نگاهی بر فرآیند متاستاز سرطان سینه از دیدگاه مولکولی

سیده مریم ولی زاده اطاقسرا[1]، وجیهه قربان زاده[2]، حامد اسمعیل لشگریان[3]، پژمان هاشم زاده[1]، حسن داریوش نژاد[2و3*]

۱- کارشناس ارشد، گروه آموزشی بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۲- استادیار، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۳- استادیار، گروه آموزشی بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۲/ شماره ۲ / تابستان ۹۹ / مسلسل ۸۴

چکیده

دریافت مقاله: ۹۹/۲/۲ پذیرش مقاله: ۹۹/۳/۲۶

سرطان مشکل اصلی و جدی برای سلامت انسان است که با وجود پیشرفت های فراوان در حوزه ی درمان، این بیماری همچنان بزرگ ترین چالش جهانی در زمینه ی پزشکی می باشد. مانع اصلی برای درمان این بیماری، فرآیندی به نام متاستاز می باشد که در ۹۰ درصد سرطان ها اتفاق می افتد.

طبق آمار بهداشت جهانی، سرطان سینه جزو سه سرطان شایع جهان است و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان می باشد که حدود ۱,۶۷ میلیون نفر را در گیر خود ساخته است. استخوان، کبد، ریه و مغز اندام های شایع برای متاستاز سرطان سینه می باشند. فرآیند های اختصاصی و مولکول های مختلفی در متاستاز به هریک از این اندام ها نقش دارند. ریزمحیط اندام های هدف، ابتدا باعث قرارگیری سلول های سرطانی در این ارگان ها می شوند، سپس آزاد شدن فاکتورهای اختصاصی از سلول های سرطانی و برهمکنش آنها با ریزمحیط هدف باعث بقا این سلول ها و تشکیل متاستاز می شود.

در این مقاله مروری سعی بر آن است که با مطالعه ی مکانیسم های درگیر در متاستاز سرطان سینه به اندام های هدف، مولکول های کلیدی این مکانیسم ها که می توانند هدف درمانی مناسبی برای سرطان سینه باشند معرفی شوند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، متاستاز، گذر از اپیتلیال به مزانشیم.

*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی،گروه بیوتکنولوژی پزشکی.
پست الکترونیک: Dariushnejad@gmail.com

مقدمه

رشد لجام گسیخته و خارج از کنترل سلول ها در بدن گستره ای از بیماری ها را ایجاد می کند که سرطان نامیده می شوند. ایجاد این بیماری در بدن به فاکتورهای ژنتیکی و محیطی فراوانی بستگی دارد. این بیماری اولین عامل مرگ و میر در کشورهای پیشرفته و دومین علت مرگ در کشورهای در حال توسعه است (۱). در میان انواع سرطان ها، سرطان سینه دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان می باشد که حدود ۱,۶۷ میلیون نفر را درگیر خود ساخته است (۲).

در آمریکا تا پایان سال ۲۰۱۹ تخمین زده می شود ۲۶۸ هزار مورد سرطان سینه در زنان شناسایی شود. از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۵ نرخ شیوع سرطان سینه ۰/۴ درصد در هر سال افزایش داشته است. تخمین زده می شود ۴۲ هزار مورد مرگ و میر سرطان سینه در این سال اتفاق افتاده است (۳). در ایران، سرطان دومین گروه بزرگ بیماری های مزمن و غیر مسری و چهارمین عامل شایع مرگ و میر بعد از بیماری های قلبی، تصادفات و پدیده های طبیعی است. نرخ مرگ و میر این بیماری در زنان و مردان به ترتیب ۴۱/۱ و ۶۵ در هر ۱۰۰ هزار نفر می باشد. سرطان سینه در ایران پنجمین دلیل شایع مرگ و میر در ارتباط با سرطان می باشد، بر اساس آمارهای جدید در ایران سالانه ۶۱۶۰ مورد جدید شناسایی می شود که ۱۰۶۳ مورد آن منجر به مرگ می شود (۱).

درمان های کنونی برای سرطان سینه شامل جراحی، شیمی درمانی و رادیو تراپی می باشد. یکی از دلایلی که سبب شکست درمان و ناکارآمدی آن و نهایتا مرگ و میر می شود، متاستاز است . متاستاز پروسه ای است که سلول های سرطانی از مکان اولیه خود به اندام های دیگر توسط گردش خون مهاجرت می کنند و سبب ایجاد تومور ثانویه می شوند (۵،۴). بیش از ۹۰ درصد مرگ و میر سرطان مربوط به متاستاز می باشد، بنابراین موفقیت در درمان سرطان وابسته به درک صحیح ما از متاستاز خواهد بود (۶).

در این مقاله مروری سعی بر آن است که با دیدگاه مولکولی فرآیند متاستاز بررسی شود تا با درک صحیح از این فرآیند، هدف های مولکولی در سرطان سینه مشخص شوند.

انواع سرطان سینه و گروه بندی مولکولی

از نظر بافت شناسی سرطان سینه در دو گروه عمده ثابت در محل (In Situ) و تهاجمی (Invasive) تقسیم بندی می شود. بافت سینه از دو بخش غدد شیری (Lobules) و مجراهایی که غدد را به نوک پستان متصل می کنند (Duct) تشکیل می شود و با توجه به اینکه سرطان کدام بخش را درگیر کرده باشد به دو نوع لوبولار و داکتال تقسیم می شوند. بیش از ۸۰ درصد سرطان های سینه تهاجمی از نوع داکتال می باشند و بقیه از نوع لوبولار می باشند (۸،۷) . البته با وجود تفاوت های بافت شناسی سرطان سینه، عدم حضور مارکرهای بیولوژیکی روی سطح تومورها نمی تواند عوامل پیش آگهی (Prognostic marker) کافی برای خطر متاستاز باشد (۹). این مارکر های بیولوژیکی با آنالیز داده های میکروآری و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی سرطان سینه را به زیر گروههای مولکولی تقسیم می کنند. این زیرمجموعه های مولکولی مشتمل بر گیرنده های هورمونی Hormonal Receptor (HR) شامل گیرنده استروژن Estrogen Receptor (ER) (۱۰)، گیرنده پروژسترون Progesterone Receptor (PR)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) (۱۱)، مارکرهای تکثیر سلولی شامل Ki67 (۱۲)، Cytokeratine 5/6(CK5/6) (۱۳) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال Epidermal Growth Factor

Receptor (EGFR) می باشد (۱۴). این تقسیم بندی در جدول ۱ ذکر شده است.

