

DERLEME

## Yeni Kollajen Reseptörleri Olarak Diskoidin Domain Reseptörleri (DDR'ler) ve Önemleri

Buket REEL<sup>\*</sup>, Serap CİLAKE MICİLİ<sup>\*\*</sup>, Bekir Uğur ERGÜR<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

<sup>\*\*</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

### ÖZET

Ekstraselüler matriks (ESM), hücre ve dokulara destekleyici ve bağlayıcı bir iskelet oluşturur. Aynı zamanda, bileşenleri ile aktive ettiği hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile hücreler ve dokular arasındaki iletişimi düzenler. Kollajen, ESM'in temel bileşenlerinden birisidir. Diskoidin Domain Reseptörleri (DDR'ler) farklı tipte kollajenler ile aktive edilen yeni bir tirozin kinaz kollajen reseptör ailesidir. Tirozin kinaz kollajen hücre yüzey reseptörlerinin iki üyesi olan Diskoidin Domain Reseptör 1 ve 2, farklı tipte hücre ve organlarda yaygın bir şekilde eksprese edilir. Bu reseptörler kollajene bağlanarak metalloproteinaz üretimine aracılık ederek hücre adhezyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasında esansiyel rol oynarlar. Bu derleme, yeni kollajen reseptörleri hakkındaki mevcut bilgileri özetlemekte ve bu reseptörlerin tümör gelişimi, ateroskleroz, inflamasyon ve fibrozis gibi önemli hastalıklarla ilişkisinin altını çizmektedir. Bu derlemenin DDR'lerin pek çok hastalığın patogenezindeki kompleks rollerinin anlaşılmasına katkı sağlayacağını ve DDR'ler üzerindeki yeni çalışmalara dikkati çekerek bu hastalıkların tedavisine yönelik yeni hedeflerinin oluşturulmasına öncülük edebileceğini umuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstraselüler matriks. Kollajen. Diskoidin domain reseptörler.

### Discoidin Domain Receptors (DDRs) as Novel Collagen Receptors and Their Importance

#### ABSTRACT

Extracellular matrix (ECM) provide scaffolding for cells and tissue compartments and also regulate communication between cells and tissues via cell surface receptors which are activated by components of the extracellular matrix. Collagen is one of the the major components of the extracellular matrix (ECM). Discoidin Domain Receptors (DDRs) is a novel family of tyrosine kinase collagen receptors that are activated by several types of collagens. The two members of these cell surface receptors, discoidin domain receptor 1 and 2, are widely expressed in different cell types and organs. DDRs play essential role in regulation of cell adhesion, proliferation and differentiation by binding to collagen and mediating metalloproteinase production. This review article summarizes current knowledge about these new collagen receptors and highlights their relations with crucial diseases such as tumor progression, atherosclerosis, inflammation and tissue fibrosis. We hope, this review may contribute to understanding of their complex roles in the pathogenesis of the wide range of diseases and may draw attraction to new researches on DDRs and lead to establishment of new therapeutical targets for the treatment of these diseases.

**Key Words:** Extracellular matrix. Collagen. Discoidin domain receptors.

Bağ dokusu vücuttaki tüm dokular için destekleyici görev yapan, hücre ve dokular arası bağlantıları sağlayan, hücre ve ESM'den oluşmuş bir dokudur. Embriyonik olarak mezenşimal kökenlidir ve hücreler arası madde, bağ doku hücreleri ve bağ doku ipliklerinden oluşur. Bağ doku iplikleri peptit zincirlerinden oluşan proteinlerden meydana gelir. Bağ dokunun en önemli proteinlerinden bazıları kollajen, elastin,

fibronektin, laminin ve proteoglikanlardır. Kollajenler memelilerin vücut ağırlığının %6'sını, tüm vücut proteinlerinin ise yaklaşık %30'unu oluştururlar. Kollajenlerin en belirgin özellikleri üç polipeptit alt biriminin sarmal yapı oluşturacak şekilde düzenlenmesidir. Polipeptit alt birimi olan  $\alpha$ -zincirleri ortak eksende dönerek iplikçikleri, iplikçikler de bir araya gelerek kollajen liflerini oluştururlar. Bu iplik ve lifler, deride ve tendondaki gibi düzenli, kıkırdaktaki gibi gevşek bir ağ yapısında, akciğerde olduğu gibi düzensiz ya da kemik ve dişlerdeki gibi fosfat kristalleri şeklinde düzenlenerek hücreler arası maddede yerleşirler.

