

Research Progress of Depolymerized Protein Like Metalloproteinase-5 Containing Type I Platelet Binding Protein Motif

Tuo Yang Hong Wang* Lijie Chai

Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Adamts5 is a member of ADAMTSs family, which is a newly discovered class of Zn^{2+} dependent secretory metalloproteinases. Adamts5 is closely related to osteoarthritis, cardiovascular disease, tumor and other diseases. With the gradual understanding of Adamts5, it is speculated that Adamts5, a complex metalloproteinase, can play a strong role in disease research and drug treatment in the medical field in the future, this paper will review its related contents.

Keywords

Adamts5; cancer; coronary atherosclerotic heart disease; obesity; osteoarthritis

含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 -5 的研究进展

杨拓 王虹* 柴立杰

承德医学院附属医院心血管内科, 中国·河北承德 067000

摘要

Adamts5是ADAMTSs家族中的一员, 该家族是一种新发现的一类依赖 Zn^{2+} 分泌型金属蛋白酶。Adamts5目前在骨关节炎、心血管病、肿瘤等多种疾病中有着密切的关系。随着人类对Adamts5的逐步了解, 推测Adamts5这个功能复杂的金属蛋白酶未来可在医学领域的疾病研究、药物治疗方面发挥强大的作用, 论文将对其相关内容进行综述。

关键词

Adamts5; 癌症; 冠状动脉粥样硬化心脏病; 肥胖; 骨关节炎

1 引言

ADAMTSs是新发现的一类与基质金属蛋白酶(MMP)后相似的依赖 Zn^{2+} 分泌型金属蛋白酶家族, 共包含19个家族成员, 可由巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等多种细胞合成和分泌^[1]。Adamts5参与多种生理学和病理学过程, 与关节炎、肿瘤、心血管病等多种疾病有着密切的关系, 论文就Adamts5与上述疾病做一综述。

2 Adamts5 概述

Adamts5, 也被称为agrecanase-2, 能裂解关节软骨的重要组成部分蛋白多糖聚集素(proteoglycan aggrecan)。基因定位于人染色体21q21.3, 含有8个外显子, 7个内含子, 编

码由518个氨基酸组成的蛋白质^[2]。Adamts5的C末端辅助区有两个TSR结构域: 中央TSR1, 位于去整合素样区和富含半胱氨酸的结构域之间; TSR2, 位于分子的C端^[3]。近年来, Adamts5主要是集中在与骨关节炎疾病之间的关系。但是, 随着对其深入研究, 发现Adamts5也参与冠心病、肿瘤、肥胖等疾病的发生发展。

3 与心血管疾病的关系

3.1 与冠心病的关系

冠状动脉粥样硬化性心脏病是指因冠状动脉结构和功能性改变导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病, 简称冠心病(CAD), 其主要的病理基础是冠状动脉粥样硬化(AS)^[4]。血管系统的细胞外基质(ECM)主要由原驻留在心血管组织中的细胞产生, 即内皮细胞(ECs)、平滑肌细胞(SMCs)、成纤维细胞和心肌细胞。同时, 细胞外基质重塑是包括动脉粥样硬化、再狭窄和心力衰竭在内的几种心血管疾病发病的关键调节因子^[5]。最近发现Adamts家族成员能降解ECM^[6]。Lee等人在探讨Adamts蛋白酶在急性心肌梗死(AMI)或稳

