Experimed 2020; 10(1): 38-48

DERLEME
*REVIEW*

DOI: 10.26650/experimed.2020.0003

# Kanser ve Metastaz: Hücre Adezyon Molekülleri ve Hücreler Arası Bağlantıların Önemi

## Cancer and Metastasis: Importance of Cell Adhesion Molecules and Cell Junctions

**Gülçin Özkara[1], Oğuz Öztürk[1], Hülya Yılmaz Aydoğan[1]**

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: G.Ö. 0000-0002-4383-6890; O.Ö. 0000-0002-2439-9269; H.Y.A. 0000-0002-8837-6664

**Cite this article as:** Özkara G, Öztürk O, Yılmaz Aydoğan H. Cancer and Metastasis: Importance of Cell Adhesion Molecules and Cell Junctions. Experimed 2020; 10(1): 38-48.

## ÖZ

Kanser hücrelerinde metastaz pek çok biyokimyasal ve moleküler faktör tarafından yönlendirilen kompleks bir süreçtir. Metastaz kanser tedavilerinde yüksek oranda sınırlayıcı bir faktör olup kanserden ölümlerin %90'ından sorumludur. Bu nedenle kanser metastazında altta yatan mekanizmaların aydınlatılması kanser metastazının önlenmesi için tedavi yöntemleri geliştirmek açısından önemlidir. Metastaz, lokal invazyon (epitelyal-mezenkimal geçiş), intravazasyon, dolaşımda sağkalım, ekstravazasyon (transendotelyal migrasyon/diapedez), mikrometastaz oluşumu ve metastatik koloni oluşumu gibi basamakları içermektedir. Tümör hücreleri integrin selektin gibi adezyon moleküllerinde yaptıkları ekspresyon değişimleri aracılığıyla plateletleri "kalkan" ve endotele bağlanmak için "aracı" olarak kullanarak dolaşımdaki immün sistem hücrelerinden ve apoptoztan kaçarlar. Tümör hücrelerinde ekstravazasyon metastazın anahtar basamaklardan biridir ve moleküllerde ufak farklılıklar olsa da tüm süreç temel olarak lökositlerde olduğu gibidir; yuvarlanma, adezyon ve transmigrasyon (diapedez). İntegrinler gibi hücre adezyon molekülleri ve Jam proteinleri gibi hücreler arası bağlantılar ekstravazasyon aşamasında kilit rollere sahiptir. Bu sebeple hücre adezyon molekülleri ve hücreler arası bağlantılar kanser tedavisinde potansiyel hedefler olarak kullanılabilir. Bu derlemede kanser metastazında yer alan genel süreçler ile hücre adezyon molekülleri ve hücreler arası bağlantıların metastazdaki rolleri özetlenmiştir.

**Keywords:** Kanser, metastaz, adezyon molekülleri, hücreler arası bağlantılar

## ABSTRACT

Metastasis is a complex process which is driven by several biochemical and molecular factors. Metastasis is a condition which severely limits cancer therapies and is responsible for 90% of cancer deaths. Therefore, it is of crucial importance to gain a greater understanding of the underlying mechanisms of metastasis in terms of developing treatment methods for metastasis prevention. Included in metastasis are multiple steps such as local invasion (epithelial-mesenchymal transition), intravasation, survival in the circulatory system, extravasation (transendothelial migration/diapedesis), formation of micrometastasis and metastatic colony. Tumor cells escape from circulating immune cells and apoptosis using platelets as a "shield" and a "link" for binding to endothelium via altering expression patterns of adhesion molecules. Extravasation in tumor cells is one of the key steps of metastasis and despite small differences in molecules, the whole process is basically the same in leukocytes; rolling, adhesion, and transmigration. Cell adhesion molecules such as integrins, and cell junctions such as Jam proteins, are key players in the extravasation step. Therefore, cell adhesion molecules and cell junctions can be used as potential targets for cancer therapy. In this review, the general processes of metastasis and the roles of cell adhesion molecules/cell junctions on metastasis were summarized.

