

Received: 2014.04.04  
Accepted: 2015.08.26  
Published: 2016.02.11

## Znaczenie białek z rodziny ADAM w nowotworach złośliwych\*

### The importance of ADAM family proteins in malignant tumors

Katarzyna Walkiewicz<sup>1</sup>, Monika Gętek<sup>1</sup>, Małgorzata Muc-Wierzgoń<sup>1</sup>, Teresa Kokot<sup>1</sup>, Ewa Nowakowska-Zajdel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Chorób Żywieniowo zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### Streszczenie

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień o roli adamalizin (ADAM) w nowotworach złośliwych. Dotąd opisano ponad 30 przedstawicieli tej grupy, z czego prawie 20 występuje u człowieka. Białka z rodziny ADAM tworzą jednorodną pod względem strukturalnym grupę białek, które regulują w organizmie człowieka wiele procesów, począwszy od stadium embriogenezy aż po migrację komórkową, adhezję, fuzję komórek. Połowa z nich ma aktywność proteolityczną i bierze udział w degradacji macierzy międzykomórkowej oraz rozpadzie niektórych kompleksów białkowych, regulując tym samym biodostępność różnych czynników wzrostu. Wiele z tych funkcji ma bezpośrednie znaczenie w procesach nowotworzenia oraz w promocji wzrostu tkanek guza, wpływając na pewne wybrane szlaki sygnałowe, m.in. związane z insulinopodobnymi czynnikami wzrostu (IGF1, IGF2), naczyniopochodnym czynnikiem wzrostu (VEGF), czynnikiem martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz szlakiem kinaz receptorowych EGFR/HER. Innym kierunkiem prowadzonych badań jest ocena możliwości wykorzystania oznaczeń białek z rodziny ADAM w diagnostyce, dotyczy to zwłaszcza raka piersi, jelita grubego i niedrobnokomórkowego raka płuc. Oznaczenia stężeń wybranych adamalizin w surowicy, moczu oraz aspiratach opłucnej mogłyby się przyczynić do rozwoju metod wczesnego rozpoznawania nowotworów oraz monitorowania skuteczności terapii. Jednak zarówno rola adamalizin w rozwoju i progresji nowotworów, jak i ich znaczenie diagnostyczne i predykcyjne wymaga wciąż dalszych badań na dużych grupach chorych.

**Słowa kluczowe:** adamalizyny • choroba nowotworowa • biomarkery

#### Summary

Increasing numbers of reports about the role of adamalysins (ADAM) in malignant tumors are being published. To date, more than 30 representatives of this group, out of which about 20 occur in humans, have been described. The ADAM family is a homogeneous group of proteins which regulate, from the stage of embryogenesis, a series of processes such as cell migration, adhesion, and cell fusion. Half of them have proteolytic activity and are involved in the degradation of the extracellular matrix and the disintegration of certain protein complexes, thereby regulating the bioavailability of various growth factors. Many of these functions have a direct role in the processes of carcinogenesis and promoting the growth of tumor, which

\*Publikacja finansowana z umowy: KNW-1-007/K/5/0.

	<p>affect some signaling pathways, including those related to insulin-like growth factors (IGF1, IGF2), vascular growth factor (VEGF), tumor necrosis factor <math>\alpha</math> (TNF<math>\alpha</math>) and the EGFR/HER pathway. Another branch of studies is the evaluation of the possibility of using members of ADAM family proteins in the diagnosis, especially in breast, colon and non- small cell lung cancer. The detection of concentrations of adamalysin in serum, urine and pleural aspirates might contribute to the development of methods of early diagnosis of cancer and monitoring the therapy. However, both the role of adamalysins in the development and progression of tumors and their importance as a diagnostic and predictive further research still need to be checked on large groups of patients.</p>
<b>Key words:</b>	<b>adamalysins • cancer • biomarkers</b>
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1194615">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1194615</a>
<b>Word count:</b>	2183
<b>Tables:</b>	1
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	45

**Adres autorki:** lek. Katarzyna Walkiewicz, Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu, ul. Żeromskiego 7, 41-902 Bytom; e-mail: kk.walkiewicz@gmail.com