【作者简介】杨拓(1995-), 男, 中国天津人, 在读硕士, 从事心内科研究。

【通讯作者】王虹(1964-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事心内科研究。

定型心绞痛患者冠状动脉粥样硬化切除术样本中的表达中,发现 Adamts-1、Adamts-4 和 Adamts-5 存在于人冠状动脉粥样硬化斑块中^[7]。

有研究表明,在 CAD 组 Adamts-5 水平升高,但外周血管疾病(PAD)患者 Adamts5 减少。Logistic 回归分析显示,Adamts5 是影响多发动脉粥样硬化病变的独立因素;ROC 曲线分析显示,Adamts5 值对多种动脉粥样硬化(如冠心病和 PAD)有较好的诊断作用^[8]。研究证明 Adamts5 是降解 aggrecan 的主要酶^[9],同样与动脉斑块的稳定程度关系密切。有一些研究证明了 Adamts5 基因 rs2830585 多态性位点与 CAD 发病相关,C 等位基因可能是 CAD 发生的易感基因,进一步明确了 Adamts5 与冠心病的发生发展关系密切^[2]。Suna 等^[10]在支架引起的血管损伤实验中发现 Adamts-5 的表达水平显著降低,与蛋白聚糖的积累有关,特别是聚集蛋白聚糖和 versican。王振等^[9]用免疫印迹和免疫组织化学研究 Adamts5 在人动脉粥样斑块组织中的表达,结果发现 CAD 患者的冠状动脉中 Adamts5 的表达水平显著降低,并用双重免疫荧光染色发现血管平滑肌细胞是人 CAD 动脉粥样硬化斑块中 Adamts5 的主要来源。通过 ELISA 检测每位患者的血浆 Adamts5, MMP-2 和 MMP-9。发现 CAD 组血浆 Adamts-5 水平低于对照组,而 CAD 患者的血浆 MMP-2 和 MMP-9 水平较高。ROC 分析表明,降低患者的 Adamts5 水平可能对 CAD 有诊断价值,并可作为冠心病的预测因子。

3.2 与心脏瓣膜病的关系

Krishnamurthy^[11]等人发现,主动脉瓣膜疾病患者 ADAMTSs、MMP-9 表达和活性提高;其中 Adamts5 介导的多功能蛋白聚糖降解异常,促进细胞外基质重塑过程,导致早期主动脉瓣畸形和后期主动脉瓣膜疾病的发生。

4 与肥胖症的关系

肥胖症是心血管疾病发生的潜在危险因素之一。有研究表明肥胖症的发生与脂肪组织密切相关。其中白色脂肪组织是以甘油三酯的形式储存能量,主要分布于全身的皮下和腹部。而棕色脂肪组织是富含多种产生热量的线粒体,其中解偶联蛋白 UCP-1 是它的特征,其可以通过消耗能量来产生热量。国际上一些动物实验中观察到小鼠白色脂肪组织中 Adamts1、Adamts4、Adamts5 和 Adamts8 的表达,并且在肥胖形成过程中,Adamts5 在肥胖形成过程中显著上升。在给予大鼠高脂肪饮食前提下,证实了 Adamts5 表达增加^[12-14]。Adamts5 促进小鼠脂肪生成和 WAT 扩张。在使用饮食诱导的小鼠模型中,发现了 Adamts5 因子缺乏可以促进棕色脂肪组织的发育和白色脂肪组织的棕色化^[15]。由此可以得出,Adamts5 参与了肥胖及其代谢的过程。

5 与肿瘤的关系

肿瘤的发生发展及远处转移与肿瘤细胞所处的肿瘤微环

境密切相关,其中 ECM 在肿瘤转移中具有重要意义。ECM 在维持细胞组织稳态和肿瘤细胞侵袭迁移方面至关重要。容易出现早期转移的肿瘤常常通过多种 ECM 降解蛋白酶来提高肿瘤侵袭性。目前已在多种肿瘤中发现 ADAMTS 家族高表达,并且可通过降解 ECM 提高肿瘤细胞侵袭性和转移性。Adamts5 是蛋白酶家族中的新成员^[16],已被证实在胶质母细胞瘤肿瘤细胞株和肿瘤组织中高表达,有利于肿瘤的发生发展和复发转移^[17-18],但是在其他肿瘤的发生发展中目前还尚未明确。

