

İNFLAMASYONUN ÖNEMLİ BİR DÜZENLEYİCİSİ OLARAK S100 PROTEİNLERİ**S100 PROTEINS AS AN IMPORTANT REGULATOR OF INFLAMMATION**Emrah SALMAN¹, Reyhan BİLİCİ SALMAN², Abdurrahman TUFAN²**ÖZET**

S100 proteinleri amonyum sülfatta %100 çözünlükleri olan, kalsiyum bağlayan, küçük (10-12 kDa) asidik sitozolik proteinlerdir. Kalsiyum bağlanmasıyla S100 proteinleri konformasyonel değişikliğe uğrar ve spesifik ligand veya reseptörlerine bağlanır ayrıca S100 proteinlerinin hemen hepsi homodimer ve/veya heterodimer formasyonu göstermektedir. S100 proteinleri hücre proliferasyonu, protein fosforilasyonu, farklılaşma, enerji metabolizması, kalsiyum homeostazı, inflamasyon ve hücre ölümü gibi çeşitli süreçlerde görev almaktadır. S100 proteinleri intraselüler ve ekstraselüler fonksiyonlara sahiptir öyle ki doku onarımı gibi fonksiyonlarının yanında kontrolsüz inflamasyon gibi sonuçlara da sahip dual fonksiyonlu alarminlerdir. S100 proteinlerinin ayrıca transkripsiyonel regülasyon ve DNA onarımı gibi çeşitli spesifik işlevleri de mevcuttur. S100 proteinlerinin ekspresyonu kardiyomyopati, Alzheimer Hastalığı gibi santral sinir sistemi hastalıkları, kanser ve inflamatuvar hastalıklarda değişmektedir. S100 A4 erken kanser teşhisi ve kanser metastazını öngörmeye umut vadeden bir belirteçtir. Hiperproliferatif ve inflamatuvar cilt hastalıklarında S100A7 ekspresyonunda artış görülür ve bu değişken ekspresyon epitelyal cilt kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. Enfeksiyonla indüklenen inflamasyon S100A8/A9 sekresyonunun temel kaynaklarından. Gut, diyabet ve obezite gibi metabolik inflamatuvar hastalıklarda S100A8/A9 serum ve inflamatuvar bölgelerde artmış miktarlarda saptanır. S100A11 yoluyla genellikle osteoartrit patogenezi ile ilişkilidir. S100A12 artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve enfeksiyonlarla ilişkilidir. S100B'nin Alzheimer Hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıklarında da rolü vardır.

Anahtar Kelimeler: *İnflamasyon, S100 proteinleri*

ABSTRACT

S100 proteins are small (10–12 kDa), calcium binding acidic cytosolic proteins which has a solubility in 100% ammonium sulfate. Upon calcium binding, S100 proteins undergo conformational changes enabling them to bind to specific ligands or receptors. Common to almost all S100 proteins is their ability to form homodimers and/or heterodimers. S100 proteins have functions of cell proliferation, protein phosphorylation, differentiation, energy metabolism, calcium homeostasis, inflammation, and cell death. S100 proteins have both intracellular and extracellular functions which have been the subject of intense research. Indeed, alarmins can either exert beneficial cell housekeeping functions, leading to tissue repair, or provoke deleterious uncontrolled inflammation. S100 proteins also extend to specific cell functions such as transcriptional regulation and DNA repair. Expression of S100 proteins is altered in a variety of diseases, including cardiomyopathies, diseases of the central nervous system (CNS; such as Alzheimer disease), cancer and inflammatory disorders. S100A4 is a promising candidate biomarker in early cancer diagnosis and for the prediction of cancer metastasis. S100A7 is overexpressed in hyperproliferative and inflammatory skin diseases and an altered expression of this protein is associated with epithelial skin tumours. Infection-induced inflammation is one of the main resources for S100A8/A9 secretion. In metabolic inflammatory diseases, such as gout, diabetes, and obesity, S100A8/A9 is secreted and distributed in a disease-specific manner, and elevated levels of S100A8/A9 have been detected in sera and inflammatory sites. S100A11 pathway is particularly relevant for the pathogenesis of osteoarthritis. S100A12 proteins are associated with disease activity in many inflammatory diseases (including arthritis, vasculitis and inflammatory bowel disease) and infections. Pathogenic roles for extracellular S100B have been proposed in Alzheimer disease and in inflammatory bowel disease.