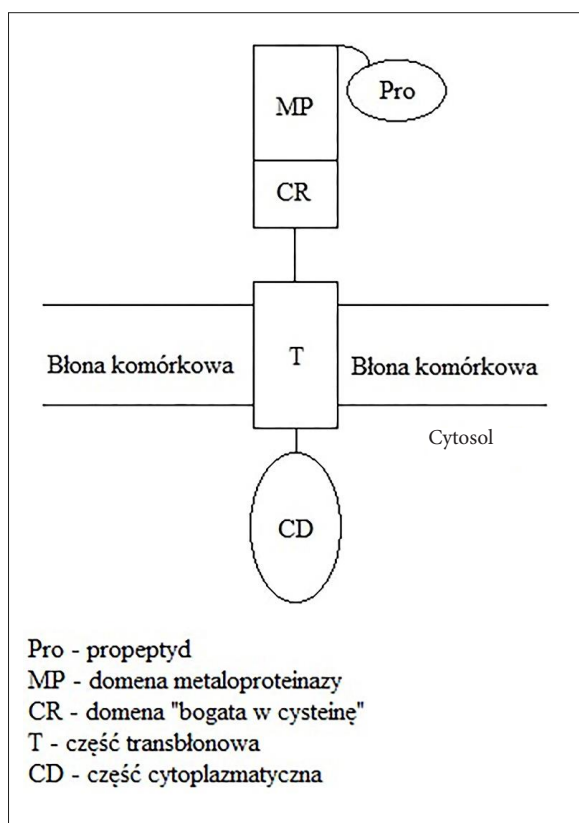
**Wykaz skrótów:** **ADAM** - białka zawierające domenę dezintegriny i metaloproteiny (a disintegrin and metalloproteinases), **ADAMTS** - ADAM z domeną trombospondyny (a disintegrin and metalloproteinase with metalloproteinase with thrombospondin motifs), **CAF** - fibroblasty związane z nowotworem, **CEA** - marker karcynemalny, **CTGF** - czynnik wzrostu tkanki łącznej, **EDTA** - kwas edetynowy, **EGF** - nabłonkowy czynnik wzrostu, **FGF** - czynnik wzrostu fibroblastów, **GIST** - guz podścieliskowy przewodu pokarmowego, **HCC** - rak wątrobowokomórkowy, **HGF** - czynnik wzrostu hepatocytów, **IGF** - insulinopodobny czynnik wzrostu, **IGFBP** - białko wiążące IGF, **IL** - interleukina, **MMP** - metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej, **NSCLC** - niedrobnokomórkowy rak płuca, **RECK** - bogate w cysteinę białko indukujące powrót do postaci pierwotnej z motywem Kazal, **TGF** - transformujący czynnik wzrostu, **TIMP** - tkankowy inhibitor metaloproteinaz, **TNF- $\alpha$**  - czynnik martwicy nowotworów, **VEGF** - naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu.

## WPROWADZENIE

Adamalizyny (ADAM) są glikoproteinami i tworzą zróżnicowaną pod względem budowy chemicznej grupę białek transbłonowych. Mają wspólną budowę strukturalną, zawierają 8 domen, m.in.: N-końcową sekwencję sygnałową, prodomenę metaloproteinazową z wbudowanym atomem cynku, domenę dezintegrinową, region bogaty w cysteinę, a także domenę przezbłonową i ogon cytoplazmatyczny [11]. Pod względem strukturalnym są podobne do metaloproteinaz stwierdzanych w jadach węży. U człowieka zidentyfikowano ich ponad 20, prawie połowa ma aktywność proteolityczną, np. ADAM 8,9,10,12,15,17,19,28,33 [11,33]. Niektóre z nich występują także w izoformie wydzielniczej (ADAMTS), wówczas ich łańcuch glikoproteinowy zawiera dodatkowy składnik trombospondynę. Dane dotyczące roli tej podgrupy rodziny białek ADAM w biologii komórki są wciąż ograniczone, wiadomo, że uczestniczą w procesach degradacji macierzy międzykomórkowej (ADAMTS4, ADAMTS5), a w przypadku ADAMTS13 potwierdzono jego rolę w proteolizie czynnika von Wil-

lebranda i w związku z tym w patogenezie małopłytkowości samoistnej [29].

Adamalizyny w komórkach powstają pierwotnie w postaci nieaktywnej, postaci aktywne są syntetyzowane z prekursorów z udziałem enzymu metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-7 (MMP-7). Proces jest regulowany wieloczynnikowo, m.in. przez cytokiny, czynniki wzrostowe, wśród nich zwłaszcza TNF- $\alpha$  oraz mediatory zapalne, takie jak IL-1 [29]. Inhibitorami aktywności ADAM są białka TIMP. Dotąd odkryto czterech ich przedstawicieli (TIMP1-4). TIMP 1, 2 i 4 występują w postaci rozpuszczalnej, a TIMP3 w postaci związanej [25]. Ich działanie polega na wnikaniu w miejsce aktywne enzymu i jego blokowaniu [23]. Innym, naturalnym inhibitorem aktywności wszystkich metaloproteinaz jest alfa2-makroglobulina, jednak ze względu na niski potencjał dyfuzji poza łożysko naczyniowe, jej rola właściwie ogranicza się do przedziału wewnątrzmacicznego [25]. Kolejnymi inhibitorami, o ciągle nie w pełni zbadanej strukturze i sposobie działania są białka RECK (reversion-inducing cystein-rich protein



Ryc. 1. Schemat budowy białek ADAM

with kazal motifs) [13]. Jednak mechanizmy regulacyjne aktywności ADAM są dużo bardziej złożone, sprzężone z innymi szlakami metabolicznymi i sygnałowymi, co wynika z mnogości funkcji, jakie białka te spełniają w organizmie. Ponadto dla niektórych białek z rodziny ADAM nie wykryto dotychczas swoistych inhibitorów, mogących wykazywać swoją aktywność *in vivo*.