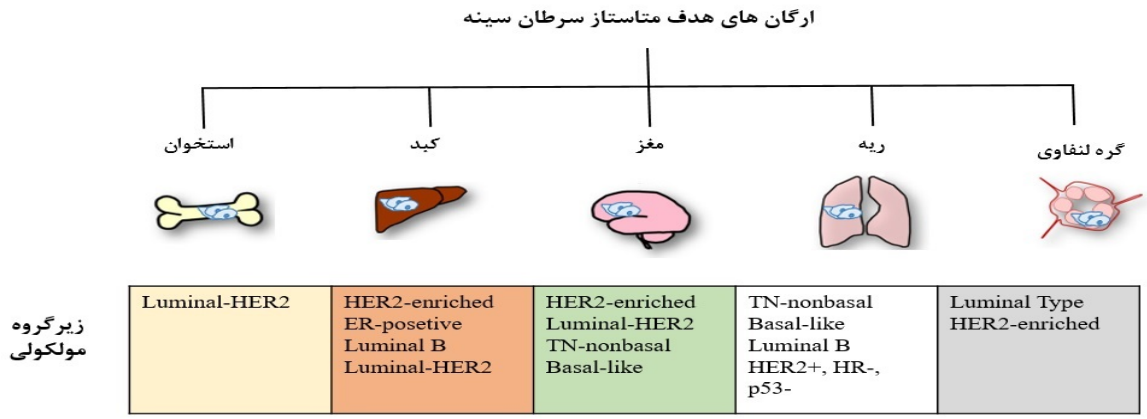
جدول۱. انواع زیرگروههای مولکولی سرطان سینه و میانگین زمان بقا پس از متاستاز (۱۵)

زیرگروه مولکولی	مارکر بیولوژیکی	میانگین زمان بقا پس از متاستاز
Luminal A	ER-posetive and/or PgR-posetive, HER2-negative and Ki67low	۲/۲ سال
Luminal B	ER-posetive and/or PgR-posetive, HER2-negative and Ki67high	۱/۶سال
Luminal-HER2	ER-posetive and/or PgR-posetive and HER2-posetive	۱/۳ سال
HER2-enriched	ER-negative, PgR-negative, HER2-posetive	۰/۷ سال
Basal-like	ER-negative, PgR-negative, HER2-negative and EGFR-Posetive or CK5/6-posetive	۰/۵ سال
Triple-negative phenotype (TN)	ER-negative, PG-negative, HER2-negative, high frequency of p53 mutations. 80% of them express basal like phenotype and negative for both EGFR and CK5/6 are called TN-nonbasal	۰/۹ سال

یکی دیگر از ویژگی های چشمگیر متاستاز این است که اندام هدف را به صورت اتفاقی انتخاب نمی کند بلکه ترجیحا در مکان های انتخاب شده اتفاق می افتد. الگوی گردش خون به تنهایی نمی تواند این پدیده را در سرطان های متاستاز دهنده توضیح دهد. به طور مثال سرطان سینه اغلب به ریه، استخوان، کبد و مغز متاستاز می دهد که این اندام ها هیچگونه ارتباط عروقی مستقیمی با بافت غدد شیری ندارند. پیشرفت متاستاز نیازمند ریزمحیط مناسب است که سلول سرطانی بتواند در آن زنده بماند، تکثیر خود را آغاز کند و توده جدید توموری را در آنجا ایجاد کند (۱۶).

چندین دهه مطالعه جنبه های مولکولی مختلفی که از تروپیسم متاستازی حمایت کرده و ژن هایی که بیان آنها واسطه ی کلون سازی سرطان سینه در استخوان، ریه و مغز می شوند را شناسایی و نشان داده اند. این ژن ها با غلبه بر ناسازگاری های موجود بین ویژگی های ذاتی سلول سرطانی و موانع موجود در ریزمحیط هدف، باعث متاستاز اختصاصی سرطان به اندام هدف می شوند. سرطان های مختلفی مثل سینه، پروستات و ریه می توانند به اندام هدف مشابه که بوسیله ی برنامه های مختلف مولکولی و مسیر های سیگنالی مشخص، فعال شده متاستاز دهند. گرایش سرطان پستان به متاستاز استخوان (۶۵ –۵۰ درصد)، ریه (۱۷ درصد)، مغز (۱۶ درصد)، کبد (۶ درصد) و بقیه اندام ها مثل کلیه و تخمدان شایع است (۱۷). با توجه به تقسیم بندی مولکولی، میزان پاسخ دهی سرطان سینه به درمان و همچنین متاستاز متفاوت می باشد.

فنوتیپ سه گانه منفی Triple-negative phenotype بدترین پیش آگهی را در بین دیگر زیرگروه ها از خود نشان می دهد و بالاترین ریسک را جهت متاستاز دارد، این زیر گروه عمدتا به ریه متاستاز می دهد و همچنین به هورمون درمانی و هرسپتین Herceptin پاسخ نمی دهد. در میان تمامی زیرگروه های مولکولی، Luminal-HER2 تمایل بیشتری برای متاستاز به استخوان دارد، HER2-enriched در مقایسه با انواع دیگر، متاستاز کبدی بیشتری را از خود نشان می دهند اما در مقایسه با Luminal A و Luminal B احتمال بیشتری برای متاستاز به مغز دارد. Basal-like نرخ کمی از متاستاز کبد و استخوان را نشان می دهد. (شکل ۱).



شکل۱. خلاصه ای از گرایش متاستاز سرطان پستان به ارگان های متفاوت بر اساس زیرگروه مولکولی. تمایل متفاوت متاستاز ناشی از مسیرهای مولکولی، آبشارهای پیام رسانی و بیان ژن های متفاوت در بیماران می باشد. استخوان در صدر اندام های هدف متاستاز قرار دارد و پس از آن کبد و مغز بیشترین درگیری را از خود نشان می دهند.

فرآیند مولکولی متاستاز در سرطان سینه

متاستاز محصول پایانی پروسه چند مرحله ای سلولی است که آبشار تهاجمی متاستاز Invasion Metastasis Cascade نامیده می شود وشامل انتشار سلول های سرطانی به اندام های دیگر و سازگاری های متعاقب آن با ریز محیط های Micro environments بافت هدف است. در این فرآیند ژن های بسیاری درگیر هستند که مهمترین آنها در جدول ۲ فهرست شده اند. این فرآیند مراحل زیر را طی می کند که به طور شماتیک در شکل ۲ نیز ترسیم شده است:

۱- در ابتدا سلول های اپیتلیال اطراف تومور اولیه به ماتریکس خارج سلولی و لایه های سلول های استرومایی حمله می کنند (Invasion). برای غلبه بر سدهای چندگانه بیولوژیکی، سلولهای توموری باید مجموعه ای از فعالیت ها وخصوصیات ژن ها را علاوه بر توانایی رشد نامحدود بدست آورند. گذر از حالت اپی تلیالی به مزانشیمی Epithelial to mesenchymal transition (EMT) مرحله تهاجم را کنترل می کند. گذر از حالت اپی تلیالی به حالت مزانشیمی یک فرآیند زیستی است که در آن یک سلول اپیتلیالی دستخوش تغییرات بیوشیمی قرار می گیرد که به موجب آن فنوتیپ مزانشیمی شبه فیبروبلاستی پیدا می کند. این فنوتیپ شامل افزایش در توان مهاجرت، تهاجم، مقاومت به آپوپتوز و تغییر در اجزای ماتریکس خارج سلولی است (۱۸). EMT توسط عوامل رونویسی شامل Twist, Snail, ZEB1, ZEB2 , Slug و miR-200 کنترل می شود. این عوامل به محرک های خارجی مثل WNT, TGF-β یا هیپوکسی پاسخ می دهند و با هم در ایجاد تغییرات در مشخصات مولکولی سطح سلول شامل از دست دادن E-cadherin و به دست آوردن N-cadherin یا vimentin، تبدیل $CD44^{low}CD24^{high}$ به $CD44^{high}$ $CD24^{low}$ و بیان ماتریکس متالوپروتئیناز Matrix metalloproteinases (MMPs) نقش دارند. این ویژگی ها مجموعا باعث می شوند سلول ها به استرومای اطراف حمله کرده ، به

