

DERLEME

Reproduktif Sistemde ADAMTS Genleri

Ziya KALEM¹, Müberra NAMLI KALEM², Coşkun ŞİMŞİR²

¹ Gurgan Clinic IVF ve Kadın Sağlığı Merkezi, Ankara.

² Liv Hospital Ankara, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara.

ÖZET

Güncel genetik çalışmalarından elde edilen bilgilere göre pek çok gen çeşitli üreme organ ve dokularında hayati rol oynamaktadır. Fertilitenin tüm makro- ve mikro-süreçlerinde yoğun araştırmalar devam etmesine ve sistem çözülmeye çalışılmasına rağmen, üreme sistemi patofizyolojisi halen tüm bilinmezliğiyle karşımızda durmaktadır. Ekstrasellüler matriks (ECM) hücreler için yapısal bir destek olmasının yanısıra hücrenin şekli, davranışı, diferansiyasyonu, proliferasyonu, gen ekspresyonu ve hayatiyetleri üzerinde belirleyici rolü olan fonksiyonel bir dokudur. "A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif" (ADAMTS) proteinleri, ECM yapılarının yıkımından sorumlu, vücutta birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rolleri olan çinko bağımlı proteinazlardır. Bu derlemenin amacı üremenin patofizyolojisinde ADAMTS'lerin rolleri üzerine yapılmış çalışmaları biraraya getirerek konuyla ilgili geniş bir perspektif sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: ADAMTS. Ovulasyon. İmplantasyon. Plasenta. Preeklampsi.

ADAMTS Genes in Reproductive System

ABSTRACT

Data of recent genetic studies suggest a critical role of multiple genes in various reproductive organs and tissues. Even though scrutinizing studies about all macro- and microprocesses in fertility are yet being held, and the system is trying to be untangled, the pathophysiology of reproduction remains an appealing subject to research, which encircles the known sieged by unknown. The extracellular matrix (ECM) is not only a structural support for the cells, but also is a functional mesh which has determining role in cellular shapes, behaviors, differentiation, proliferation, gene expressions, and their life cycles. A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif (ADAMTS) proteins are a group of zinc-dependent metalloproteinases responsible for degradation of ECM structures, which significantly act in many physiologic and pathologic processes. We aimed, in this review, to pose a broad view about the pathophysiology of infertility gathering the studies pertaining to matricellular proteins and ADAMTS enzymes which participate in the riddle of matrix breakdown and renewal.

Key Words: ADAMTS. Ovulation. Implantation. Placenta. Preeclampsia.

Dişi üreme traktusu, diğer bütün mukozal traktuslardan farklı olarak vaginadan ovarian foliküllere kadar her alanda genetik ve immunolojik varyasyonlar içeren, bireyler arası farklılıkları oldukça fazla, her siklusta ve siklus boyunca değişkenlik gösteren eşsiz bir sistemdir¹. Üreme fonksiyonunun gerçekleşebilmesi için zigot oluşumundan doğuma kadar geçen süreçte kadın reproduktif organlarından her biri görevlerini tam olarak yerine getirmelidir. Overde folikülogenez ve ovulasyon, fallopian tüplerde fertilizasyon, zigot oluşumu, oluşan zigotun uterusu taşıması, uterusu

reseptivitenin sağlanması, desidualizasyon, implantasyon ve plasentanın oluşumu gibi reproduktif sürecin temel basamakları her bir organda ayrı ayrı gerçekleşmektedir². Başarılı bir gebelik ve doğum için de bu sistemdeki tüm komponentlerin zamansal ve mekansal olarak koordine olması gereklidir³. Ayrıca genital anatomi, hipotalamo-hipofizer-ovarian aks işlevi, nöroendokrin işlev ve sperm fonksiyonu da normal olmalıdır. Bu faktörlerin etkileşimindeki denge, çok sayıda parakrin, otokrin, immunolojik, genetik ve hatta psikolojik sistemlerin kompleks bir ilişkiler ağı ile kontrol edilmektedir⁴.

Son dönemde yapılan genetik çalışmalar, çeşitli reproduktif organlarda ve olaylarda çok sayıda genin kritik rolü olduğunu ortaya koymuştur. Bu genler, bir organa spesifik olarak veya reproduktif traktusun her yerinde yaygın olarak eksprese olabilirler. Bu moleküllerin birbirleri ile nasıl bir etkileşim içinde oldukları, dokunun yapısını nasıl şekillendirdikleri, hücre düzeyindeki lokalizasyon ve konsantrasyonları, bu

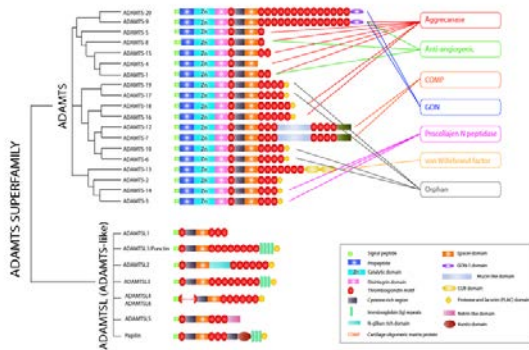
Geliş Tarihi: 27 Aralık 2018
Kabul Tarihi: 05 Şubat 2018

Dr. Müberra Namli KALEM
Liv Hospital Ankara,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara.
Tel.: 0533 696 70 96
E-posta:muberranamli@hotmail.com

güçlü ilişkiler ağını nasıl kurdukları ve sürdürdükleri gibi konular günümüzde ve gelecekte aydınlatılmayı bekleyen konulardır.

ADAMTS (A Disintegrin and Metalloprotease Domains with Thrombospondins Motifs) gen ailesi üreme fizyolojisinde yeni araştırılmaya başlanmış genlerdir⁵. ADAMTS'ler ekstrasellüler matriks (ESM) yapısının yıkımından sorumlu, vücutta birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rolleri olan çinko bağımlı proteinazlardır. ADAMTS'ler, MMP (matriks metalloproteinaz) ve ADAM (A disintegrin and metalloproteinaz) proteinleri ile ortak moleküler yapılar içerse de matrikse doğrudan salgılanabilmeleri ve tekrarlayan trombospondin-1 motifleri içermeleri ile diğer iki protein grubundan ayrılır⁶. Kuno ve ark 1997'de ilk tanımladıkları⁷ üye olan ADAMTS-1'den günümüze kadar bu protein ve gen ailesine yönelik yapılan çalışmalarla 19 farklı ADAMTS ve 7 farklı ADAMTS-like protein alt tipi tanımlanmıştır⁸.