**Anahtar Kelimeler:** Cancer, metastasis, cell adhesion molecules, cell junctions

## GİRİŞ

Kanser hücrelerinde metastaz pek çok biyokimyasal ve moleküler faktör tarafından yönlendirilen kompleks bir süreçtir. Metastaz kanser tedavilerinde yüksek oranda sınırlayıcı bir faktör olup kanserden ölümlerin %90'ından sorumludur (1). Metastaz, lokal invazyon (epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT)), intravazasyon, dolaşımda sağkalım, ekstravazasyon (transendotelyal migrasyon/diapedez), mikrometastaz oluşumu ve metastatik koloni oluşumu gibi basamakları içermektedir. Kanser hücrelerinin invazif karakter kazanmasında EMT sürecinde E-kaderin ekspresyonunda azalma,

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Gülçin Özkara **E-posta:** gulcinozkara@gmail.com
**Geliş Tarihi/Received Date:** 25.02.2020 **Revizyon Tarihi/Revision Date:** 19.03.2020 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 20.03.2020



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Experimed 2020; 10(1): 38-48

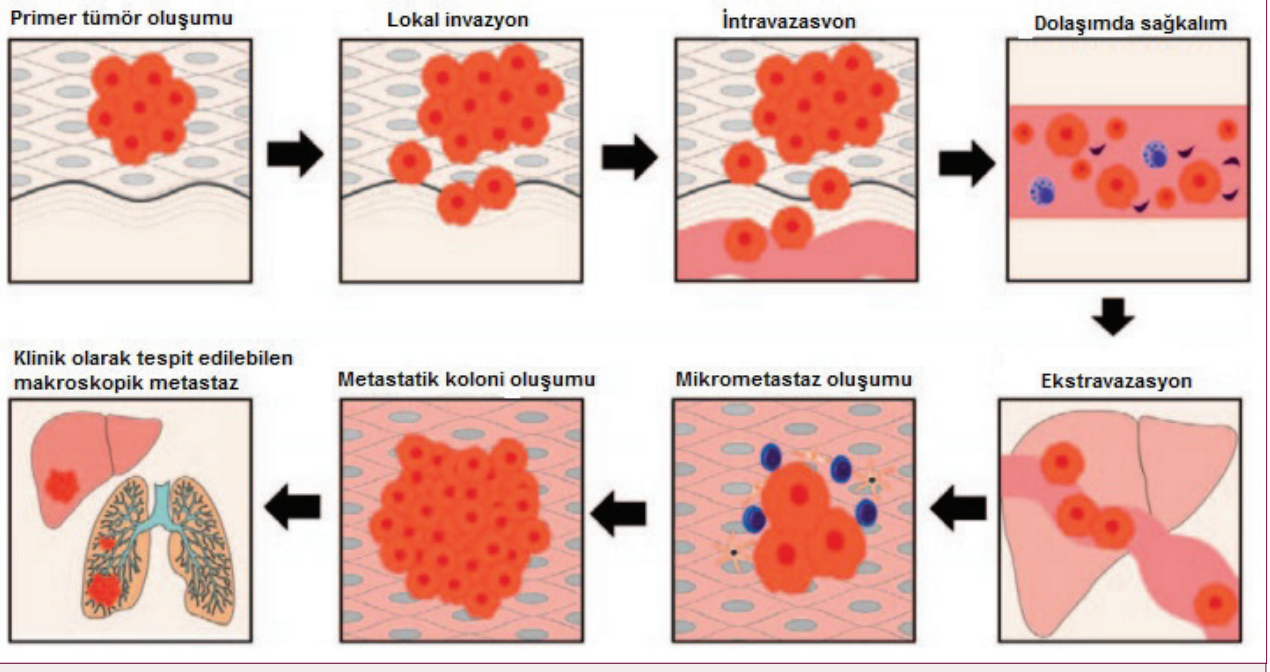
N-kaderin ekspresyonunda artış görülmesi anahtar aşamalardan biridir. Transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi moleküller aracılığıyla anjiogenez sağlanarak tümör hücrelerini besleyecek yeni damarlar oluşturulur. Diğer yandan integrin gibi moleküllerin ekspresyonlarında yaptıkları değişiklikler ve selektin gibi moleküller aracılığıyla plateletleri kendilerine çekip kalkan oluşturarak dolaşımdaki immün sistem hücrelerinden ve apoptoztan kaçmayı başarırlar. Dolaşım sistemi aracılığıyla ilgili organın damar sistemine ulaşıp çeşitli proteazlar salgılayarak damar parankimine geçmeyi başarırlar (ekstravazasyon, diapedez). Tümör hücreleri stromada önce inflamasyonu uyarıp daha sonra inflamatuvar mediatörleri kendi lehine kullanacak kadar akıllıdır. Ekstravazasyon, tümör hücre metastazında diğer anahtar basamaklardan biridir ve ufak farklılıklar olsa da süreç lökositlerdeki gibi yuvarlanma, adezyon ve transmigrasyon (diapedez) şeklinde ilerlemektedir. Ekstravazasyonda integrinler, selektinler gibi hücre adezyon molekülleri, Jam proteinleri gibi hücreler arası bağlantılar anahtar rollere sahiptir. İstediği dokunun parankimine giren tümör hücreleri burada yine anjiojenik faktörler aracılığıyla beslenip büyüyerek makrometastazlar oluşturup yeni hedef dokulara metastaz stratejileri planlarlar. Metastaz döngüsünün kırılması kanser tedavisi için büyük öneme sahiptir. Bu sebeple, bu derlemede metastaz basamakları ile metastazda hücre adezyon molekülleri ve hücreler arası bağlantıların önemi ele alınmıştır.

