

ADAMTS-12蛋白酶在肿瘤发生发展中的作用及研究进展

李明 唐瞻贵*

(湖南中南大学湘雅口腔医院, 长沙 410000)

摘要 具有血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-12(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-12, ADAMTS-12)是一种多结构域组成的金属蛋白酶,不同于以降解细胞外基质闻名的其他ADAMTS家族成员,越来越多的报道发现,ADAMTS-12在肿瘤中起到抑癌和促癌的双向作用。ADAMTS-12除发挥蛋白水解酶功能外,其裂解的活性蛋白产物常参与到肿瘤细胞之间,以及细胞与基质的相互作用中,是肿瘤发生发展的关键调节因子。该文综述了ADAMTS-12的结构和功能,并重点回顾了ADAMTS-12在肿瘤发生发展中较为复杂的促癌和抑癌双向作用及机制,以为肿瘤的靶向治疗提供新的思路。

关键词 金属蛋白酶; ADAMTS-12; ADAMTS; 肿瘤

The Role and Research Progress of ADAMTS-12 Protease in Tumor Origin and Development

LI Ming, TANG Zhangui*

(Hunan Xiangya Stomatological Hospital, Central South University, Changsha 410000, China)

Abstract ADAMTS-12 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif-12) is a multi-domain metalloproteinase, which is different from other members of the family known for degradation of extracellular matrix. More and more reports have found that ADAMTS-12 plays a dual role in tumor inhibition and tumor promotion. In addition to playing a proteolytic enzyme function, the split products of ADAMTS-12 protein are often involved in cell-to-cell and cell-to-matrix interactions, and is the key regulation factor in the tumor development. This review summarizes the structure, functions and mechanism of ADAMTS12 in tumor inhibition and tumor promoting, so as to provide a new idea for the targeted therapy of tumor.

Keywords metalloproteinase; ADAMTS-12; ADAMTS; tumor

ADAMTS(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs)家族是继基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)后新发现的锌依赖性分泌型金属蛋白酶,属于金属蛋白酶的亚家

族,可由巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等多种细胞合成。该家族蛋白酶最初于1997被发现并命名为ADAMTS-1,现已在哺乳动物中发现了19个成员,从编号ADAMTS-1延伸到AD-

收稿日期: 2021-02-23 接受日期: 2021-04-01

国家自然科学基金(批准号: 8167041134)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0731-84812058, E-mail: zhgtang@csu.edu.cn

Received: February 23, 2021 Accepted: April 1, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.8167041134)

*Corresponding author. Tel: +86-731-84812058, E-mail: zhgtang@csu.edu.cn

AMTS-20, 其中ADAMTS-5和ADAMTS-11描述了相同的蛋白酶, 因此符号ADAMTS-11不再被使用。ADAMTS家族成员参与了广泛的生理和病理机制, 包括细胞外基质降解和重组、胶原形成、凝血、心血管器官生成、生育功能、动脉粥样硬化、伤口愈合、关节炎和癌症等^[1-4]。

ADAMTS-12起初在胎儿肺中被发现。随后的研究表明, ADAMTS-12可能参与关节炎、椎间盘退变、炎症和肿瘤等病理机制^[5-7]。值得注意的是, ADAMTS-12可通过其裂解的生物活性产物与细胞外基质相互作用或激活细胞因子, 调控恶性肿瘤的发生和发展。本文重点回顾并综述了ADAMTS-12的蛋白结构及其在肿瘤进展中所起到的作用及机制。

1 ADAMTS-12的结构及功能

ADAMTS-12的结构可分为两个区域, 包括N-端催化域和C-端辅助区域。N-端结构域一般由信号肽、前导肽结构域、类金属蛋白酶结构域、解聚蛋白样结构域组成; C-端辅助区域则包括中心血小板结合蛋白序列1(thrombospondin type 1, TSP1)、富含半胱氨酸结构域、两个间隔区和C末端的7个TSP1重复序列区(图1)。

