متاستاز سرطان، عامل‌های ژنتیکی و ریز محیطی بافت ثانویه: *مقاله مروری*

محمدرضا نوری‌دلویی *
حسن فضیلتی
مینا تبریزی

گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵-۰۲۱
E-mail: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۶/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۸/۰۶

چکیده

سرطان یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در دنیا است و بیش از ۹۰ درصد مرگ و میرهای سرطانی به‌دلیل متاستاز رخ می‌دهند. تومورهای اولیه می‌توانند توسط جراحی یا درمان‌های مکمل شیمیایی به‌خوبی درمان شوند، اما سرطان‌هایی که به مرحله متاستاز رسیده‌اند به درمان مقاوم‌اند. خصوصیت مقاومت، دلیل فراوانی مرگ را درمیان افراد دارای متاستاز نشان می‌دهد. چند مرحله‌ای بودن فرایند متاستاز نشان از یک برنامه دقیق و پیچیده دارد. شناخت ژن‌ها و پروتیین‌های کلیدی دخیل و نشان دادن ارتباط آن‌ها با هم و با بیماری نکته اصلی در شناخت و درمان سرطان‌های مهاجم است. برای ایجاد متاستاز لازم است شرایط ژنتیکی سلول‌های توموری و هم‌چنین شرایط ریز محیطی اندام هدف مساعد باشد. وجود شرایط نامناسب در هر یک از مراحل این فرایند می‌تواند موجب توقف آن و در نتیجه ایجاد حالت نهفتگی گردد. در این مقاله مروری سعی بر آن است که با بهره‌گیری از ده‌ها منبع معتبر و به روز و نیز تجربه شخصی، با بررسی عامل‌های مهم در فرایند متاستاز که به تازگی شناخته شده‌اند، الگوهای جدید مرتبط که می‌توانند راه‌کارهای موثری را برای پژوهش و دستاوردهای آینده فراهم کنند، ترسیم گردد. شناخت ژن‌ها، پروتیین‌ها و شرایط ریز محیطی موثر بر فرایند متاستاز، در قالب مراحل متفاوت، می‌تواند به درک بهتر این فرایند مرگ بار و در نتیجه درمان مناسب آن کمک کند.

کلمات کلیدی: سرطان، متاستاز، عوامل ژنتیکی، ریز محیط.

مقدمه

سرطان (Cancer) یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در دنیا است و بیش از ۹۰٪ مرگ و میرهای سرطانی به‌دلیل متاستاز رخ می‌دهند. تومورهای اولیه می‌توانند توسط جراحی یا درمان‌های مکمل شیمیایی به خوبی درمان شوند، اما سرطان‌هایی که به مرحله متاستاز رسیده‌اند به درمان مقاوم‌اند. این خصوصیت مقاومت، دلیل فراوانی مرگ را درمیان افراد دارای متاستاز نشان می‌دهد. بنابراین درمان موثر سرطان وابستگی زیادی به شناخت کامل فرایندهای ایجادکننده متاستاز و فراهم کردن راه‌کارهایی برای مقابله با این پدیده دارد. اگرچه دانش کنونی در مورد متاستاز کم‌تر از آن است که بتوان راه‌کار کاملا موثری علیه آن طراحی نمود، مطالعات بسیاری در مورد فرایندهای موجود در سرطان، به‌ویژه متاستاز، انجام گرفته است. شایان تاکید است حدود ۸۰ درصد از موارد سرطان‌های تهدیدکننده زندگی، تومورهایی هستند که از بافت‌های اپیتلیال (کارسینوماها) پدیدآمدند.[۱-۴]

متاستاز که به مفهوم رشد، تکثیر و تهاجم سلول‌های توموری در مکان‌های متفاوت بدن می‌باشد، واجد مراحل گوناگون به شرح زیر است: ۱- تهاجم (Invasion) سلول‌های توموری اولیه با عبور از ماتریکس برون سلولی که آن‌ها را محاصره کرده است و نیز لایه‌های سلول‌های استرومایی، ۲- ورود به لومن رگ‌های خونی (Intravasation)، ۳- بقا (Survival) در جریان خون، ۴- توقف (Arrest) در محل اندام ثانویه، ۵- خروج از خون به بافت پارانشیمی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

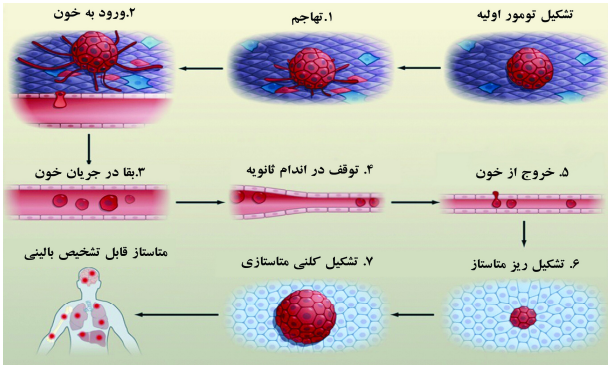
اندام هدف (Extravasation)، ۶- بقا در مراحل اولیه در ریز محیط (Microenvironment) ناآشنای بافت هدف به‌منظور تولید ریز متاستاز (Micro metastasis) و در نهایت ۷- راه‌اندازی دوباره‌ی برنامه‌های تکثیری و تشکیل کلنی متاستازی (Metastatic Colonization, MC) که موجب تولید ماکرومتاستاز می‌شود. در این مرحله است که متاستاز از لحاظ بالینی قابل تشخیص است (شکل ۱).[۲-۵]

مرحله اول: تهاجم:

شروع متاستاز، نیازمند مرحله خاصی به‌نام تهاجم است که در آن سلول‌های توموری اولیه موانع سر راه خود را یک به یک کنار می‌زنند تا بتوانند وارد مراحل بعدی شوند. در ابتدا سلول‌های توموری باید بتواند از سد پروتیین‌های ماتریکس برون سلولی (Extra-Cellular Matrix, ECM) عبور کرده و به بافت پارانشیمی حمله کنند. این سد پروتیینی، که به‌طور اختصاصی در سلول‌های اپیتلیال، غشا پایه (Basement Membrane, BM) خوانده می‌شود، از پروتیین‌های متفاوتی از جمله پروتیین‌های اتصالات سلولی تشکیل شده است. ماتریکس برون سلولی تخصص یافته نقش بسیار مهمی در حفظ یکپارچگی بافت اپیتلیال دارد و سلول‌ها را از بافت استرومایی مجاور جدا می‌کند. افزون بر نقش بسیار مهم آن‌ها در جداسازی بافت اپیتلیال از بافت مجاور، پروتیین‌های بسیار مهمی در این ناحیه حضور دارند که نقش عامل رشد را ایفا می‌کنند و طی فرایند سرطان می‌توانند توسط پروتئازهای ترشح‌شده از سلول‌های توموری (کارسینوما) آزاد شوند. BM هم‌چنین نقش مهمی در انتقال پیام (Signal transduction) ایفا می‌کند. پروتیین‌های اتصالی مانند اینتگرین‌ها می‌توانند نقش انتقال پیام را در حضور کارسینوماها بر عهده گرفته و موجب تغییر در قطبیت، تکثیر و خاصیت تهاجمی سلول‌های سرطانی شوند.[۳و۶] اما با اتصال سلول‌های اپیتلیال به غشا پایه از ایجاد این علامت خاص جلوگیری می‌شود. در واقع سلول‌های اپیتلیال در بند گرفتارند! آن‌ها از سه سو به یک‌دیگر و غشا پایه دوخته شده و دارای قطبیت‌اند. هر سلول توموری می‌تواند به دو صورت متفاوت وارد مرحله تهاجم شود: ۱- تهاجم مزانشیمی (Mesenchymal invasion) که وابسته به اینتگرین است. ۲- تهاجم آمیبی (Amoeboid invasion) که غیر وابسته به اینتگرین و وابسته به Rho/ROCK می‌باشد. سلول‌های توموری می‌توانند بسته به تغییرات شرایط محیطی فرایند تهاجمی خود را تغییر دهند.[۳و۴و۷] به‌منظور مهار مرحله تهاجم باید راه‌کارهایی علیه هر دو فرایند طراحی گردد و یا این‌که تنظیم‌کننده‌های خاصی که اثر پلیوتروپیکی روی مراحل مختلف فرایند تهاجم متاستازی دارند، به‌کار گرفته شوند. از جمله می‌توان به miR-31 اشاره کرد که تهاجم سلول‌های سرطانی پستان را به‌وسیله مهار عامل‌های کلیدی هر دو فرایند مزانشیمی و آمیبی (مثل Integrin 5 در فرایند مزانشیمی و RhoA در فرایند تهاجم آمیبی) می‌تواند از تهاجم جلوگیری کند.[۸-۱۰]