## METASTAZ

Literatürde metastaz kaskadı pek çok yazar tarafından aşağıdaki 6 basamak ile açıklanmıştır (2, 3) (Şekil 1).

### Lokal İnvazyon

Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), embriyogenez (Tip 1 EMT), yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinde (Tip 2 EMT) normal ve geri dönüşümlü bir süreç iken tümör metastazında (Tip 3 EMT) patolojik olarak yer alır (4). Patolojik EMT sürecinde hücre-hücre adezyonu, hücre-ekstraselüler matriks (ECM) adezyonu çözülmeye ve hücre polaritesi kaybedilmeye başlanır, ilgili moleküllerde aşağı regülasyon (downregülasyon) görülür, mezenkimal hücre adezyon moleküllerinin hücre yüzeyinde yukarı regülasyonu (upregülasyon) görülerek mezenkimal-kök hücre görünümlü yeni bir invazif hücreye dönüşüm gerçekleşir (5). Metastaz ile ilişkili EMT sürecinde tümör hücreleri bazal membran ve lamina propriayı aşıp bağ dokuyu işgal eder ve farklılaşmış (diferansiye) hücreler farklılaşmamış (indiferansiye) hücrelere dönüşür. ECM bağlantısını kaybetmesi sonucu apoptoza (anoikis) giden epitel hücrelerinin aksine tümör hücreleri primer tümörden ayrılmak için mekanizmalar geliştirirler. Bu süreçlerde epitelyal hücre-hücre adezyonunun ana proteini olan E-kaderin Slug, Snail, Twist ve ZEB-1/-2 gibi transkripsiyon faktörleri ile downregüle olarak epitelin daha geçirgen olmasına yol açar (3). Kanser hücrelerinin EMT sürecinde E-kaderin ekspresyonu kaybolurken, *de novo* N-kaderin ekspresyonunda artış görülür. E-kaderin ekspresyonundaki kaybolma epitel hücreleri arasındaki bağlantıların, apiko-bazal hücre polaritesinin ve epitel doku yapısının bozulmasına neden olurken, N-kaderin ekspresyonundaki artış ise kanser hücrelerinin primer dokudan serbestleşmesini, invazif kapasite kazanmasını kolaylaştırır. "Kaderin değişimi (cadherin-switch)" olarak adlandırılan bu olay tümörün invazifliği ve kötü prognoz ile ilişkilidir (6). Meme, pankreas, akciğer, mesane gibi kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalarda normal E-kaderin ekspresyonu gösteren hücrele-