ADAMTS-12的具体结构及功能如下。(1) N-端信号肽。起定位和辅助穿越细胞膜的作用, 一般会在ADAMTS-12被分泌之前脱离。(2) 前导肽结构

域。同样起辅助穿越细胞膜的作用, 并且在被剪切后才会激活ADAMTS-12蛋白酶的催化活性。(3) 类金属蛋白酶结构域。ADAMTS-12的类金属蛋白酶结构域像所有的金属蛋白酶一样, 与水结合的锌原子通过与一个保守的基序(HEXXHXXGXXH)紧密结合, 具有高度保守性^[8]。该类金属蛋白酶结构被弗林蛋白样的前蛋白转换酶识别后被激活, 发挥蛋白水解酶功能, 可降解细胞外基质中的软骨基质低聚糖蛋白和蛋白聚糖。该结构域赋予ADAMTS-12蛋白水解酶的活性, 在细胞增殖、迁移、细胞外基质重建等过程中起重要作用。(4) 解聚蛋白样结构域。该结构具体作用尚不清楚, 据报道可能与基质或细胞结合有关, 参与细胞间信号传导, 调节细胞与细胞, 细胞与细胞外基质成分的相互作用。此外, 该结构可以通过结合蛋白聚糖来介导和激活ADAMTS-12的水解蛋白酶活性^[9]。(5) 中心TSP1及TSP1重复序列区。ADAMTS-12有1个中心TSP1序列和C末端的7个TSP1重复序列, 后者又被称为TSR(thrombospondin repetition)序列。这些蛋白序列可协助ADAMTS-12结合到细胞外基质, 并且TSP1基序可能在各种组织的细胞外基质中参与蛋白运输, 若TSP1结构发生缺失(G849fs突变), ADAMTS-12对蛋白的定位和与细胞外基质的结合能力丧失, 无法被正常分泌到细胞外^[10]。此外, 该基序与GAG(glycosaminoglycans)和CD36受体的结合有关, 并被认为是抑制血管内皮细胞增殖和血管新生的重

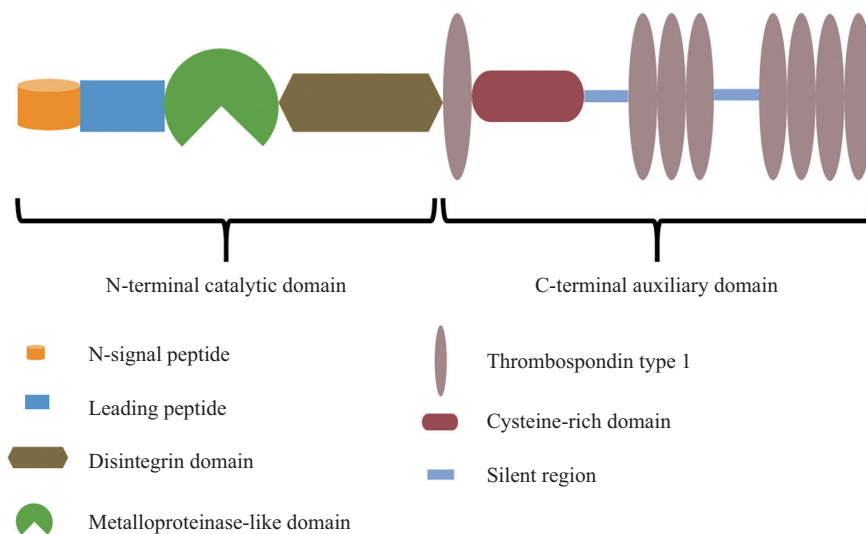


图1 ADAMTS-12蛋白结构示意图

Fig.1 The structural diagram of ADAMTS-12 protein

要结构基础,与肿瘤发生发展密切相关^[11]。(6)富含半胱氨酸结构域和间隔区。两者功能基本相同,可对识别底物及定位基质起到重要作用,可能充当某种介导,来对多种基质蛋白进行定位及筛选。