به‌منظور انجام فرایند تهاجم به‌نظر می‌رسد که سلول‌های سرطانی طی فرایند خاصی به‌نام انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) موجب بروز رفتار تهاجمی سلول‌های اپیتلیال می‌شود. EMT در تعیین مورفولوژی سلول‌های جنینی نقش مهمی ایفا می‌کند. مراحل EMT هم‌پوشانی بسیار قوی با مراحل ذکر شده در ابتدای مرحله تهاجم دارد، که شامل از بین رفتن اتصال سلول- سلول و سلول- غشا پایه، از دست رفتن قطبیت سلول، کسب رفتار تهاجمی و مقاومت به آپوپتوز است.[۳و۴و۱۱-۱۴]

EMT توسط دسته‌ای از عامل‌های رونویسی (TFs) که عمل پلیوتروپیک دارند تنظیم می‌شود، که از جمله آن‌ها SLUG, SNAIL, TWIST, ZEB1, ZEB2 بوده که به آن‌ها EMT-TF گفته می‌شود.[۱۵] این عامل‌های رونویسی کارکردهای مهمی مانند مهار بیان مارکرهای اپیتلیال و بیان مارکرهای دیگر که مرتبط با سلول‌های مزانشیمی هستند انجام می‌دهند. بسیاری از این عامل‌های رونویسی موجب مهار کارکرد E-cadherin می‌شوند. E-cadherin پروتیین اصلی مورد نیاز



شکل ۱: مراحل آبشاری تهاجم- متاستاز (شرح در متن)

منبع شماره ۲: Weinberg and Valastyan, Cell 2011

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

برای اتصال بین سلولی است. این مطلب نقش عامل‌های رونویسی را در شروع تهاجم نشان می‌دهد. افزون بر این، عامل‌های رونویسی مهم مثل برخی از ریز RNAها نیز در EMT نقش دارند، که از جمله می‌توان به خانواده miR-200 اشاره کرد.[۹و۱۶] ZEB1 و ZEB2 پروتیین‌های تنظیمی مهمی هستند که موجب القای EMT می‌شوند. miR-200 می‌تواند موجب مهار پس از رونویسی این TFها گردد و از این طریق موجب کنترل EMT شود. از سوی دیگر، ZEB1 و ZEB2 می‌توانند موجب مهار رونویسی این خانواده از miRNAها شوند و به این ترتیب یک بازخورد دوجانبه منفی ایجاد می‌شود.[۸و۱۱و۱۳و۱۵]

پروتیین‌های مهم دیگری که در فرایند تهاجم نقش مهمی دارند متالوپروتیینازهای ماتریکس، (Matrix Metalo Proteinase, MMPs) هستند. این پروتیین‌های مهم در بافت‌های عادی بدن فعالیت کنترل شده‌ای دارند اما سلول‌های توموری توسط القا فرایندهای مختلف موجب افزایش بیان و فعالیت این پروتیین‌ها می‌شوند. کارکرد این پروتیین‌ها در فرایند تهاجم، تخریب BM و به‌طور کلی ECM، و در پی آن تسهیل فرایند تهاجم سلول‌های توموری است.[۱۶-۲۱]

پروتیین دیگری که در فرایند EMT نقش دارد RANKL (Receptor Activator NF-KB Ligand) است که ژن آن RANK نام دارد. در مطالعه‌ای، پژوهشگران نشان دادند که فعال شدن مسیر پیام‌رسانی RANK موجب افزایش فرایندهای تشکیل تومور، پیشرفت مراحل مختلف وابسته به تومورزایی و فرایندهای دخیل در متاستاز شامل تکثیر، ابقا و افزایش ظرفیت نوسازی در سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شود. افزون بر این، افزایش بیان RANK موجب افزایش EMT-TFs سلول‌های اپیتلیال پستان انسانی مانند Vimentin و Snail می‌شود، که بیانگر نقش افزایشی RANK در فرایند EMT می‌باشد.[۲۲]

با ورود سلول‌های سرطانی به استروما، آن‌ها با سلول‌های فراوانی روبرو شده، خواص و رفتارهای متنوع تازه‌ای کسب می‌کنند. از جمله این سلول‌ها، فیبروبلاست‌ها، میوفیبربلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، آدیپوسیت‌ها (Adipocytes)، سلول‌های مختلف منشا گرفته از مغز استخوان مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ماکروفاژها و سلول‌های دیگر سیستم ایمنی هستند.[۲۳]

عوامل رونویسی اصلی در سلول‌ها بنیادی افراد بالغ که می‌توانند نقش مهمی در فرایند تومورزایی داشته باشند هنوز به‌خوبی شناخته نشده‌اند. در سلول‌های بنیادی جنینی TFهایی از جمله OCT4، SOX2 و Nanog مشخص شده‌اند که کارکرد آن‌ها حفظ وضعیت بنیادی در سلول‌های بنیادی جنینی توسط تنظیم بیان ژن‌های مورد نیاز در آن مرحله است. به‌نظر می‌رسد که TFهای مهمی نیز در تنظیم وضعیت بنیادی سلول‌های بنیادی بالغ وجود دارند.[۳و۲۴و۲۵]

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ مشخص گردید که دو عامل رونویسی Slug و Sox9 در حفظ وضعیت بنیادی سلول‌های بنیادی پستان یا Mammary Stem Cells (MaSC) نقش اصلی ایفا می‌کنند. مهار Slug و Sox9 موجب توقف فعالیت MaSC می‌شود. از طرفی بیان آن‌ها در سلول‌های تمایز یافته لومینال موجب انتقال این سلول‌ها به وضعیت MaSC و حتی ایجاد توانایی تولید سلول‌های جایگزین مورد نیاز در پستان به‌صورت بلندمدت می‌شود. این دو عامل رونویسی مهم موجب القا بیان ژن‌های مورد نیاز برای تولید MaSC می‌شوند. در این مطالعه، بیان هم‌زمان Slug و Sox9 موجب افزایش تومورزایی و متاستاز در سرطان پستان می‌شود. هم‌چنین افزایش بیان این دو TF با حیات بیماران سرطان پستان رابطه عکس دارد.[۲۶]

مرحله دوم: ورود به رگ‌های خونی:

به ورود سلول‌های توموری به جریان خون و یا لنف، Intravasation گفته می‌شود. در این مرحله تغییرات مولکولی می‌توانند موجب تسهیل عبور سلول‌های توموری از سد سلول‌های اندوتلیال و پریسیتی شوند. برای نمونه عامل رشد ترانسفورم‌کننده سیتوکین یا TGF-β سبب تسهیل فرایند Intravasation در پستان می‌شود.[۲۷] هم‌چنین در کارسینوماهای پستان، ماکروفاژهای مرتبط با تومور (Tumor Associated Macrophages, TAMs) نقش مهمی ایفا می‌کنند. بدین صورت که یک باز خورد مثبت بین سلول‌های کارسینوما و TAMs سبب ترشح عامل رشد اپیدرمی (EGF) و عامل محرک کلونی-۱ (CSF-1) از سلول‌های کارسینوما می‌شود.[۲۸و۲۹]

یکی از سازوکارهای بسیار مهمی که در فرایند متاستاز وجود دارد رگ‌زایی (Angiogenesis) است. سلول‌های توموری با توجه به تکثیر فراوانی که دارند، نسبت به بافت‌های اطراف، نیاز به اکسیژن بیش‌تری دارند. به موازات افزایش تعداد سلول‌ها، برخی از آن‌ها که دور از رگ‌های خونی قرار دارند مستعد هیپوکسی (Hypoxia) یا کمبود اکسیژن خواهند شد. برای مقابله با این شرایط سلول‌های توموری با ترشح پروتیین‌ها و عناصر متفاوتی، موجب فرایند رگ‌زایی شده که در نتیجه رگ‌های جدید در درون و پیرامون تومور وظیفه

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

اکسیژن‌رسانی را بر عهده می‌گیرند.[۳۰] از جمله پروتیین‌های مهم در رگ‌زایی کارسینومای پستان می‌توان به COX2 (Cyclooxygenase2)، EREG (Epiregulin)، MMP1 و MMP2 اشاره کرد. این پروتیین‌ها توانایی تحریک تولید رگ‌های جدید را دارند، اما رگ‌های جدید با رگ‌های طبیعی تفاوت‌هایی از خود نشان می‌دهند، از جمله این‌که به اصطلاح به آن‌ها رگ‌های خونی نشتی (Leaky) گفته می‌شود. هم‌چنین آن‌ها از پیچ و تاب‌های بیش‌تری برخوردارند و شکل فضایی آن‌ها دایما در حال تغییر است. تفاوت‌های ذکر شده موجب تسهیل ورود سلول‌های توموری به جریان خون می‌شوند.[۲۹،۳۱]