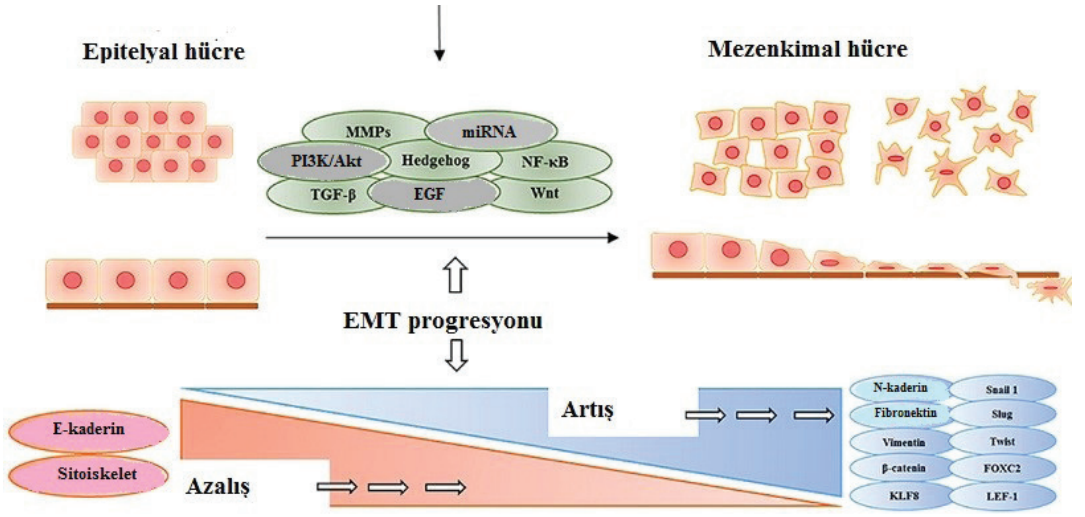



**Şekil 1.** Metastaz oluşum basamakları (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

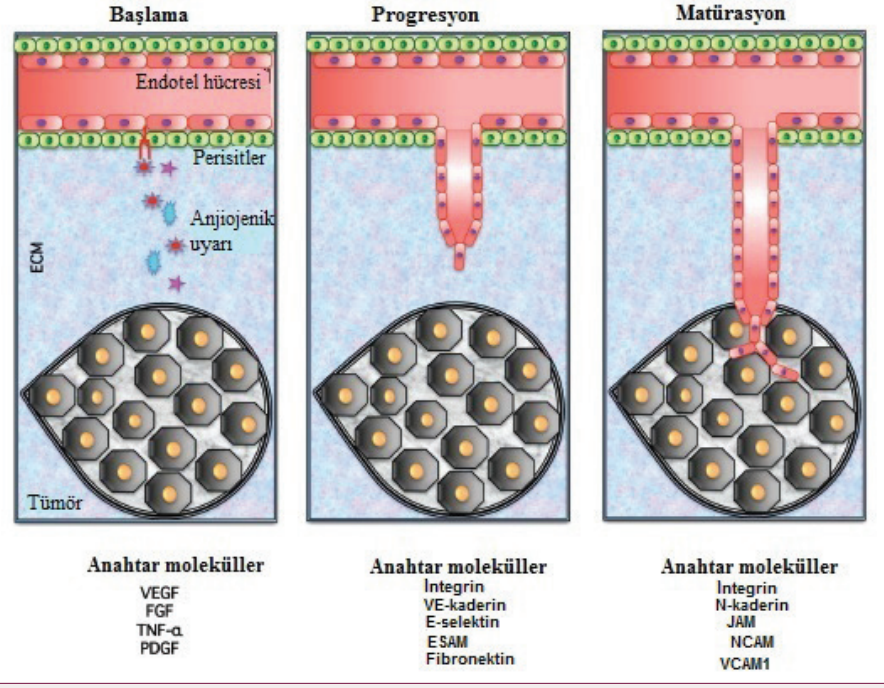
rin epiteloid fenotip gösterdiği ve invazif olmadığı, buna karşın düşük E-kaderin ekspresyonu gösterenlerin ise fibroblast benzeri fenotip gösterdiği ve invazif olduğu belirtilmiştir (7). Bazal membran, integrin-aracılı hücre-matriks adezyonlarının sinyal iletimi süreçlerinde yer alması nedeniyle invazyonda önemli role sahiptir (2). ECM degradasyonu sağlayan tümör hücreleri tarafından salgılanan Matriks Metaloproteinaz (MMP) proteinlerinin de süreçte yer alması ile ECM geçilir ve stromaya ulaşan tümör hücreleri burada çoğalır (3, 8). EMT ile ilişkili moleküller ve sinyal yolakları Şekil 2'de sunulmuştur.