Keywords: *Inflammation, S100 Proteins*

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Temel İmmünoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Mayıs 2020 / May 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Emrah SALMAN

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 552 60 00 / 703981

Gsm: +90 507 104 09 45

E-posta: emrahsalman85@hotmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Emrah SALMAN (ORCID : 0000-0002-5293-0803),

Reyhan BİLİCİ SALMAN (ORCID : 0000-0002-2523-1695)

E-posta: reyhan.emrahsalman@gmail.com,

Abdurrahman TUFAN (ORCID : 0000-0001-6244-9362)

E-posta: dratufan@hotmail.com

Derleme çalışmasıdır. Etik kurul izni gerekmemektedir.

GİRİŞ

S100 proteinleri amonyum sülfatta %100 çözünürlükleri olan, kalsiyum bağlayan, küçük (10-12 kDa) asidik sitozolik proteinlerdir (1). Kalsiyum bağlanmasıyla S100 proteinleri konformasyonel değişikliğe uğrar ve spesifik ligand veya reseptörlerine bağlanır ayrıca S100 proteinlerinin hemen hepsi homodimer ve/veya heterodimer formasyonu göstermektedir (1). S100 proteinleri hücre proliferasyonu, protein fosforilasyonu, farklılaşma, enerji metabolizması, kalsiyum homeostazı, inflamasyon ve hücre ölümü gibi çeşitli süreçlerde görev almaktadır. Ailesi ayrı bir gen tarafından kodlanır. S100 genlerinin hemen hepsi 1q21 kromozomu tarafından kodlanır. S100 proteinlerinin ekspresyonu kardiyomyopati, Alzheimer Hastalığı gibi santral sinir sistemi hastalıkları, kanser ve inflamatuvar hastalıklarda değişmektedir (2). S100 proteinleri serum, idrar, balgam, sinovyal sıvı ve serebrospinal sıvıları içeren çeşitli vücut sıvıları ve gaitada bulunur (3) ve hastalık aktivite monitörizasyonunda S100 proteinleri belirteç olarak rol alır (4). S100 proteinleri hücre tipine göre veya hücre siklusuna göre spesifik paternde olup farklı kompleks yapılarıdır ve hücre içi veya hücre dışı fonksiyonlara sahiptir (5). Bazı S100 proteinleri hücrelerden pasif olarak salınır veya aktif olarak sekrete edilir; ardından "Pattern Recognition Receptor (PRR)" aktivasyonuna yol açar ve doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını düzenler (5). S100 proteinleri RAGE (İleri glikozilasyon son ürün reseptörü) veya TLR4 (Toll benzeri reseptör 4) aracılı inflamasyonu tetikler (6). Örneğin S100A8/A9 (Kalprotektin) artmakta olan kanıtlara göre TLR4'ün endojen agonistidir (6). TLR4'e bağlanma NF-κB (nükleer faktör kappa beta) yolağı aracılı fonksiyon gösterir ve inflamasyon, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve tümör gelişimi gibi olayları düzenler (7). RAGE ile etkileşimle, S100 proteinleri NF-κB yolağını aktive eder ve nötrofil, monosit ve makrofaj göçüne yol açan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler (8). S100 proteinlerinin kullandığı bir diğer yolak da mitojenler tarafından aktive edilen kinaz (MAP kinaz) aracılı sinyalizasyondur. Bu derlemedeki amacımız S100 proteinlerinin immün düzenleyici rolleri ve inflamatuvar regülasyon, doku hasarı ve tümör oluşumu gibi rollerini özetlemektir. Her bir S100 protein ailesi ayrı bir gen tarafından kodlanır. S100 genlerinin hemen hepsi 1q21 kromozomu tarafından kodlanır. S100 proteinleri intraselüler ve ekstraselüler fonksiyonlara sahiptir öyle ki doku onarımı gibi fonksiyonlarının yanında kontrolsüz inflamasyon gibi sonuçlara da sahip dual fonksiyonlu alarmlardır (9). S100 proteinlerinin ayrıca transkripsiyonel regülasyon ve DNA onarımı gibi çeşitli spesifik işlevleri de mevcuttur (9). S100 proteinleri sadece proinflamatuvar sinyaller üretmez aynı zamanda matriks metalloproteinaz 9'un antifibrotik yukarı yönlü regülasyonu ve tip 1 kollajen ve bağ doku büyüme faktörünün aşağı yönlü regülasyonu ile ilişkili proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yolaklar arasındaki kompleks dengelyi regüle etmektedir. Üstelik S100A1 proteini miyokardiyal hasar sonrası kardiyak dokunun onarımı ve kontraktiliteyi sürdürmesinde önemlidir (9).