此外,ADAMTS-12同ADAMTS-7一样在C末端的TSP重复序列中都有一个黏蛋白结构域(protein that localizes at cell-cell contact, PLAC),该结构域首次在蛾体内发现,由含有6个半胱氨酸的短氨基酸组成。该结构可能被某些蛋白酶(如MMP-4)等识别,活化ADAMTS-12蛋白酶。

2 ADAMTS-12与肿瘤的关系

细胞外基质的重建已成为癌症进展的一个关键因素,肿瘤血管生成、肿瘤侵袭、迁移和转移均与细胞外基质的重建有关。蛋白聚糖是细胞外基质的主要结构元素,也是ADAMTS-12的降解底物之一,其生成和降解平衡的改变被认为是癌症进展的一个关键因素^[12]。在肿瘤微环境中,ADAMTS-12在未知机制调控下可发生裂解,形成生物活性产物。ADAMTS-12本身及其裂解产物可与细胞外基质成分或细胞因子相互作用,参与调控癌细胞侵袭、迁移和血管调控。因此,ADAMTS-12除发挥类似基质金属蛋白酶MMPs的蛋白水解酶的作用外,也可发挥非蛋白酶功能^[13]。随着对ADAMTS-12的结构和功能的深入了解,一些研究表明ADAMTS-12在肿瘤中起着促进或(和)抗肿瘤的双重作用,这些研究为癌症生物学和临床诊疗提供了新的见解。

2.1 ADAMTS-12在肿瘤中的表达情况

ADAMTS家族的许多成员在肿瘤中都是失调的。例如,ADAMTS-6和ADAMTS-18在乳腺癌中表达上调^[14];ADAMTS-19在骨肉瘤中高表达^[15];乳腺癌和结肠癌中ADAMTS-20的表达增加^[16];ADAMTS-4和ADAMTS-5在胶质母细胞瘤中表达明显增强^[17]。ADAMTS-12同样在多种恶性肿瘤中高表达,如结直肠癌、肾癌、胰癌、肺癌、黑色素瘤和淋巴瘤等^[18]。WANG等^[19]研究发现,在结肠癌间质中的ADAMTS-12表达与肿瘤组织病理分级和肿瘤分期呈负相关,高分化结肠癌中ADAMTS-12表达高于低分化肿瘤,晚期结肠癌患者的ADAMTS-12表达高于早期患者,淋巴结转移的结肠癌间质中ADAMTS-12表达高于无淋巴结转移患者。HO等^[20]学者发现,ADAMTS-12是肾细胞癌的7个细胞外基质高表达蛋

白之一,其在基质中表达上调与癌细胞淋巴转移阳性有关。有趣的是,ADAMTS-12在肿瘤细胞中高表达则促进了肿瘤的发展,结直肠癌细胞过表达ADAMTS-12后促进了肿瘤细胞的增殖和迁移。在胃癌中,ADAMTS-12高表达与不良预后相关^[21]。

值得注意的是,研究发现,ADAMTS-12基因含有典型的CpG岛,常发生DNA启动子高甲基化。DNA甲基化作为最重要的表观遗传学改变之一,在人类恶性肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用。MONCADA等^[22]学者首先报道了ADAMTS-12在结肠癌细胞中DNA启动子高甲基化,该研究还对比了正常组织和一些癌细胞株中ADAMTS-12基因启动子甲基化情况,发现ADAMTS-12在结肠腺癌细胞、淋巴瘤细胞、肺大细胞癌细胞中均出现启动子甲基化。在结肠癌中,ADAMTS-12在癌细胞中表达较正常细胞低或无表达,在肿瘤细胞周围的成纤维细胞或肿瘤浸润前沿的巨噬细胞中表达程度明显高于正常组织。同样,PORTER等^[23]发现,ADAMTS-12在人乳腺癌周围的成纤维细胞中高表达,在乳腺癌细胞中因启动子甲基化而无表达。此外,与单纯培养的成纤维细胞相比,当结肠癌细胞与成纤维细胞共培养时,ADAMTS-12的表达量增加了一倍,其中转化生长因子- α (transforming growth factor alpha, TGF- α)表达增加了4.5倍,转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)增加了3.3倍,白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)表达增加了2倍。此外,TGF- α 、TGF- β 1和IL-6又可以反向促使癌周成纤维细胞分泌的ADAMTS-12增加,阻断抗体后表明仅TGF- β 1是ADAMTS-12基因表达的诱导因子。这些研究表明,ADAMTS-12在肿瘤实质与间质中差异表达,蛋白酶的实际分泌量因癌细胞的表现遗传沉默而减少,但在肿瘤基质中高表达。