ADAMTS'ler diğer proteinlerde olduğu gibi inaktif pre/protein olarak sentezlenirler. Bu sentezlenen ilk protein yapının N- ve C- terminal kısımları bulunur. Bütün ADAMTS proteinleri N- terminal kısmından başlayarak sırasıyla sinyal peptid, propeptid domain, katalitik domain, disintegrin benzeri bölge, tekrarlayan trombospondin motifleri, sisteinden zengin bölge, bağlantı bölgesi ve C- terminal kısmında değişken bölge içerir. ADAMTS'lerin domain organizasyonu Şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. ADAMTS ailesi, filogenik yapı ve domain organizasyonları

Tanımlanmış olan 19 ADAMTS ve 7 ADAMTS-like proteinaz hep birlikte "ADAMTS-superfamily" olarak isimlendirilmektedirler. Şekil 1 ADAMTS'lerin filogenik gelişim, yapısal organizasyonları ve doku fonksiyonlarına göre sınıflandırılmış halini göstermektedir.

Ekstrasellüler matrix (ECM) hücreler arası mikroçevrenin major yapısal komponenti olmakla birlikte aynı zamanda da fonksiyonel bir yapıdır. Hücrenin diferansiyasyon, proliferasyon, adezyon, füzyon, invazyon, migrasyon gibi fonksiyonlarında, ayrıca membran proteinlerinin yıkımı ve proteolizis gibi biyolojik

olayların gerçekleşmesinde ECM nin yeniden şekillenebilen dinamik yapısının rolü vardır. Matriks metalloproteinazların bir üyesi olarak ADAMTS'ler ekstrasellüler matriksin yıkım ve onarımında kritik rol oynarlar.

ADAMTS'lerin klasik olarak tanımlanmış görevleri, prokollajenin kollajene dönüşümü, agrekan, versikan ve brevikan gibi matriks proteoglikanlarının parçalanması, anjiogenezin inhibisyonu ve von Willebrand faktör proteinini parçalayarak koagülasyonun düzenlenmesidir. Bağ dokunun yaplanması, yara iyileşmesi, inflamasyon, organogenez, morfogenez, anjiogenez, ovulasyon, implantasyon, kongenital anomaliler, kanser ve aterosklerozda da rolleri olduğu gösterilmiştir^{6,8}.

Literatürde ADAMTS proteaz ailesinin ait çeşitli üyelerinin reproduktif organların gelişim sürecinde ve fertil çağlarda da üreme faaliyetlerinde önemli görevler üstlendiği gösterilmektedir. Üreme sisteminin fizyolojisinde ve patofizyolojisinde ADAMTS'lerle ilgili bu güne kadar edinilen bilgiler bu bölümün konusudur.

Intrauterin Hayatta ve Reprodüktif Organ Gelişiminde Adams'ter

Fare modellerinde embrional gelişim, fizyoloji ve organlara ait hastalıklar insan modeli ile çok benzer olduğu için embrional hayatla ilgili veriler bu modellerden elde edilmiştir.

Shindo 2000 yılındaki çalışmasında ADAMTS-1 den yoksun farelerde gelişme geriliği ve yağ dokusu malformasyonları ile böbrek, uterus ve ovarian gelişimde defektler, organlarda histolojik anormallikler ve fertilitate kaybı gözlemiştir. Çalışmanın sonucunda normal gelişme ve fertilitenin sağlanmasında, normal organ morfoloji ve fonksiyon gelişiminde ADAMTS-1 in gerekli olduğu sonucuna varılmıştır⁹. Benzer şekilde Mittaz'ın çalışmasında da ADAMTS-1 varlığının insanda urogenital sistemin normal gelişimi için zorunlu olduğunu bildirmiştir¹⁰.

İzleyen dönemlerdeki çalışmalarda organogenezde birkaç farklı ADAMTS proteininin görevli olduğu gösterilmiştir. ADAMTS-12 nin embrional hayatta pulmoner hücre gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir¹¹ Cal ve ark., 2002 deki çalışmalarında fetal dokularda farklı ADAMTS lerin ifade edildiğini göstermişler ve ADAMTS lerin organogenezde rolü olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada akciğerde ADAMTS-14, -16, -17, -18 ve -19, böbrekte ADAMTS-14, -15, -16 ve karaciğerde ADAMTS-13, -15, -18 gösterilmiştir¹². Farede ADAMTS-20 genindeki mutasyonun embriyogenez sırasında melanosit gelişimi ve migrasyonunda defekte yol açtığı izlenmiştir¹³. Nöral tüp defekti olan fetusların amniyotik sıvısında yapılan analizde kollajen doku organizasyonu

Üreme ve ADAMTS Genleri

nundan sorumlu olan ADAMTS-2 ve -14 ekspresyon seviyesi düşük olarak saptanmıştır¹⁴.

Fare çalışmalarında gonadlarda seksüel diferansiasyonda ADAMTS-19'un rolü olduğu gösterilmiştir¹⁵, postnatal overde testislerden daha yüksek oranda ADAMTS-19 tespit edilmesi ADAMTS-19'un gonad gelişimini over yönünde desteklediğini düşündürmektedir^{16,17} fakat bu genlerin sexüel farklılaşma ve gonad gelişimindeki fonksiyonları henüz netlik kazanmamıştır¹⁸.

Bütün bu çalışmalar embriyogenez ve organogenez döneminde normal organ morfoloji ve fonksiyonlarının gelişiminde, gonad yapı ve fonksiyonlarının şekillenmesinde ADAMTS lerin önemli rolü olduğunu desteklemektedir.