S100 Proteinleri "Damage-Associated Molecular Pattern (DAMP)" Molekülleri Olarak Görev Alır.

Kalsiyum bağlama özellikleri dışında S100 proteinlerinin ayrıca DAMP molekülleri olduğu da keşfedildi (10). DAMP molekülleri hızlı inflamatuvar yanıt veya biyolojik olarak aktif molekül üretimi aracılı hücre ölümü ve doku hasarıyla ilişkilidir (2). DAMP molekülleri hasarlı veya stresli hücrelerden salınır ve endojen tehlike sinyali olarak inflamatuvar yanıtı aktive eder. S100 proteinleri hücre hasarı/stres sonrası veya nötrofil ve makrofajlar gibi fagositlerin aktivasyonu sonrası hücrelerden salınabilir. Hücre dışı S100 proteinleri hasar sinyalleri haline gelebilir ve TLR ve RAGE gibi PRR aracılı bağlanma ile immün sistem hücreleri ve endotelial hücreleri aktive eder. S100A12, S100A8/A9 ve S100B otoinflamatuvar hastalıklar, inme ve travma gibi durumlar ile ilişkilidir (11). S100 proteinlerinin RAGE ve TLR4 aktivasyonu aracılı inhibisyonu ateroskleroz tedavisinde umut verici bir yaklaşımdır (12).

S100A4

S100A4 (metastatin veya kalvaskülin olarak da bilinir) non-kovalen bir homodimerdir ve ilk olarak metastaz ile ilişkili protein olarak adlandırılmıştır. T hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar gibi hücre tiplerince eksprese edilir ve kanser progresyonu ve metastazda rolü olduğu bilinmektedir (13). Erken kanser teşhisi ve kanser metastazını öngörmeye umut vadeden bir belirteçtir (13). S100 A4'ün artışı fibrozis, anjiyogenez ve inflamasyon ile ilişkilidir (13). İnterlökin 10 reseptörü ve RAGE ile etkileşime girer ve MAP kinaz aktivasyonu ve NF-κB sinyal yolaclarını tetikler (13). Kondrositlerde bu tip sinyal yolacları artmış matriks metalloproteinaz 13 (MMP13) üretimine yol açar ve sonuçta kırıkta degradasyonuna yol açıp çeşitli artrit formlarına aracılık eder (13). Sistemik sklerozda TGF-β fibroblastlardan kollajen salınımını uyarmak için S100A4 ekspresyonunu indükler (14). S100A4, TGF-β'nin profibrotik etkileri için gerekli olduğundan ve S100A4'e karşı nötralizan antikorlar değerlendirildiği için, S100A4 yeni antifibrotik terapiler için bir aday olabilir (14). Gene özgül hipometilasyon ve artan gen ifadesi ile ilişkilidir (15).