Białka rodziny ADAM spełniają w organizmie człowieka liczne funkcje. Pełnią, m.in., rolę w procesach oddziaływania międzykomórkowego, w mechanizmach migracji, adhezji za pośrednictwem domeny dezintegryny, fuzji i przekazywania sygnałów [20,28,30,31]. Ich aktywność proteolityczna ma zastosowanie przy degradacji macierzy międzykomórkowej, a także podczas proteolizy kompleksów białkowych, przez co białka te regulują biodostępność różnych czynników wzrostowych. Każda z tych funkcji może mieć udział w promocji karcynogenezy a to, że w wielu nowotworach potwierdzono zwiększoną ekspresję białek ADAM w tkankach guza, sugeruje, że szczegółowe poznanie ich roli powinno być jednym z priorytetowych kierunków rozwoju współczesnych badań molekularnych i genetycznych. Rola białek z rodziny ADAM jako promotorów wzrostu i różnicowania komórek ujawnia się przede wszystkim w procesach embriogenezy. Na podstawie badań nad rozwojem tkanek na wczesnych etapach życia i formowania narządów potwierdzono, że białka z tej grupy regulują liczne etapy neurogenezy i spermatogenezy. Działanie to nie wygasa

w życiu dorosłym, a ze względu na obecność dodatkowych czynników modyfikujących, może mieć znaczenie w procesach patologicznych. Zaburzona m.in. funkcja ADAM33 przyczynia się do narastania nacieku zapalnego w astmie oskrzelowej, ADAM15 uczestniczy w procesach miażdżycy [22], a ADAM10 bierze udział w patogenezie choroby Alzheimera [26].

#### ADAMALIZYNY I PROCESY NOWOTWORZENIA

W wielu badaniach udokumentowano rolę adamalizyn w nowotworzeniu. Tkanka nowotworowa tworzy specyficzne mikrośrodowisko. Zachwianie równowagi między śmiercią i wzrostem nieprawidłowych komórek, na skutek kumulacji błędów genetycznych, powoduje pojawienie się komórek o nieograniczonym potencjale wzrostowym, które wykazują wrażliwość na sygnały wzrostowe i często nie wymagają żadnych bodźców zewnętrznych do kolejnych podziałów. Jednak komórki te są niewrażliwe lub charakteryzują się znacznie zmniejszoną wrażliwością na ścieżki sygnałowe związane z apoptozą. Szczególnie interesujące jest to, że zmianom tym podlegają zarówno komórki nabłonkowe jak i komórki podścieliska nowotworu. Wyodrębniono swoistą formację fibroblastów o zmienionej budowie i uczestniczących w mechanizmach regulacji auto- i parakrynej. Nazwano je CAFs (Cancer Associated Fibroblasts). Są to fibroblasty charakterystyczne dla macierzy międzykomórkowej tkanek nowotworowych o znacznie zwiększonych możliwościach migracji i proliferacji, wytwarzające wiele czynników wzrostowych, m.in. IGF1, IGF2, EGF, TGF- $\alpha$ , HGF [32,42]. Jeden z mechanizmów działania CAFs jest związany ze zwiększonym w cytosolu stężeniem białka ADAM17. Białko to odpowiada m.in. za aktywację TGF- $\alpha$ , inicjując szlak sygnałowy związany z receptorem EGF, dla którego jest ligandem, prowadząc do proliferacji komórek nowotworu [15]. W modelu systemowym przy wykorzystaniu selektywnych inhibitorów ADAM17, udało się ograniczyć wzrost kolonii komórek [32,39]. W amerykańskich badaniach klinicznych w grupie pacjentów z zaawansowanym klinicznie rakiem jelita grubego oraz rakiem stercza stwierdzono znacznie podwyższone stężenia TIMP1 w surowicy, które były związane z gorszym rokowaniem u tych chorych. W dalszej analizie stwierdzono, że wzrost stężenia TIMP1 wpływa na przyrost ilościowy CAFs, a hamowanie ekspresji TIMP1 w warunkach *in vitro*, powodowało spadek wzrostu linii CAFs, co pośrednio może hamować proliferację tkanek guza [16].

Innym szlakiem prowadzącym do proliferacji komórek, w którego aktywacji biorą udział białka z rodziny ADAM jest szlak związany z receptorem IGF1. Niektóre z białek ADAM wpływają na rozpad kompleksu białkowego IGF/IGFBP-3 i uwalniają jednocześnie wolne, aktywne biologicznie czynniki wzrostu: IGF1 i IGF2. Za proces ten odpowiadają głównie ADAM28 i ADAM12, a rozpad kompleksu następuje w miejscu Arg97-Ala98 [31]. Odpowiedź komórki na IGF jest ściśle regulowana przez jego wiązanie z IGFBP, a połączenie z IGFBP jest silniejsze niż powinowactwo IGF do receptorów. Aktywny biologicznie IGF1

jest jednym z silniejszych czynników wzrostowych w aktywacji szlaku ERK [36]. Proces rozpadu kompleksu IGF/IGFBP-3 jest hamowany przez EDTA, 1,10-fenoloantrolinę, KB-R7785, TIMP3, TIMP4, co potwierdzono w badaniach *in vitro* i *in vivo* [31].