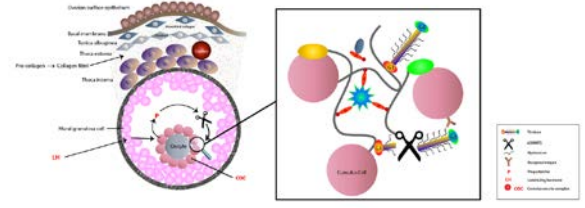
Overde, Ovulasyon Fizyolojisinde ve Ovulatuvar Disfonksiyonda Adamts'ler

Başarılı bir ovulasyon, maturasyonunu tamamlayan bir oositin uygun zamanda ovarian folikülden dışarı atılması olarak tanımlanabilir. Ovulasyondaki görevleri ADAMTS'lerin ilk tanımlanan görevleri arasındadır. Folikülogenez ve oosit maturasyonu aşamasında ADAMTS lerin rolü olduğu gösterilmiş olmakla birlikte işleyişleri henüz bütün olarak olarak tanımlanamamıştır.

Folikülogenez aşamasında foliküllerin büyümesini ve canlılığını sürdürmesini sağlayan folikül stimulan hormon (FSH), ADAMTS-1, -4 ve -16 ekspresyonunu indüklemektedir¹⁹⁻²¹. Ovulasyon hazırlık aşamasında oositi çevreleyen kumulus-oosit kompleksinde oositin olgunlaşmasına paralel olarak hazırlıklar yürütülür. Luteinizan hormon(LH) ve progesteron etkisi ile mural granuloza hücreleri tarafından extrasellüler matrixte ADAMTS-1 ekspresyonu ve ADAMTS-1'in en önemli substratı olan versikanın üretimi tetiklenir^{22,23}. ADAMTS-4,-5,-9 ve -15 inde gelişmekte olan folikülde kumulus-oosit kompleksinde ekspresyonu olduğu görülmüştür²⁴.

Ovulasyon ile ADAMTS ler arasındaki ilişkinin en iyi tanımlanmış basamağı kumulus-oosit kompleksinde ADAMTS-1'in versikanı parçalamasıdır. Preovulatuvar dönemde versikanın ADAMTS-1 tarafından parçalanması kumulus-oosit kompleksinin yaklaşık 20 kat ekspansiyonuna yol açar ve böylece folikülün rüptürü ve oositin dışarı atılması sağlanır²⁵. Şekil 2 ovulasyonda ADAMTS tarafından versikanın yıkımını göstermektedir.

Preovulatuvar periyotta LH ve progesteron hormonları tarafından ADAMTS-1'in latent proformu en önemli substratı olan versikanın mural granuloza hücreleri tarafından üretimi tetiklenir. Ovulasyon esnasında ADAMTS'in versikanı parçalaması KOK matrixinin genişlemesini ve folikülün rüptürü ile birlikte oositin dışarı atılmasını sağlar.



Şekil 2.

Kumulus-oosit kompleksinin (KOK) ekspansiyonunda versikanın ADAMTS tarafından yıkılması

ADAMTS 1 den yoksun farelerle yapılan çalışmalarda versican yıkılmadığı için ovulatuvar fonksiyonun bozulduğu ve bu farelerin infertil oldukları gösterilmiştir. Ek olarak bu hayvanlarda extrasellüler yeniden yapılanmanın gerçekleşmemesine bağlı olarak embriyogenez ve organogenezde de defektler olduğu görülmüştür^{9,10}. Progesterondan yoksun farelerde preovulatuvar dönemde ADAMTS-1 seviyesi yükseltilemediği için ovulasyon olmamakta ve bu fareler infertil olmaktadır²². ADAMTS-1 den yoksun deney farelerinde bazı foliküller büyümeye başlasa da overlerin yapısal bütünlüğünün bozulduğu, granuloza hücrelerinin hızla kaybedildiği, foliküllerin persistansından dolayı da stromada yapısı bozulmuş foliküllerin birikim oluşturduğu gözlenmiştir^{26,27}.

Yardımcı üreme tekniklerinin (ART=Assisted reproductive technology) gelişmesi, insan oositleri ile de çalışma imkanı sağladığı için insanda da ADAMTS-oosit ilişkisini araştıran çalışmalar mümkün olmuştur. ART de ovulasyon öncesi dönemde oosit toplama işlemi sırasında elde edilen granuloza hücrelerinde ve kumulus hücrelerinde ADAMTS-1 varlığı tespit edilmiştir^{20,28,29}.

Preovulatuvar dönemde oositlerin toplandığı bir çalışmada granulosada ADAMTS-1 gen ekspresyon seviyesinin 30 kat ve ADAMTS-9 gen ekspresyon seviyesinin ise 40 kat artış gösterdiği, buna karşılık theca hücrelerinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Ovulasyonda bu proteinazların folikül duvarının yıkımı ve oositin dışarı atılmasında diğer matrix metalloproteinazlar ile organize bir şekilde çalıştığı ortaya konmuştur³⁰.

ADAMTS-1 ve ADAMTS-9'un, gelişimsel yeteneği üstün olan oositi çevreleyen hücrelerde, mayoz bölünmeyi tamamlayamadan ya da erken embriyo gelişim aşamasında arrest olan oositi çevreleyen hücrelerdeki ne göre daha yüksek miktarda olduğu tespit edilmiştir^{29,31}.

Kumulus hücrelerinde ADAMTS-1 ve substratı olan versikanın ekspresyonunun oositin fertilizasyon potansiyeli ile ve embriyo kalitesi ile pozitif korelasyonu da gösterilmiştir^{32,33}.

ADAMTS-16'nın da FSH stimülasyonu ile overde dominant olarak parietal granuloza hücreleri ve bir

miktar da kumulus hücrelerinde exprese olduğu gösterilmiştir. ADAMTS-16'nın bir substratı olan alfa-2 makroglobulin'in de foliküler sıvıda varlığı tespit edilmiştir. Bu bilgiler ADAMTS-16'nın da overde aktif bir proteaz olduğunu, over foliküllerinin fizyolojisinde en azından preovulatar fazda rol oynadığını desteklemektedir²¹.