Kollajenlerin diğer belirgin özelliklerinden biri amino asit dizilerinin tekrarlayan tripeptitler şeklinde olmasıdır. Glisin-amino asit-glisin ya da glisin-amino asit-

Geliş Tarihi: 23.08.2010  
Kabul Tarihi: 04.10.2010

Dr. Buket REEL  
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü,  
Farmakoloji Anabilim Dalı,  
Bornova, İzmir.

hidroksipirolin şeklinde düzenlenirler. Herhangi bir amino asit bu üçlü yapı içerisinde yer alabilir<sup>1</sup>. Kollajenler fibroblastlar tarafından kollajen prekürsörü olan preprokollajen olarak granüllü endoplazmik retikulumla bağlı ribozomlar tarafından üretilirler. Daha sonra hücre içi modifikasyonları takiben hidroksillenip glikozillenen prokollajen molekülleri golgi aygıtı aracılığıyla paketlenip hücre dışına salgılanır. Tropokollajenler denen kollajen öncülleri oluşur ve ardından kollajen lifleri şekillenir.

Kollajenleri oluşturan  $\alpha$  zincirlerinin farklılıklarına göre günümüzde yaklaşık 29 kadar kollajen tipi tanımlanmıştır<sup>2-4</sup>.

Bu güne kadar tanımlanan kollajen tipleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

1. **Fibriler kollajenler:** Esas olarak tip I, II, III, V ve XI kollajenden oluşan ortalama 295 nm boyutundaki kollajenlerdir.
2. **FACIT kollajenler (fibril associated collagen with interrupted triple helices):** Bu grup kollajenlerin özelliği diğer kollajen tiplerinin aksine, üçlü heliks biçimindeki yapının arada kesintiye uğraması ve kollajen liflerinin matriksin kollajen dışı bileşenleri ile bağlantılar kurabilmesidir. Tip IX, XII, XIV, XVI, XIX<sup>5</sup> XX<sup>4</sup> ve XXI<sup>3</sup> bu gruba girer.
3. **Kısa zincir kollajenleri (Heksagonal ağ oluşturan kollajenler):** Tip VIII ve X kollajenler bu gruptadırlar. Üçlü zincirleri 130 nm boyutundadır.
4. **Bazal membran kollajenleri:** Tip IV kollajeni içerir.
5. **Multipleksinler:** Birçok dokuda gözlenen, özellikle nonfibriler tipteki, tip XV ve XVIII kollajenlerden oluşur.
6. **MACIT kollajenler (membran-associated collagens with interrupted triple helices):** Tip XIII ve XVII (hemidesmozom yapısında), XXIII, XXV kollajenleri içerir<sup>5</sup>.
7. **Diğer kollajenler:** Tip VI<sup>5</sup> ve VII<sup>6</sup> kollajen ise diğer sınıflandırmalar içerisinde yer almayan kollajenlerdir.