Insulinopodobne czynniki wzrostu zwłaszcza w powiązaniu z otyłością i insulinopornością mają wpływ na wzrost ryzyka raka piersi [3]. Ponadto u chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca (NSCLC) stwierdzono wyższe stężenia IGF1 oraz niższe IGFBP-3 i IGFBP-7 zarówno w surowicy jak i w tkance guza w porównaniu do chorych z nienowotworowymi schorzeniami płuc [41]. Podobnie wyższe stężenie IGF1 stwierdzono u chorych z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) [2]. Natomiast wzrost ekspresji genów dla IGF1R w komórkach, przy jednoczesnym niższym poziomie ekspresji genów dla IGFBP-3 jest związany z bardziej zaawansowanym rakiem trzustki i pogarsza rokowanie chorych [18]. W badaniach *in vitro* potwierdzono także skuteczność hamowania dalszego wzrostu komórek raka jelita grubego i piersi przez zastosowanie rekombinowanego IGFBP-3 [3,9]. Dlatego tak duże znaczenie w kancerogenezie ma aktywność białka ADAM28, które przez rozpad kompleksu IGF/IGFBP-3 uwalnia aktywne mitogeny IGF. Proces dotyczy nie tylko tkanek objętych procesem nowotworowym, ale także tkanek otaczających guz, często uważanych za bezpieczny margines chirurgicznej resekcji [36].

Białko ADAM28 uczestniczy także w proteolizie kompleksu CTGF/VEGF, co powoduje uwolnienie aktywnego naczyniowo-nabłonkowego czynnika wzrostu prowadząc do neoangiogenezy, która pełni główną rolę w dalszym wzroście tkanek guza [32]. Duże stężenie VEGF jest związane z wyższym stopniem zaawansowania choroby nowotworowej [14,21]. Zależność aktywności VEGF od metaloproteinaz macierzy oraz ich inhibitorów potwierdza to, że TIMP3 okazał się naturalnym antagonistą receptora dla VEGF [8]. Enzym może ograniczać angiogenezę i, w konsekwencji, wzrost guza.

Ponadto dwa białka ADAM10 i ADAM17 biorą udział w przekazywaniu sygnałów za pośrednictwem receptora EGF/HER. EGFR/HER tworzą nadrodzinę czterech kinaz receptorowych: EGFR/HER1, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4. Spośród nich EGFR/HER1 oraz HER2/ErbB2 mają szczególne znaczenie w procesach proliferacji tkanek, przeżycia komórki, migracji komórkowej, angiogenezy i wzrostu potencjału inwazyjności komórki. Liganami dla nich są, m.in. EGF, TGF- $\alpha$ , HP-EGF, amfiregulina i epiregulina. Ich uwalnianie z postaci związanej w postaci aktywnej receptorowo odbywa się za pośrednictwem białek ADAM17 i ADAM10 [11].

Innym czynnikiem o udowodnionym potencjale mitogennym, którego aktywność biologiczna jest zależna od adamaliny jest TNF- $\alpha$ . Cytokina ta odpowiada m.in. za promocję angiogenezy oraz migracji komórkowej, przez indukowanie swoistych białek oraz zwiększa ekspresję NF-

$\kappa$ B w komórce. ADAM17 jest znany również jako enzym konwertujący TNF- $\alpha$  (TACE) i jest czynnikiem niezbędnym do pojawienia się aktywnej postaci tego białka. Potwierdziły to badania *in vivo* na modelu zwierzęcym, gdzie u organizmów pozbawionych zdolności wytwarzania ADAM17 nie następowała ekspresja TNF- $\alpha$  [11].

#### ADAMALIZYNY JAKO BIOMARKERY NOWOTWOROWE

Dotychczasowe badania wskazują, że duże stężenia białek ADAM w tkance nowotworowej, w surowicy krwi lub innych płynach fizjologicznych (mocz, płyn puchlinowy, aspirat z opłucnej) są często związane z wyższym zaawansowaniem choroby nowotworowej i gorszym rokowaniem u chorych [20,29,35]. Obserwacje te stały się początkiem badań, które mają sprecyzować rolę tych białek w diagnostyce i określeniu ich przydatności jako czynników prognostycznych i predykcyjnych w nowotworach. Badania nad białkami ADAM dotyczyły głównie raka płuca, piersi, jelit i jelita grubego [7,19,20,29,35,36].

W niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC), badanie Kuroda [20] wskazuje, że wyjściowe stężenie ADAM28 w tkance guza współistnieje z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, co pośrednio może wskazywać na większą aktywność proliferacyjną guza. Ponadto u chorych z niższym stężeniem ADAM28 w stosunku do chorych ze stężeniem określanym jako średnie i wysokie, obserwowano dłuższą remisję po leczeniu. Podobnie, gorsze rokowanie zaobserwowano u pacjentów, u których występowała nadekspresja białka ADAM17 w tkance guza [35]. Na podstawie nielicznych badań trudno uznać, czy ADAM28 może być czynnikiem prognostycznym w NSCLC. Niedawne doniesienia japońskie natomiast wskazują, że jednoczasowe oznaczenie w surowicy stężeń CEA i białka ADAM28 powoduje wzrost czułości i swoistości badań oraz redukuje ryzyko oznaczeń fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich. Wspólne oznaczenie tych dwóch markerów pozwala na wcześniejsze wykrycie choroby i może mieć zastosowanie w monitorowaniu leczenia i wznowy procesu nowotworowego [20]. Trwają też badania nad znaczeniem oceny stężenia ADAM28 w moczu.