مرحله سوم: بقای سلول‌های توموری در جریان خون:

ورود موفقیت‌آمیز سلول‌های کارسینوما به جریان خون ابتدای کار است و دوام بقای آن‌ها در جریان خون شرط اصلی ورود به مراحل بعدی است. سلول‌های توموری پس از ورود به جریان خون می‌توانند به سراسر بدن مهاجرت کنند که به آن‌ها سلول‌های توموری گردشی یا Circulating Tumor Cells (CTCs) گفته می‌شود. به کمک فن‌آوری‌های جدید می‌توان سلول‌های توموری گردشی را در جریان خون تشخیص داد. این سلول‌ها بیان‌گر مرحله‌ی بینابینی، بین تومور اولیه و متاستاز اندام ثانویه هستند و می‌توان آن‌ها را واسطه‌های متاستازی نامید.[۳۲]

CTCs باید بتوانند در برابر انواع تنش‌های موجود در جریان خون مقاومت کنند تا بتوانند در اندام ثانویه موجب تولید متاستاز شوند. این مقاومت از ابتدای جدا شدن سلول‌های توموری اولیه از غشا پایه و از بین رفتن اتصالات وابسته به Integrin شروع می‌شود. وقتی سلول‌های اپیتلیال اتصال خود را از دست می‌دهند دچار فرایند آپوپتوز ویژه‌ای به نام Anoikis می‌شوند. در سلول‌های توموری این فرایند می‌تواند با تغییر برخی مسیرهای بیوشیمیایی مانند مسیر پنتوز فسفات و یا کنترل جذب گلوکز، هم‌چنین توسط یک تیروزین کنیاز به‌نام TrKB مهار شود. این تغییرات در تراریختی سلول‌های اپیتلیال روده مورد نیاز هستند.[۳۳]

زمان حضور CTCs در جریان خون به‌خوبی مشخص نیست. به‌نظر می‌رسد که آن‌ها در دقایق اولیه ورودشان به جریان خون در مکان‌هایی به دام می‌افتند. از این رو، حضور آن‌ها در خون بسیار کوتاه است. این مطلب می‌تواند فرار سلول‌های توموری از فرایندهایی مانند Anoikis را توجیه کند.[۳۴]

سازوکار دیگری که به حیات CTCs در خون کمک می‌کند لخته شدن (Coagulation) سلول‌های توموری است. با لخته شدن، CTCs می‌توانند از موارد تهدیدکننده‌ای مانند سلول‌های ایمنی ذاتی، به‌ویژه سلول‌های کشنده طبیعی (NKCs)، هم‌چنین فشارهای ناشی از دیواره عروق فرار کنند. این لخته شدن با اثر متقابل سلول‌های توموری و پلاکت‌ها به‌وجود می‌آید، که افزون بر فرار از فشارهای مکانیکی عروق، موجب فرار از شناسایی شدن توسط سلول‌های سیستم ایمنی می‌شوند.[۲۳]

در مطالعات اخیر مشخص که سلول‌های توموری گردشی که با پلاکت‌ها پوشیده شده‌اند می‌توانند با تقلید مولکولی و شبیه شدن به سلول‌های خودی از شناسایی شده توسط سیستم ایمنی در امان بمانند. در این مطالعه مشخص گردید که آنتی‌ژن لکوسیتی انسان یا Human Leukocyte Antigen (HLA) کلاس یک که در جریان خون وجود دارد به سطح سلول‌های توموری منتقل می‌شود. در نتیجه سلول‌های سیستم ایمنی که آنتی‌ژن‌های خودی را تشخیص نمی‌دهند علیه سلول توموری فعال نمی‌شوند.[۳۵]

مرحله چهارم: توقف در محل بافت یا اندام ثانویه:

اگر چه به‌نظر می‌رسد که CTCs می‌توانند از طریق جریان خون به تمام نقاط بدن سفر کرده و کلنی‌های جدید توموری یا همان متاستاز را ایجاد کنند، اما واقعیت چنین نیست. در مقاله‌ای که در Lancet چاپ شد، Stephen Paget نظریه‌ای را به دنیای علم معرفی کرد تحت عنوان "Seed and Soil" (خاک و دانه)، که از سه قانون اصلی تشکیل شده است:[۳۶]

۱- تومور اولیه از سلول‌های توموری و نیز سلول‌های میزبان تشکیل شده است. سلول‌های میزبان شامل، سلول‌های اپیتلیال، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و لکوسیت‌های مهاجرت کرده از خون هستند. هم‌چنین تومور اولیه از جمعیت گوناگونی از سلول‌ها که از نظر ژنوتیپی و فنوتیپی متفاوت هستند تشکیل شده است. هر کدام از این رده‌های سلولی مختلف دارای جهش‌های متفاوتی هستند که جهت فرایند متاستاز مورد نیاز است و بسته به تعداد و نوع جهش هر کدام توانایی مختلفی برای ادامه فرایند متاستاز دارند.

۲- متاستاز در سلول‌هایی که بتوانند مراحل مختلف فرایند تهاجم و متاستاز را طی کنند قابل تعریف است، بدین معنی که شمار زیادی از سلول‌های توموری اولیه که در مسیر آبشاری متاستاز قدم

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

می‌گذارند در مراحل مختلف از بین می‌روند. در واقع، همه مراحل فرایند متاستاز به لحاظ رشد، تکثیر و بقا ناکارآمد هستند. در هر مرحله تعداد زیادی از سلول‌ها از بین می‌روند به طوری که تخمین زده شده است از سلول‌های توموری اولیه تنها ۰/۰۱٪ می‌توانند به مراحل پایانی متاستاز برسند.

سلول موفق در فرایند متاستاز یا "دانه" (Seed) سلولی است که از همه مراحل ناکارآمد- و نه تعدادی از آن‌ها- جان سالم به‌در برد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که هر متاستاز که در بافت یا اندام مختلف رخ می‌دهد منشای متفاوتی دارد.

۳- مهم‌ترین اصل این است که متاستاز تنها در اندام‌های خاصی رخ می‌دهد. ریز محیط در هر اندام خاص که Paget آن را " خاک" (Soil) نامید، منحصر به فرد است. سلول‌های اندوتلیال در سیستم گردش خون اندام‌های مختلف، گیرنده‌های متفاوت و هم‌چنین عامل‌های رشد متفاوت ترشحی دارند که می‌تواند فنوتیپ متفاوت سلول متاستازی را که مناسب با محیط است انتخاب کند.[۶]

در نتیجه تومور اولیه هر اندام خاص تنها به اندام‌های مشخصی متاستاز می‌دهد. از جمله سرطان پستان؛ به استخوان، ریه، کبد و مغز. سرطان کولورکتال به کبد و ریه. سرطان معده به کبد، ریه و مری. سرطان ریه (Non-small cell) به مغز، کبد، غده آدرنال و استخوان. سرطان پانکراس به کبد و ریه و سر انجام سرطان پروستات به استخوان متاستاز می‌دهند.[۳۹-۳۷و۲]

مسئله مهمی که سال‌ها بدون پاسخ ماند این بود که آیا گرایش بافتی دیده شده در متاستاز به دلایل ساده آناتومیک است؟ بدین نحو که با جدا شدن تومور از بافت اولیه اولین محل استقرار تومور و ورود آن به بافت ثانویه بر اساس اندازه مویرگ‌ها و توانایی عبور تومور، محلی است که متاستاز رخ می‌دهد و یا این‌که سلول‌های توموری خود، به‌طور فعال، بافت ثانویه را بر اساس ریز محیط اختصاصی خود انتخاب می‌کنند. تاکنون شواهد بیش‌تر و محکم‌تری در جهت فرضیه دوم یعنی محیط و بافت هدف اختصاصی مطرح شده است. در همین راستا برخی پژوهش‌گران بیان Metadherin در سلول‌های سرطان پستان را دلیل انتخاب ریه به‌عنوان بافت ثانویه برای متاستاز می‌دانند.[۳۸و۲۹]

مطالعات ۲۰۱۲ مشخص کرده است که نیچ متاستازی محیط موجود بافت‌ها (که از جمله شامل پروتیین‌های گوناگون ECM، BM و پروتیین‌های اتصالی است)، حیات سلول‌های توموری منتشر شده را تعیین می‌کند. به نحوی که سلول‌های توموری در نیچ بافت نامناسب نمی‌توانند مراحل تکمیلی تشکیل تومور ثانویه را طی کنند. عناصر تشکیل‌دهنده نیچ متاستازی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند، اما در همین مطالعات مشخص شده است که دو پروتیین پریوستین (Periostin) و تناسین (Tenascin C) از مولکول‌های اصلی نیچ متاستازی هستند.[۳۹]