**Kollajen Reseptörleri:** Kollajenler organizmada hücreler arası maddenin temel bileşenleridir. Bunun yanı sıra kollajenlerin hücrede migrasyon, proliferasyon ve matriks metalloproteinaz (MMP) üretimi gibi hücresel yanıtları tetikleyerek sinyal molekülü olarak görev yaptığı bilinmektedir. Kollajenler, reseptörleri aracılığı ile biyolojik fonksiyonlarını gerçekleştirirler. En iyi bilinen ve tanımlanan kollajen reseptörleri integrinlerdir. Fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve MMP'lerin düzenlenmesi (integrin  $\alpha1\beta1$ ), trombosit adezyonu, mast hücre aktivasyonu (integrin  $\alpha2\beta1$ ), büyüme plağının morfogenez ve fonksiyonlarına yardımcı (integrin  $\alpha10\beta1$ ) olan türleri bulunmaktadır. Integrinler dışında, kollajen reseptörleri arasında trombosit aktivasyonu ve adezyonunda görev alan Glikoprotein VI, doğal immunité, serum

glikopotenlerinin klerensi, ve kollajen endositozunda görev alan Mannoze reseptör ailesi yer almaktadır<sup>7</sup>.

Son dönemlerde tanımlanan integrinler dışındaki kollajen reseptörleri ise DDR'ler adıyla bilinmektedir. DDR'lerin DDR1 ve DDR2 olmak üzere iki türü bulunmaktadır<sup>8-11</sup>. DDR1 ve DDR2 farklı yapısal ve fonksiyonel özellikler gösteren reseptör tirozin kinaz süper ailesidir. DDR'ler kollajen aktivasyonu sonucu, hücre adezyonu, proliferasyonu ve ESM'nin yeniden modellenmesini düzenler<sup>12</sup>. Bu derleme DDR'ler ile aktive edilen çeşitli sinyal yolları ve hücresel cevapları inceleyecek, buna ek olarak DDR'lerin çeşitli hastalıklar, özellikle tümör gelişimi, ateroskleroz, inflamasyon ve doku fibrozisi süreçlerindeki rollerinin anlaşılmasında en güncel bilgilerin gözden geçirilmesini sağlayacaktır.

**Diskoidin Domain Reseptörleri:** Yapısal olarak DDR'ler, galaktoz bağlayıcı lektin olarak iş gören Dictyostelium discoideum küfünden protein diskoidin 1'e homolog olarak tanımlanan 160 amino asit uzunluğundaki ekstrasellüler domain ile karakterizedir ve 200 amino asit uzunluğunda gövde kısmı ile devam eder<sup>11,13,14</sup>. DDR1 ve DDR2'nin farklı bağlanma bölgeleri olan 1a, 1b ve 1c olan alt tipleri bulunmaktadır<sup>11</sup>. DDR1 Tip I –Tip IV ve Tip VIII kollajenler ile aktive edilirken, DDR2 fibriller kollajenler tarafından aktive edilir. DDR1 ve DDR2 sadece doğal kollajen molekülleri tarafından aktive edilir. DDR1'in kollajen bağlanması için Diskoidin domain'e gereksinimi olmasına karşın, reseptör uyarımı için hem diskoidin domainine, hem de gövde kısmına gereksinim duyar<sup>10</sup>. DDR'lerin aktivasyon süreci yavaş gelişir, maksimum tirozin kinaz aktivasyonu için 18 saat gerekir ve 4 güne kadar uzayabilir. Diğer birçok tirozin kinaz reseptörüne zıt olarak DDR1 aktivasyonu gecikmiş, ancak tam bir tirozin kinaz aktivasyonu ile sonuçlanır. Sinyal iletimi her iki reseptör için farklıdır. Uzun süreli DDR2 aktivasyonu MMP aktivasyonu ile ilişkilidir<sup>9,15</sup>.

DDR1 ve DDR2 moleküllerinin ekstrasellüler bölgesinde bulunan diskoidin domaini ve bu domainin uç kısmında yer alan gövde kısmına ilave olarak transmembran bölgesi, jukstamembran bölgesi ve katalitik tirozin kinaz bölgesi bulunur. Diğer tirozin kinaz reseptörleriyle karşılaştırıldığında DDR1'in jukstamembran bölgesi belirgin olarak uzundur (176 amino asit)<sup>15,16</sup>. Kollajen bağlanması için gerekli olan diskoidin domain bölgesi, hücre-hücre ilişkisinde ve hücre bağlantısında önem taşır. Birçok çalışmada DDR1'in kollajene bağlanmada, kemotaksiste ve proliferasyonda önemli role sahip olduğu bulunmuştur. DDR1 proteolitik olarak işlem gördüğünde, 52 kDa'luk çözünebilir bir proteinin (alfa alt ünite) ve 62 kDa'luk transmembran proteininin ortaya çıktığı gözlenmiştir DDR1'in 5 farklı izoforma sahip olduğu tanımlanmıştır (DDR1a-e)<sup>17,18</sup> (Şekil 1, 2).