PCOS ve ADAMTS ler

Polikistik over sendromunda (PCOS) foliküler büyümedeki arrest nedeniyle foliküllerin overde birikimi sözkonusudur ve ovarian ADAMTS-1 ekspresyonundaki azalma bu fenotipin gelişiminde rol oynamaktadır³⁴. Jansen ve ark bir çalışmada PCOS overlerinde en çok down regule olan genlerden birinin ADAMTS-1 olduğu gösterilmiştir, PCOS ta ADAMTS-1 seviyesi 4-5 kat azalırken, female-male transsexualizmde uzun süreli androjen maruz kalmış overlerde bu azalmanın 3 kat olduğu gösterilmiştir, bu durumda her iki tabloda da yüksek androjen seviyesi overdeki ekspresyonun azalmasında rol oynamaktadır³⁵.

PCOS hastalarında normoovulatar kadınlara kıyasla ADAMTS-1'in granuloza hücrelerinden ekspresyonunun azaldığı ve bu azalmanın ART sikluslarında elde edilen oosit sayısı, oosit maturitesi ve fertilizasyon oranları ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. PCOS'ta overde bazı genlerin ekspresyonu artmakta iken, ADAMTS-1'e ek olarak 30 farklı gen ekspresyonunun azaldığı ve ECM yapısının değişerek ovarian kapsül kalınlığında artışa ve böylece anovulatar fenotipe yol açtığı gösterilmiştir³⁶.

PCOS hastalarında oosit ve embryo gelişiminde yetersizlik gösteren oositleri çevreleyen kumulus hücrelerinde ADAMTS-9 ekspresyonunun da azaldığı gösterilmiştir³¹.

POF ve ADAMTS ler

POF (Premature ovarian yetmezlik) 40 yaşından önce gerçekleşen amenore ile birlikte gonadotropin seviyelerinin menopoz düzeylerine çıkması (FSH>40) ve antimüllerian hormon seviyelerinin düşmesi tablosudur. Primordial folikül havuzunun erken tükenmesine bağlı olarak gelişir, etiolojisi net olarak ortaya konamamıştır ama otoimmunité ve genetik ile ilişkilendirilmektedir³⁷.

Knauff'un 2009 daki çalışmada POF ta etkili olabilecek 74 hedef gene bakılmış ve ADAMTS -19 un POF ile ilişkili asıl gen olabileceği belirtilmiştir³⁸.

Aktivin A, germ hücre proliferasyonu ve ovulatar aktivite üzerinde etkili bir hormondur. Geçtiğimiz yıllarda Pyun ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda Koreli POF vakalarında ADAMTS-19 ile ACVR2B

(aktivin A reseptör tip II), polimorfizmlerindeki epistasisin POF yatkınlığını arttırdığını göstermişlerdir³⁹.

ADAMTS-16'nın overde perioovulatar dönemde granuloza hücrelerinden exprese9olmakta ve ovulasyon fizyolojisinde aktif bir proteaz olarak rol oynamaktadır²¹, aynı zamanda estradiol üretiminin düzenlenmesinde de görevlidir³⁹. TSH da steroid metabolizmasında önemli görevleri olan bir hormondur, TSH disfonksiyonu ovulasyonu olumsuz etkilemektedir⁴⁰. Pyun ve ark tarafından TSH-Beta geni ile ADAMTS-16 arasındaki epistasisin POF ile ilişkisi gösterilmiştir⁴¹. Bunu takip eden bir başka çalışmada ise thyroglobulin ve ADAMTS-16 gen polimorfizmleri arasındaki sinerjistik etkileşimin POF gelişme riskini arttırdığı ortaya konmuştur⁴².

Endometriumda ve İmplantasyonda ADAMTS'ler

Başarılı bir gebeliğin sağlanmasında embriyonik gelişim ile endometriyal yeniden yapılanmanın senkronizasyonu ve reseptif ortamın sağlanması esastır. Her menstruel siklusta gonadal steroidlerin regülatörlüğünde gerçekleşen ESM yeniden yapılanması, endometriyumun steroid aracılı morfolojik ve fonksiyonel maturasyonunun göstergesidir.

ADAMTS-1'in insan endometriyumunda menstruel siklusta ve gebelikte belli lokalizasyon ve zamanlarda exprese edildiği bilinmektedir⁴³. İnflamasyon ile ilişkili bir gen olan ADAMTS-1 dokularda hem formasyon hem de organizasyondan sorumludur, insanda da desidual extracellülar matrixin yeniden şekillenmesinde sitokin-aracılı bir mekanizma ile etkili olduğu gösterilmiştir, ADAMTS-1 hem desidualizasyonun başlamasında hem de ilerlemesinde etkindir⁴⁴. Gonadal steroidlerin insan endometriyal stromal hücre kültüründe zaman ve konsantrasyon bağımlı olarak ADAMTS-1, -5, -8 ve -9 ekspresyonunu düzenlediğini gösteren bir çalışmanın sonucunda, bu enzimlerin endometriyumun desidualizasyonunda kritik rol oynadığı, sentezlerindeki defektin infertilite ile sonuçlandığı şeklinde bulgular elde edilmiştir⁴⁵.

Endometriumda menstruel siklusta ve gebelik hazırlığında optimal koşulların sağlanabilmesi için ovulatar fonksiyonun yeterli olması gerekmektedir⁴⁶. ADAMTS-1 geninden yoksun farelerde bozulmuş ovulasyonla birlikte implantasyon da bozulmaktadır¹⁰. İlk yapılan çalışmalarda ADAMTS-1 den yoksun farelerde uterin yapılanmanın da bozuk olduğu şeklinde sonuçlar gözlemlendi⁹, izleyen yıllarda ise bu yoksunlukta uterin defektlerin olmadığı sadece birtakım histolojik değişikliklerin ortaya çıkarak implantasyona engel olduğu ortaya kondu, üstelik bu hücresel değişimlerin de bozulmuş ovulasyon ve buna bağlı defektif steroidogenez kaynaklı olabileceği düşünüldü¹⁰. Endometriyumda implantasyon periyodunda perlekan

Üreme ve ADAMTS Genleri

ve sindekan gibi ADAMTS-1 tarafından yıkılan ESM proteinlerinin varlığı ADAMTS-1'in implantasyonda primer rolü olduğunu desteklemektedir⁴⁷.

