557.

47. Hunt Ng Y., Zhu H., Pallen C.J., Leung P.C.K., Mac Calman C.D., 'Differential effects of interleukin-1 β and transforming growth factor- β 1 on the expression of the inflammation-associated protein, ADAMTS-1, in human decidual stromal cells in vitro', *Human Reproduction*, (2006), 21, 8, 1990.
48. Do M.-S., Jeong H.-S., Choi B.-H., Hunter L., Langley S., Pazmany L., Trayhurn P., 'Inflammatory gene expression patterns revealed by DNA microarray analysis in TNF- α -treated SGBS human adipocytes', *Yonsei Medical Journal*, (2006), 47, 5, 729.
49. Cross A.K., Haddock G., Stock C.J., Allan S., Surr J., Bunning R.A.D., Buttle D.J., Woodroffe M.N., 'ADAMTS-1 and -4 are up-regulated following transient middle cerebral artery occlusion in the rat and their expression is modulated by TNF in cultured astrocytes', *Brain Research*, (2006), 1088, 19.
50. Kalinski T., Krueger S., Sel S., Werner K., Röpke M., Roessner A., 'ADAMTS1 is regulated by interleukin-1 β , not by hypoxia, in chondrosarcoma', *Human Pathology*, (2007), 38, 86.
51. Demircan K., Hirohata S., Nishida K., Hatipoğlu O.F., Oohashi T., Yonezawa T., Apte S.S., Ninomiya Y., 'ADAMTS-9 is synergistically induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes', *Arthritis and Rheumatism*, (2005), 52, 5, 1451