**DDR'lerin Fonksiyonları:** DDR knockout ve null farelerin oluşturulması normal doku fonksiyonunda DDR1 ve DDR2'nin biyolojik rollerinin anlaşılmasında önemli bir basamak olmuştur. DDR fonksiyonlarının anlaşılması için yapılan knockout çalışmalarında DDR1 knockout farelerin yaşayabildiği, ancak aynı batında doğan normal farelerden çok daha küçük oldukları gözlenmiştir. Ayrıca, knockout dışı farelerde gelişen blastosistlerin implante olamaması nedeni ile farelerin gebelik oranının azaldığı belirtilmiştir. Gebe kalan farelerde ise meme bezindeki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak yavrularını besleyemedikleri gösterilmiştir<sup>11</sup>.

DDR1 null farelerde belirgin bir vasküler fenotip gözlenmemesine rağmen, damar hasarına bağlı vasküler düz kas hücre adezyonu, proliferasyonu ve MMP üretiminin kontrolünde bu reseptörlerin önemli fonksiyona sahip oldukları gösterilmiştir<sup>19</sup>. DDR1 fenotipi ile uyumlu olarak DDR2 null farelerde cücelik geliştiği saptanmıştır<sup>20</sup>. Bu durum, kondrositlerin azalmış proliferasyon hızından kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde, farelerde epidermal yara iyileşmesi DDR1 yokluğunda normaldir, ancak DDR2 yokluğunda anlamlı şekilde azalmıştır. Bu durum DDR2 null farelerin doku fibroblastlarının yeniden yapılanan bazal membran aracılığıyla migrasyona uğrayamaması ve azalmış MMP-2 aktivitesi göstermesi ile açıklanmaktadır. DDR reseptörleri meme bezi, damarlar ve böbrek dahil çeşitli organlardaki hücre morfogenezini, farklılaşmasını ve proliferasyonunun anahtar düzenleyicisi olarak gözükmektedir<sup>21</sup>.

**DDR'lerin Çeşitli Hastalıklar ile İlişkisi:** DDR'ler çok sayıda farklı kanser türü ile ilişkilidir. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu Tablo I'de özetlenmiştir. DDR1 ve DDR2 ilk kez meme kanseri hücre hattı ve primer kolon adenokarsinomundan izole edilmiştir. Aynı meme tümörlerinden alınan normal epitel dokuya kıyasla, kanserli epitel hücrelerinde çok daha yüksek oranda DDR1 eksprese edildiği gösterilmiştir<sup>21</sup>. DDR1 ve DDR2 kopyalarının sırasıyla kanserli epitel hücreleri ve stromal hücrelerde özel ekspresyon modeline sahip oldukları gösterilmiştir<sup>22</sup>. Ayrıca, DDR1'in p53 tümör baskılayıcı geninin direkt transkripsiyonel hedefi olduğu belirtilmiştir. p53 içeren hücrelerde DDR1 fonksiyonunun inhibisyonu artan apoptozise yol açmaktadır<sup>23</sup>. Bu durum da DDR1'in kanser tedavisinde potansiyel bir hedef olduğunu düşündürmektedir. DDR'lerin tümör büyümesinin düzenlenmesinde özellikle de tümörün metastaz yeteneğinde rol oynadıkları düşünülmektedir<sup>24</sup>. Tümör hücrelerinin ESM'ye yapışma yeteneğinin tümörün invaziflik potansiyelini direkt olarak etkilediği bilinmektedir. DDR'lerin ESM içindeki kollajen ile etkileştigiğine ilişkin bulgular tümör hücre adezyonu, invazyonu ve MMP aktivitesinde DDR'lerin düzenleyici fonksiyonu olduğunu göstermektedir<sup>12</sup>.