Wstępne wyniki badań stężeń ADAM28 w moczu u chorych na raka pęcherza moczowego opublikowali Tajwańczycy [43]. Na podstawie obserwacji dowiedli, że wykrywane w moczu chorych stężenia białka ADAM 28 są znacząco wyższe niż u osób zdrowych, wobec tego oznaczenie to mogłoby być wykorzystane w diagnostyce i monitorowaniu terapii chorych na raka pęcherza moczowego.

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, którego ryzyko zachorowania jest wyższe u kobiet otyłych, u których dochodzi do nadmiernego wytwarzania endogennych estrogenów w obwodowej tkance tłuszczowej, u których występuje dodatkowo insulinoporność [17]. Insulinoporność jest odpowiedzialna za występowanie hiperinsulinemii, hiperglikemii, hiperlipidemii i jednocześnie

obserwuje się nieprawidłowe, wysokie stężenia insulinopodobnych czynników wzrostu [40]. IGF1 oraz IGF2 są uznanymi promotorami rozwoju raka piersi. Potwierdzono ich rolę zarówno w badaniach na modelu zwierzęcym [3], jak i u człowieka [17]. W przypadku insulinooporności dochodzi do aktywacji cytokin, chemokin i adipokin, w tym leptyny, których rola w nowotworzeniu jest tylko podejrzewana [3]. Jak wskazują badania, ADAM28 oraz ADAM12 powodują enzymatyczny rozpad kompleksu IGF/IGFBP-3 uwalniając aktywny biologicznie IGF, promując jego działanie mitogenne. Natomiast ADAMTS1 wyposażony w domenę trombospondyny, jest białkiem, dla którego dowiedziono jego ochronnej roli w rozwoju raka piersi [27], prawdopodobnie przez hamowanie procesów angiogenezy.

W tkankach raka piersi stwierdzono niskie stężenia ADAMTS1 w porównaniu z tkanką zdrową [27]. Im niższe stężenie ADAMTS1 tym wydaje się większa inwazyjność komórek rakowych [13]. Stwierdzono także, że znamienne podwyższone stężenie w moczu wolnego ADAM12 może różnicować raka piersi od zmian łagodnych [29]. Mimo że są podejmowane próby opracowania prostych metod diagnostycznych w monitorowaniu leczenia i wczesnym wykrywaniu wznowy procesu nowotworowego nie można jak dotąd uznać, że adamalizyny mogą pełnić taką rolę.

Spośród białek z rodziny ADAM kilka z nich odgrywa rolę w patogenezie raka jelita grubego. ADAM17 promuje wzrost tkanki guza przez aktywację czynników wzrostowych z rodziny EGF oraz moduluje wydzielanie przez komórki cytokin. W badaniach na modelu zwierzęcym potwierdzono, że hamowanie białka ADAM17 wycisza procesy wzrostowe [10,24]. Podobnie jak w raku piersi, ADAM28 przez zwiększanie biodostępności insulinopodobnego czynnika wzrostu, wykazuje działanie mitogenne. Proces ten jest wzmocniony u otyłych, u których zaobserwowano dużą aktywność ADAM28 w tkance raka, ale także poza marginesem chirurgicznym. Związku tego nie obserwowano u osób z prawidłową masą ciała [36]. Natomiast wykazano, że ADAM10 może mieć znaczenie w promowaniu zjawiska chemiooporności. U pacjentów z zaawansowaną, przerzutową postacią raka jelita grubego, obserwowano oporność na leczenie w oparciu o 5-FU oraz pochodne platyny, co miałyby wynikać ze zmiany struktury komórek w związku z ich fuzją w większe konglomeraty. Za fuzję komórkową w raku jelita grubego odpowiada, m.in. białko ADAM10 [6].

Pojawiają się także doniesienia dotyczące analiz ADAM10 w nowotworach złośliwych jamy ustnej. Nadekspresja tego białka ma znaczenie w interakcji z receptorem integryny avb6, działając jako jego ligand, powoduje wzrost inwazyjności i progresji guza [19]. W raku wątrobowo-komórkowym (HCC) stwierdzono natomiast wysokie poziomy ekspresji białka ADAM10, które korelowały ze stopniem zaawansowania choroby [44]. ADAM9 bierze natomiast udział w patogenezie nowotworów kości, działa

stymulującą na osteoblasty oraz zwiększa wytwarzanie IL-6 [5]. W badaniach na modelu zwierzęcym stwierdzono związek między ekspresją białka ADAM17 a stopniem zaawansowania raka jajnika, a po zastosowaniu swoistego przeciwciała, wykazano zahamowanie aktywności wzrostowej komórek guza [37].