## İntravazasyon

Tümör hücrelerinin salgıladığı MMP-1, -2, ve -9 ile birlikte proteolitik ürokinaz-tip plazminojen aktivatör sisteminin (uPA/uPAR) aktivasyonu ile kan ve lenf damarlarına girmesine "intravazasyon" adı verilir (3). İntravazasyon tümör hücrelerinin perisit ve endotel bariyerini aşmasını kolaylaştıran TGF-β ve VEGF gibi moleküller aracılığıyla hızlanır (1, 8). VEGF gibi moleküller aracılığıyla anjiogenez başlar ve yeni damarlar oluşturularak çoğalan tümör hücrelerinin daha fazla besin ve oksijene ulaşması sağlanır (9). Hipoksi de anjiogenez ile ilgili moleküler yolakları




**Şekil 2.** Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ile ilişkili moleküller ve sinyal yolakları (50 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).




**Şekil 3.** Tümör anjigenezi ile ilişkili moleküller (7 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Experimed 2020; 10(1): 38-48

tetikleyici bir faktördür. Hipoksik koşullarda aktive olan hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1) ile anjiogenez uyarıcı faktörler, anaerobik metabolizma, hücre motilitesi ve apoptoza karşı direnç sağlayan faktörler aktiflenir. HIF-1 ayrıca tümör hücrelerin organ spesifik yayılımını sağlayan bir kemokin reseptörü olan CXCR4 gen ekspresyonunu uyarır ve kollajen metabolizmasında etkili lizil oksidaz (LOX) enzimi ile etkileşir (10, 11). Tümör anjiogenezi ile ilgili moleküller Şekil 3'de sunulmuştur.

### Dolaşımda Sağkalım ve İlgili Organda Durma

Tümör hücrelerinin küçük bir kısmı dolaşımda hayatta kalıp metastaz oluşturabilir. Pek çok tümör hücresi hemodinamik güçler, anoikis, sitotoksik immün sistem hücrelerinin saldırısı sonucu dolaşımdan uzaklaştırılır (11). Tümör hücreleri normal hücre sağkalımında önemli olan integrin-bağımlı ECM adezyonu sağlayan moleküllerden yoksundur. Bu moleküllerden yoksun olan ve ECM'e tutunamayan epitel hücreleri anoikis adı verilen apoptoz mekanizması ile dolaşımdan uzaklaştırılır (12). Kanser hücreleri ise integrin gibi moleküllerde yaptıkları değişiklikler ile anoikis karşı direnç geliştirip dolaşımda varlıklarını sürdürebilirler (2). Ayrıca kanser hücreleri doku faktörü, L-, P- Selektinler, trombin, Katepsin B, MMP-2/-14 gibi faktörler salgılayarak platelet agregasyonunu uyarıp kendilerine platelet kalkanı oluşturarak immün sistemden kaçarlar (2, 13, 14).

Tümör hücreleri belirli organlara afinite gösterirler. Buna doku tropizmi adı verilir. Bunun sebeplerinden birisi her organ tarafından salınan belirli kemokinlerin uygun reseptörlerinin tümör hücresinde eksprese olmasıdır. Örneğin meme kanserinde kemokin reseptörü-4 (CXCR4), -2 (CXCR2) eksprese eden tümör hücreleri bu reseptörün ligandının (CXCL12) daha çok bulunduğu organlara (akciğer, karaciğer, kemik iliği gibi) göç ederken epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) eksprese edenler daha çok santral sinir sistemini tercih ederler (3, 15, 16).