پریوستین یک پروتیین ماتریکس برون سلولی است که توسط فیبروبلاست‌ها در بافت‌های طبیعی و نیز در استرومای تومور اولیه بیان می‌شود.[۴۰] در مطالعه‌ای، دانشمندان با استفاده از الگوی موشی سرطان پستان (MMTV-PyMT)، که به‌طور خودبه‌خودی به ریه متاستاز می‌دهد، نقش مهم این پروتیین را مشخص کردند. در این مطالعه سلول‌های بنیادی سرطان (Cancer Stem Cells, CSCs) یا همان سلول‌های آغازی توموری (Tumor-Initiating Cells, TIC) با استفاده از مارکرهای سطح سلولی جدا شدند. جمعیت این سلول‌ها حدود ۳٪ کل سلول‌های توموری بود. با تزریق این سلول‌ها و تزریق سلول‌های بنیادی طبیعی پستان از راه دم موش دریافتند که تنها سلول‌های بنیادی سرطان می‌توانند ایجاد متاستاز کنند. این مطلب نشان‌دهنده جمعیت کوچکی از CSCs در تومور اولیه است که توانایی تولید متاستاز را دارند. بدیهی است که جمعیت کوچک این سلول‌ها نیاز به محیط مناسب برای رشد در اندام ثانویه دارد.[۴۱و۲۵]

ژن POSTN، پروتیین پریوستین را کد می‌کند، که در استخوان، دندان، تکوین و کارکرد قلب نقش دارد. در این مطالعه نشان داده شد که پریوستین، در استرومای سلول‌های بنیادی طبیعی و نیز در نیچ متاستازی حضور دارد. بیان پریوستین در بزرگ‌سالان کاهش یافته و تنها در نیچ سلول‌های بنیادی پستان، استخوان، پوست و روده وجود دارد.[۴۴-۴۲] بیماران سرطان پستان انسانی در بیان POSTN استرومایی در متاستاز حدود ۷۵٪ افزایش نشان می‌دهند. از سوی دیگر موش‌هایی که از لحاظ بیان این ژن ناکارآمد هستند دچار متاستاز نشدند. این در صورتی است که رشد تومور اولیه در آن‌ها هیچ تغییری نداشت. اما هنگامی که بیان پریوستین را در این موش‌ها افزایش دهند، افزایش متاستاز در آن‌ها به‌خوبی مشاهده می‌شود.[۴۱و۲۹]

در این مطالعه مشخص گردید که پریوستین به لیگاندهای Wnt (از جمله Wnt1 و Wnt3A) متصل می‌شود. این اتصال موجب افزایش

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

سیگنال‌دهی WNT می‌شود و اینک می‌دانیم که این مسیر سیگنال‌دهی برای کنترل و حفظ سلول‌های بنیادی در بافت‌های مختلفی از جمله پستان نقش مهمی ایفا می‌کند. بنابراین پریوستین یکی از اعضای نیچ است که حفظ سلول‌های بنیادی و نیز تشکیل متاستاز را افزایش می‌دهد. هم‌چنین مشخص گردیده است که بیان این پروتیین در استرومای ریه توسط سلول‌های توموری وارد شده القا می‌شود.[۴۱]

چنان‌چه ذکر شد پروتیین دیگری که در نیچ متاستازی نقش کلیدی دارد TenascinC (TNC) است. این پروتیین نیز یکی از اعضای ماتریکس برون سلولی بوده و یک گلیکوپروتیینی هگزامر است که به فیبرونکتین، پریوستین، اینتگرین، گیرنده‌های چسبندگی سلولی و پروتئوگلیکان‌های سطح سلولی متصل می‌شود.[۴۵و۴۶] TNC در تکوین استخوان و غضروف و نیز در سلول‌های تیغه عصبی بیان بالایی دارد. این پروتیین در بزرگ‌سالان در مناطق نیچ سلول‌های بنیادی و مناطقی که بافت اپیتلیال و مزاشیم اثر متقابل دارند بیان می‌شود. بیان آن در تنش‌های مکانیکی، التهاب و بافت پیوندی مرتبط با تومور بالاست.[۴۷] TNC با دو مسیر سیگنال‌دهی مهم در سلول‌های بنیادی به نام‌های NOTCH و WNT مرتبط بوده و در متاستاز سلول‌های سرطانی به ریه نقش اساسی دارد.[۴۸و۴۹]

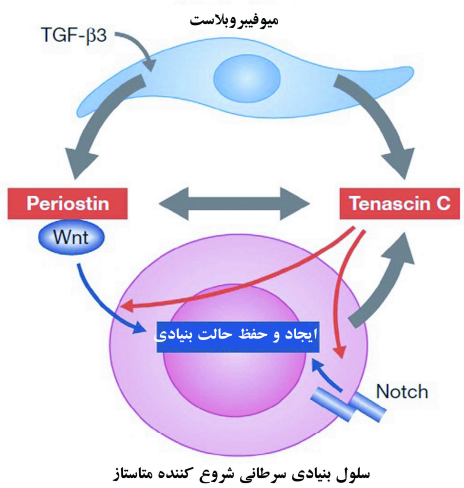
در مطالعه‌ای، با استفاده از shRNA بیان TNC را تا ۹۰٪ کاهش دادند و با تزریق سلول‌هایی که کاهش بیان TNC داشتند به بافت پستان و یا به‌طور مستقیم به ریه، مشاهده شد که رشد سلول‌های توموری کاهش پیدا نمی‌کند. اما کاهش بیان TNC در سلول‌های توموری موجب کاهش شدید متاستاز تومورهای پستان به ریه شد. در مطالعات In vitro مشخص شد که TNC در مهاجرت سلولی نیز نقش دارد و کاهش بیان آن در سلول‌های سرطان پستان سبب کاهش توانایی آن‌ها در مهاجرت از غشا می‌شود. هم‌چنین اثبات شد که سلول‌های سرطانی در میکرو متاستاز، TNC مورد نیاز برای رشد خود را از منبع خودشان تهیه می‌کنند.[۲۹و۴۷]

سرکوب بیان TNC موجب سرکوب شدید بیان LGR5 (leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5) و MSI1 (musashi homolog1) می‌شود، که هر دو از اجزای سیگنال‌دهی سلول بنیادی هستند. MSI1 یک تنظیم‌کننده مثبت مسیر سیگنال‌دهی NOTCH و LGR5 یک ژن هدف در مسیر سیگنال‌دهی WNT است. چنان‌چه ذکر شد TNC یک پروتیین هگزامر است که به پروتیین‌های دیگری مانند فیبرونکتین، پریوستین، اینتگرین، گیرنده EGF، سیندکان۴ و دیگر پروتیین‌های غشایی متصل می‌شود. این اتصالات پیام‌دهای مهمی در بسیاری از مسیرهای کلیدی در سلول دارد. هم‌چنین در این مطالعه مشخص شد که TNC با مهار سیگنال‌دهی JAK2-STAT5 در سلول‌های سرطان پستان موجب افزایش بیان MSI1، که خود موجب افزایش کارکرد مسیر سیگنال‌دهی NOTCH و در نتیجه افزایش خاصیت متاستازی این مسیر می‌شود.[۴۷]

شباهت‌های کارکردی که بین پریوستین و TNC که هر دو از اجزای ECM هستند تصادفی نیست. مطالعات بیوشیمیایی اثبات کرده که این دو پروتیین به هم متصل می‌شوند. پریوستین هم‌چنین به کلاژن تیپ یک و فیبرونکتین و TNC نیز به اجزای ECM اتصال دارد. اتصال این دو پروتیین نقش‌های کلیدی در نیچ سلول‌های بنیادی و هم‌چنین نیچ متاستازی بر عهده دارد. پریوستین با افزایش Wnt و TNC با افزایش پاسخ به Wnt و Notch می‌توانند نقش‌های کلیدی خود را در سلول‌های بنیادی نشان دهند (شکل ۲).[۳۹]

مرحله پنجم: خروج از خون به بافت پارانشیمی اندام هدف:

به خروج سلول‌های توموری از خون و ورود آن‌ها به بافت هدف Extravasation می‌گویند. به‌طور کلی خروج می‌تواند به دو شکل انجام گیرد. سلول‌های توموری می‌توانند وقتی در مویرگ بافت هدف