رگ های خونی دستیابی پیدا کنند و وارد گردش خون شوند (۱۹،۶)

۲- سلول های توموری به فضای لومینای رگ های خونی ورود پیدا می کنند (Intravasation). فرآیند ایجاد رگ های جدید خونی (Angiogenesis) در این مرحله اتفاق می افتد، تومور اولیه رشد کرده و نیاز دارد تا منابع خونی خود را توسعه دهد و نیازهای متابولیک خود را تامین کند. این رگ های جدید می توانند راه فرار را برای سلول های جداشده شده از تومور فراهم کنند (۲۰). در این فرآیند برخی از فاکتورهای رشد مانند VEGF نقش اختصاصی بر عهده دارند و برخی دیگر مانند bFGF و MMPs محدوده عملکرد وسیع تری دارند، این فاکتورها توسط سلول های توموری، بافت های احاطه کننده آنها و یا به وسیله ماکروفاژها و فیبروبلاست های وارد شده به بافت ترشح می شوند (۲۱).

۳- سلول های توموری توانایی بقا در خون و جابجایی در رگ ها را به دست می آورند (Survival). برای زنده ماندن در گردش خون، سلول های سرطانی بایستی در برابر anoikis (نوعی مرگ برنامه ریزی شده است که در آن سلول های اپتلیالی که از ماتریکس خارج سلولی اطراف جدا شده اند از بین می روند)، نیروهای ناشی از جریان خون و حمله ایمنی ذاتی مقاوم باشند. سلول های توموری گردشی (Circulating tumor cells (CTCs)) با بیان بیش از حد TrkB و WNT2 در برابر این نوع محرک های مرگ مقاومت می کنند. CTCs همچنین برای فرار از مرگ توسط سلول های کشنده طبیعی (Natrual killer cell (NKCs)) با پلاکت ها تجمع پیدا می کنند که اصطلاحا آمبولی (Emboli) نامیده می شود. این نکته قابل توجه است که گردش خون یک پروسه نسبتا سریع است و سلول ها دقایقی پس از ورودشان به خون به اندام های دیگر می رسند (۲۴-۲۲).

۴- سلول های جداشده در مویرگ های درون اندام ها مستقر می شوند (Arrest). این مرحله تمایل به بافت مورد نظر یک فرآیند منفعل را منعکس می کند که دو نظریه در این رابطه مطرح شده است، در نظریه اول CTCها در بستر مویرگ های بافت ها مستقر می شوند که دلیل آن قالب، اندازه و قطر ساختار رگ یا ظرفیت CTCها برای جایگیری در اندام مشخص توسط یک الگوی برهمکنش لیگاند – رسپتور، بین سلول های توموری و دیواره ی لومنی رگ های کوچک می باشد. به طور مثال در سطح سلول های اندوتلیال مولکول intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) وجود دارد که نوعی مولکول چسبنده می باشد. مولکول های MUC1 و CD43 که در سطح برخی سلول های سرطانی مثل سرطان سینه بیان می شود به عنوان لیگاند ICAM-1 شناخته شده است و از طریق برهمکنش با آن مولکول می تواند به اندوتلیال مویرگ متصل شود (۲۵). در نظریه دیگر که نظریه خاک و دانه (Seed and Soil) نام دارد، CTCها یک تمایل پیشفرض را برای جایگیری در بافت مشخص دارند. در این نظریه سلول های سرطانی به دانه تشبیه شده اند که درون خاک حاصلخیز که همان محیط هدف می باشد رشد می کنند (۲۶). در واقع بعضی از سلول های سرطانی قابلیت تشکیل برهمکنش های چسبنده ای را در بافت های مشخص دارند که به نفوذ آنها کمک می کند. به طور مثال، بیان Metadherin در سلول های سرطانی سینه سبب استقرار در ریه بوسیله تسهیل اتصال به عروق ریوی می شود (۲۷).

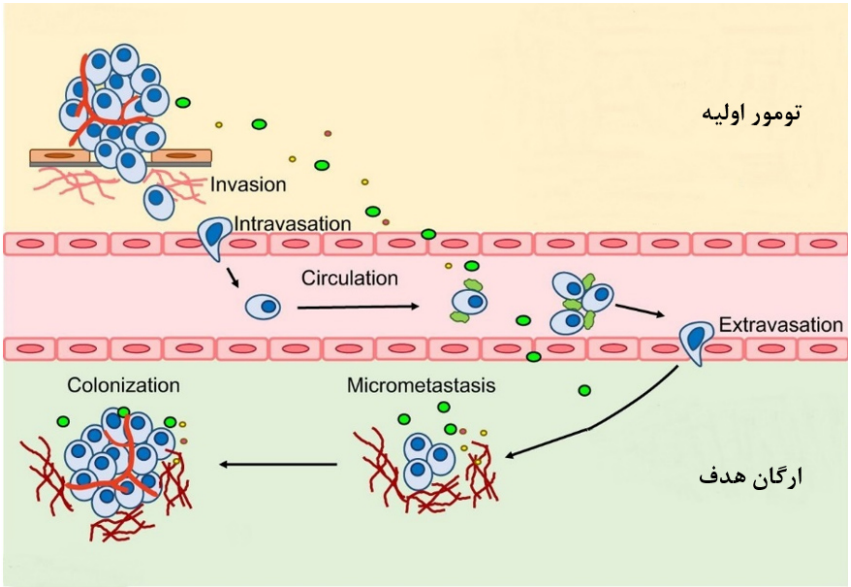
۵- سلول های توموری از عروق به درون پارانشیم اندام ها خارج می شوند (Extravasation). Extravasation و Intravasation تا حدی پروسه های متقابل هم هستند. ژن های دخیل در فرآیند Intravasation ممکن است در فرآیند Extravasation نیز مشارکت داشته باشند.

Epiregulin (EREG), MMP-1, MMP-2، COX2 و fascin (FSCN) ژن های دخیل در فرآیند بازآرایی رگ و Intravasation هستند که محصولات این ژن ها همچنین اتصالات عروق را تخریب می کنند و به سلول های سرطانی اجازه تهاجم به اندام های مختلف را می دهند (۳۰-۲۸).

۶- پس از ورود به پارانشیم بافت هدف، سلول های توموری در این ارگان ها زنده می مانند و تشکیل میکرومتاستاز می دهند (Micrometasis formation) این مرحله Survival نیز نامیده می شود. سلول های توموری منتشرشده Disseminated Tumor Cells (DTCs) با بزرگترین مانع خود برای کلون سازی، یعنی ریزمحیط های خارجی مواجه می شوند. تفاوت در اجزای استروما، سازماندهی بافت، ترکیب بندی بافت و سایتوکاین ها همگی تهدید های بزرگی برای سلول های تازه رسیده به این محل به حساب می آیند. ژن های مورد نیاز برای بقا در مکان های مختلف متفاوت هستندکه در جدول ۲ ذکر شده اند (۳۲،۳۱).