ADAMTS-5 in insan desidual hücrelerin stromasında exprese olduğu ve bu ekspresyonun sitokinlerle regule edildiği görülmüştür. IL-1 β VE TGF- β 1 maternal-fetal aralıktaki proteolitik mekanizmada rol oynayan iki regülatör sitokindir⁴⁸. Desidual extraselluler matrixin bu yıkımı ve implantasyonun gerçekleşmesinde diğer sitokinler ve ADAMTS ailesinin diğer üyelerinin de görevli oldukları düşünülmektedir.

Plasentada, Gebelikte ve Doğumda ADAMTS'ler

ADAMTS gen ailesi, sitotrofoblastın terminal diferansiasyonu ve invaziv fenotipin oluşmasına aracılık eden mekanizmada etki etmektedir. Birinci trimester plasentalarda ADAMTS -1, -2, -4, -5, -6, -7, -9 ve -12'nin varlığı gösterilmiş olup ADAMTS-12 ekspresyonunun trofoblast hücreleri tarafından regüle edildiği ve epitelyal hücre invazyonunda rolü olduğu anlaşılmıştır⁴⁹. ADAMTS-1 aynı zamanda desidua ve plasental dokuların beslenmesi için gerekli yeni damar oluşumundan da sorumlu tutulmaktadır⁵⁰.

ADAMTS -1, -4, -5 ve -14 gebelik boyunca plasentada farklı zamanlarda farklı şekillerde exprese olmaktadır. Örneğin ADAMTS-4 ve -5 in invazyon potansiyelinin yüksek olması gereken erken gebelik döneminde yüksek olması invazyonu desteklediklerini düşündürmektedir. Özellikle gestasyonel trofoblastik hastalıkta bu ekspresyon paternleri değişiklik göstermektedir. Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda trofoblastların desiduaaya kontrolsüz bir şekilde invazyonu sözkonusudur. ADAMTS-1 invazyon potansiyeli ile direkt ilişkilidir, fakat normal plasentasyonda da gestasyonel trofoblastik hastalığı kadar artmaktadır. ADAMTS 4 ve -5 ise gestasyonel trofoblastik hastalıklarda oldukça yüksek miktarlarda eksprese olur. ADAMTS-14 ün ise gebelik boyunca ekspresyon paterninin değişmediği görülmüştür. ADAMTS-1 de belirgin bir yükselme olmadığı halde ADAMTS -4 ve -5 seviyelerinde belirgin artış olması placentar karsinom veya prekanseröz hastalık düşündürür. Gelecekte bu proteinazların boyanma paterninin; koryokarsinom, normal gestasyon, komplet ve invaziv mol ayrımında kullanılabileceği öngörülmektedir.^{49,51}

Erken gebelikten itibaren doğuma kadar servixteki extrasellüler matrixte kümülatif ve progressif bir değişiklik gerçekleşmektedir. Extrasellüler matrixteki bu reorganizasyon sonucunda kollagen fibril yapı gerilim kuvvetini azaltacak şekilde yeniden şekillendirilir ve servix doğumda kolay esneyebilir bir hale gelir⁵¹ Servixteki kollagenin bu yeniden yapılanmasında ADAMTS-1 ve ADAMTS-4 ün diğer matrix metalloproteinazlarla birlikte hareket ederek versikan ve

birtakım diğer proteoglikanların da yıkımında rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu sürecin anormal gelişimi erken doğuma yol açabilmektedir⁵³. Konnektif doku anormalliklerinin plasental disfonksiyon yoluyla da erken doğuma yol açabileceği konusu da son zamanların araştırılan konularındandır⁵⁴.

Termdeki doğum için yapılan hazırlıkta ADAMTS ler servix ve uterus arasındaki koordinasyonun sağlanmasında görevlidirler. Doğum esnasında dilatasyonun ilerlemediği gebelerde myometriumda ADAMTS-9 un arttığı görülmüştür⁵⁵.

Maternal sigara içimi ile ilgili yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ve erken doğumla birlikte plasentada ADAMTS-9 gen ekspresyonunda artış olduğu tespit edilmiştir⁵⁶ ADAMTS-9 un insülin direnci ve tip-2 diabetes riski ile de ilgisi gösterilmiştir^{57,58}.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP); dolaşımda bulunan trombosit agregasyonuna sekonder olarak gelişen hemolitik anemi, trombositopeni ve organ iskemileri ile seyreden önemli bir hastalıktır. ADAMTS-13 von Willebrand faktörün yıkımında görevli bir proteazdır. ADAMTS-13 eksikliğinde yıkılamayan vWF multimerleri trombotik mikroanjyopatiye yol açar⁵⁹. Nadir görülen ve oldukça mortal olan bu hastalığın insidansı gebelikte artmaktadır⁶⁰.

ADAMTS13 eksikliğinde görülen bir diğer durum preeklampsidir. Preeklampsii gebeliğin 20. haftasından sonra görülen yüksek kan basıncı, proteinüri ile birlikte plasental ve maternal mikrosirkulasyonda anormallik ile seyreden bir hastalıktır. Bu hastaların serumlarında ADAMTS13 enzim düzeyi düşük bulunurken, vWF ve FVIII seviyeleri artmıştır^{61,62}. ADAMTS13 eksikliğinde ayrıca HELLP sendromu (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, trombosit sayısında azalma) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) görülme sıklığı da artar⁶³. Preeklampside ADAMTS 13 seviyesinin düşük ve ADAMTS 1,4 ve 12 seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir⁶⁴.

Sağlıklı gebelikler ile preeklampitik ve intrahepatik kolestazi olan gebeliklerde plasental ADAMTS-12 seviyelerini kıyaslayan bir çalışmada intrahepatik kolestazda ADAMTS-12 seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. ADAMTS-12 seviyelerindeki düşüşün inflamatuvar süreci indüklediği ve bu durumun intrahepatik kolestaz patogenezinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür⁶⁵.

Benign ve Malign Jinekolojik Hastalıklarda ADAMTS'ler

Jinekolojik hastalıklarda ADAMTS lerin yeri konusunda henüz çok sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır.

Myoma uteri gelişiminde myometriumda ADAMTS-1 gen ekspresyonundaki değişikliği inceleyen tek bir çalışma vardır⁶⁶. Ovulasyonla yakın ilişkilerinden

dolayı özellikle fonksiyonel over kistlerinin patolojisinde ADAMTS lerin rolü olması gerektiği düşünüldüğü halde⁶⁷ henüz bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır.