Ateroskleroz kan damarlarının intima tabakasında kalınlaşma ile karakterizedir. Düz kas hücreleri arteriyel hasardan sonra aktive olur ve proliferasyon,

migrasyon ve ESM sentezi yaparlar. Vasküler hasarlarda kollajenin yeniden modellenmesi üzerine yapılmış çok sayıda çalışma vardır. DDR'lerin kollajen etkileşimindeki aracılığı ve MMP sentezindeki stimüle edici etkisi göz önüne alındığında, damar hasarına karşı oluşan düz kas cevabında önemli mediyatörler olduğu düşünülmektedir. Hiperkolesterolemik diyetle beslenen insan dışı primatlardan sağlanan aterosklerotik dokuda her iki DDR'nin fibröz kep içindeki düz kas hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edildikleri saptanmıştır<sup>25</sup>. Aterosklerotik plak oluşumunun ayırıcı özelliği kollajen birikmesidir. Deneysel amaçlı damar içine uygulanan bakır tel hasarının normal farelere kıyasla DDR1-null farelerde çok daha düşük düzeyde kollajen birikmesine yol açtığı gösterilmiştir. Hou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sol karotid arterinde balon kateter hasarı oluşturulan ratlarda damar hasarı sonrası DDR1'in mRNA ekspresyonu ve MMP aktivasyonunun medial düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonu ile eş zamanlı geliştiği gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada DDR1'in vasküler hasar sonrası ESM'deki kollajene bağlanma ve lezyon gelişiminde rol oynayabileceği kanısına varılmıştır<sup>26,27</sup>.

Bununla birlikte, knockout farelerden izole edilen düz kas hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve MMP2 üretimi normal hayvanlara göre çok daha azalmıştır<sup>12</sup>. Yine yapılan deneylerde, vasküler düz kas hücrelerine in vitro olarak gerilim uygulanması TGF- $\alpha$  ve anjiyotensin II sinyallemesine bağlı olarak DDR2 ekspresyonunun upregülasyonuna yol açtığı saptanmıştır<sup>19</sup>.

Çeşitli insan dokularındaki DDR'lerin ekspresyonunu incelendiğinde, erişkin böbreğinde DDR1 ve DDR2'nin mRNA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. DDR'lerin renal hastalıklardaki rollerini incelemek için uygulanan subtotal nefrektomi modelinde, DDR1 ekspresyonunun upregülasyonu gözlenmiştir<sup>28</sup>. Tamamlayıcı bir yaklaşım olarak, anjiyotensin II ya da NOS (nitrik oksit sentaz) inhibitörü ile tedavi edilen DDR-1 null farelerde, kontrol grubuna benzer özellikte hipertansiyon oluşturulmuş, ancak hipertansiyona bağlı olan fibrotik ve inflamatuvar yanıtlarda büyük oranda azalma sağlanmıştır<sup>12</sup>. Tüm bu bilgiler DDR1'in böbrekteki fibrotik yanıtlara aracılık etmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. DDR'lerin inhibisyonunun renal hastalıkların son dönem böbrek hastalığına ilerlemesinin önlenmesi için potansiyel hedef oluşturabileceğini düşündürmektedir<sup>12</sup>.

Çeşitli zararlı ajanlarla oluşan doku hasarının bir sonucu olarak, karaciğerdeki yıldız hücreler istirahat halinden aktif duruma dönüşürler. Bunun sonucunda bu hücreler büyük miktarda tip I kollajen salgılayan proliferatif miyofibroblastlara dönüşürler. Olaso ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, karaciğer fibrozisinin indüksiyonunun yıldız hücrelerinde spesifik olarak DDR2 upregülasyonuna yol açtığını göstermiştir<sup>29</sup>.