۷- سلول توموری جایگزین شده در محل مورد نظر شروع به تکثیر مجدد کرده و با رشد سریع خود سبب ایجاد تومور ثانویه می شود که از نظر کلینیکی قابل تشخیص است. این مرحله کلون سازی متاستازی (Metastatic Colonization) نامیده می شود. هنگامی که سلول توموری دچار این مراحل می شود همزمان از پاسخ ایمنی اندام هدف و سیگنال های آپوپتوز فرار می کند که اگر سلول در انجام این مراحل موفق باشد این فرآیند تکرار می شود و متاستاز ثانویه تشکیل می شود (۳۳).

از آنجایی که ارگان های مختلف ریزمحیط های متفاوتی دارند، مکانیسم مولکولی سرطان سینه و متاستاز آن به سایر اندام ها متفاوت خواهد بود. این سرطان معمولا بیشترین رفتار متاستاتیک به اندام های استخوان، کبد، مغز، ریه و گره لنفاوی از خود نشان می دهد و دیگر اندام ها درصد پایین تری از درگیری را نمایش می دهند.



شکل۲. تصویری شماتیک از فرآیند مراحل متاستاز در سرطان سینه. شروع و ادامه فرآیند متاستاز بستگی به ایجاد شرایط ویژه در سلول های تومور اولیه و محیط هدف دارد.

متاستاز به استخوان

متاستاز به استخوان در ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان سینه پیشرفته اتفاق می افتد. زمانی که تومور به استخوان متاستاز می دهد معمولا غیر قابل درمان است (۳۴). سلول های توموری متاستازی نه تنها فیزیولوژی استخوان را تحت تاثیر قرار می دهند بلکه خون سازی و سیستم ایمنی را هم تخریب می کنند (۳۵). این متاستاز

مشکلاتی نظیر شکستگی و درد شدید استخوان، فشار عصبی و افزایش کلسیم خون را به وجود می آورد (۳۶).

چندین عامل دلیل شیوع متاستاز به استخوان است. یکی از دلایل تمایل بالای متاستاز به این اندام جریان خون بالا در مغز قرمز استخوان می باشد. از طرف دیگر سلول های توموری مولکول های چسبنده ای تولید می کنند که باعث اتصال آنها به سلول های استرومایی مغز استخوان و تغییر ماتریکس آن می شوند. این فاکتورهای مشتق شده از تومور شامل فاکتورهای رگ زایی مثل FGF و VEGF، تنظیم کننده های سیستم ایمنی مانند TNF-α و TGF-β و GM-CSF و فعال کنندگان فیبروبلاست می باشند (۳۷،۳۴). از طرف دیگر استخوان منبع بزرگی از فاکتورهای رشد شامل TGF-β، IGF1-2، FGF، PDGF و کلسیم می باشد. این فاکتورها در طی باز جذب استخوان فعال و آزاد می شوند و یک محیط بارور را برای رشد تومور آماده می کنند (۳۴).

سلول های CTC سرطان سینه توسط رگ هایی که به مغز استخوان خون رسانی می کنند به استخوان می رسند، CTCها به سلول های استرومایی تخصصی که مغز استخوان را پوشش می دهند متصل شده و دچار EMT می شوند، سپس شروع به آزاد سازی PTHrP (Parathyroid-hormonerelated peptide) می کنند. این مولکول، میانجی اصلی فعال سازی استئوکلاست ها به وسیله تحریک تولید سایتوکاین Activator of NF-κB (Receptor Ligand)RANKLاز سلول های استرومایی مثل استئوبلاست می شود. تمایز و فعال سازی استئوکلاست ها به اتصال سایتوکاین RANKL و رسپتور آن (RANK) روی سطح پیش ساز استئوکلاست ارتباط دارد. استئوکلاست های بالغ باعث تجزیه ماتریکس استخوان می شوند (۳۶، ۳۸، ۳۹).

سلول های توموری سینه فاکتورهایی تولید می کنند که به طور مستقیم یا غیر مستقیم باعث تشکیل استئوکلاست می شود که به دنبال آن بازجذب استخوان توسط استئوکلاست باعث آزاد سازی فاکتورهای رشد از ماتریکس می شود و رشد تومور و تخریب استخوان را تحریک می کند. بر هم کنش دوطرفه بین سلول توموری و ریز محیط استخوان باعث ایجاد دور باطل (Vicious Cycle) می شود. در این فرآیند، تومورهای ایجاد شده در استخوان باعث تحریک استئوکلاستی بازجذب استخوان می شوند و فاکتورهای رشد آزاد شده از استخوان باز جذب شده، رشد تومور را افزایش می دهد (۳۴، ۳۸، ۴۰).

متاستاز به کبد

متاستاز به کبد به دلیل فعالیت های حیاتی این اندام تاثیر عمده ای روی بقای بیماران سرطانی دارد. این اندام بعد از استخوان، شایع ترین هدف متاستاز سرطان سینه می باشد که حدود ۱۵ تا ۲۷ درصد موارد را شامل می شود. متاستاز کبد پس از مغز، بدترین پیش آگهی را بین سایر اندام ها دارد (۴۱).

سلولهای سرطانی که به کبد می رسند با سلول های تخصص یافته ای مثل سینوزوئید های اپی تلیال، سلول های کوپفر، هپاتوسیت ها و... برهمکنش می کنند. در طی این برهمکنش ها سلول های سرطانی با ویژگی های منحصر به فرد ساختاری کبد مواجه می شوند که در مجموع نقش مهمی را در کلون شدن سلول های سرطانی و رشد آنها در این اندام ایفا می کند. ساختار کبد حاوی رگ های منفذدار می باشد که این ساختار روی برهمکنش سلول سرطانی و ریزمحیط کبد اثر می گذارد. علاوه بر این ریزمحیط کبد و ساختار سینوزوئیدهای کبد برای استقرار اولیه ی سلول های سرطان سینه در کبد حیاتی است. همچنین مطالعات نشان داده اند که

سلول های سرطان سینه متاستازی به کبد می تواند بدون هیپوکسی و آنژیوژنز رشد کنند (۴۳،۴۲).

E-cadherin یکی از مولکول های مهم در ماتریکس خارج سلولی است و تحقیقات بیانگر نقش مهم این مولکول در فرآیند متاستاز می باشند. E-cadherin نقش مهار کنندگی در متاستاز دارد، سلول های توموری با بیان IL-6 سبب کاهش بیان این مولکول در سلول توموری می شوند که این عمل سبب کاهش چسبندگی سلول و افزایش تهاجم و ظرفیت متاستازی تومور می شود (۴۴).

به محض اینکه سلول های توموری به مکان متاستاز دهنده رسیدند، گذر از حالت مزانشیمی به حالت اپی تلیالی (Mesenchymal–epithelial transition (MET)) اتفاق می افتد که منجر به کلون شدن و رشد مرکز متاستازی می شود. MET مرحله ی اساسی برای بقای سلول ها در کبد است. در این زمان، ریزمحیط کبد باعث القای بیان مجدد E-cadherin در سلول های تومور ثانویه می شود و اتصال آن ها به هپاتوسیت ها را تسهیل می کند (۴۵).