5.1 与肺癌的关系

根据病理组织学分类,肺癌可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),顾俊等^[19]在对 8 组成对的 NSCLC 癌组织和癌旁正常肺组织中,通过免疫印迹分析法发现,癌组织中 Adamts5 蛋白表达显著高于癌旁正常肺组织($P < 0.01$,具有统计学意义);在癌旁正常肺组织中,Adamts5 均为低表达。并且在 140 例 NSCLC 患者石蜡切片组织中检测 Adamts5 的表达情况,发现 Adamts5 主要分布于细胞浆和细胞外基质中;并且其表达与患者病理分化程度、是否存在淋巴结转移具有统计学意义($P < 0.05$)。通过小干扰 SHRNA 技术沉默 Adamts5 基因,Adamts5 蛋白低表达,细胞质间粘附蛋白降解标志物表达增加,波形蛋白表达降低,NSCLC 肺癌粘附蛋白降解减少,侵袭转移力减弱。这说明了 Adamts5 在 NSCLC 中起促癌作用,在 NSCLC 组织中高表达与肿瘤淋巴结转移、临床分期和组织病理分化呈正相关;在 NSCLC 中,Adamts5 高表达的患者预后比低表达患者预后差提示 Adamts5 高表达对 NSCLC 的发生发展、复发有促进作用。同时证明了 Adamts5 参与 NSCLC 侵袭转移,可能通过降解细胞外基质、细胞外粘附蛋白等发挥作用;干扰 Adamts5,NSCLC 细胞侵袭转移力抑制;针对 Adamts5 及其相关信号途径的生物学靶向性干预,Adamts5 可能为 NSCLC 特异性治疗提供新策略。

5.2 与结肠癌的关系

ADAMTS 家族成员含有前肽、金属蛋白酶和去整合素结构域,在癌细胞增殖、进展和转移中起关键作用。NAOTSUGU HARAGUCHI 等^[20]研究在检测 143 例大肠癌组织中 Adamts5mRNA 的表达中,发现随着病理分期的增加而增加。Ⅲ~Ⅳ期大肠癌组织中 Adamts5 的表达明显高于 0~Ⅱ期大肠癌组织($P=0.0003$)。以 Adamts5 表达中位数分为 Adamts5 高表达组和 Adamts5 低表达组,评价 Adamts5 表达与临床病理因素和预后的关系。Adamts5 高表达组淋巴浸润和淋巴结转移的比例明显高于高表达组,此实验证实 Adamts5 的高表达是大肠癌淋巴浸润和淋巴结转移的有效标志。

5.3 与肝癌的关系

多个研究显示 Adamts5 的高表达是肝细胞癌(HCC)发生的独立危险因素,但是 Adamts5 在 HCC 中的确切作用尚不

清楚。朱志鹏等^[21]揭示了 Adamts5 的表达与 HCC 的发生发展呈正相关。其次, Adamts5 的高表达与较差的生存期显著相关(均 $P < 0.05$), 亚组分析显示, Adamts5 的过度表达与肝癌患者较差的总生存率显著相关。此研究证明了 Adamts5 可能在肝癌的发生发展中起重要作用, 并且有望成为预测肝癌患者预后的一种新的、有效的生物标志物。

6 与骨关节炎的关系

Adamts5 被认为是骨关节炎的致病因素。目前, 很多中国和其他国家研究认为 Adamts5 与骨关节炎的严重程度相关。骨关节炎(OA)是一种常见的退行性关节疾病, 其中细胞外基质的降解是其发生的主要原因。软骨细胞外基质主要由聚蛋白多糖(aggrecan)和胶原组成。Adamts5 (aggrecanase-2) 已被确定为 OA 发生发展过程中水解 aggrecan 的关键酶^[22]。有研究表明, ADAMTS4 和 Adamts5 (aggrecanase-2) 有许多共同的底物和重叠的生理作用^[23], 但是有研究发现纯化的人重组 Adamts5 是一个比 Adamts-4 高约 30 倍的侵袭性聚糖酶 (aggrecanase)^[24]。通过在转基因小鼠模型身上将 Adamts5 (aggrecanase-2) 的催化域删除, 与对照组发现 Adamts5 基因敲除小鼠的软骨破坏严重程度显著降低^[25], 并且根据在小鼠模型上敲除基因的结果, 通过研究新型抗 Adamts5 纳米抗体 (M6495) 来保护软骨组织^[26]。在血红蛋白上诱导滑膜细胞分泌实验中发现, 血红蛋白可在早期通过不同的刺激途径和机制来刺激滑膜细胞 MMP-2 和 MMP-9、Adamts-5 和 Adamts-9 的表达, 正是与这些酶的结合可能导致关节内出血后关节软骨退变, 进而引发骨关节炎^[27]。有国际上研究发现, 在一些骨关节炎动物模型中, 通过用抗 Adamts5 抗体降低或抑制 Adamts5 水平的新疗法^[28-29], 在中国宋旭宇等^[30]通过对 30 只大鼠进行随机分组, 并给予不同剂量的苍溪通痹胶囊 (CXTB) 后, 通过蛋白质印迹发现大鼠的软骨形态结构较模型组均有明显改善, 且改善程度与药物剂量呈正相关 ($P < 0.05$)。与模型组比较, CXTB 3 个剂量组的 Adamts5 表达水平均明显降低 ($P < 0.05$)。并且, 之前有研究证明, IL-1 β 可增加 Adamts5 的含量, 诱导膝关节骨性关节炎^[31], 在他们研究中发现 CXTB 可剂量依赖性地下调白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的表达, 并与 Adamts5 的作用趋势一致。此外, 有研究者还发现 miR-137 的高表达降低了软骨细胞中 Adamts5 的蛋白表达。通过双荧光素酶报告基因分析证实 Adamts5 是 MIR137 的直接靶基因, 初步表明了 miR-137 通过抑制细胞生长、炎症和细胞外基质降解来抑制 OA 进展^[31]。这些都提示了以后通过抑制 Adamts5 的活性来预防骨关节炎。