2.2 ADAMTS-12的抑癌作用及相关机制

ADAMTS-12的蛋白裂解产物TSP1具有确切的抑制肿瘤血管生成作用^[20,22]。HOUR等^[24]在ADAMTS-12缺失小鼠模型中移植恶性角化细胞(PDVA细胞系),发现ADAMTS-12缺陷会导致肿瘤血管生成反应加速,ADAMTS-12是血管生成的负调节因子,其血管抑制性能并不依赖于N-端催化域活性。此外,在MCF7细胞(人乳腺癌细胞)诱导的裸鼠肿瘤中发现过表达ADAMTS-12会导致新生血管减少,证实了ADAMTS-12对肿瘤血管生成的抑制

作用。LIAMAZARES等^[25]研究发现,在犬肾上皮细胞(MDCK细胞)中ADAMTS-12的表达阻止了由肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)刺激引起的致瘤效应,这种效应源于其TSP1辅助结构域对Ras-MAPK信号通路成分的抑制,ADAMTS-12的C-端辅助域的缺失会使其丧失对肿瘤生成的抑制能力。该研究将重组人ADAMTS-12添加到牛主动脉内皮细胞(BAE-1细胞)中,发现ADAMTS-12阻断了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导BAE-1细胞形成管状结构的能力;在免疫缺陷小鼠中注射过表达ADAMTS-12的肺癌基底上皮细胞(A549细胞)诱发的肿瘤与注射对照A549细胞诱发的肿瘤相比表现出明显的生长缺陷。这些结果表明,ADAMTS-12可以作为一种血管抑制蛋白酶,其裂解后产生的TSP1结构赋予了ADAMTS-12抗肿瘤的特性。据文献报道,ADAMTS-1和ADAMTS-8抑制血管生成的能力同样依赖于其裂解后产生的TSP1生物活性片段,这些片段与VEGF165和血管内皮细胞膜糖蛋白受体(CD36)结合并抑制血管内皮细胞的增殖和迁移^[26]。ADAMTS-12的C-端TSP1及末端7个TSP1重复片段是其结构组成中最显著的特征,可抑制肿瘤血管生成,但在肿瘤中的裂解机制尚不明确。

此外, FONTANIL等^[27]用人乳腺癌细胞(MCF-7和MDA-MB-231细胞)诱导鼠皮下肿瘤后发现,ADAMTS-12与纤维蛋白-2(fibulin-2)可以相互作用并具有抑癌能力,使肿瘤体积明显缩小。fibulin-2是一种多功能纤维蛋白,它能够连接不同的细胞外基质成分,同时也是结缔组织基底膜和弹性基质纤维的组成部分,可以与ADAMTS-12相互结合成为肿瘤微环境的调节剂^[28]。

2.3 ADAMTS-12促癌作用及相关机制

ADAMTS-12作为蛋白酶家族一员,本身在肿瘤中的作用类似于基质金属蛋白酶MMPs,可调节细胞之间的黏附,并参与细胞外基质和基底膜的降解,以及细胞内外信号通路的调控,从而起到促进肿瘤转移的作用^[29]。ALEXANDER等^[30]发现,ADAMTS-12在人绒毛膜癌细胞(JEG-3细胞)和人正常绒毛外滋养层细胞的体外共培养体系中高表达,并证实了ADAMTS-12可介导细胞表面的avb3整合素受体促进绒毛膜癌细胞的侵袭性,而avb3整合素已被证明在肿瘤细胞侵袭过程中发挥关键作用。此外,