یکی دیگر از مولکول های ماتریکس خارج سلولی که در متاستاز نقش دارد، Claudin2 می باشد. بیان Claudin2 در سلولهای سرطان سینه نسبت به سلول های طبیعی کاهش پیدا می کند. این پروتئین غشایی در اتصالات محکم نقش دارد و یک مارکر پیش آگهی دهنده برای مشخص کردن ظرفیت و توان متاستاز به کبد است. این مولکول باعث افزایش اتصال به پروتئین های ECM مثل فیبرونکتین و کلاژن IV می شود (۴۶).

متاستاز به ریه

متاستاز به ریه در ۱۲-۲۷ درصد بیماران مبتلا به سرطان سینه اتفاق می افتد (۴۷). در مقایسه با دیگر محل های متاستاتیک سرطان سینه، سلول های متاستازی نقش کمتری در تغییر ریز محیط ریه دارد ولی در کل رشد تهاجمی تر و وخیم تری نسبت به دیگر اندام ها از خود نشان می دهند (۴۸). به طور معمول متاستاز به ریه تا زمانی که ریه های فرد به طور کامل از توده های توموری پر شوند فاقد علائم بالینی می باشد. این موضوع مشکلات بیشماری را برای بیماران مبتلا ایجاد می کند (۱۷).

در سلول های اولیه توموری، در ابتدا فعالیت بالای فاکتور رونویسی TWIST1 سبب افزایش بیان Metadherin می شود که این مولکول با تحریک EMT و همچنین هدف گیری به سوی ریه، متاستاز را آغاز می کند (۴۹). ریه ها فاصله کوتاهی از سینه داشته و سلول های جدا شده از تومور اولیه از طریق جریان خون به این اندام راه می یابند و در مویرگ های این عضو به دام می افتند. سلول های ریوی میزان بالایی از لیگاندهای CXCL12 و CCL21 در سطح خود به طور طبیعی بیان می کنند که به ترتیب به کموکاین های CCR7 و CXCR4 که توسط سلول های توموری سرطان سینه به میزان بالا بیان می شوند اتصال می یابند. از طرف دیگر سلول های توموری اولیه میزان بالایی از NID1(Nidogen1) را بیان می کنند که این عامل نیز سبب افزایش تمایل به اتصال بیشتر به این ارگان می گردد. این اتصال سبب ایجاد محیط اولیه رشد تومور ثانویه در ریه می شود. پس از آن فاکتورهایی مانند epidermal growth factor(EGFR) ligand epiregulin, cox2, mmp-1 و mmp-2 که از تومور ترشح می شوند سبب آنژیوژنز و بازآرایی رگ ها و در نتیجه آن پیشرفت و رشد تومور می شوند (۷، ۲۹، ۵۰) سلولهای سرطانی که به ریه نفوذ کرده اند با بیان و ترشح پروتئین های ECM مثل tenascin C (TN-C), Versican (VCAN) و Periostin (POSTN) سبب فعال شدن مسیر سیگنالینگ wnt شده که سبب رشد تومور می شود (۵۱،۵۰).

متاستاز به مغز

سرطان سینه بعد از سرطان ریه دومین علت شایع متاستاز به مغز می باشد. تقریبا ۱۰-۱۶ درصد بیماران مبتلا به سرطان سینه دچار متاستاز به مغز می شوند. اکثر موارد، بعد از اینکه متاستاز به صورت سیستمیک به کبد، ریه و استخوان رخ داد، متاستاز به مغز به عنوان آخرین عارضه مشاهده می شود. متاستاز مغز فقط همراه با پیش آگهی ضعیف نیست بلکه با اختلال عملکرد روحی و عصبی همراه می باشد (۵۴-۵۲).

برای تشکیل تومور ثانویه در مغز، CTCها باید ابتدا از سد خونی- مغزی (Blood-brain barrier (BBB) (عبور کرده، سپس با ریزمحیط مغز مقابله کنند تا بتواند زنده بمانند و تشکیل کلونی دهند. سد خونی- مغزی متشکل از رگ های خونی با سلول های اندوتلیال حاوی اتصالات محکم است که توسط غشای پایه و آستروسیت ها احاطه می شود (۵۵). مکانیسم عبور از سد خونی – مغزی پیچیده است. CD44 واسطه‌ی اصلی عبور سلول های توموری از اندوتلیال می باشد و تشکیل متاستاز را افزایش می دهد. از طرف دیگر، مولکول های VEGF و CXCR4 با تخریب یکپارچگی اندوتلیال باعث افزایش مهاجرت از سد خونی-مغزی می شوند. مولکول های دیگری نیز مثل Angiopoietin-2 (Ang-2) ,EGFR ligand heparin binding EGF-like growth factor (HBEGF) و ST6GALNAC5 با مکانیسم های متفاوتی باعث عبور از سد خونی مغزی می شوند (۵۸-۵۶). سد خونی -مغزی بعد از تشکیل متاستاز مغز تخریب می شود و به نام blood-tumor barrier (BTB) شناخته می شود. پس از نفوذ به درون مغز، سلول های توموری به منظور ایجاد تومور ثانویه رگ زایی را آغاز کرده و محیط مناسبی را برای رشد تومور فراهم می کنند (۵۴).

آستروسیت های موجود در مغز توسط سلول های توموری فعال می شوند و پروتئین های IL-1 , IL-3 IL-6 IFNγ , tumor necrosis factor-α (TNF-α), TGFβ , IGF1, PDF1, و دیگر سایتوکاین ها را تولید می کنند که IL-6 و TGF-β می توانند به عنوان سیگنال های انکوژنی برای سلول توموری به کار گرفته شوند (۵۹). همچنین سلول های شبه-ماکروفاژی در مغز که میکروگلیا نام دارند فاکتورهایی مانند glial cell line-derived neurotrophic factor, heparin-binding epidermal growth factor, chemokine CXC motif ligand 12 و pleiotrophin ترشح می کنند که رشد متاستاز را تقویت می کند و بر روی رشد تومور اثر می گذارند (۶۰).

جدول۲. لیست مهمترین ژن های درگیر در فرآیند متاستاز

ژن موردنظر	عملکرد	زمان بیان ژن در مرحله متاستاز	اندام هدف	منابع
ANGPTL2	تقویت استئولیز مهاجرت رگ زایی	Intravasation, extravasation Angiogenesis Micro-to-macrometastasis colonization	استخوان	(۱) Masuda T و همکاران 2015
ANGPTL4 (Angiopoietin-like 4)	افزایش تهاجم و مهاجرت و رشد تومور	Vascular remodeling Immune evasion Extravasation	ریه	(۶۲) Chiang AC و همکاران 2008
Cox2	مهاجرت، تهاجم و افزایش تولید RANKL و MMPs	Intravasation extravasation	استخوان	(۳۵) Chen Y-C و همکاران 2010
CSF2	فعال سازی استئوکلاست	Micro-to-macrometastasis colonization	استخوان	(۶۳) Neophytou C و همکاران