Konnektif dokuların organizasyonunda ADAMTSlerin yeri önemlidir. Bu nedenle pelvik organ prolapsusunda ADAMTS ler araştırılmaktadır. İleri düzey pelvik prolapsuslarda vaginal dokuda ADAMTS-2 seviyelerinde artış olduğu görülmüştür⁶⁸. ADAMTS-1 de pelvik organ prolapsusunda araştırılmaktadır⁶⁹.

Kollajenden zengin bir yapı olan servikte prokollajen N-proteinazlar olarak bilinen ADAMTS -2, -3 ve -14 ekspresyonlarındaki bozulma servikal mukusun yapısal değişiklikleri gibi hücre düzeyinde veya servikal stenoz ya da yetmezlik gibi organ düzeyindeki deformasyonlara neden olabilir⁷⁰.

Extrasellüler matrixin yıkımında rol oynayan bütün matrix metalloproteinazlar gibi ADAMTS lerin de kanser hücrelerinin diferansiyasyonu ve invazyonunda rol oynadığı gösterilmiştir⁷¹. Kanserde ADAMTS'ler proteolitik aktiviteleri ile tümöral aktiviteyi destekleyen proteaz bağımlı ya da bağımlı olmadan anti tümöral etki de gösterebilmektedirler. ADAMTS lerin tümöral aktivitesi bağlandıkları extrasellüler matrix komponentine bağlı olarak değişebilmektedir⁷². Son yıllarda jinekolojik kanserlerde de ADAMTS genleri ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Endometriyum kanserinde tespit edilen ADAMTS-1'in tümör yayılımı ve metastaz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, anjiogenezdeki artış tümörün invazyon kapasitesini arttırmaktadır. Özellikle endometriyal adenokanserde ekspresyonu artan ADAMTS-1'in epitelyal hücre invazyonu ve endotel hücre fonksiyonları üzerinde düzenleyici etkisi olduğu gösterilmiştir⁷³. Epitelyal over kanserlerinde tespit edilen epigenetik değişimlerden biri genlerin hipermetilasyonu sonucu aktivitelerinin kaybolmasıdır. Birçok gende hipermetilasyonun gösterildiği bir over kanseri çalışmasında ADAMTS-1 geninde hiç metilasyon olmadığı görülmüştür⁷⁴. Liu ve ark. tarafından 2015 te yüksek grade seröz over kanserli hastalarda yapılan çalışmada ADAMTS gen mutasyonunun kemoterapi duyarlılığı ve survival ile ilişkisi ortaya konmuştur⁷⁵.

Sonuç

Kadın reproduktif sistemindeki organların intrauterin gelişiminden başlayarak, kadın yaşamının her çağında sürekli yenilenen yapılması ve fonksiyonlarında ADAMTS ailesinin önemli bir yeri olduğu açıktır. Obstetrik ve jinekolojide ADAMTS ler ile ilgili günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar henüz oldukça yeni ve az sayıda olmakla birlikte bu konuda araştırmalar büyük bir hızla devam etmektedir. Bu çalışmalar üreme sisteminin fizyoloji ve patofizyolojisinin aydınlatılmasında büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Namlı Kalem M, Demircan K, Kalem Z, Demirin H, Eser A, Demirel M, İtemir Duvar ZC. Versatile Matricellular Proteins and Related Adamts Proteinases in Infertility. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2016 DOI:10.5336/gynobstet.2015-45243
2. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders and female infertility. *Best Pract Res Clin Endoc Metabol* 2011; 25: 861-73.
3. Anderson RA, Sciorio R, Kinnel H, Bayne RAL. Cumulus gene expression as a predictor of human oocyte fertilization, embryo development and competence to establish a pregnancy. *Reproduction* 2009;138(4):629-37
4. Stamou M I, Cox K H, Crowley Jr, W. F. Discovering Genes Essential to the Hypothalamic Regulation of Human Reproduction Using a Human Disease Model: Adjusting to Life in the "Omics" Era. *Endoc rev* 2015; 36: 603-621.
5. Demircan K, Cömertoğlu İ, Akyol S, Yiğitoğlu BN, Sarıkaya, E. A new biological marker candidate in female reproductive system diseases: Matrix metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS). *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15.
6. Porter S, Clark I, Kevorkian L, Edwards D. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J* 2005;386:15-27
7. Kuno K, Kanada N, Nakashima E, Fujiki F. Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase – disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. *J Biol Chem* 1997; 272:556-62
8. Stanton H, Melrose J, Little CB, Fosang AJ. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinases. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812:1611-29
9. Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, Moriyama N. ADAMTS-1: a metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility, and organ morphology and function. *J Clin Invest.* 2000; 05: 1345-1352.
10. Mittaz L, Russell DL, Wilson T, Brasted M, Tkalcovic J, Salamonsen LA, Pritchard MA. (Adamts-1 is essential for the development and function of the urogenital system. *Biol Reprod.* 2004; 70: 1096-1105.
11. Cal S, Arguelles JM, Fernandez PL, Lopez-Otin C: Identification, characterization, and intracellular processing of ADAMTS12, a novel human disintegrin with a complex structural organization involving multiple thrombospondin-1 repeats. *J Biol Chem* 2001; 276 : 17932–17940.
12. Cal S, Obaya AJ, Llamazares M, Garabaya C, Quesada V, López-Otin C. Cloning, expression analysis, and structural characterization of seven novel human ADAMTSs, a family of metalloproteinases with disintegrin and thrombospondin-1 domains. *Gene* 2002; 283, 49-62.
13. Rao C, Foerzler D, Loftus SK, Liu S, McPherson JD, Jungers KA, Apte SS, Pavan WJ, Beier DR: A defect in a novel ADAMTS family member is the cause of the belted white-spotting mutation. *Development* 2003;19 :4665– 4672.
14. Hesper NA, Bank RA, van den Berg PP. Human amniotic fluid-derived mesenchymal cells from fetuses with a neural tube defect do not deposit collagen type I protein after TGF-beta1 stimulation in vitro. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 555-62.
15. Menke DB, Koubova J, Page DC. Sexual differentiation of germ cells in XX mouse gonads occurs in an anterior-to posterior wave. *Dev Bio*2003;262:303– 12.
16. Bouma GJ, Albrecht KH, Washburn LL, Recknagel AK, Churchill GA, Eicher EM, et al. Gonadal sex reversal in mutant Dax1 XY mice: a failure to upregulate Sox9 in pre-Sertoli cells. *Development* 2005;132:3045–54.
17. Correa SM, Washburn LL, Kahlon RS, Musson MC, Bouma GJ, Eicher EM, et al. Sex reversal in C57BL/6J XY mice caused by