FONTANIL等^[27]研究也表明,在没有fibulin-2的情况下,ADAMTS-12可起到促癌作用,但该研究未完全阐明ADAMTS-12在促癌方面的机制。直至最近LI等^[31]学者通过体外实验发现,过表达ADAMTS-12可促进HCT116细胞(人结肠癌细胞)的增殖和迁移,其机制是通过靶向调节catenin激活Wnt/catenin信号通路。此外GANG等^[32]学者认为,在胃癌中ADAMTS-12可能通过促进调节性T细胞分化,成为肿瘤的保护因子。

2.4 ADAMTS-12及其家族成员在肿瘤进展中的双重作用

ADAMTS-12通过利用其金属蛋白酶活性或其TSP1结构来发挥促癌或抑癌的双重作用,这种双重作用并不偶然,同样的情况也出现在ADAMTS家族其他一些成员,如ADAMTS-1、ADAMTS-2和ADAMTS-4中^[33]。ADAMTS-1在癌症进展中起到促癌和抑癌的双重作用,其N-端与C-端的蛋白裂解活性存在差异,全长ADAMTS-1已被证明可通过降解细胞外基质促进小鼠乳腺癌和肺癌的进展,但其裂解后的TSP1生物活性片段可以抑制肿瘤血管生成。ADAMTS-2在骨肉瘤细胞中被TGF- β 诱导,诱发并增强对I型和II型胶原的降解,促进骨肉瘤的转移,而在细胞外基质裂解出的TSP1产物降低了血管内皮细胞的增殖、附着和存活,证明了其独立于其金属蛋白酶活性的抗血管生成和抗肿瘤作用^[34]。同样有研究证实,ADAMTS-4也具有这种双重功能,ADAMTS-4裂解出的TSP1也可以阻断VEGF与其受体的相互作用,在人脐静脉内皮细胞中发挥抗血管生成功能^[35]。在肝癌中也可检测到ADAMTS-4的C末端TSP1片段,这些生物片段导致肿瘤血管生成受到抑制^[36]。同样的是,ADAMTS-12催化结构域失活的突变体(H465Q/E466A)并没有使其抗血管生成功能失效,其裂解产生的TSP1结构可抑制肿瘤血管生成^[24]。综上所述,ADAMTS-12通过其独立于金属蛋白酶活性的TSP1结构发挥抗血管生成功能,通过其N-端的催化域结构对细胞外基质的降解促进肿瘤发展。此外,ADAMTS-12本身可结合avb3整合素,靶向调节激活Wnt通路促进肿瘤增殖和迁移。

3 临床应用及展望

肿瘤生长和转移最重要的条件是肿瘤血管新生和细胞外基质的重建。而ADAMTS-12本身作

为癌症促进者的同时,兼具有抑制肿瘤血管生成的TSP1结构。未来的研究如若明确ADAMTS-12或其家族成员的裂解机制,促进TSP1结构的裂解生成,则可使ADAMTS-12从癌症的促进者变为人体的保护者。肿瘤微环境中尚未知的作用分子可诱导ADAMTS-12的裂解^[37]。此外,ADAMTS-12敲除后的小鼠生长、发育和生殖未受到影响,证明ADAMTS-12是潜在的、安全的临床药物靶点。目前已知的两种内源性抑制剂大球蛋白-2和肉芽蛋白上皮细胞前体可以抑制ADAMTS-12介导的COMP降解^[38]。此外,进一步深入了解ADAMTS-12在癌症进展中的裂解机制将有助于制定更具体、更低毒性的个性化肿瘤治疗方案。

参考文献 (References)