## Diskoidin Domain Reseptörleri

Bununla beraber DDR2 ekspresyonundaki bu artış, artan kollajen sentezi ile başlatılmaktadır. Bu durum DDR2'nin karaciğer fibrozisini başlatmaktan çok sürdürdürebildiğini düşündürmektedir. İlginç şekilde, ilgili çalışmada DDR2'nin sadece mezansimal kompartmanda upregüle edilmediği, aynı zamanda sirozlu karaciğerlerden alınan safra epitel hücrelerinde de upregüle edildiği saptanmıştır<sup>30</sup>. Bu durum DDR2'nin daha yaygın bir doku dağılımı ve fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir.

Akciğer fibrozisinin etiyojisine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bu durum idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) tanısına yol açmaktadır. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada sağlıklı gönüllülerin örnekleri ile IPF hastalarından alınan bronkoalveoler lavaj sıvısındaki CD-14 pozitif hücreler kıyaslanmış ve IPF hastalarında DDR1'in anlamlı şekilde daha yüksek düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, DDR1b izoformunun ekspresyonu hastalık gelişimi sırasında selektif olarak indüklenmiştir<sup>31</sup>.

Bağışıklık sistemi hücrelerinde sadece DDR1 aktivasyonu gözlenmiştir. Lipopolisakaritler, interlökin-1beta, monositler ve nötrofiller ile stimülasyon sonucunda DDR1'in a ve b izoformlarının ekspresyonu olduğu gözlenmiştir<sup>32</sup>. İki izoformdan biri ile transfekte edilen lösemi hücre hattında yapılan çalışmalar DDR1b'nin forbol ester ile indüklenen makrofajlarda farklılaşmayı ve DDR1a'nın adhezyonu teşvik ettiğini göstermiştir<sup>33,34</sup>. Ayrıca, makrofajların damar dışına çıkışı sırasında DDR1b'nin MIP-1a ya da MCP-1 gibi sitokinlerin upregülasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir<sup>35</sup>.

Benzer şekilde hücre kültürü çalışmalarında DDR2 transfekte edilen kondrositlerin tip II kollajen ile stimülasyonunun selektif MMP13 indüksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir<sup>36</sup>. Bu bulgular ile uyumlu olarak adjuvan ile oluşturulan sıçan romatoid artrit modelinde sinoviyal hücrelerde DDR2 ekspresyonunda artış bildirilmiştir. Romatoid artrit ya da osteoartritli hastalarda sinoviyal sıvıdan izole edilen hücrelerde yüksek MMP1 aktivitesi ile birlikte DDR2 ekspresyonu da saptanmıştır<sup>37</sup>.

DDR1 ve DDR2'nin kanserden artrit bir çok alandaki çok sayıda hastalıkla olan ilişkisi insan sağlığı ve hastalıklarında bu reseptörlerin potansiyel önemini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Bu eşsiz reseptörlerin insan hastalıklarındaki rollerini ileri düzeyde değerlendirmek için daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir. Bununla beraber, mevcut bilgiler DDR'lerin çok çeşitli koşullarda ESM'nin bütünlüğünü kontrol edebilen moleküler bir sensör olduğu görüşünü desteklemektedir.

Bu derlemenin sıradışı kollajen reseptörleri olarak tanımlanan DDR'ler hakkında mevcut soruların altını çizerek farklı alanlardan yapılacak olan çok sayıda yeni araştırma için araştırmacıların dikkatini bu konuya çekeceğini ve böylece hücre-matriks etkileşimleri ile

ilişkili yolların daha iyi anlaşılmasına ışık tutacağını düşünmekteyiz. Ayrıca, bu derlemenin başta kanser ve ateroskleroz gibi yaşamsal hastalıklar olmak üzere pek çok inflamatuvar ve proliferatif hastalığın önlenmesi ve tedavisi için yeni terapötik hedefler ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacağını umuyoruz.