Üreme ve ADAMTS Genleri

- increased expression of ovarian genes and insufficient activation of the testis determining pathway. *PLoS Genet* 2012;8:e1002569
18. McClelland KS, Wainwright EN, Bowles J, Koopman P. Rapid screening of gene function by systemic delivery of morpholino oligonucleotides to live mouse embryos. *PLoS One* 2015;10:e0114932.
 19. Doyle KM, Russell DL, Sriraman V, Richards JS. Coordinate transcription of the ADAMTS-1 gene by luteinizing hormone and progesterone receptor. *Mol Endocrinol* 2004;18:2463–78.
 20. Freimann S, Ben-Ami I, Dantes A, Armon L, BenYa'cov-Klein A, Ron-El R, et al. Differential expression of genes coding for EGF-like factors and ADAMTS1 following gonadotropin stimulation in normal and transformed human granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:935–43.
 21. Gao S, De Geyter C, Kossowska K, Zhang H. FSH stimulates the expression of the ADAMTS-16 protease in mature human ovarian follicles. *Mol Hum Reprod* 2007;13:465–71.
 22. Robker RL, Russell DL, Espey LL, Lydon JP, O'Malley BW, Richards JS. Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:4689–94.
 23. Russell DL, Ochsner SA, Hsieh M, Mulders S, Richards JS. Hormone-regulated expression and localization of versican in the rodent ovary. *Endocrinology* 2003; 144:1020–31.
 24. Richards JS, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, Teuling E, Lo Y, Boerboom D, et al. Regulated expression of ADAMTS family members in follicles and cumulus oocyte complexes: evidence for specific and redundant patterns during ovulation. *Biol Reprod* 2005;72:1241–55.
 25. Brown HM, Dunning KR, Robker RL, Boerboom D, Pritchard M, Lane M, et al. ADAMTS1 cleavage of versican mediates essential structural remodeling of the ovarian follicle and cumulus-oocyte matrix during ovulation in mice. *Biol Reprod*. 2010;83:549–57.
 26. Shozu M, Minami N, Yokoyama H, Inoue M, Kurihara H, Matsushima K, et al. ADAMTS-1 is involved in normal follicular development, ovulatory process and organization of the medullary vascular network in the ovary. *J Mol Endocrinol* 2005;35:343–55.
 27. Brown HM, Dunning KR, Robker RL, Pritchard M, Russell DL. Requirement for ADAMTS-1 in extracellular matrix remodeling during ovarian folliculogenesis and lymphangiogenesis. *Dev Biol* 2006;300:699–709.
 28. Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, et al. Human antral follicles b6 mm: a comparison between in vivo maturation and in vitro maturation in non-hCG primed cycles using cumulus cell gene expression. *Mol Hum Reprod* 2013;19:7–16.
 29. Yung Y, Maman E, Konopnicki S, Cohen B, Brengauz M, Lojkin I, et al. ADAMTS-1: a new human ovulatory gene and a cumulus marker for fertilization capacity. *Mol Cell Endocrinol* 2010;328:104–8.
 30. Rosewell KL, Al-Alem L, Zakerkish F, McCord L, Akin JW, Chaffin CL, et al. Induction of proteinases in the human preovulatory follicle of the menstrual cycle by human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2015;103:826–33.
 31. Huang X, Hao C, Shen X, Zhang Y, Liu X. RUNX2, GPX3 and PTX3 gene expression profiling in cumulus cells are reflective oocyte/embryo competence and potentially reliable predictors of embryo developmental competence in PCOS patients. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:109.
 32. Wathlet S, Adriaenssens T, Segers I, Verheyen G, Van de Velde H, Coucke W, et al. Cumulus cell gene expression predicts better cleavage-stage embryo or blastocyst development and pregnancy for ICSI patients. *Hum Reprod* 2011;26:1035–51.
 33. Gebhardt KM, Feil DK, Dunning KR, Lane M, Russell DL. Human cumulus cell gene expression as a biomarker of pregnancy outcome after single embryo transfer. *Fertil Steril* 2011;96(47–52):e42.
 34. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman R, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014;20:334–52.
 35. Jansen E, Laven JS, Dommerholt HB, Polman J, van Rijt C, van den Hurk C, et al. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. *Mol Endocrinol* 2004;18:3050–63.
 36. Xiao S, Li Y, Li T, Chen M. Evidence for decreased expression of ADAMTS-1 associated with impaired oocyte quality in PCOS patients. *Int J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E1015-E1021.
 37. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11: 391-410.
 38. Knauff EA, Franke L, van Es MA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JS, et al. Genome-wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS19 as a possible candidate gene. *Hum Reprod* 2009;24:2372–8.
 39. Ireland JL, Jimenez-Krassel F, Winn ME, Burns DS, Ireland JJ. Evidence for autocrine or paracrine roles of alpha2-macroglobulin in regulation of estradiol production by granulosa cells and development of dominant follicles. *Endocrinology* 2004;145:2784–94.
 40. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66:309–21.
 41. Pyun JA, Kim S, Cha DH, Kwack K. Epistasis between polymorphisms in TSHB and ADAMTS16 is associated with premature ovarian failure. *Menopause* 2014(b);21:890–5.
 42. Pyun JA, Kim S, Kwack K. Interaction between thyroglobulin and ADAMTS16 in premature ovarian failure. *Clin Exp Reprod Med*. 2014(a); 41: 120-4.
 43. Aplin JD, Charlton AK, Ayad S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and the first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res* 1988; 253:231-40
 44. Ng YH, Zhu H, Pallen CJ, Leung PC, MacCalman CD. 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. *Hum Reprod* 2006; 21:1990-9
 45. Wen J, Zhu H, Murakami S, Leung P, MacCalman C. Regulation of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin repeats-1 expression in human endometrial stromal cells by gonadal steroids involves progesterins, androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91:4825-35
 46. Lessey, B. A. (2011). Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96: 522-529.
 47. SanMartin S, Soto-Suazzo M, Zorn TM. Perlecan and syndecan-4 in uterine tissues during the early pregnancy in mice. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52:53-59
 48. Zhu H, Leung PCK, MacCalman CD. Expression of ADAMTS-5/implantin in human decidual stromal cells: regulatory effects of cytokines. *Hum Reprod* 2007; 22: 63-74.
 49. Beristain A, Zhu H, Leung PCK. Regulated expression of ADAMTS-12 in human trophoblastic cells: A role for ADAMTS-12 in epithelial cell invasion? *PloS one* 2011;6:e18473
 50. Namli Kalem, M., Kalem, Z., Bakirarar, B., & Demircan, K. Adams 1, 4, 5, 8, and 9 in Early Pregnancies. Fetal and pediatric pathology, 2017; 36, 387-399.
 51. Lee SY, Lee HS, Gil M, Kim CJ, Lee YH, Kim KR, et al. Differential expression patterns of a disintegrin and metallopro-

- teinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) -1, -4, -5, and -14 in human placenta and gestational trophoblastic diseases. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:643-50.
52. Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod.* 2011; 84: 1053-1062.
 53. Holt, R., Timmons, B. C., Akgul, Y., Akins, M. L., & Mahendroo, M. (2011). The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth. *Endocrinology* 2011; 152:1036-1046.
 54. Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss III JF. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta* 2009;30:207–15.
 55. Chaemsaitong P, Madan I, Romero R, Than NG, Tarca AL, Draghici S, et al. Characterization of the myometrial transcriptome in women with an arrest of dilatation during labor. *J Perinat Med* 2013;41:665–81.
 56. Bruchova H, Vasikova A, Merkerova M, Milcova A, Topinka J, Balascak I, et al. Effect of maternal tobacco smoke exposure on the placental transcriptome. *Placenta* 2010;31:186–91.
 57. Ho MM, Yoganathan P, Chu KY, Karunakaran S, Johnson JD, Clee SM. Diabetes genes identified by genome-wide association studies are regulated in mice by nutritional factors in metabolically relevant tissues and by glucose concentrations in islets. *BMC Genet* 2013;14:10.
 58. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008;40:638–45.
 59. Chapman K, Seldon M, Richards R. Thrombotic microangiopathies, thrombotic thrombocytopenic purpura, and ADAMTS-13. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2012;38 : 47-54.
 60. von Auer C, von Krogh AS, Hovinga JAK, Lämmle B. Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Thromb Res.* 2015; 135, S30-S33.
 61. Alpoim PN, Gomes KB, Godoi LC, Rios DR, Carvalho MG, Fernandes AP, et al. ADAMTS13, FVIII, von Willebrand factor, ABO blood group assessment in preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2011;412:2162-6.
 62. Stepanian A, Cohen-Moatti M, Sanglier T, Legendre P, Ameziiane N, Tsatsaris V, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1703- 9.
 63. Scully MA, Machin SJ. Berend Houwen Memorial Lecture: ISLH Las Vegas May 2009:the pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:268-76.
 64. Namlı Kalem, M., Kalem, Z., Yüce, T., & Soylemez, F. ADAMTS 1, 4, 12, and 13 levels in maternal blood, cord blood, and placenta in preeclampsia. *HYPERTENS PREGNANCY,* 2018 ;37, 9-17.
 65. Oztas E, Ozler S, Ersoy AO, Erkenekli K, Sucak A, Ergin M, Danisman N. Placental ADAMTS-12 Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Reprod Sci.*2015;1933719115604730.
 66. Silva, I. S. B. D., Corleta, H. V. E., Sant'Anna, G. D. S., & Czarnabay, D. (2014). Expressão gênica do gene ADAMTS-1 em tecidos de leiomioma uterino e miométrico. *Clinical and biomedical research.* Porto Alegre.
 67. Brown HM, Russell DL. Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease. *Hum Reprod Update.*2014; 20: 29-39.
 68. Alarab, M., Kufaishi, H., Lye, S., Drutz, H., & Shynlova, O. (2013). Expression of extracellular matrix-remodeling proteins is altered in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse. *Reprod Sci.* 1933719113512529.
 69. Connell KA, Guess MK, Andikyan V, Taylor HS. The Role of a Disintegrin and Metalloproteinase (ADAMTS-1) in USL Integrity and Pelvic Organ Prolapse. *Reprod Sci.* 2007; 14: 594.
 70. Broder C, Arnold P, Vadon-Le Goff S, Konerding MA, Bahr K, Müller S, Becker-Pauly C. Metalloproteases mepripin α and mepripin β are C- and N-procollagen proteinases important for collagen assembly and tensile strength. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 14219-24.
 71. Rocks N, Paulissen G, El Hour M, Quesada F, Crahay C, Guéders M, Cataldo D. Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer. *Biochimie* 2008; 90(2): 369-379.
 72. Cal S, López-Otín C. ADAMTS proteases and cancer. *Matrix Biol.* 2015; 44: 77-85.
 73. Keightley MC, Sales KJ, Jabbour HN. PGF 2 α -F-prostanoid receptor signalling via ADAMTS1 modulates epithelial cell invasion and endothelial cell function in endometrial cancer. *BMC cancer* 2010; 10: 1.
 74. Wu Q, Lothe RA, Ahlquist T, Silins I, Trope CG, Micci F, et al. DNA methylation profiling of ovarian carcinomas and their in vitro models identifies HOXA9, HOXB5, SCGB3A1, and CRABP1 as novel targets. *Mol Cancer.* 2007;6:45.
 75. Liu Y, Yasukawa M, Chen K, Hu L, Broaddus RR, Ding L, Shmulevich I. (2015). Association of Somatic Mutations of ADAMTS Genes With Chemotherapy Sensitivity and Survival in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *JAMA oncol.* 2015; 1: 486-494.