### Ekstravazasyon (Transendotelyal Migrasyon, Tümör Hücresi Diapedezi)

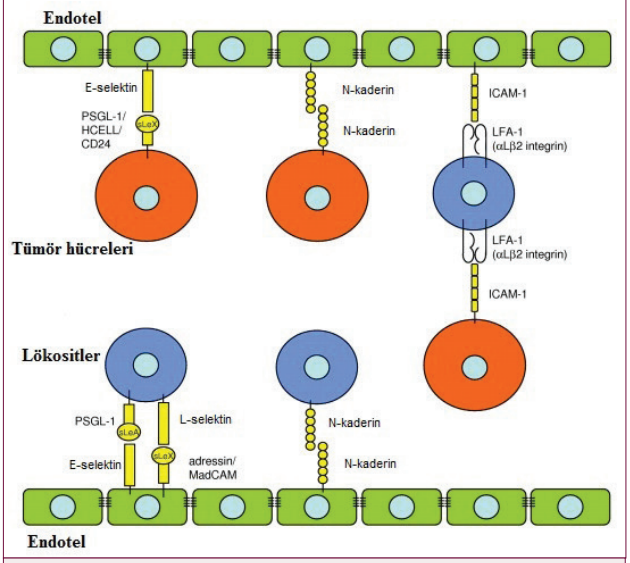
Dolaşımdaki tümör hücreleri, ilgili organların damar sistemine ulaştıklarında lümen içinde büyüyerek mikro koloni oluştururlar ve sonunda damar duvarını delerek parankim dokuya ulaşırlar (17). Dolaşımdaki tümör hücrelerinin endoteli aşıp organlara ulaşması ekstravazasyon olarak adlandırılır. Primer tümör tarafından salgılanan Angptl4 (vascular hyperpermeability like protein angiopoietin like-4) ve MMP-1/-2 gibi faktörler ile ekstravazasyon süreci uyarılır (2). Stromadaki $CD4^+$ T lenfositler tümör-ilişkili makrofajları (TAM) uyararak karsinoma hücrelerindeki EGFR sinyal yolağını aktive ederler (17). Meme kanseri hücrelerinden salgılanan IL-4 ise TAM'lardaki katepsin proteaz aktivitesini uyararak karsinoma hücrelerinin invazyonunu arttırır (18). Literatürdeki bu bulgular tümör hücrelerinin önce stromada inflamasyonu uyardığı, daha sonra oluşan inflamasyonu metastaz lehine kullandıklarını ortaya koyar.

Ektravazasyon hem lökosit hem de tümör hücrelerinde üç aşamalı bir süreçtir; yuvarlanma, adezyon, vasküler endotelden geçiş (transmigrasyon, diapedez). Lökositler transmigrasyonda hem paraselüler (iki endotel hücresi arasından geçiş, hücreler arası bağlantılar bozulur) hem de transselüler (endotel hücresi içinden geçiş, hücreler arası bağlantılar bozulmaz) yolu kullanırlar, kanser hücreleri ise lökositlerden daha büyük oldukları için endotel arasına sıkışıp kalamazlar, endotelyal bağlantıları bozarak paraselüler şekilde geçerler (5). Lökositler tarafından oluşturulan inflamasyon sonucu endotel yüzeyinde E-ve P-selektin, lökosit yüzeyinde L-selektin eksprese edilir. Lökosit selektinler aracılığıyla endotele düşük afinite ile bağlanıp kan akımı yüzünden yuvarlanmaya başlar. Mukozal adressin hücre adezyon molekülü (MadCAM), P-selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL-1) gibi moleküller yuvarlanma sürecinde rol oynar. Tümör hücresi ve lökosit ekstravazasyonunda rol oynayan moleküller Tablo 1'de

**Tablo 1.** Lökosit ve tümör ekstravazasyonunda yer alan moleküller

| Hücre | Yuvarlanma | Adezyon | Diapedez |
|---|---|---|---|
| **Tümör hücreleri** | PSGL-1 – E-selektin<br>HCELL(CD44) – E-selektin<br>CD24 – E-selektin<br>CEA – E/L-selektin<br>N-kaderin – N-kaderin<br>ICAM-1/LFA-1 | α4β1/ β7 – VCAM<br>CD44v6 – galektin-3<br>Lamp1/2 – galektin-3<br>α5β3 – L1CAM | N-kaderin – N-kaderin<br>Apoptotik mekanizmalar |
| **Lökositler** | PSGL-1 – E-selektin<br>HCELL – E-selektin<br>CD24 – E-selektin<br>L-Selektin – PNAd<br>L-Selektin –MadCAM<br>N-kaderin – N-kaderin | LFA-1 – ICAM-1/2<br>Mac-1 – ICAM-1/2<br>LFA-1 – Jam-A<br>Mac-1 – Jam-C<br>VLA-1 – VCAM<br>L1CAM – VLA-5<br>Glikolize proteinler – galektinler | **Paraselüler**<br>Jam-C – Jam-B<br>LFA-1 – Jam-A<br>VLA-4 – Jam-B<br>Mac-1 – Jam-C<br>CD99 – CD99<br>PECAM-1 – PECAM-1<br>**Transselüler**<br>LFA-1 – ICAM-1<br>PECAM-1 – PECAM-1 |