7 结语

综上所述, Adamts5 在心血管疾病的发生发展中发挥了重要作用, 并可反映冠心病的发生发展, 与冠心病的诊断和

严重程度评估独立相关。同时, Adamts5 的表达下调或上调对肿瘤的发生、发展、转移、侵袭及预后都起着重要作用。随着对 Adamts5 深入的研究, 不仅可被用于临床心血管疾病中, 同时对骨关节炎、肿瘤等多种疾病的诊断及治疗起到非常重要的作用。

参考文献

- [1] 王利, 王宪, 孔炜. 新型金属蛋白酶 ADAMTS 家族的研究进展[J]. 生理科学进展, 2008(1): 49-52.
- [2] 陈小云. ADAMTS4 和 ADAMTS5 基因多态性与冠心病相关性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [3] A J Fosang, F M Rogerson, C J East, et al. ADAMTS-5: The story so far[J]. European Cells and Materials (ECM), 2008(15): 1.
- [4] Li Kui Wang, Zhi-Wei Hu, Zhipeng Ren, et al. Assessing Serum Levels of ADAMTS1 and ADAMTS4 as New Biomarkers for Patients with Type A Acute Aortic Dissection[J]. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2017(23): 7.
- [5] Lynch M, Barallobre-Barreiro J, Jahangiri M, et al. Vascular proteomics in metabolic and cardiovascular diseases[J]. Intern Med, 2016, 280(4): 325-338.
- [6] Wu Wenjing, Zhou Yifeng, Li Yiyang, et al. Association between plasma ADAMTS-7 levels and ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction[J]. European journal of medical research, 2015(20): 1-5.
- [7] Cheol Whan Lee, Ilseon Hwang, Chan-Sik Park, et al. Comparison of ADAMTS-1, -4 and -5 expression in culprit plaques between acute myocardial infarction and stable angina[J]. Journal of Clinical Pathology, 2011, 64(5): 9.
- [8] Ozkaramanli Gur D, Guzel S, Akyuz A, et al. The role of novel cytokines in inflammation: Defining peripheral artery disease among patients with coronary artery disease[J]. Vasc Med, 2018, 23(5): 428-436.
- [9] Zhen Wang, Di Ye, Jing Ye, et al. ADAMTS-5 Decreases in Coronary Arteries and Plasma from Patients with Coronary Artery Disease[J]. Disease Markers, 2019(2019): 6129748.
- [10] Suna G, Wojakowski W, Lynch M, et al. Extracellular Matrix Proteomics Reveals Interplay of Aggrecan and Aggrecanases in Vascular Remodeling of Stented Coronary Arteries[J]. Circulation, 2018, 137(2): 166-183.
- [11] Varun K Krishnamurthy, Amy M Opoka, Christine B Kern, et al. Maladaptive matrix remodeling and regional biomechanical dysfunction in a mouse model of aortic valve disease[J]. Matrix Biology, 2012, 31(3): 790.
- [12] Edwin C M Mariman, Ping Wang. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2010, 67(8): 8.
- [13] Gabor Voros, John D Sandy, Désiré Collen, et al. Expression