## Kaynaklar

1. Brodsky B, Persikov AV. Molecular structure of the collagen triple helix. *Adv Protein Chem* 2005;70: 301-39.
2. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet* 2004;20:33-43.
3. Fitzgerald J, Bateman JF. A new FACIT of the collagen family: COL21A1. *FEBS Lett* 2001;505:275-80.
4. Koch M, Foley JE, Hahn R, Zhou P, Burgeson RE, Gerecke DR, Gordon MK.  $\alpha 1$  (XX) collagen, a new member of the collagen subfamily, fibril-associated collagens with interrupted triple helices. *J Biol Chem* 2001;276:23120-6.
5. Olsen BR, Ninomiya Y. FACIT collagens (types IX, XII, XIV). In: Kreis T, Vale R (eds.), *Guidebook to the Extracellular Matrix and Adhesion Proteins*. New York: Oxford University Press; 1993. 37-40.
6. Burgeson RE. New collagens, new concepts. *Annu Rev Cell Biol* 1988;4:551-77.
7. B Leitinger, E Hohenester. Mammalian collagen receptors. *Matrix Biology* 2007; 26:146-55.
8. Shrivastava A, Radziejewski C, Campbell E, Kovac L, McGlynn M, Ryan TE, et al. An orphan receptor tyrosine kinase family whose members serve as nonintegrin collagen receptors. *Mol Cell* 1997;1:25-34.
9. Vogel WF, Gish G, Alves F, Pawson T. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen. *Mol Cell* 1997;1:13-23.
10. Vogel WF, Ligand-induced shedding of discoidin domain receptor 1. *FEBS Lett* 2002; 514:175-80.
11. Vogel WF, Aszodi A, Alves F, Pawson T. Discoidin domain receptor 1 tyrosine kinase has an essential role in mammary gland development. *Mol Cell Biol* 2001;21:2906-17.
12. Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal* 2006;18:1108-16.
13. Laval S, Butler R, Shelling AN, Hanby AM, Poulson R, Ganesan T. Isolation and characterization of an epithelial-specific receptor tyrosine kinase from an ovarian cancer cell line. *Cell Growth Differ* 1994;5:1173-83.
14. Sakamoto O, Suga M, Suda T, Ando M. Expression of discoidin domain receptor 1 tyrosine kinase on the human bronchial epithelium. *Eur Respir J* 2000;17:969-74.
15. Ram R, Lorente G, Nikolich K, Urfer R, Foehr E, Nagavarapu U. Discoidin domain receptor-1a (DDR1a) promotes glioma cell invasion and adhesion in association with matrix metalloproteinase-2. *J Neurooncol* 2006;76:239-48.
16. Bendeck MP, Hou G, Chen J, Nejat S, Adiguzel E. Matrix, matrix metalloproteinases and smooth muscle cell function in atherosclerosis. *Int Cong Ser* 2004;1262:486-89.
17. Tran KT, Griffith L, Wells A. Extracellular matrix signaling through growth factor receptors during wound healing wound repair and regeneration 2003;12:262-8.
18. Vogel W. Discoidin domain receptors: structural relations and functional implications. *FASEB J* 1999;13:77-82.