- [1] EUNMEE H, JASPER Y, DEREK F, et al. c-Maf transcription factor regulates ADAMTS-12 expression in human chondrogenic cells [J]. *Cartilage*, 2013, 4(2): 177-86.
- [2] WITTEN A, FRANK R, WITT M D, et al. ADAMTS12, a new candidate gene for pediatric stroke [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0237928-38.
- [3] RAUL R, MOHAMED Y, RUBIN U, et al. Identification of relevant genetic alterations in cancer using topological data analysis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3808-18.
- [4] GEYS L, ROOSE E, SCROYEN I, et al. Platelet rescue by macrophage depletion in obese ADAMTS-13-deficient mice at risk of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(1): 150-63.
- [5] SHORT K L, BIRD A D, SEOW B K L, et al. Glucocorticoid signalling drives reduced versican levels in the fetal mouse lung [J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 64(3): 155-64.
- [6] FONTANIL T, MOHAMED Y, MONCADA-PAZOS A, et al. Neurocan is a new substrate for the ADAMTS12 metalloprotease: potential implications in neuropathies [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(5): 1003-16.
- [7] LI X, XIAO X, CHANG R, et al. Comprehensive bioinformatics analysis identifies lncRNA HCG22 as a migration inhibitor in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 468-81.
- [8] ZHENG S, LIN F, ZHANG M, et al. Long non-coding RNA AK001058 regulates tumor growth and angiogenesis in colorectal cancer via methylation of ADAMTS12 [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 6117-23.
- [9] FONTANIL T, ÁLVAREZ-TEIJEIRO S, VILLARONGA M Á, et al. Cleavage of Fibulin-2 by the aggrecanases ADAMTS-4 and ADAMTS-5 contributes to the tumorigenic potential of breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13716-29.
- [10] KUMAR S, RAO N, GE R. Emerging roles of ADAMTSs in angiogenesis and cancer [J]. *Cancers*, 2012, 4(4): 1252-99.
- [11] DEMIRCAN K, GUNDUZ E, GUNDUZ M, et al. Increased mRNA expression of ADAMTS metalloproteinases in metastatic foci of head and neck cancer [J]. *Head Neck*, 2010, 31(6): 793-801.
- [12] KELWICK R, DESANLIS I, WHEELER G N, et al. The ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) family [J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 113-29.
- [13] MEAD T J, APTE S S. ADAMTS proteins in human disorders [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71(10): 225-39.
- [14] PORTER S, SPAN P N, SWEEP F C, et al. ADAMTS8 and ADAMTS15 expression predicts survival in human breast carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(5): 1241-7.
- [15] CAL S, OBAYA A J, LIAMAZARES M, et al. Cloning, expression analysis, and structural characterization of seven novel human ADAMTSs, a family of metalloproteinases with disintegrin and thrombospondin-1 domains [J]. *Gene*, 2002, 283(1/2): 49-62.
- [16] LIAMAZARES M, CAL S, QUESADA V, et al. Identification and characterization of ADAMTS-20 defines a novel subfamily of metalloproteinases-disintegrins with multiple thrombospondin-1 repeats and a unique GON domain [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(15): 13382-9.
- [17] HELD F J, PAREDES E B, BLOMER U, et al. Matrix-degrading proteases ADAMTS4 and ADAMTS5 (disintegrins and metalloproteinases with thrombospondin motifs 4 and 5) are expressed in human glioblastomas [J]. *Int J Cancer*, 2010, 118(1): 55-61.
- [18] LIN E A, CHUAN J L. The emerging roles of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 matrix metalloproteinases [J]. *Open Access Rheumatol*, 2009, 1(1): 121-31.
- [19] WANG D, ZHU T, ZHANG F B, et al. Expression of ADAMTS-12 in colorectal cancer-associated stroma prevents cancer development and is a good prognostic indicator of colorectal cancer [J]. *Digestive Diseases*, 2011, 56(11): 3281-7.
- [20] HO T H, SERIE D J, PARASRAMKA M, et al. Differential gene expression profiling of matched primary renal cell carcinoma and metastases reveals upregulation of extracellular matrix genes [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 604-10.
- [21] LIANG L, ZHU J H, CHEN G, et al. Prognostic values for the mRNA expression of the ADAMTS family of genes in gastric cancer [J]. *J Oncol*, 2020, 2020(10): 1-24.
- [22] MONCADA P A, OBAYA A J, FRAGA M F, et al. The ADAMTS-12 metalloprotease gene is epigenetically silenced in tumor cells and transcriptionally activated in the stroma during progression of colon cancer [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(16): 2906-13.
- [23] PORTER S. Dysregulated expression of adamalysin-thrombospondin genes in human breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(7): 2429-40.
- [24] HOUR M, MONCADA P A, BLACHER S, et al. Higher sensitivity of ADAMTS-12-deficient mice to tumor growth and angiogenesis [J]. *Oncogene*, 2010, 29(20): 3025-32.
- [25] LIAMAZARES M, OBAYA A J, MONCADA P A, et al. The ADAMTS-12 metalloproteinase exhibits anti-tumorigenic properties through modulation of the Ras-dependent ERK signalling pathway [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(20): 3544-52.
- [26] LIU Y J, XU Y, YU Q. Full-length ADAMTS-1 and the ADAMTS-1 fragments display pro- and antimetastatic activity, respectively [J]. *Oncogene*, 2006, 25(17): 2452-67.
- [27] FONTANIL T, RUA S, LIAMAZARES M, et al. Interaction between the ADAMTS-12 metalloprotease and fibulin-2 induces