## PODSUMOWANIE

Metaloproteinazy rodziny ADAM odgrywają istotną rolę w procesach interakcji między komórkami co ma znaczenie w utrzymaniu homeostazy organizmu. W świetle dotychczasowych badań białka ADAM i ich wpływ na aktywność czynników wzrostowych stają się ważnym elementem patogenezy chorób nowotworowych. Szczególnie istotna ich rola wydaje się w powiązaniu z innymi, znanymi czynnikami ryzyka raka, takimi jak otyłość i insulinooporność. W badaniach stwierdzono, że duże stężenia lipoproteiny LDL u pacjentów z cukrzycą typu 2 indukują wysoki poziom ekspresji białka ADAM28 [30]. Podobnie, sprzężenie między insulinoopornością i dużą aktywnością metaloproteinaz ADAM wykazano dla raka piersi [40].

Analizując dotychczasowe doniesienia na temat roli białek ADAM w rozwoju i progresji nowotworów nasuwa się wniosek o konieczności prowadzenia dalszych analiz w celu zrozumienia wzajemnych powiązań między czyn-

**Tabela 1.** Ekspresja ADAM w wybranych nowotworach

Białko ADAM	Ekspresja w nowotworach	Piśmiennictwo
ADAM-8	płuco, nerka, mózg	[7,29]
ADAM-9	pierś, trzustka, żołądek, skóra, wątroba, płuco	[7,19,29]
ADAM-10	jama ustna, żołądek, jajnik, macica, jelito grube, prostata	[7,19,29]
ADAM-12	mózg, pierś, żołądek, jelito grube	[7,29]
ADAM-15	pierś, prostata, żołądek, płuco	[7,29]
ADAM-17	pierś, jajnik, nerka, jelito grube, mózg, żołądek, prostata	[7,15,29,35,37]
ADAM-19	mózg, nerka	[7,29]
ADAM-20	żołądek	[7,29]
ADAM-28	płuco, jelito grube, pierś, nerka, pęcherz moczowy	[7,20,29]
ADAMTS-1	pierś	[7,15,29]
ADAMTS-4	mózg	[7,29]
ADAMTS-5	mózg	[7,29]

nikami wzrostu, ich receptorami i białkami sygnałowymi uczestniczącymi w procesach proliferacji. W wielu badaniach *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych udało się wykazać skutek hamowania wzrostu tkanki nowotorowej przez wyciszenie aktywności białek ADAM [10]. Obiecujące wydają się doniesienia nad wykorzystaniem