S100A7

S100A7 (psöriasisin olarak da bilinir) psöriyatik keratinositlerde artmış ekspresyon gösteren bir homodimerdir. Sağlıklı insanlarda epidermiste, S100A7 keratinositlerce eksprese edilir fakat; hiperproliferatif ve inflamatuvar cilt hastalıklarında ekspresyonunda artış görülür ve bu değişken ekspresyon epitelyal cilt kanserleri ile ilişkili bulunmuştur (16). S100A7 RAGE bağımlı MAPK ve NF-κB sinyal yolacları aracılığı ile IL-1 ve IL-6 ekspresyonunu indükler ve farelerde lökosit kemotaksisi ile inflamasyona neden olarak peritonite yol açtığı saptanmıştır (17).

S100A8/A9

S100A8 ve S100A9 romatizmal hastalıklarla en yakından ilişkili proteinler olup miyeloid hücrelerdeki yaygın ekspresyonlarından dolayı sırasıyla miyeloid ilişkili protein 8 (MRP8) ve MRP14 olarak veya kalsiyum bağlama yete-

neklerinden ötürü sırasıyla kalgranulin A ve kalgranulin B olarak bilinmektedirler (16). S100A8 ve S100A9 temel olarak nötrofil ve makrofajlar gibi immün sistem hücrelerinden kaynaklanır ve inflamatuvar süreçlerde rol alırlar. S100A8/A9 fizyolojik koşullar altında, nötrofillerde ve miyeloid kökenli dendritik hücrelerde yeterli miktarlarda ayrıca monositlerde de düşük miktarlarda iken travma, enfeksiyon, ısı, stres ve diğer pek çok inflamatuvar süreçlerde yoğun şekilde artış gösterirler (16).

a)Enfeksiyonla İndüklenen İnflamasyon

Enfeksiyonla indüklenen inflamasyon S100A8/A9 sekresyonunun temel kaynaklarıdır. Bakterilerce oluşturulan enfeksiyonların ardından; nötrofiller, makrofajlar ve monositler inflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksit indüksiyonuyla inflamatuvar süreçleri düzenlemek için yoğun olarak S100A8/A9 eksprese eder ve salgılar (16). S100A9'un plazma konsantrasyonu steril inflamasyonlu veya sağlıklı kişilere kıyasla implant ilişkili enfeksiyöz osteomyelitte önemli ölçüde yüksektir (11). Sonuçta ayırıcı tanıda yeni bir biyobelirteç olabilir (11).

b)Metabolik İnflamasyon

Gut, diyabet ve obezite gibi metabolik inflamatuvar hastalıklarda S100A8/A9 serum ve inflamatuvar bölgelerde artmış miktarlarda saptanır. Gut hastalarında, nötrofiller guttan etkilenen eklemlere göç eder ve S100A8/A9 sekrete eder ve inflamasyonu hızlandırır (18). S100A8/A9 ekspresyonu gut hastalarının sinovya, tofus ve serumlarında önemli ölçüde artmıştır ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir (18). Monosodyum urat (MSU) veya ürik asit gutta etiyolojik ajandır ve MSU kristalleri nötrofil ve makrofajlardan S100A8/A9 ekspresyonu ve sekresyonuna yol açar ve bu S100 proteinleri nötrofiller ve makrofajlardaki MSU ile indüklenen NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna yol açar sonuçta IL-1 β salınımı olur. S100A9 gestasyonel diyabetli hastaların omental adipoz dokularında yoğun olarak indüklenir (19). Obezitede S100A8/A9 TLR4 aracılığı ile makrofajlardan IL-1 β mRNA ekspresyonunu artırır ve metabolik inflamasyona yol açar (20). Aterosklerotik lezyonlarda S100A8/A9 düzeyleri yüksek olarak gözlenmiştir; sonuçta kardiyovasküler olaylarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (11).

