

ONKOGENEZDE İNVAZYON VE METASTAZ BİYOLOJİSİ

9. BÖLÜM

Ezgi Işıl TURHAN¹

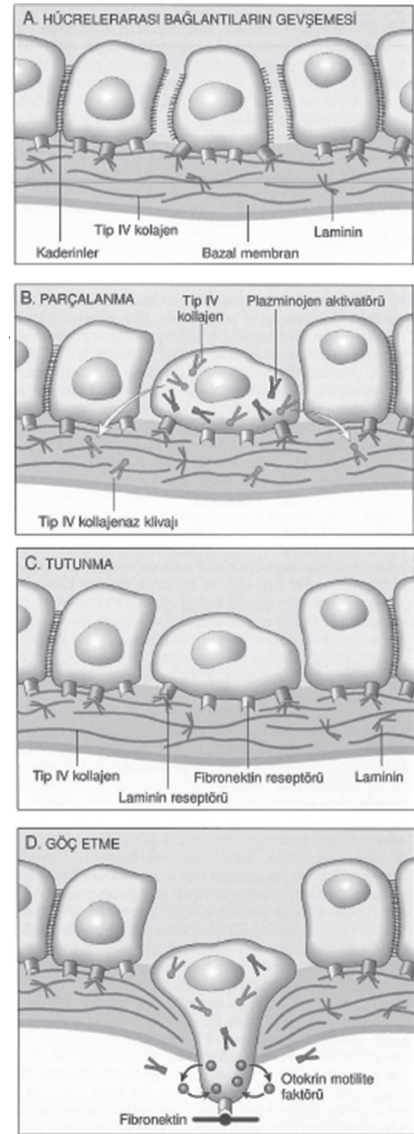
GİRİŞ

Metastaz, kanser hücrelerinin köken aldıkları bölgeden vücudun farklı doku ve organlarına yayılmasıdır (1). Kanserle ilişkili mortalite ve morbiditenin başlıca nedeni olan invazyon ve metastaz; kanser hücreleri, stromal hücreler ve ekstrasellüler matriksin (ECM) kompleks etkileşimi sonucu gelişir. Bu etkileşimler lokal invazyon, kan ve lenf damarlarına giriş, vasküler ağ içinde dolaşım, damardan çıkış, mikrometastaz formasyonu, makroskopik tümör gelişimi şeklinde çok basamaklı bir kaskad şeklindedir (2). Son yapılan çalışmalar metastazın lineer olmadığını çok sayıda birbiriyle kesişen paralel yolları da içerdiğini güçlü bir şekilde kanıtlamaktadır (1). Tahmin edilebileceği gibi bu kaskad konakçı veya tümörle ilişkili faktörlerle herhangi bir evrede parçalanabilmektedir. Metastatik süreç kabaca iki evreye bölünebilir: ekstrasellüler matriksin invazyonu ve tümör hücrelerinin vasküler disseminasyonu (2).

EKSTRASELLÜLER MATRİKSE İNVAZYON

Ekstrasellüler matriks invazyonu dört basamakta açıklanabilen aktif bir olaydır (Şekil 1) (2):

1. Tümör hücrelerinin birbirinden ayrılması
2. ECM parçalanması
3. Tümör hücrelerinin matriks bileşenlerine tutunması
4. Tümör hücrelerinin göçü



Şekil 1. İnvazyondaki olaylar zinciri.

¹ Uzm.Dr., TC Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji, ezgiisilbas@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-9532-3854

TGF- β gibi moleküllerin upregülasyonunu uyaran sinyalleri salgılayarak tümörün çoğalacağı 'metastatik niş' i oluştururlar (6,7). Bu metastatik alanda mezenkimal-epitelyal dönüşüm gerçekleşir ve tümör hücreleri çoğalarak makro koloniler oluşur. Tümörün gelişimi sırasında metastazları denetleyen genler mevcut olduğu düşünülmektedir. Metastazı indükleyecek veya baskılayacak onkogenlerin keşfedilmesi, bunların primer tümörde saptanması prognoz ve tedavi bakımından önemlidir. Başlıca görevi kanser gelişimi sırasında epitelin-mezenkime dönüşümü olan SNAIL ve TWIST denilen transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler metastatik onkogenler olabilir. SNAIL ve TWIST ayrıca E-cadherine'in ekspresyonunu da azalttıklarından metastaza gidişte en önemli basamakta rol oynamaktadırlar (2).

KAYNAKLAR

1. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, Kshitiz. Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Syst.* 2019;9(2):109-127.
2. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2018; 220-223.
3. Jiang WG, Sanders AJ, Katoh M, et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Semin Cancer Biol.* 2015;35 Suppl:S244-S275.
4. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis [published correction appears in *Nat Rev Cancer.* 2019 Mar;19(3):179]. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(9):533-548.
5. Reymond N, d'Água BB, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(12):858-870.
6. Özkara G, Öztürk O, Yılmaz Aydoğan H. Cancer and Metastasis: Importance of Cell Adhesion Molecules and Cell Junctions. *Experim* 2020; 10(1): 38-48.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.