- of aggrecan(ases) during murine preadipocyte differentiation and adipose tissue development[J]. *BBA-General Subjects*, 2006,1760(12):76579.
- [14] Voros Gabor, Maquoi Erik, Collen Désiré, et al. Differential expression of plasminogen activator inhibitor-1, tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha converting enzyme and ADAMTS family members in murine fat territories.[J]. *Biochimica et biophysica acta*,2003,1625(1):3795-3799.
- [15] Dries Bauters, Mathias Cobbaut, Lotte Geys, et al. Loss of ADAMTS5 enhances brown adipose tissue mass and promotes browning of white adipose tissue via CREB signaling[J]. *Molecular Metabolism*,2017,6(7):9.
- [16] Aydos SE, Yukselten Y, Sunguroglu A, et al. Role of ADAMTS1 and ADAMTS5 in male infertility[J]. *Andrologia*, 2016,48(10):1113-1119.
- [17] Li C, Xiong Y, Yang X, et al. Lost expression of ADAMTS5 protein associates with progression and poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015,24(9):1773-1783.
- [18] Filou S, Stylianou M, Triantaphyllidou IE, et al. Expression and distribution of aggrecanases in human larynx: ADAMTS-5/aggrecanase-2 is the main aggrecanase in laryngeal carcinoma[J]. *Biochimie*,2013,95(4):725-734.
- [19] 顾俊.ADAMTS5与非小细胞肺癌的相关性研究[D].苏州:苏州大学,2016.
- [20] Haraguchi Naotsugu, Ohara Nobuyoshi, Koseki Jun, et al. High expression of ADAMTS5 is a potent marker for lymphatic invasion and lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *Molecular and clinical oncology*,2017,6(1):78-96.
- [21] Zhu Z, Xu J, Wu X, et al. In Silico Identification of Contradictory Role of ADAMTS5 in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021(20):1533033820986826.
- [22] Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012,1824(1):133-145.
- [23] Dimitrije Krstic, Myriam Rodriguez, Irene Knuesel. Regulated proteolytic processing of Reelin through interplay of tissue plasminogen activator (tPA), ADAMTS-4, ADAMTS-5, and their modulators[J]. *PLoS ONE*,2017,7(10):67-73.
- [24] Fushimi K, Troeberg L, Nakamura H, et al. Functional differences of the catalytic and non-catalytic domains in human ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in aggrecanolytic activity[J]. *Biol Chem*,2008,283(11):6706-6716.
- [25] Glasson SS, Askew R, Sheppard B, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis[J]. *Nature*, 2005,434(7033):644-648.
- [26] Siebuhr AS, Werkmann D, Bay-Jensen AC, et al. The Anti-ADAMTS-5 Nanobody®M6495 Protects Cartilage Degradation Ex Vivo[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(17):5992.
- [27] Tajima T, Sekimoto T, Yamaguchi N, et al. Hemoglobin stimulates the expression of ADAMTS-5 and ADAMTS-9 by synovial cells: a possible cause of articular cartilage damage after intra-articular hemorrhage[J]. *BMC Musculoskelet Disord*,2017,18(1):449.
- [28] Apte SS. Anti-ADAMTS5 monoclonal antibodies: implications for aggrecanase inhibition in osteoarthritis[J]. *Biochem*,2016,473(1):1-4.
- [29] Santamaria S, Yamamoto K, Botkjaer K, et al. Antibody-based exosite inhibitors of ADAMTS-5 (aggrecanase-2)[J]. *Biochem*,2015,471(3):391-401.
- [30] Song XY, Xie WP, Zhang P, et al. Cangxitongbi capsule protects articular cartilage of the knee in rats by regulating ADAMTS-5[J]. *Ann Transl Med*,2020,8(22):1511.
- [31] Zhang Y, Wang G, Ma L, et al. miR-137 suppresses cell growth and extracellular matrixdegradation through regulating ADAMTS-5 in chondrocytes[J]. *Am J Transl Res*,2019,11(11):7027-7034.