c)İmmün Sistem Disfonksiyonunun Neden Olduğu İnflamasyon

Disregüle ve aşırı immün yanıtlar otoimmün hastalıklar ve hipersensitivite reaksiyonlarına neden olur. Multipl immün sistem disfonksiyonu olan hastalıklarda S100A8/A9 artışı görülür (21). Psöriyatik artritli hastalarda, S100A8/A9 sinovyal tabakada yoğun ekspresyon gösterir ve endotel boyunca lökosit göçünü düzenler. S100A8/A9 sadece serum ve sinovyal sıvıda değil aynı zamanda psöriyatik artrit plağında da artış gösterir (21). Romatoid artrit (RA), S100A8 çoğunlukla aktive makrofajlardan salınır ve ekspresyon düzeyleri C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve romatoid faktörler ile korelasyon gösterir ve RA değerlendirme-

sinde S100A8 miktarı iyi bir parametredir (21). Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında, polimorfonükleer lökositlerden salınan S100A8/A9 serumda artmış miktarda saptanır ve anti-dsDNA antikoru ve glomerülonefritleri olan hastalarda özellikle artış gösterir. Aktif SLE'li hastalarda artmış miktarda serum S100A8/A9 düzeyleri saptanır ve hastalık aktivitesini monitörize etmede kullanılır (22). İmmünolojik olarak, IL-1 β ve TNF- α lezyon ve perilezyonel hidroadenitis süpürativada (HS) deride up-regüle edilmektedir, inflamazom aktivatörleri olarak bilinen DAMP molekülleri, S100A8 ve S100A9 ve NLRP3 inflamazomlarının, HS'nin lezyon epidermisinde aktive olmaktadır (23). İnflamatuvar barsak hastalıklarının teşhisi için endoskopi gereksinimi olan kişilerin belirlenmesinde, tedavi etkinliğinin gözlenmesinde ve hastalık alevlenmesini tahmin etmede yararlı, invaziv olmayan bir biyobelirteçtir. Belli bir hastalığa özgül değildir. Uygun cut-off düzeyleri ile değerlendirildiği takdirde öneminin daha da belirginleşeceği düşünülmektedir (24).

d)Dejeneratif Hastalıkların Neden Olduğu İnflamasyon

Osteoartritli hastalarda, S100A8/A9 başlıca sinovyal membranın makrofajları tarafından oluşturulur. Ekstraselüler S100A8 sinovyal membranı stimüle eder; ardından IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ve MMP salgılanır ve inflamatuvar bir çevre ile birlikte kırık dejenerasyonu meydana gelir (25). Oksidize LDL'nin ekleme inflüksiyonu monosit ve nötrofillerden S100A8/A9 salınımına yol açar sonuçta "Transforming Growth Factor β (TGF- β)" sinyal yolağı aracılığıyla doku hasarına neden olur ve osteoartrit kolesterolle ilişkilidir (26).

S100A11

S100A11 (S100C veya calgizzarin olarak da bilinir) hücrelerin sitoplazma veya nükleusunda bulunur ve mikrotübüller, vimentin-aktin filamanları ve anneksin A1'e bağlanır ve endositoz ile ekzositoz yollarında görev alır; ayrıca enzim aktivite regülasyonu, hücre büyüme regülasyonu apoptoz ve inflamasyonda rol alır (27). S100A11 ayrıca RAGE'ye bağlanır ve p38 MAPK sinyal yollarını aktive eder ve bu yolak osteoartrit patogeneziyle yakından ilişkilidir. Üstelik RA'lı hastalar sinovyal sıvılarında artmış S100A11 düzeylerine sahiptir ve bu hastalarda inflamasyon ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki tanımlanmıştır (28).

S100A12

Ekstraselüler S100A12 proteini NF- κ B yolağını aktive eder ve TNF ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler ile interselüler adezyon molekülü 1 ve vasküler hücre adezyon proteini 1 gibi adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonuna yol açar (29).

Artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve enfeksiyonlarla ilişkilidir (29). S100A12 enfeksiyonlar ile mücadelede çok önemli role sahiptir. Örnek olarak anti paraziter immün yanıtta S100A12 kritik role sahiptir (11). S100A12 düzeyi diyabetli hastalarda artış göstermektedir ve bu durum artmış kardiyovasküler hastalık gelişimi riski ile koreledir (11). Ayrıca periyodik ateş

sendromlu hastalarda da düzeyi artmaktadır. S100A12 nötrofil sayısı, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi diğer inflamatuvar belirteçlere kıyasla otoinflamatuvar hastalıkların subklinik aktivitesini değerlendirmede daha hassastır (11). S100A12 kardiyovasküler olayları öngörmede ve hastalık progresyonunda potansiyel bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir (12).

S100B

S100B homodimerdir ve astrositler, bazı nöronlar, Schwann hücreleri, melanositler, kondrositler, adipositler, dendritik hücreler ve lenfositlerde bulunur (30).

S100B çeşitli intraselüler proteinler ile etkileşime girer ve fosforilasyon, enzim aktivasyon-inaktivasyonu, hücre iskeleti dinamikleri, protein degradasyonu, kalsiyum homeostazı, doğal inflamatuvar yanıt, proliferasyon ve farklılaşmada rol alır (5). S100B RAGE yolağı aracılığıyla osteoartrit ve RA patogeneğinde yer alır (31). Ayrıca Alzheimer (30) ve inflamatuvar barsak hastalıklarında (32) da rolü vardır. S100B seviyeleri, major depresyon ve panik bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(33). Bu nedenle S100B seviyeleri duygudurum bozukluklarının (depresyon, anksiyete) tanısında, izlenmesinde biyobelirteç adaydır (**Tablo 1**)(33).

Tablo 1 S100 Proteinlerinin İlişkili Olduğu Durumlar

S100 Proteinleri	İlişkili olduğu durum	Referans
S100A4	Fibrozis, anjiyogenez ve inflamasyon	(13)
	Metastaz	(13)
	Sistemik skleroz	(14)
S100A7	Hiperproliferatif ve inflamatuvar cilt hastalıkları	(16)
	Peritonit	(17)
S100A8/A9	Osteomyelit	(11)
	Ateroskleroz	(11)
	Gut, Diyabet, Obezite	(18)
	Psöriyatik artrit	(21)
	Romatoid artrit	(21)
	Sistemik lupus eritematozus	(22)
	Hidroadenitis süpürativa	(23)
İnflamatuvar barsak hastalığı	(24)	
S100A11	Osteoartrit	(27)
	Romatoid artrit	(28)
S100A12	Artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı	(29)
	Anti-paraziter immün yanıt	(11)
	Otoinflamatuvar hastalıklar	(11)
	Ateroskleroz	(12)
S100B	Osteoartrit, Romatoid artrit	(31)
	Alzheimer	(30)
	İnflamatuvar barsak hastalığı	(32)
	Depresyon ve anksiyete	(33)

KAYNAKLAR

- 1.)Austermann J, Zenker S, Roth J. S100-alarmins: potential therapeutic targets for arthritis. Expert opinion on therapeutic targets. 2017;21(7):738-50.
- 2.)Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. The Journal of clinical investigation. 2012;122(8):2711-9.
- 3.)Foell D, Kucharzik T, Kraft M, et al. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. Gut. 2003;52(6):847-53.
- 4.)Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a'DAMP'view of inflammatory arthritis. Nature clinical practice Rheumatology. 2007;3(7):382-90.
- 5.)Donato R, R cannon B, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins. Current molecular medicine. 2013;13(1):24-57.
- 6.)Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nature medicine. 2007;13(9):1042-9.