- tumor-suppressive effects in breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(5): 1253-64.
- [28] FONTANIL T, MOHAMEDI Y, COBO T, et al. Novel associations within the tumor microenvironment: Fibulins meet ADAMTSs [J]. *Front Oncol*, 2019, 22(9): 1-11.
- [29] ALASEEM A, ALHAZZANI K, DONDAPATI P, et al. Matrix metalloproteinases: a challenging paradigm of cancer management [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 56: 100-15.
- [30] BERISTAIN A G, ZHU H, LEUNG P C K. Regulated expression of ADAMTS-12 in human trophoblastic cells: a role for ADAMTS-12 in epithelial cell invasion [J]? *PLoS One*, 2011, 6(4): e18473-88.
- [31] LI C X, LUO X L, HUANG B, et al. ADAMTS-12 acts as a cancer promoter in colorectal cancer via activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway *in vitro* [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 301-10.
- [32] HU G, SUN N, JIANG J, et al. Establishment of a 5-gene risk model related to regulatory T cells for predicting gastric cancer prognosis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 1-433.
- [33] GE R, RAJESH M, POTTURI P, et al. Thrombospondin type 1 repeat (TSR) of human ADAMTS4 inhibits angiogenesis and stimulates endothelial cell migration through activation of rhoa [J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 45(3): 183.
- [34] DUBAIL J, KESTELOOT F, DEROANNE C, et al. ADAMTS-2 functions as anti-angiogenic and anti-tumoral molecule independently of its catalytic activity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(24): 4213-32.
- [35] VIAPIANO M S, HOCKFIELD S, MATTHEWS R T. Behab/brevican requires ADAMTS-mediated proteolytic cleavage to promote glioma invasion [J]. *J Neurooncol*, 2008, 88(3): 261-72.
- [36] RAO N, KE Z, LIU H, et al. ADAMTS4 and its proteolytic fragments differentially affect melanoma growth and angiogenesis in mice [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(2): 294-306.
- [37] NOEL A, GUTIERREZ F A, SOUNNI N E, et al. New and paradoxical roles of matrix metalloproteinases in the tumor microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 140-9.
- [38] GUO F, LAI Y, TIAN Q, et al. Granulin-epithelin precursor binds directly to ADAMTS-7 and ADAMTS-12 and inhibits their degradation of cartilage oligomeric matrix protein [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(7): 2023-36.