شکل ۲: عملکرد متقابل پریوستین و تناسین سی

منبع شماره ۳۹، Oskarsson and Massague

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

به دام افتادند شروع به تکثیر کرده و تشکیل کلنی دهند که سرانجام می‌تواند موجب پاره شدن مویرگ و ورود سلول‌ها به بافت پارانشیمی اندام هدف شود. سلول‌های توموری هم‌چنین می‌توانند طی فرایند Extravasation از دیواره عروق خونی و لایه پریسیتی عبور کرده و به بافت هدف برسند.[۵۰]

شاید بتوان گفت که فرایند Extravasation عکس فرایند ورود به جریان خون یا Intravasation است. اما در واقع تفاوت‌های زیادی بین آن‌ها وجود دارد. از جمله می‌توان به مواردی مانند وجود ماکروماژهای وابسته به تومور (TAMs) در محل تومور اولیه و همکاری آن‌ها با سلول‌های توموری که در نتیجه به ورود آن‌ها به جریان خون کمک می‌کند اشاره کرد.[۵۱] در Extravasation این همکاری دیده نمی‌شود. هم‌چنین چنان‌چه ذکر شد عروق خونی جدید که با القای سلول‌های توموری ساخته می‌شوند از لحاظ ساختاری، به واسطه داشتن خاصیت نشتی و داشتن ساختاری با شکستگی‌های متعدد، بستر مناسبی برای عبور سلول‌های توموری را فراهم می‌کند اما در Extravasation عروق خونی بافت هدف به‌صورت کاملا نرمال و عملکردی حضور دارند.[۲]

سلول‌های توموری برای خروج از جریان خون به بافت هدف سازوکارهایی را برای تسهیل عبور خود در پیش می‌گیرند. از جمله ترشح عواملی که موجب نفوذپذیری دیواره عروق شود. برای نمونه Angptl4 (angiopoietin-like-4) و نیز عوامل پلیوتروپیک مانند EREG، COX2، MMP1 و MMP2 که موجب تخریب اتصالات بین سلول‌های اندوتلیال در عروق خونی در ریه شده و Extravasation سلول‌های کارسینومای پستان به ریه را تسهیل می‌کنند. جالب توجه است که برخی از عناصر دیگر مانند Angpt2، MMP3، MMP10، عامل رشد جفتی و VEGF که توسط انواع مختلفی از تومورهای اولیه ترشح می‌شوند، می‌توانند موجب افزایش نفوذپذیری عروق در بافت ریه پیش از رسیدن سلول‌های کارسینوما و در نتیجه موجب تسهیل و Extravasation سلول‌های توموری شوند. هم‌چنین جالب است که Angptl4 که سبب تسهیل و Extravasation در ریه می‌شود، این توانایی را در بافت‌های دیگر مانند استخوان برای همان سلول‌های اولیه توموری پستان ندارند. این مطلب تاییدکننده آن است که هر سلول توموری اولیه‌ی خاص احتیاج به محیط اختصاصی در بافت ثانویه برای متاستاز دارد.[۲۷و۲۹]

مرحله ششم: تشکیل ریزمتاستاز:

تشکیل ریزمتاستاز بستگی به حیات سلول‌های خارج‌شده از خون به بافت هدف دارد. گذشته از اختصاصی بودن بافت هدف برای سلول‌های توموری، شرایط محیطی متفاوت و ناآشنای بافت جدید می‌تواند سبب آپوپتوز و یا منع تکثیر سلول‌های توموری شود. بنابراین عادت به شرایط جدید محیطی بافت هدف برای حیات سلول‌های توموری بسیار مهم است. سلول‌های توموری برای زنده ماندن، تکثیر و تشکیل متاستاز مجبور به تقابل با ECM بافت هدف هستند. هم‌چنین افزون بر ECM سلول‌های استروما، عوامل رشد و سایتوکین‌های بافت هدف نیز شرایط جدید و در بیش‌تر مواقع نامناسبی را برای تومور فراهم می‌کنند.[۱۱]

مطالعات نشان داده که سلول‌های توموری می‌توانند نیچ متاستازی را در بافت هدف به نفع خود تغییر دهند. ترشح برخی سیگنال‌های سیستمیک مانند Lysyl Oxidase (LOX) که موجب افزایش بیان فیبرونکتین توسط سلول‌های فیبروبلاست در بافت هدف می‌شوند نمونه‌ای از آن است.[۵۲] سلول‌های توموری موجب بسیج سلول‌های بنیادی خونی +VEGFR1 از مغز استخوان می‌شوند. این سلول‌های بنیادی خونی موجب تغییر در میکرو محیط اندام هدف با ترشح MMP9 می‌شود. MMP9 موجب تحریک اینتگرین‌های مختلف و هم‌چنین آزادسازی بسیاری از پروتیین‌های به دام افتاده در ECM مانند SDF-1، (Stromal Cell-Derived factor 1)، که موجب جذب شیمیایی سلول‌های کارسینوما می‌شود، می‌گردد. بسیاری بر این عقیده‌اند که سازوکارهایی از این دست، پیش از رسیدن سلول‌های توموری به اندام ثانویه رخ داده و بستر را برای متاستاز فراهم می‌کنند.[۲۵و۵۳]

مرحله هفتم: تشکیل کلنی متاستازی:

پس از مرحله تشکیل میکرو متاستاز که نشان‌دهنده غلبه سلول‌های توموری بر شرایط جدید است، هنوز نمی‌توان از تشکیل کلنی متاستازی نهایی مطمئن بود. سلول‌های توموری می‌توانند تا مدت‌ها به شکل نهفته باقی مانده و تکثیر نشوند. به عبارت دیگر سرعت آپوپتوز و از بین رفتن سلول‌ها، با سرعت تکثیر آن‌ها برابر بوده و در نهایت افزایش تعداد سلولی مشاهده نشده و در نتیجه کلنی متاستازی نیز تشکیل نمی‌شود. این مطلب می‌تواند در اثر سازگار نبودن کافی شرایط محیطی بافت ثانویه با تکثیر سلول‌های سرطانی باشد.[۵۴]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

در مطالعه‌ای، پژوهش‌گران نشان دادند سلول‌های سرطانی که به بافت ریه Extravasate شده‌اند با تشکیل پلاک‌های اتصالی که حاوی اینتگرین β1 هستند، تکثیر در بافت پارانشیمی ریه را توسط فعال‌سازی Focal Adhesion Kinase (FAK) فراهم می‌کنند. در این مطالعه نشان داده شد که پلاک‌ها تنها پس از تشکیل لبه‌های پیش‌رونده شبه فیلوپودیوم (Filopodium-Like Protrusions, FLPs) و یا از اینتگرین یک به‌عنوان لنگر اتصالی در بدنه خود استفاده می‌کنند، دیده می‌شوند.[۵۵و۵۶] در این مطالعه از کشت سلولی سه بعدی برای شبیه‌سازی اتصالات ECM در همه پیرامون سلول‌های توموری و از روشی به‌نام Matrigel on-Top (MoT) استفاده شد. آنالیزها حاکی از آن بود که برای حفظ حالت تهاجمی سلول‌های توموری و تکثیر آن‌ها تقابل با پروتیین‌های ECM مورد نیاز است. اتصال به پروتیین‌های ECM در بافت پارانشیمی ریه موجب فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی وابسته به اتصال، از جمله FAK می‌شود. سیگنال‌دهی فعال‌شده FAK موجب فسفوریلاسیون و فعال‌سازی کینازهای تنظیم‌کننده سیگنال‌های برون سلولی (ERKs) و در نتیجه افزایش تکثیر سریع سلول‌های توموری در بافت ریه می‌شود.[۵۵و۹] مطالعات فراوان تعدادی ژن را مشخص کرده است که بیان هر یک موجب ایجاد متاستاز در بافت‌های مختلف در سرطان پستان می‌شود. این‌ها، شامل متاستاز به استخوان،[۵۷] متاستاز به ریه،[۵۸] متاستاز به مغز[۵۹] و متاستاز به کبد[۶۰] هستند. این ژن‌ها بسته به شرایط مختلف هر اندام ویژه به‌عنوان بافت ثانویه می‌توانند تعیین کنند که در کدام یک از این اندام‌ها متاستاز رخ دهد. بیش‌ترین متاستاز مشاهده شده به استخوان بوده است. عقیده بر این است که سایتوکین استئوکلاستیک IL-11 نقش مهمی در ایجاد متاستاز در سرطان پستان به استخوان دارد. هم‌چنین لیگاند مسیر سیگنال‌دهی NOTCH، Jagged1 موجب افزایش متاستاز اوستئولیتیک در استخوان می‌شود. IL-11 و Jagged1 می‌توانند موجب استئولیز شوند، که سازوکار مورد استفاده، آزادسازی عوامل رشد محصور شده در ECM توسط آن‌ها می‌باشد.[۲]