CXC1/2	به کارگیری سلول های میلوئید	Cancer cell survival at primary and metastatic sites	ریه	Neophytou C و همکاران 2018 (۶۳)
CXCL12	اتصال به CXC4 و آغاز سیگنالینگ	Intravasation, extravasation Angiogenesis	ریه	Giuliano A و همکاران 2018 (۵۱)
CXCR4	مهاجرت، تهاجم و رگ زایی	Intravasation Angiogenesis organ-specific functions	ریه	Giuliano A و همکاران 2018 (۵۱)
EREG (Epiregulin)	افزایش بازآرایی رگ و تهاجم	Vascular remodeling Extravasation Immune evasion	ریه	Chiang AC و همکاران 2008 (۵۱)
FGFR (Epidermal growth factor receptor)	سرکوب آپاپتوز و افزایش بقا	Survival Primary tumor growth Micro-to-macrometastasis colonization Invasion Marrow mobilization Angiogenesis Epithelial-to-mesenchymal transition	ریه	Chiang AC و همکاران 2008 (۶۲)
FSCN (fascin)	مهاجرت، تهاجم	Intravasation Vessel remodeling Invasion to distant organ	ریه	Jin X و همکاران 2015 (۶۴)
LPA	ترشح توسط پلاکت برای افزایش استئولیز	Micro- to macrometastasis colonization	استخوان	Neophytou C و همکاران 2018 (۶۳)
Lysyl oxidase (LOX)	افزایش تحرک و تهاجم	Initial Survival Angiogenesis Invasion	ریه	Kirschmann DA و همکاران2002 (۶۵)
MMP2,1	تجزیه ماتریکس استرومایی	Extravasation Vascular remodeling Invasion Marrow mobilization	ریه و استخوان	Chiang AC و همکاران 2008 (۶۲)
OPN	رشد تومور و تهاجم	Tumor growth Invasion	استخوان	Chiang AC و همکاران 2008 (۶۲)
POSTN (parathyroid hormone–related peptide)	ترشح توسط تومور یا استرومای اطراف و تقویت حفظ سلول بنیادی سرطانی	Micro- to macrometastasis colonization	ریه	Neophytou C و همکاران 2018 (۶۳)
PTHrP	فعال سازی و تمایز استئوکلاست و افزایش RANKL	Micro- to macrometastasis colonization	استخوان	Guise TA و همکاران 2005 (۳۹)
RANKL	مهاجرت، فعال سازی استئوکلاست	Organ-specific functions Extravasation Micro-to macrometastasis Colonization	استخوان	Guise TA و همکاران 2005 (۳۹)
SLUG	تقویت EMT مهاجرت، تهاجم، سرکوب، آپاپتوز و بقا	Local invasion Intravasation Metastatic colonization	ریه	Neophytou C و همکاران 2018 (۶۳)
SNAIL	تقویت EMT ، مهاجرت، تهاجم	Local invasion Intravasation	ریه	Neophytou C و همکاران 2018 (۶۳)
ST6GALNAC5	میانجی عبور تومور از سدخونی– مغزی	Extravasation	مغز	Bos PD و همکاران 2009 (۵۷)
TGF-β	تهاجم، مهاجرت تقویتEMT ، بازجذب استئوکلاستی استخوان و افزایش PTHrP و ANGPTL4	EMT Vasculogenesis Response to hypoxia	ریه استخوان	Chiang AC و همکاران 2008 (۶۲)
TNC	افزایش بقا و رشد متاستاز	Micro- to macrometastasis colonization	ریه	Giuliano A و همکاران (۵۱)

VCAM1	Osteoclast activation through interaction with integrin α4β1 Binds metastasis-associated macrophages via α4 integrins	Survival Micro- to macrometastasis colonization	استخوان و ریه	(۵۱) Giuliano A و همکاران 2018 2018

مشاهده ی اینکه اکثر متاستاز ها بعد از درمان یا برداشتن تومور اولیه دوباره مشاهده می شوند نشان دهنده این است که DTCs توانایی زنده ماندن و خاموش ماندن برای مدت زمان طولانی را دارند که این پدیده، نهفتگی تومور (Tumor dormancy) نام دارد. به طور مثال متاستاز سرطان سینه ER مثبت به صورت بالینی سالها یا دهه ها بعد از عمل جراحی حتی از یک ضایعه کوچک ابتدایی ظاهر می شوند. در واقع عود مجدد بیماری که بسیار دیر اتفاق می افتد اشاره به این دارد که تومور ها به طور کامل قابلیت رشد در محیط ثانویه را ندارند اما آن ها زنده باقی می ماند و به طور پیش رونده این قابلیت را به وسیله تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی بدست می آورند. این مرحله از نهفتگی نشان می دهد که DTCها دارای تکثیر ضعیف و فعالیت های متابولیکی کمی می باشند که می تواند مانع اصلی محدود کننده در کارایی شیمی درمانی های کمکی باشد چرا که این درمان ها سلول های با توانایی تکثیر بالا و فعالیت بیشتر را هدف قرار می دهند. این اتفاق می تواند دلیل اصلی شکست در درمان هایی باشد که باعث ریشه کنی متاستاز نهفته (Metastatic dormancy) می شوند. فهم این پدیده باعث ایجاد رویکردهای جدیدی برای کنترل طولانی مدت پیشرفت سرطان می شود.

بحث و نتیجه گیری

علی رغم تلاش های انجام شده در زمینه درمان سرطان سینه، متاستاز همچنان یکی از مشکلات در راه غلبه بر این بیماری می باشد. سرطان پستان یک بیماری ناهمگن است و سال هاست اثبات شده است تومورهایی که ویژگی های زیست شناختی متفاوتی دارند، نتایج بالینی و پاسخ های درمانی متفاوتی را از خود نشان می دهند.

یافته های اخیر در زمینه های مولکولی، به بهبود بیشتر رده بندی زیر گونه های سرطان پستان منجر شده است. استفاده از آرایه های چندژنی و تجزیه و تحلیل بیان ژن موجب ایجاد یک سیستم رده بندی مولکولی برای سرطان پستان شده که بر تفاوت های زیست شناختی میان تومورها تأکید دارد و پیش آگهی با جزئیات بیشتر و اطلاعاتی بر پایه درمان و نتایج آن را فراهم می آورد. استراتژی های درمانی فعلی، از جمله شیمی درمانی، پرتودرمانی و یا جراحی جوابگوی درمان بیماران نمی باشند و به همین دلیل شناخت مکانیسم مولکولی و درمان های هدفمند (Molecular Targeted Therapy) بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته اند. این درمان ها بر اساس شناسایی مولکول ها و مسیرهای سیگنالینگ سلولی بنا نهاده شده اند. بنابراین هدف گیری مسیرهای مولکولی در آبشار متاستاز ممکن است به عنوان راهکاری محوری برای درمان سرطان پستان در نظر گرفته شود. مسدود کردن اجزای اصلی در ریزمحیط تومور و ژن های هدف آنها می تواند برای این مهم به کار رود. هر کدام از ژن های درگیر در متاستاز سرطان سینه که در جدول ۲ بیان شده است می تواند یک هدف درمانی برای درمان متاستاز در سال های آینده باشد. همچنین هدف قرار دادن مکانیسم هایی که ریزمتاستازهای نهفته را زنده نگه می دارد مورد نیاز است تا از عود مجدد سرطان حتی بعد از گذشت سال ها از درمان بیماری جلوگیری شود.