oznaczeń stężeń białek ADAM we wczesnej diagnostyce i monitorowaniu przebiegu choroby [29,43], szczególnie, że metody te są nieinwazyjne (analiza moczu, surowicy krwi obwodowej). Adamalizyny jako biomarkery i ich rola prognostyczna i predykcyjna wymaga dalszych badań dużych grup chorych.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Adachi Y., Ohashi H., Imsumran A., Yamamoto H., Matsunaka Y., Taniguchi H., Nosho K., Suzuki H., Sasaki Y., Arimura Y., Carbone D., Imai K., Shinomura Y.: The effect of IGF-I receptor blockade for human esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Tumour Biol.*, 2014; 35: 973-985
- [2] Beadling C., Patterson J., Justusson E., Nelson D., Pantaleo M.A., Hornick J.L., Chacon M., Corless C.L., Heinrich M.C.: Gene expression of the IGF pathway family distinguishes subsets of gastrointestinal stromal tumors wild type for KIT and PDGFRA. *Cancer Med.*, 2013; 2: 21-31
- [3] Belardi V., Gallagher E.J., Novosyadlyy R., LeRoith D.: Insulin and IGFs in obesity-related breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2013; 18: 277-289
- [4] Bolger J.C., Young L.S.: ADAM22 as a prognostic and therapeutic drug target in the treatment of endocrine-resistant breast cancer. *Vitam. Horm.*, 2013; 93: 307-321
- [5] Bret C., Hose D., Reme T., Kassambara A., Seckinger A., Meissner T., Schved J.F., Kanouni T., Goldschmidt H., Klein B.: Gene expression profile of ADAMs and ADAMTS metalloproteinases in normal and malignant plasma cells and in the bone marrow environment. *Exp. Hematol.*, 2011; 39: 546-557
- [6] Carloni V., Mazzocca A., Mello T., Galli A., Capaccioli S.: Cell fusion promotes chemoresistance in metastatic colon carcinoma. *Oncogene*, 2013; 32: 2649-2660
- [7] Chen X., Chen L., Zhang R., Yi Y., Ma Y., Yan K., Jiang X., Wang X.: ADAM17 regulates self-renewal and differentiation of U87 glioblastoma stem cells. *Neurosci. Lett.*, 2013; 537: 44-49
- [8] Chen Y.Y., Brown N.J., Jones R., Lewis C.E., Mujamammi A.H., Muthana M., Seed M.P., Barker M.D.: A peptide derived from TIMP-3 inhibits multiple angiogenic growth factor receptors and tumour growth and inflammatory arthritis in mice. *Angiogenesis*, 2014; 17: 207-219
- [9] Cheung S.C., Long X., Liu L., Liu Q., Lan L., Tong P., Sun S.S.: Inhibition of human MCF-7 breast cancer cells and HT-29 colon cancer cells by rice-produced recombinant human insulin-like growth binding protein-3 (rhIGFBP-3). *PLoS One*, 2013; 8: e77516
- [10] Das S., Czarnek M., Bzowska M., Mężyk-Kopeć R., Stalińska K., Wyroba B., Sroka J., Jucha J., Deneka D., Stokłosa P., Ogonek J., Swartz M., Madeja Z., Bereta J.: ADAM17 silencing in mouse colon carcinoma cells: the effect on tumoricidal cytokines and angiogenesis. *PLoS One*, 2012; 7: e50791
- [11] Duffy M.J., McKiernan E., O'Donovan N., McGowan P.M.: Role of ADAMs in cancer formation and progression. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 1140-1144
- [12] Duffy M.J., Mullooly M., O'Donovan N., Sukor S., Crown J., Pierce A., McGowan P.: The ADAMs family of proteases: new biomarkers and therapeutic targets for cancer? *Clin. Proteomics*, 2011; 8: 9
- [13] Freitas V.M., do Amaral J.B., Silva T.A., Santos E., Mangone F., Pinheiro J., Jaeger R., Nagai M., Machado-Santelli G.: Decreased expression of ADAMTS-1 in human breast tumors stimulates migration and invasion. *Mol. Cancer*, 2013; 12: 2
- [14] Fushida S., Oyama K., Kinoshita J., Yagi Y., Okamoto K., Tajima H., Ninomiya I., Fujimura T., Ohta T.: VEGF is a target molecule for peritoneal metastasis and malignant ascites in gastric cancer: prognostic significance of VEGF in ascites and efficacy of anti-VEGF monoclonal antibody. *Oncotargets Ther.*, 2013; 6: 1445-1451
- [15] Gao M.Q., Kim B.G., Kang S., Choi Y.P., Yoon J.H., Cho N.H.: Human breast cancer-associated fibroblasts enhance cancer cell proliferation through increased TGF- $\alpha$  cleavage by ADAM17. *Cancer Lett.*, 2013; 336: 240-246
- [16] Gong Y., Scott E., Lu R., Xu Y., Oh W., Yu Q.: TIMP-1 promotes accumulation of cancer associated fibroblasts and cancer progression. *PLoS One*, 2013; 8: e77366
- [17] Hawsawi Y., El-Gendy R., Twelves C., Speirs V., Beattie J.: Insulin-like growth factor-oestradiol crosstalk and mammary gland tumorigenesis. *Biochim. Biophys. Acta*; 2013; 1836: 345-353
- [18] Hirakawa T., Yashiro M., Murata A., Hirata K., Kimura K., Amano R., Yamada N., Nakata B., Hirakawa K.: IGF-1 receptor and IGF binding protein-3 might predict prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *BMC Cancer*, 2013; 13: 392
- [19] Jones A. V., Lambert D., Speight P., Whawell S.: ADAM 10 is over expressed in oral squamous cell carcinoma and contributes to invasive behaviour through a functional association with  $\alpha v \beta 6$  integrin. *FEBS Lett.*, 2013; 587: 3529-3534
- [20] Kuroda H., Mochizuki S., Shimoda S., Chijiwa M., Kamiya K., Izumi Y., Watanabe M., Horinouchi H., Kawamura M., Kobayashi K., Okada Y.: ADAM28 is a serological and histochemical marker for non-small cell lung carcinoma. *Int. J. Cancer*, 2010; 127: 1844-1856
- [21] Letelier P., Garcia P., Leal P., Ili C., Buchegger K., Riquelme I., Sandoval A., Tapia O., Roa J.C.: Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor A in advanced gallbladder carcinoma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 2014; 22: 530-536
- [22] Liang S., Wei X., Gong C., Wei J., Chen Z., Deng J.: A disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis. *Hum. Immunol.*, 2013; 74: 648-657
- [23] Lipka D., Boratyński J.: Metaloproteinazy MMP. Struktura i funkcja. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 328-336
- [24] Lu J., Ye X., Fan F., Xia L., Bhattacharya R., Bellister S., Tozzi F., Sceusi E., Zhou Y., Tachibana I., Maru D., Hawke D.H., Rak J., Mani S., Zweidler-McKay P., Ellis L.: Endothelial cells promote the colorectal cancer stem cell phenotype through a soluble form of Jagged-1. *Cancer Cell.*, 2013; 23: 171-185
- [25] Łukaszewicz M., Mroczko B., Szmikowski M.: Rola metaloproteinaz i ich inhibitorów w raku trzustki. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 141-147
- [26] Marcello E., Saraceno C., Musardo S., Vara H., Guzman de la Fuente A., Pelucchi S., Di Marino D., Borroni B., Tramontano A., Perez-Otano I., Padovani A., Giustetto M., Gardoni F., Di Luca M.: Endocytosis of synaptic ADAM10 in neuronal plasticity and Alzheimer's disease. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123: 2523-2538
- [27] Martino-Echarri E., Fernández-Rodríguez R., Rodríguez-Baena F.J., Barrientos-Duran A., Torres-Collado A., Plaza-Calonge M., Ama-