تشکیل کلنی متاستازی تحت تاثیر عوامل دیگری نیز می‌باشد، که از جمله می‌توان به ظرفیت نوسازی خود سلول توموری اشاره کرد. این خاصیت سلول‌های توموری بسیار شبیه به سلول‌های بنیادی است. پژوهش‌گران بر این عقیده‌اند که همه سلول‌های توموری توانایی ساخت و تکثیر خود، شبیه سلول‌های بنیادی، را ندارند و تنها دسته کوچکی از آن‌ها به نام سلول‌های آغازکننده توموری (Tumor-Initiating Cells, TICs) هستند که این قابلیت را دارند. در نتیجه حداقل یک یا دو سلول بنیادی سرطانی (TICs) باید به‌همراه سلول‌هایی که به جریان خون وارد شده و به اندام هدف می‌روند حضور داشته باشند تا بتوانند در اندام هدف تشکیل کلنی متاستازی دهند.[۶۱]

عوامل رونویسی مهمی از جمله Snail, Twist و ZEB1 که توانایی افزایش فرایند EMT را دارند، می‌توانند سلول‌های سرطانی را به TICs تبدیل کنند. در مطالعاتی مشخص شده است که عوامل رونویسی افزایش‌دهنده EMT می‌توانند خصوصیت خودسازی (Self-renewal) را در سلول‌های توموری القا کنند.[۶] این دو خاصیت مهم عوامل رونویسی افزایش‌دهنده EMT، که شامل کارکرد آن‌ها در فرایند تهاجم و گسترش به جریان خون و هم‌چنین خاصیت خودسازی سلول‌های سرطانی بسیار جالب توجه است. در حقیقت این عوامل رونویسی در واقع با اثر پلیوتروپیک در مراحل مهمی از فرایند آبشاری تهاجم-متاستاز نقش دارند. چندین miRNA نیز نقش مشابهی دارند، از جمله می‌توان به خانواده miR-200 که هم در فرایند EMT و هم در تعیین وضعیت TICs نقش ایفا می‌کنند، اشاره کرد. هم‌چنین عوامل رونویسی دیگری که نقش مهاری در تمایز سلولی دارند، Inhibitor of cell Differentiation, (ID) و هم‌چنین عامل رونویسی هومئوباکس Nkx2-1 به‌ترتیب روی فعالیت تشکیل کلنی متاستازی در سرطان‌های پروستات و ریه نقش دارند، که این نقش آن‌ها به‌دلیل تاثیر آن‌ها روی TICs می‌باشد.[۶۳و۶۲و۸] بسیاری از تنظیم‌کننده‌های متاستاز به‌شکل پلیوتروپیک روی مراحل متفاوت فرایند آبشاری متاستاز تاثیر می‌گذارند، از جمله می‌توان به miR-31 اشاره کرد که متاستاز سرطان پستان را در سه ناحیه مختلف از آبشار متاستاز مهار می‌کند و شامل؛ مرحله تهاجم، یک یا چند مرحله از رخدادهای پس از Intravasation و نیز مرحله تشکیل کلنی متاستازی هستند.[۲۹و۱۵و۱۰] استفاده از هدف‌های متاستازی برای مقابله با سرطان: هدف از پژوهش در سطح مولکولی، رسیدن به راه‌کار مناسبی برای مقابله با بیماری در سطح بالینی است. با شناخت هر چه بهتر سازوکارهای مولکولی که در بیماری‌ها دچار نقص شده‌اند می‌توان درمان مناسب‌تری برای بیماری‌های متفاوت از جمله سرطان ارایه داد. چنان‌چه که اشاره شد بیش از ۹۰٪ مرگ در بیماران سرطانی به‌دلیل متاستاز است، بنابراین با

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

شناخت دقیق‌تر سازوکارهای دچار نقص می‌توان شمار بسیار زیاد مرگ و میر بیماران به‌دلیل متاستاز جلوگیری کرد.[۳و۶۴-۶۷]

امروزه شناخت دقیق مارکرهای زیستی مناسب در بیماری‌های گوناگون و از جمله سرطان از نیازهای مبرم پزشکی سلامت است. تاکنون مارکرهای زیستی فراوانی که در مراحل مختلف سرطان وجود دارند شناخته شده‌اند. اما قریب به اتفاق مارکرهای شناخته شده چندان جواب‌گوی نیازها نمی‌باشند. یکی از کاربردهای مهم مارکرهای زیستی شناسایی درجه پیش‌روی و مرحله‌ی سرطان است تا بتوان درمان مناسب با آن مرحله خاص را برای بیمار فراهم کرد. اما به دلیل نبود این مارکرها بسیاری از درمان‌های موجود متناسب با مرحله بیماری نبوده و می‌تواند اثرات مخربی را نیز به بیمار القا کند. برای نمونه بیش‌تر زنان مبتلا به سرطان پستان در مرحله‌ای نیستند که متاستاز زندگی آن‌ها را تهدید کند اما برای همه‌ی آن‌ها درمان تهاجمی، که در واقع چندان سودمند به‌نظر نمی‌آید، تجویز می‌شود. دریافت این درمان و در معرض داروهای سمی و مهاجم قرار گرفتن اثرات جانبی بسیاری را متوجه بیمار می‌کند.

از جمله سازوکارهای درمانی علیه متاستاز، می‌توان به استفاده از عامل‌هایی جهت مقابله با فرایند رگ‌زایی اشاره کرد. نقش کلیدی عامل رشد VEGF در این فرایند به خوبی نشان داده شده است،[۶۸] و هنگامی که سلول‌های توموری دارای آنتی‌بادی ضد VEGF پس از انتقال به موش خاصیت تومورزایی و تهاجم خود را از دست می‌دهند.[۶۹] داروی Bevacizumab، که نسخه انسانی آنتی‌بادی ضد VEGF می‌باشد، توسط Food & Drug Administration (FDA) تایید[۷۰] و در سرطان کولورکتال،[۷۱] سرطان ریه سلول غیر کوچک (Non-Small Cell Lung Cancer, NSLC)[۷۲] و سرطان پستان دارای متاستاز[۷۳] استفاده گردید. VEGF-TrapR1R2 از دیگر عامل‌های ضد VEGF بوده که کارکرد بهتری نسبت به آنتی‌بادی از خود نشان داده است. این عامل یک گیرنده محلول در خون است که دارای زیر واحدهای ساختاری WEGFR1 و WEGFR2 می‌باشد و به VEGF آزاد متصل شده و از این طریق کارکرد آن را خنثی می‌کند.[۷۴]

افزون بر موارد ذکر شده، ممانعت از کارکرد مسیر پیام‌رسانی VEGF از طریق مهار گیرنده آن، از جمله سازوکارهای درمانی می‌باشند. برای نمونه مولکول‌های کوچک مهار کننده گیرنده تیروزین کینازی (Receptor Tyrosine Kinases Inhibitors, RTKIs) از جمله sunitinib، pazopanib، sorafenib، vendatanib، cabozantinib، axitinib، tivozatinib و linifanib، به‌عنوان مصارف دارویی مورد بررسی و استفاده قرار گرفته‌اند.[۷۵] در مجموع مقابله با فرایند رگ‌زایی می‌تواند گام مهمی در درمان بیماری‌های مهاجم باشد، اما جهت مقابله موثر با این فرایند، به مطالعات و آزمون‌های بالینی بیش‌تر نیاز است.