از آنجا که هدف گیری مسیرهای درگیر زمانی اتفاق می افتد که تومورثانویه شناسایی شده است مراحل

ابتدایی متاستاز به طور موثر نمی تواند مورد هدف واقع شود، مراحل انتهایی کلون سازی و رشد در اندام هدف برای مداخلات درمانی بهترین زمان می باشد.

سرطان های متاستازی در جهش های کلیدی با تومورهای اولیه که از آن ها ایجاد می شوند یکسان اند، اما اغلب، جهش های جدیدی را متحمل شده اند که می توانند در طول متاستاز و درمان دچار دگرگونی شوند. درهرحال، آنالیزهای Real-time و درمان هدفمند برای تومورهای متاستازی به نسبت روش های قدیمی موثرتر هستند. هدف قرار دادن فرآیند متاستاز به عنوان اصلی ترین دلیل شکست درمان در بیماران شامل ۲ مرحله ی اساسی می باشد. ابتدا، شناسایی مسیرهای سیگنالینگ که رشد تومور متاستازی را تسهیل می کنند سپس، ایجاد راه های موثر غربالگری بیماران برای شناسایی مسیرهای پیشبرنده ی متاستاز در تومور فرد و تصمیم گیری صحیح برای درمان. این نوع درمان که پزشکی شخصی نام دارد با توجه به ویژگی های اختصاصی تومور در هر فرد و مکانیسم های منحصربفردی که در هر بیمار اتفاق می افتد و منجر به متاستاز می شود باعث می شود روند درمانی بیشترین کارایی را داشته باشد و عوارض جانبی درمان به حداقل برسد.

همچنین فناوری نانو یکی از رویکرد های جدید در درمان سرطان می باشد که در هرچه کمتر کردن اثرات جانبی داروهای شیمیایی و بهبود کیفیت اثر دارو بر سلول های سرطانی نقش دارد. این فناوری با توانایی هدف قرار دادن مستقیم ژن های دخیل در متاستاز بدون آسیب به سلول های سالم بدن به ریشه کنی این پدیده می تواند کمک می کند.

اگر چه تعداد بسیاری از سوالات مربوط به ماهیت اساسی متاستاز سرطان هنوز کاملا درک نشده است، تحقیقات بسیاری در سال های اخیر موفق به پیگیری مولکول های خاص در تنظیم جنبه های سلولی بیولوژیکی آبشار متاستاز شده اند. پیش بینی می شود که پیشرفت های تکنولوژی ادامه خواهند یافت تا موجب تحول زیست شناسی سرطان و مطالعه متاستاز شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از زحمات گروه بیوتکنولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی لرستان به دلیل حمایت ها و ویرایش علمی این مقاله کمال تشکر و قدردانی را به عمل می آورند.

References

1. Farhood B, Geraily G, Alizadeh A. Incidence and mortality of various cancers in Iran and compare to other countries: a review article. Iranian journal of public health. 2018;47(3):309.
2. Salehiniya H, Haghighat S, Parsaeian M, Majdzadeh R, Mansournia M, Nedjat S. Iranian Breast Cancer Risk Assessment Study (IRBCRAS): a case control study protocol. WCRJ. 2018;5:1-5.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019; 69.1: 7-34
4. Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, Pourhasan-Moghaddam M, Abhari A, Dariushnejad H. Inhibition of leptin and leptin receptor gene expression by silibinin-curcumin combination. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2013;14(11):6595-9.
5. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H ,et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. Cancer management and research. 2018;10:5329.
6. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. Cell.۹۲-۲۷۵:(۲)۱٤۷;۲۰۱۱ .
7. Chen W, Hoffmann AD, Liu H, Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. NPJ precision oncology. 2018;2(1):4.
8. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. Gland surgery. 2016;5(1):32.
9. Makki J. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. Clinical Medicine Insights: Pathology. 2015;8:CPath. S31563.
10. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SM. Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. Current medicinal chemistry. 2013;20(5):596-604.
11. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy. Chemotherapy research and practice. 2012;2012.
12. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. Breast Cancer Res Treat. 2013;139(2):539-52.
13. Hashmi AA, Naz S, Hashmi SK, Hussain ZF, Irfan M, Bakar SMA, et al. Cytokeratin 5/6 and cytokeratin 8/18 expression in triple negative breast cancers: clinicopathologic significance in South-Asian population. BMC Research Notes.۳۷۲:(۱)۱۱;۲۰۱۸ .
14. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. Journal of clinical oncology. 2010;28(10):1684-91.
15. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. Journal of clinical oncology. 2010;28(20):3271-7.

16. Lorusso G, Rüegg C, editors. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. Seminars in cancer biology; 2012: 22; 226-233.
17. Yousefi M, Nosrati R, Salmaninejad A, Dehghani S, Shahryari A, Saberi A. Organ-specific metastasis of breast cancer: molecular and cellular mechanisms underlying lung metastasis. Cellular Oncology. 2018:1-18.
18. Reza Noori Daloii M, Fazilaty Mina Tabrizi H. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. Tehran University Medical Journal. 2013;70.(۱۱)
19. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Cell. 2009;139(5):871-90.
20. Wyckoff JB, Jones JG, Condeelis JS, Segall JE. A critical step in metastasis: in vivo analysis of intravasation at the primary tumor. Cancer research. 2000;60(9):2504-11.
21. Rivera L, Pandika M ,Bergers G. Escape mechanisms from antiangiogenic therapy: an immune cell's perspective. Tumor Microenvironment and Cellular Stress: Springer; 2014. p. 83-99.
22. Yu M, Ting DT, Stott SL, Wittner BS, Ozsolak F, Paul S, et al. RNA sequencing of pancreatic circulating tumour cells implicates WNT signalling in metastasis. Nature. 2012;487(7408):510.
23. Guo W, Giancotti FG. Integrin signalling during tumour progression. Nature reviews Molecular cell biology. 2004;5(10):816.
24. Gay LJ, Felding-Habermann B . Contribution of platelets to tumour metastasis. Nature Reviews Cancer. 2011;11(2):123.
25. Sundar Rajan V, Laurent VM, Verdier C, Duperray A. Unraveling the Receptor-Ligand Interactions between Bladder Cancer Cells and the Endothelium Using AFM. Biophysical journal. 2017;112(6):1246-57.
26. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. The Lancet. 1889;133(3421):571-3.
27. Brown DM, Ruoslahti E. Metadherin, a cell surface protein in breast tumors that mediates lung metastasis. Cancer cell. 2004;5(4):365-74.
28. Padua D, Zhang XH-F, Wang Q, Nadal C, Gerald WL, Gomis RR, et al. TGFβ primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. Cell. 2008;133(1):66-77.
29. 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.
30. Chen L, Yang S, Jakoncic J, Zhang JJ, Huang X-Y. Migrastatin analogues target fascin to block tumour metastasis. Nature. 2010;464(7291):1062.
31. Vanharanta S, Massagué J. Origins of metastatic traits. Cancer cell. 2013;24(4):410-21.
32. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-