- dor-Cubero S., Cortes J., Reynolds L., Hodivala-Dilke K., Rodriguez-Manzaneque J.C.: Contribution of ADAMTS1 as a tumor suppressor gene in human breast carcinoma. Linking its tumor inhibitory properties to its proteolytic activity on nidogen-1 and nidogen-2. *Int. J. Cancer*, 2013; 133: 2315-2324
- [28] Mitsui Y., Mochizuki S., Kodama T., Shimoda M., Ohtsuka T., Shiomi T., Chijiwa M., Ikeda T., Kitajima M., Okada Y.: ADAM28 is overexpressed in human breast carcinomas: implications for carcinoma cell proliferation through cleavage of insulin-like growth factor binding protein-3. *Cancer Res.*, 2006; 66: 9913-9920
- [29] Mochizuki S., Okada Y.: ADAMs in cancer cell proliferation and progression. *Cancer Sci.*, 2007; 98: 621-628
- [30] Mochizuki S., Okada Y.: ADAM28 as a target for human cancers. *Curr. Pharm. Des.*, 2009; 15: 2349-2358
- [31] Mochizuki S., Shimoda M., Shiomi T.: ADAM28 is activated by MMP-7 and cleaves insulin-like growth factor binding protein-3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 315: 79-84
- [32] Mochizuki S., Tanaka R., Shimoda M., Onuma J., Fujii Y., Jinno H., Okada Y.: Connective tissue growth factor is a substrate of ADAM28. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2010; 402: 651-657
- [33] Moss M., Bartsch J.: Therapeutic benefits from targeting of ADAM family members. *Biochemistry*, 2004; 43: 7227-7235
- [34] Nedić O., Robajac D., Sunderić M., Miljus G., Dukanovic B., Malenkovic V.: Detection and identification of oxidized insulin-like growth factor-binding proteins and receptors in patients with colorectal carcinoma. *Free Radic. Biol. Med.*, 2013; 65: 1195-1200
- [35] Ni S.S., Zhang J., Zhao W.L., Dong X.C., Wang J.L.: ADAM17 is overexpressed in non-small cell lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. *Tumor Biol.*, 2013; 34: 1813-1818
- [36] Nowakowska-Zajdel E., Mazurek U., Wierzgoń J., Kokot T., Fatyga E., Ziółko E., Klakla K., Błażelonis A., Waniczek D., Glogowski L., Kozowicz A., Niedworok E., Muc-Wierzgoń M.: Expression of ADAM28 and IGFBP-3 genes in patients with colorectal cancer- a preliminary report. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2013; 26: 223-228
- [37] Richards F.M., Tape C.J., Jodrell D.I., Murphy G.: Anti-tumour effects of a specific anti-ADAM17 antibody in an ovarian cancer model in vivo. *PLoS One*, 2012; 7: e40597
- [38] Sharma J., Gray K.P., Evan C., Nakabayashi M., Fichorova R., Rider J., Mucci L., Kantoff P., Sweeney C.: Elevated insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in men with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy (ADT) is associated with shorter time to castration resistance and overall survival. *Prostate*, 2014; 74: 225-234
- [39] Stawikowska R., Cudic M., Giulianotti M., Houghten R., Fields G., Minond D.: Activity of ADAM17 (a disintegrin and metalloprotease 17) is regulated by its noncatalytic domains and secondary structure of its substrates. *J. Biol. Chem.*, 2013; 288: 22871-22879
- [40] Tonilo P., Bruning P., Akhmedkhanov A., Bonfrer J., Koenig K., Lukanova A., Shore R., Zeleniuch-Jacquotte A.: Serum insulin-like growth factor 1 (IGF1) and breast cancer. *Int. J. Cancer*, 2000; 88: 828-832
- [41] Wang Z., Wang Z., Liang Z., Liu J., Shi W., Bai P., Lin X., Magaye R., Zhao J.: Expression and clinical significance of IGF-1, IGFBP-3, and IGFBP-7 in serum and lung cancer tissues from patients with non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther.*, 2013; 6: 1437-1444
- [42] Xing F., Saidou J., Watabe K.: Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment. *Front. Biosci.*, 2010; 15: 166-179
- [43] Yang M.H., Hu P.Y., Chen S.C., Chung T.W., Chen W.C., Tan L.B., Kan W.C., Wang H.Y., Su S.B., Tyan Y.C.: Characterization of ADAM28 as a biomarker of bladder transitional cell carcinomas by urinary proteome analysis. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2011; 411: 711-720
- [44] Yuan S., Lei S., Wu S.: ADAM10 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma and contributes to the proliferation, invasion and migration of HepG2 cells. *Oncol. Rep.*, 2013; 30: 1715-1722
- [45] Zhang M., Drummen G.P., Luo S.: Anti-insulin-like growth factor-IIP3 DNazymes inhibit cell proliferation and induce caspase-dependent apoptosis in human hepatocarcinoma cell lines. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2013; 4: 1089-1102

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.