پیش‌تر اشاره شد که، دسته‌ی کوچکی از سلول‌های آغازکننده تومور یا CSCs برای ایجاد متاستاز ضروری هستند. از این رو بسیاری از پژوهش‌گران با هدف قرار دادن این دسته از سلول‌های توموری به مقابله با متاستاز بر آمدند. یکی از موارد درمانی جدید استفاده از ویروس آنکولیتیک هرپس سیمپلکس (oncolytic Herpes Simplex Viruse, oHSV) به‌منظور از بین بردن CSCs می‌باشد. در مطالعه‌ای از نوع G47Δ به جهت از بین بردن CSCs در سرطان پستان استفاده شده و نشان دادند که ویروس اثر سیتوتوکسیک بسیار قوی بر دسته CSCs داشته و موجب از بین رفتن آن‌ها می‌شود. در نتیجه، به‌نظر می‌رسد که از oHSVs می‌توان در درمان سرطان پستان متاستازی استفاده کرد، هر چند که به مطالعات بیش‌تر نیاز است.[۷۶]

miRNA ها سال‌های زیادی نیست که مورد مطالعه وسیع قرار گرفته‌اند.[۳و۸و۹] اما مطالعات اخیر خبر از نقش‌های بسیار مهم آن‌ها در فرایندهای گوناگون زیستی از جمله سرطان می‌دهد. miRNAها می‌توانند مارکرهای زیستی خوبی برای شناسایی و حتی در آینده‌ای نزدیک درمان مناسب برای سرطان باشند. سطح بیان برخی از آن‌ها (مانند miR10-b، miR-21، miR-31، miR-126، miR-335 و miR-373) در سرطان تغییر می‌کند، که این مطلب می‌تواند کاربرد تشخیصی داشته باشد.[۷۷] رده‌ی دیگری از RNAهای غیر کد کننده به (large intervening noncoding RNAs, lincRNA) نیز به‌عنوان مارکر زیستی پذیرفته شده در متاستاز سرطان پستان شناخته شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به HOTAIR اشاره کرد.[۷۸] استفاده از miRNAها و هم‌چنین lincRNAها به‌صورت array می‌تواند ارزش تشخیصی بالایی داشته باشد.[۳و۸و۶۷]

مارکرهای زیستی دیگری که می‌توان به آن‌ها امید بست، (cell free Nucleic Acid (cfNA) هستند. این‌ها DNA، mRNA و microRNAهای قابل تشخیص در خون بیماران سرطانی‌اند که از سلول‌های توموری ترشح می‌شوند. اندازه‌گیری میزان cfNA در خون

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

می‌تواند مارکر خوبی برای تشخیص اندازه تومور و نیز میزان بدخیمی باشد. هم‌چنین بررسی توالی این اسیدهای نوکلئیک می‌تواند چندشکلی‌ها و جهش‌های متنوع شناسایی‌شده را مشخص کند. استفاده از اسیدهای نوکلئیک ترشحی تومورها مزایای متعددی دارد از جمله، می‌توان با بررسی خون بیماران سرطانی در فواصل زمانی مشخص پیش‌روندگی و حتی تغییرات ژنتیکی، سرطان را مطالعه کرد. این تغییرات، شامل تغییرات طبیعی در سلول‌های سرطانی، و تغییراتی که در اثر درمان رخ می‌دهد، می‌باشد.[۷۹]

از مارکرهای زیستی دیگری که در سرطان اهمیت دارد مارکر بیان ژن است. بدیهی است که نظم موجود در سلول‌های طبیعی از بابت بیان ژن در سلول‌های سرطانی تغییر می‌کند. امروزه بر اساس مارکرهای زیستی بیان ژن، روش‌هایی ابداع شده است که الگوی بیان ژن را در سلول‌های سرطانی بررسی می‌کند. از جمله می‌توان به روشی که هم‌اکنون در سطح بالینی برای تشخیص سرطان پستان به‌کار می‌رود، اشاره کرد. در این روش، ۷۰ ژن که بیان آن‌ها در سرطان پستان می‌تواند دچار تغییر شود، بررسی می‌گردد، که MammaPrint نام دارد. روش دیگر، آزمون Oncotype DX نام دارد که از ۱۶ ژن استفاده می‌شود.[۸۰] پیش‌بینی می‌شود که به زودی ژن‌های دیگری در تشخیص سرطان‌های متفاوت به مرحله بالین برسند. روش‌های توالی‌یابی جدید DNA و RNA نیز می‌تواند در تشخیص تغییرات پدید آمده در سرطان به‌کار گرفته شوند.

بر روی هم، هتروژن بودن تومورهای سرطانی از مشکلات اصلی در سرطان به‌شمار می‌آید و استفاده از انواع مارکرهای زیستی تنها شمای کلی بیان ژن و تغییرات ژنتیکی و بیوشیمیایی تومور را نشان می‌دهد. اما در بین سلول‌های تشکیل‌دهنده تومور تفاوت‌های زیادی وجود دارد. برخی از سلول‌ها می‌توانند در مراحل اولیه سرطان (به این مفهوم که تنها تعداد اندکی از جهش‌های اولیه را دارند)، باشند، اگر چه که در همان توده‌ی توموری می‌توان سلول‌هایی را دید که در مراحل پایانی سرطان هستند و جهش‌های فراوانی دارند! حتی تهیه بیوپسی از بافت توموری می‌تواند چندان دقیق نباشد، به این مفهوم که نتایج به‌دست آمده از مطالعات قطعه بیوپسی شده تنها مربوط به همان قطعه و سلول‌های موجود در آن ناحیه است، حال آن‌که سلول‌های دیگر در همان تومور می‌توانند دارای جهش‌های متفاوت و در مجموع شرایط متفاوتی باشند. شاید این وضعیت، پاسخ پرسشی باشد که به‌ویژه در دهه اخیر مطرح شده است. چرا با وجود مطالعات فراوانی که انجام می‌گیرد، هنوز درمان مناسبی برای سرطان وجود ندارد؟ با وجود این چالش‌ها، چشم‌انداز بسیار نویدبخش به‌نظر می‌رسد.

بحث

نشان دادن ارتباط مسیرهای مولکولی و نقایص آن‌ها با فنوتیپ‌های مخرب می‌تواند از مرگ و میر بسیاری از بیماران با بیماری‌های ناشناخته جلوگیری کند. متاستاز سرطان‌های با منشا بافت اپیتلیال رایج‌ترین دلیل مرگ بیماران سرطانی است. شناخت ژن‌های مهم دخیل در سرطان در مطالعات اخیر می‌تواند چشم‌انداز امیدوارانه‌ای در شناخت و درمان سرطان ترسیم کند، اما مهم‌تر از شناخت ژن‌ها و پروتیین‌های مهم در سرطان، شناخت ارتباط بین آن‌ها و چگونگی تقابل آن‌ها و در نهایت تاثیر کلی بر فرایندهای دخیل در سرطان است.

References

1. Gupta GP and Massague´ J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006;127(4):679-9.
2. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011;147(2):275-92.
3. Noori-Daloii MR. Medical Molecular Genetics in The Third Millennium. Tehran: Samer publishing; 2009, 2012. [Persian]
4. Noori-Daloii MR. Emery's Elements of Medical genetics. 6th ed. Tehran: Jame-e-Negar and Salemi Publishing; 2012. [Persian]
5. Noori-Daloii MR. Tumor suppressor genes: Keys of cancer. *Sci J Al-Zahra Univ* 1991;3(5,6):50-8. [Persian]
6. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med* 2011;17:320-9.
7. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):362-74.
8. Noori-Daloii MR, Nejatizadeh A. MicroRNA in disease and health: Diagnostic and therapeutic potentials. In: Kang C, editor. Gene Therapy Development and Future Perspectives. Rijeka, Croatia: InTech; 2011. p. 93-120.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