specific colonization. Nature Reviews Cancer. 2009;9(4):274.
33. Mego M, Mani SA, Cristofanilli M. Molecular mechanisms of metastasis in breast cancer—clinical applications. Nature reviews Clinical oncology. 2010;7(12):693.
34. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. New England journal of medicine. 2004;350(16):16.٦٤-٥٥
35. Chen Y-C, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. Breast Cancer Research. 2010;12(6):215.
36. Pulido C, Vendrell I, Ferreira AR, Casimiro S, Mansinho A, Alho I, et al. Bone metastasis risk factors in breast cancer. ecancermedicalscience. 2017;11.
37. Lu X, Kang Y. Organotropism of breast cancer metastasis. Journal of mammary gland biology and neoplasia. 2007;12(2-3):153.
38. Mundy GR. Metastasis: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nature Reviews Cancer. 2002;2(8):584.
39. Guise TA, Kozlow WM, Heras-Herzig A, Padalecki SS, Yin JJ, Chirgwin JM. Molecular mechanisms of breast cancer metastases to bone. Clinical breast cancer. 2005;5:S46-S53.
40. Boucharaba A, Serre C-M, Grès S, Saulnier-Blache JS, Bordet J-C, Guglielmi J, et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. The Journal of clinical investigation. 2004;114(12):1714-25.
41. Tabariès S ,Annis MG, Hsu BE, Tam CE, Savage P, Park M, et al. Lyn modulates Claudin-2 expression and is a therapeutic target for breast cancer liver metastasis. Oncotarget. 2015;6(11):9476.
42. Stessels F, Van den Eynden G, Van der Auwera I, Salgado R, Van den Heuvel E, Harris A, et al. Breast adenocarcinoma liver metastases, in contrast to colorectal cancer liver metastases, display a non-angiogenic growth pattern that preserves the stroma and lacks hypoxia. British journal of cancer. 2004;90(7):1429.
43. Ma R, Feng Y, Lin S, Chen J, Lin H, Liang X, et al. Mechanisms involved in breast cancer liver metastasis. Journal of translational medicine. 2015;13(1):64.
44. Knüpfer H, Preiß R. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2007;102(2):129-35.
45. Chao Y, Wu Q, Shepard C, Wells A. Hepatocyte induced re-expression of E-cadherin in breast and prostate cancer cells increases chemoresistance. Clinical & experimental metastasis. 2012;29(1):39-50.
46. Kimbung S, Kovács A ,Bendahl P-O, Malmström P, Fernö M, Hatschek T, et al. Claudin-2 is an independent negative prognostic factor in breast cancer and specifically predicts early liver recurrences. Molecular oncology. 2014;8(1):119-28.
47. McGuire A, Brown JA, Kerin MJ. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. Cancer and metastasis reviews. 2015;34(1):145-55.

48. Blanco MA, Kang Y. Signaling pathways in breast cancer metastasis-novel insights from functional genomics. Breast Cancer Research. 2011;13(2):206.
49. Liang Y, Hu J, Li J, Liu Y, Yu J, Zhuang X, et al. Epigenetic Activation of TWIST1 by MTDH Promotes Cancer Stem–like Cell Traits in Breast Cancer. Cancer research. 2015;75(17):3672-80.
50. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Metastasis: dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nature Reviews Cancer. 2002;2(8):563.
51. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. Cancer biology & therapy. 2018;19(10):858-68.
52. Shen Q, Sahin AA, Hess KR, Suki D, Aldape KD, Sawaya R, et al. Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis. The oncologist. 2015;20(5):466-73.
53. Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. Journal of neuro-oncology. 2016;127(3):407-14.
54. Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. Breast Cancer Research. 2016;18(1):8.
55. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. Nature reviews neuroscience. 2006;7(1):41.
56. Lee B-C, Lee T-H ,Avraham S, Avraham HK. Involvement of the Chemokine Receptor CXCR4 and Its Ligand Stromal Cell-Derived Factor 1α in Breast Cancer Cell Migration Through Human Brain Microvascular Endothelial. Molecular Cancer Research. 2004;2(6):327-38.
57. Bos PD, Zhang XH-F, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. Nature. 2009;459(7249):1005.
58. Fidler IJ, editor The role of the organ microenvironment in brain metastasis. Seminars in cancer biology; 2011: Elsevier.
59. Wang L, Cossette SM, Rarick KR, Gershan J, Dwinell MB, Harder DR, et al. Astrocytes directly influence tumor cell invasion and metastasis in vivo. PLoS One. 2013;8(12):e80933.
60. Fitzgerald DP, Palmieri D, Hua E, Hargrave E, Herring JM, Qian Y, et al. Reactive glia are recruited by highly proliferative brain metastases of breast cancer and promote tumor cell colonization. Clinical & experimental metastasis. 2008;25(7):799-810.
61. Masuda T, Endo M, Yamamoto Y, Odagiri H, Kadomatsu T, Nakamura T, et al. ANGPTL2 increases bone metastasis of breast cancer cells through enhancing CXCR4 signaling. Scientific reports. 2015;5:9170.
62. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. New England Journal of Medicine. 2008;359(26):2814-23.

63. Neophytou C, Boutsikos P, Papageorgis P. Molecular mechanisms and emerging therapeutic targets of triple-negative breast cancer metastasis. Frontiers in oncology. 2018;8:31.
64. Jin X, Mu P. Targeting breast cancer metastasis. Breast cancer: basic and clinical research. 2015;9:BCBCR. S25460.
65. Kirschmann DA, Seftor EA, Fong SF, Nieva DR, Sullivan CM, Edwards EM, et al. A molecular role for lysyl oxidase in breast cancer invasion. Cancer research. 2002;62(15):4478-83.

Molecular insight in breast cancer metastasis

Valizadeh Otaghsara S M[1], Ghorbanzadeh V[2], Esmaeil Lashgarian H[3], Hashemzadeh P[1], Dariushnejad H[2,3*]

1.MSc, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
2.Assistant Professor, Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
3.Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, Dariushnejad@gmail.com

Received: April. 21, 2020 **Accepted**: June. 15, 2020

Abstract

Cancer is a major and serious problem for human health. Despite the many advances in the field of treatment, it remains the biggest global medical challenge. The main barrier to treating this disease is a process called metastasis, which occurs in 90% of cancers.

According to World Health Statistics, breast cancer is among the three world's prevalent cancers and the second largest cause of cancer deaths in the world that is about 1.67 million people. Bone, liver, lung and brain are common organs for metastatic breast cancer. Proprietary processes and various molecules play a role in metastasis to each of these organs. The target microorganisms first cause the cancer cells to be present in these organs, and then the release of specific factors from cancer cells and their interaction with the target micro-environment results in the survival of these cells and the formation of metastasis. In this review article, we try to find out the key molecules of these mechanisms that can be considered as an appropriate therapeutic target for breast cancer by studying the mechanisms involved in metastatic breast cancer to target organs.

Keywords: Breast Cancer, Metastasis, Epithelial-Mesenchymal Transition

Citation: Valizadeh Otaghsara S M, Ghorbanzadeh V, Esmaeil Lashgarian H, Hashemzadeh P, Dariushnejad H. Molecular insight in breast cancer metastasis. Yafte. 2020; 22(2):71-88.