19. Shyu KG, Chao YM, Wang BW, Kuan P. Regulation of discoidin domain receptor 2 by cyclic mechanical stretch in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2005;46:614-21.
20. Labrador JP, Azcoitia V, Tuckermann J, Lin C, Olaso E, Manes S, et al. The collagen receptor DDR2 regulates proliferation and its elimination leads to dwarfism. *EMBO Rep* 2001;2:446-52.
21. Olaso E, Labrador JP, Wang L, Ikeda K, Eng FJ, Klein R, Lovett DH, Lin HC, Friedman SL. Discoidin domain receptor 2 regulates fibroblast proliferation and migration through the extracellular matrix in association with transcriptional activation of matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem* 2002;277:3606-13.
22. Barker KT, Martindale JE, Mitchell PJ, Kamalati T, Page MJ, Phippard DJ, et al. Expression patterns of the novel receptor-like tyrosine kinase, DDR, in human breast tumours. *Oncogene* 1995;10:569-75.
23. Alves F, Vogel W, Mossie K, Millauer B, Hofle H, Ullrich A. Distinct structural characteristics of discoidin 1 subfamily receptor tyrosine kinases and complementary expression in human cancer. *Oncogene* 1995;10:609-18.
24. Crowe DL, Shuler CF. Regulation of tumor cell invasion by extracellular matrix. *Histol Histopathol* 1999;14:665-71.
25. Ferri N, Carragher NO, Raines EW. Role of discoidin domain receptors 1 and 2 in human smooth muscle cell-mediated collagen remodeling: potential implications in atherosclerosis and lymphangioliomyomatosis. *Am J Pathol* 2004;164:1575-85.
26. Hou G, Vogel W, Bendeck MP. The discoidin domain receptor tyrosine kinase DDR1 in arterial wound repair. *J Clin Invest* 2001;107:727-35.
27. Hou G, Vogel WF, Bendeck MP. Tyrosine kinase activity of discoidin domain receptor 1 is necessary for smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression. *Circ Res* 2002;90:1147-9.
28. Lee R, Eidman KE, Kren SM, Hostetter TH, Segal Y. Localization of discoidin domain receptors in rat kidney. *Nephron Exp Nephrol* 2004;92:62-70.
29. Olaso E, Ikeda K, Eng FJ, Xu L, Wang LH, Lin HC, Friedman SL. DDR2 receptor promotes MMP-2 mediated proliferation and invasion by hepatic stellate cells. *J Clin Invest* 2001;108:1369-78.
30. Mao TK, Kimura Y, Kenny TP, Branchi A, Gishi RG, Van de Water J, et al. Elevated expression of tyrosine kinase DDR2 in primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity* 2002;35:521-9.
31. Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Oonakahara K, Higashimoto I, Yoshimura T et al. Activation of discoidin domain receptor 1 on CD14-positive bronchoalveolar lavage fluid cells induces chemokine production in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2005;174:6490-8.
32. Kamohara H, Yamashiro S, Galligan C, Yoshimura T. Discoidin domain receptor 1 isoform-a (DDR1a) promotes migration of leukocytes in three-dimensional collagen lattices. *FASEB J* 2001;15:2724-6.
33. Matsuyama W, Kamohara H, Galligan C, Faure M, Yoshimura T. Interaction of discoidin domain receptor 1 isoform b (DDR1b) with collagen activates p38 mitogen-activated protein kinase and promotes differentiation of macrophages. *FASEB J* 2003;17:1286-8.
34. Matsuyama W, Faure M, Yoshimura T. Activation of discoidin domain receptor 1 facilitates the maturation of human monocyte-derived dendritic cells through the TNF receptor associated factor 6/TGF- $\alpha$ -activated protein kinase 1 binding protein 1 $\alpha$ /p38 $\alpha$  mitogen-activated protein kinase signaling cascade. *J Immunol* 171 2003;7:3520-32.
35. Balduino A, Hurtado SP, Frazao P, Takiya CM, Alves LM, Nasciutti LE, et al. Bone marrow subendosteal microenvironment harbours functionally distinct haemosupportive stromal cell populations. *Cell Tissue Res* 2005;319:255-66.
36. Xu L, Peng H, Wu D, Hu K, Goldring MB, Olsen BR et al. Activation of the discoidin domain receptor 2 induces expression of matrix metalloproteinase 13 associated with osteoarthritis in mice. *J Biol Chem* 2005;280:548-55.
37. Islam S, Kermod T, Sultana D, Moskowitz RW, Mukhtar H, Malemud CJ et al. Expression tyrosine kinase genes in human osteoarthritis chondrocytes. *Osteoarthritis Cartil* 2001;9:684-93.