9. Noori-Daloii MR, Alvandi E. Micro RNA: Small but full of mystery and use: a review article). *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2006;64(6): 5-18. [Persian]
10. Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, Calogrias D, Szász AM, Wang ZC, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis. *Cell* 2009;137(6):1032-46.
11. Noori-Daloii MR, Yaghubi MM. Apoptosis or programmed cell death and its relation to cancer: a review article. *Razi J* 1999;11(1): 7-27. [Persian]
12. Noori-Daloii MR, Vand Rajbpour F. MicroRNA in gene regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer: a review article. *J Med Sci Azad Islamic Univ* 2011;21(3):220. [Persian]
13. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009;139(5):871-90.
14. Ouyang G, Wang Z, Fang X, Liu J, Yang CJ. Molecular signaling of the epithelial to mesenchymal transition in generating and maintaining cancer stem cells. *Cell Mol Life Sci* 2010;67(15):2605-18.
15. Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links. *Semin Cancer Biol* 2012;22(5-6):396-403.
16. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;141(1):52-67.
17. Noori-Daloii MR, Ebrahimzedeh Vesal R. Telomerase and its inhibi-tion in cancer, prevention and gene therapy in prostate cancer: a review article. *Razi J* 1999;11(2):11-112. [Persian]
18. Noori-Daloii MR, Nikpur B. Gene therapy in cancer and its advancements: a review article. *Razi J* 1999;10(5):9-28. [Persian]
19. Noori-Daloii MR. Gene therapy and its outlook: a review article, part 1. *J Iranian Urol* 1992;1(4):65-75.
20. Noori-Daloii MR. Gene therapy and its outlook: a review article, part 2. *J Iranian Urol* 1993;2(5-6):13-21.
21. Noori-Daloii MR, Maheronnaghsh R, Sayyah MK. Molecular genetics and gene therapy in esophageal cancer: a review article. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2011;69(6):331-43.
22. Palafox M, Ferrer I, Pellegrini P, Vila S, Hernandez-Ortega S, Urruticoechea A, et al. RANK induces epithelial-mesenchymal transition and stemness in human mammary epithelial cells and promotes tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res* 2012;72(11): 2879-88.
23. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):239-52.
24. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131(5):861-72.
25. Noori-Daloii MR, Haji Ebrahimi Z. Stem cells and molecular medicine, importance and perspective. *Teb-o-Tazkie J* 2005;58(3): 61-74. [Persian]
26. Guo W, Keckesova Z, Donaher JL, Shibue T, Tischler V, Reinhardt F, et al. Slug and Sox9 cooperatively determine the mammary stem cell state. *Cell* 2012;148(5):1015-28.
27. Giampieri S, Manning C, Hooper S, Jones L, Hill CS, Sahai E. Localized and reversible TGFbeta signalling switches breast cancer cells from cohesive to single cell motility. *Nat Cell Biol* 2009;11 (11):1287-96.
28. DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, Vasquez L, Tawfik D, Kolhatkar N, et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. Cancer Cell 2009;16(2):91-102.
29. Noori-Daloii MR, Tabarestani S. Molecular genetics and gene therapy in breast cancer: a review article. *J Fculty Med Sabzevar Univ Med Sci* 2010;17(2):74-87. [Persian]
30. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(6):417-27.
31. Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, Bos PD, Kim JY, Nadal C, et al. Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis. *Nature* 2007;446(7137):765-70.
32. Stott SL, Hsu CH, Tsukrov DI, Yu M, Miyamoto DT, Waltman BA, et al. Isolation of circulating tumor cells using a microvortex-generating herringbone-chip. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107 (43):18392-7.
33. Douma S, Van Laar T, Zevenhoven J, Meuwissen R, Van Garderen E, Peeper DS. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature* 2004;430(7003):1034-9.
34. Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, Shete S, Naftalis EZ, Huth JF, et al. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clin Cancer Res* 2004;10(24):8152-62.
35. Placke T, Örgel M, Schaller M, Jung G, Rammensee HG, Kopp HG, et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res* 2012;72(2):440-8.
36. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003;3(6):453-8.
37. Noori-Daloii MR, Alizadeh F. Prognostic molecular markers in hepatocarcinoma, a review article. *Hormozgan Med J* 2011;15(2): 74-85. [Persian]
38. Brown DM, Ruoslahti E. Metadherin, a cell surface protein in breast tumors that mediates lung metastasis. *Cancer Cell* 2004;5 (4):365-74.
39. Oskarsson T, Massagué J. Extracellular matrix players in metastatic niches. *EMBO J* 2011;31(2):254-6.
40. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J* 1993;294 (Pt 1):271-8.
41. Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature* 2011;481(7379):85-9.
42. Shimazaki M, Kudo A. Impaired capsule formation of tumors in periostin-null mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367(4): 736-42.
43. Oka T, Xu J, Kaiser RA, Melendez J, Hambleton M, Sargent MA, et al. Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. *Circ Res* 2007;101 (3):313-21.
44. Rios H, Koushik SV, Wang H, Wang J, Zhou HM, Lindsley A, et al. periostin null mice exhibit dwarfism, incisor enamel defects, and an early-onset periodontal disease-like phenotype. *Mol Cell Biol* 2005;25(24):11131-44.
45. Kii I, Nishiyama T, Li M, Matsumoto K, Saito M, Amizuka N, et al. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. *J Biol Chem* 2010;285(3):2028-39.
46. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett* 2006;244(2):143-63.
47. Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH, Vanharanta S, Tavazoie SF, Morris PG, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nat Med* 2011; 17(7):867-74
48. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 19990; 284(5415):770-6.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

49. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004;20:781-810.
50. Al-Mehdi AB, Tozawa K, Fisher AB, Shientag L, Lee A, Muschel RJ. Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. *Nat Med* 2000;6(1):100-2.
51. Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, Li JF, Goswami S, Stanley ER, et al. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. Cancer Res 2007;67(6):2649-56.
52. Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, Lang G, Bird D, Koong A, et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 2009;15(1):35-44.
53. Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):285-93.
54. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002;2(8):563-72.
55. Shibue T, Brooks MW, Inan MF, Reinhardt F, Weinberg RA. The outgrowth of micrometastases is enabled by the formation of filopodium-like protrusions. *Cancer Discov* 2012;2(8):706-21.
56. Noori-Daloii MR, Zekri A. Aura kinase family roles in cancer diagnosis and treatment: a review article. *Med Sci J Islamic Azad Univ* 2011;21:71-81. [Persian]
57. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordón-Cardo C, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003;3(6):537-49.
58. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005; 436(7050):518-24.
59. Bos PD, Zhang XH, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature* 2009;459(7249):1005-9.
60. Tabariès S, Dong Z, Annis MG, Omeroglu A, Pepin F, Ouellet V, et al. Claudin-2 is selectively enriched in and promotes the formation of breast cancer liver metastases through engagement of integrin complexes. *Oncogene* 2011;30(11):1318-28.
61. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med* 2011;17(3):313-9.
62. Winslow MM, Dayton TL, Verhaak RG, Kim-Kiselak C, Snyder EL, Feldser DM, et al. Suppression of lung adenocarcinoma progression by Nkx2-1. *Nature* 2011;473(7345):101-4.
63. Gupta GP, Perk J, Acharyya S, de Candia P, Mittal V, Todorova-Manova K, et al. ID genes mediate tumor reinitiation during breast cancer lung metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(49): 19506-11.
64. Noori-Daloii MR, Ghofrani M. Nanotechnology in laboratory diagnosis and molecular medicine: The importance and outlook, a review article. *J Nanotech* 2008;6(123):596-608. [Persian]
65. Noori-Daloii MR, Ghofrani M. Aptamer technology: a new method in molecular medicine, diagnosis and treatment, a review article. *J Nanotech* 2000;7(131):357-62. [Persian]
66. Noori-Daloii MR, Shahriar Hesami S. Telomerase and its inhibition in cancer. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2009;67(9):599-607.
67. Noori-Daloii MR, Jalilian N. Applications of comparative genomic hybridization in cancer and genetic disorders: a review article. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2011;68(1):1-11.
68. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-76.
69. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362(6423): 841-4.
70. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-9.
71. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350 (23):2335-42.
72. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542-50.
73. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
74. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(17):11393-8.
75. Shojaei F. Anti-angiogenesis therapy in cancer: current challenges and future perspectives. *Cancer Lett* 2012;320(2):130-7.
76. Li J, Zeng W, Huang Y, Zhang Q, Hu P, Rabkin SD, et al. Treatment of breast cancer stem cells with oncolytic herpes simplex virus. *Cancer Gene Ther* 2012;19(10):707-14.
77. Valastyan S, Weinberg RA. MicroRNAs: Crucial multi-tasking components in the complex circuitry of tumor metastasis. *Cell Cycle* 2009;8(21):3506-12
78. Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010;464(7291):1071-6.
79. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011;11(6):426-37.
80. Majewski IJ, Bernards R. Taming the dragon: genomic biomarkers to individualize the treatment of cancer. *Nat Med* 2011;17(3):304-12.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal *Tehran University Medical Journal, February 2013; Vol. 70, No. 11: 671-683* *Review Article*

Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: *a review article*

Mohammad Reza Noori Daloii Ph.D.*
Hassan Fazilaty
Mina Tabrizi M.D., Ph.D.

Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran Iran

Abstract

Received: August 27, 2012 Accepted: October 27, 2012

Cancer is one of the main reasons of mortality worldwide, and more than 90 percent of cancer deaths are due to metastasis. Although primary tumors are curable using chemical adjuvant therapy or surgery, metastatic tumors are mostly incurable. This resistance shows the high rate of mortality among patients with metastatic disease. Being a sequential event, metastasis is a subtle and intricate process in which tumor cells undergo a plenty of changes and acquire the capacity of migration, invasion, survival and self-renewal which all are necessary for metastasis to happen. The key point in recognition and cure in invasive cancers is to identify critical genes, proteins and pathways involved, and show their relation with each other and the disease. Forming metastasis needs favorable genetic and microenvironmental elements of tumor cells and distant tissue, respectively. Unfavorable conditions in each steps of this process lead to arresting metastasis and subsequent dormancy, which is the most important phenomenon in relapse. In this review, benefiting from tens of reliable and recently identified data and personal experiences, it has been tried to draw new patterns associated with metastasis for further investigation. Determining genes, proteins and microenvironmental factors that affect metastasis, in a sequential manner, can help better understanding of this lethal process and subsequently a prosperous treatment.

Keywords: cancer, genetic, metastasis, microenvironment.

* Corresponding author: Dept. of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88953005
E-mail: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]