PSGL-1: P-selektin glikoprotein ligand-1, HCELL: hematopoetik hücre E-/L-selektin ligandı, CEA: karsinoembriyojenik antijen, ICAM-1: hücreler arası adezyon molekülü-1, LFA-1: lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen-1, PNAd: Periferal nod adressin, MadCAM: mukozal adressin hücre adezyon molekülü, VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü, LAMP1/2: lizozom ilişkili membran proteini, L1CAM: nöronal hücre adezyon molekülü L1, Mac-1: Makrofaj-1 antijen, Jam-A/B/C: hücre-hücre yapışma molekülü A/B/C, , VLA-1/4/5: very late antigen 1/4/5, PECAM-1: platelet endotelyal hücre adezyon molekülü (19 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır)




**Şekil 4.** Lökosit ve tümör hücresinin endotele tutunması (19 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

verilmiştir. Tümör hücrelerinde selektin ekspresyonu olmaz, bu hücreler ligandları (N-kaderin) aracılığıyla veya lökositleri/plateletleri kullanarak bağlanırlar (Şekil 4). Tümör hücrelerinde eksprese edilen ICAM-1/2 aracılığıyla lökositlerdeki β2 integrinlere (LFA1, Mac-1) bağlanır ve böylece endotelde bulunan vasküler endotelyal kaderin (VE-kaderin) fosforilasyona uğrayarak endotel arası bağlantılar gevşer. Bir yandan kemokinler aracılığıyla aktive olan integrinler (inside-out sinyalizasyon) yardımıyla endotel ile sıkı bağlantı gerçekleşirken (adezyon), bir yandan da lökosit/tümör hücresi endotel arası bağlantıya sızar (transmigrasyon, diapedez). Adezyonda lökositlerde eksprese olan LFA-1 endotel sıkı bağlantılarından Jam-A ile, Mac-1 ise Jam-C ile, lökositlerdeki PECAM-1 de lökositlerdeki PECAM-1 ile etkileşime geçer. Tümör hücresi ve lökositlerde eksprese olan β1 integrinlerden VLA-4 (α4β1) ise endoteldeki VCAM-1, fibronektin ve Jam-B ile bağlanır (19). Tümör hücreleri ve lökositler farklı moleküller eksprese etseler de endoteldeki ligandları ve ekstravazasyon süreci benzerdir.

### Mikrometastaz Oluşumu

Metastaz oluşumu için karsinoma hücrelerinin kendine yabancı bir organın parankim dokusunda hayatta kalması esastır. Bunu sağlayabilmek için primer kanser hücreleri dolaşıma LOX gibi gidecekleri dokunun fibroblastlarından fibronektin gibi molekülleri uyaran, tümör oluşacak alanda VEGF-A, plasental büyüme faktörü (PlGF), TGF-β, Kalprotektin (S100A8/9) gibi moleküllerin upregülasyonunu uyaran sinyaller salgılayarak tümörün gelecekteki proliferasyon zemini olacak olan 'metastatik niş'i oluştururlar (2, 10, 20). Fibronektin reseptörü olan integrin α4β1 (CD49d/CD29, VLA-4, ITGA4) ve VEGF reseptörü (VEGFR1+) eksprese eden hematopoetik kök hücreler kemik iliğinden metastaz alanına doğru yola çıkarlar. Daha sonra bu hematopoetik hücreler MMP-9 gibi molekülleri salgılayıp diğer integrinleri de uyararak karsinoma hücreleri için kemoatraktan ECM moleküllerden biri olan Stromal hücre-kökenli faktör-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) gibi moleküllerin salınımını gerçekleştirirler. Bu gibi predispozan değişiklikler ile gidilecek dokunun mikroçevresinde tümörün hayatta kalabileceği değişiklikler gerçekleştirilir (2, 21).