- 7.)Sorci G, Riuzzi F, Giambanco I, Donato R. RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2013;1833(1):101-9.
- 8.)Gebhardt C, Riehl A, Durchdewald M, et al. RAGE signaling sustains inflammation and promotes tumor development. The Journal of experimental medicine. 2008;205(2):275-85.
- 9.)Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. Cellular & molecular immunology. 2017;14(1):43-64.
- 10.)Kligman D, Hilt DC. The S100 protein family. Trends in biochemical sciences. 1988;13(11):437-43.
- 11.)Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. Frontiers in immunology. 2018;8:1908.
- 12.)Xiao X, Yang C, Qu S-L, et al. S100 proteins in atherosclerosis. Clinica Chimica Acta. 2020;502:293-304.
- 13.)Fei F, Qu J, Li C, Wang X, Li Y, Zhang S. Role of metastasis-induced protein S100A4 in human non-tumor pathophysiology.

Cell & bioscience. 2017;7(1):64.

14.)Tomcik M, Palumbo-Zerr K, Zerr P, et al. S100A4 amplifies TGF- β -induced fibroblast activation in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(9):1748-55.

15.)Güler C, Balcı Peynircioğlu B. DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2016(2):61-68

16.)Austermann J, Spiekermann C, Roth J. S100 proteins in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(9):528-41.

17.)Wolf R, Howard OZ, Dong H-F, et al. Chemotactic activity of S100A7 (Psoriasin) is mediated by the receptor for advanced glycation end products and potentiates inflammation with highly homologous but functionally distinct S100A15. *The Journal of Immunology*. 2008;181(2):1499-506.

18.)Holzinger D, Nippe N, Vogl T, et al. Myeloid-Related Proteins 8 and 14 Contribute to Monosodium Urate Monohydrate Crystal-Induced Inflammation in Gout. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(5):1327-39.

19.)Oliva K, Barker G, Rice GE, Bailey MJ, Lappas M. 2D-DIGE to identify proteins associated with gestational diabetes in omental adipose tissue. *The Journal of endocrinology*. 2013;218(2):165-78.

20.)Murray PJ. Obesity corrupts myelopoiesis. *Cell metabolism*. 2014;19(5):735-6.

21.)Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1298.

22.)Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Jönsen A, Ivars F, Leanderson T, et al. Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(2):139-49.

23.)Tezcan D, Limon M, Gülcemal S, Yılmaz S. Romatolojik hastalıklarda hidradenitis süpurativa'nın önemi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;83(1):42-3.

24.)Okumuş EÜ. Ülseratif kolit olgularının aktivasyon takibinde

fekal kalprotektin değerinin endoskopik aktivite skorlaması ile karşılaştırılması, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya, 2019.s.10,12

25.)van den Bosch MH, Blom AB, Schelbergen RF, et al. Alarmin S100A9 induces proinflammatory and catabolic effects predominantly in the M1 macrophages of human osteoarthritic synovium. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(10):1874-84.

26.)de Munter W, Geven E, Blom A, et al. Synovial macrophages promote TGF- β signaling and protect against influx of S100A8/S100A9-producing cells after intra-articular injections of oxidized low-density lipoproteins. *Osteoarthritis and cartilage*. 2017;25(1):118-27.

27.)He H, Li J, Weng S, Li M, Yu Y. S100A11: diverse function and pathology corresponding to different target proteins. *Cell biochemistry and biophysics*. 2009;55(3):117.

28.)Cerezo LA, Šumová B, Prajzlerová K, et al. Calgizzarin (S100A11): a novel inflammatory mediator associated with disease activity of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):79.

29.)Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81(1):28-37.

30.)Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008-22.

31.)Yammani RR. S100 proteins in cartilage: role in arthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(4):600-6.

32.)Capoccia E, Cirillo C, Gigli S, et al. Enteric glia: a new player in inflammatory bowel diseases. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2015, Vol. 28(4) 443-451

33.)Ayyildiz H, Eren N, Aslan B, Turgay F, Cigerli S, Karamustafalıoğlu O, et al. Serum S100B levels in patients with major depression and panic disorder. *Nobel Medicus*. 2018;14(3):39-44.