### Metastatik Koloni Oluşumu

Metastatik alanda daha önceden gerçekleşen EMT tersine dönerek mezenkimal-epitelyal dönüşüm gerçekleşir (MET) ve tümör hücreleri çoğalarak organda makro koloniler oluşturur (5). Kanser hastalarının %50'sinde makroskopik metastazlar gerçekleşir. Oluşan mikrometastazlar farklı dokulara dağılıp makroskopik metastazlar oluşturabilir. Ancak bu belli bir paternde gerçekleşmez (3). Tümör hücreleri bazen bulundukları yerde yıllarca sessizce yer alabilirler. Adaptif (edinsel) immünite sayesinde sessizleştirilerek bir süre ikincil bir tümör oluşumuna yol açamazlar ancak genetik modifikasyonlar ve mikroçevre ile etkileşerek, örneğin Snail gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile immünsupresyon görülür ve tümör hücreleri zamanla metastatik hale dönüşebilirler (7, 11).

## ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE KANSER METASTAZINDAKİ ROLLERİ

Adezyon molekülleri primer olarak hücre-hücre, hücre-ECM arası bağlanmayı sağlayan, hücre sinyalizasyonu, doku ve hücre yapısının korunması, doku tamiri, yara iyileşmesi, bağışıklık (lökosit göçü), tümör metastazı gibi süreçlerde rol alan hücre yüzey proteinleridir (22, 23). Hücre adezyon molekülleri 5 grupta incelenir: hücre-hücre adezyonunda görev yapan selektin, kaderin, immünoglobulin süper ailesi (IgSF), ECM'e bağlanan integrinler ve diğerleri (müsin vb.) (23).

### Selektinler

Selektinler dolaşım sisteminde lökosit, platelet ve endotel arası etkileşimi sağlayan glikoprotein yapıda vasküler hücre adezyon molekülleridir. Protein ve karbonhidrat ligandlara bağlanabilirler. Selektinler bulunduklara hücrelere göre P- (plateletlerde α-granüllerinde ve endotelde Weibel-Palade cisimciklerinde), E- (aktive olmuş endotelde) ve L- (lökositlerde) selektinler olarak ayrılır (24).

Selektinler lökosit trafiği ve göçünde önemlidir. Selektinlerin en önemli fonksiyonu erken dönem lökosit yuvarlanmasındaki rolleridir. Lökositlerin endotel üzerinde sıralanıp yuvarlanma süreci, selektinlerin ve karbonhidrat ligandlarının hızlı ve reversibl etkileşimi ile sağlanır. Selektin ligandları genellikle protein bir omurga üzerinde tetrasakkarid çekirdek yapı (sialyl Lewis$^{x/a}$ (sLe$^{x}$/sLe$^{a}$)) taşıyan belirgin bir glikan yapı içermektedir (24).

Normal durumda boşluklu organların lümenini kaplayan epitel hücreleri, yüksek moleküler ağırlıklı ve O-bağlı glikan içeren müsin ile kaplıdır. Malign transformasyon sürecinde tümör hücreleri üzerindeki glikanlarda selektin ligandarı olan sLe$^{x}$ veya sLe$^{a}$ ekspresyonları artar ve bu ligandları taşıyan tümör hücreleri dolaşımdaki lökosit, platelet ve endotel üzerindeki selektinlerle etkileşip bağışıklık sistemi hücrelerinden kaçarak metastaz sürecine devam ederler. Plateletler ile etkileşimi gerçekleşmemiş tümör hücreleri dolaşımdan doğal öldürücü hücreler (natural

killer NK) ile uzaklaştırılır (24). P-selektin yokluğunda fare akciğerlerinde tümör hücresi adezyonunun azaldığı gözlenmiştir (24, 25). İntravenöz enjeksiyon öncesi tümör hücre yüzeyinden müsinlerin uzaklaştırılması, lökosit göçü ve metastatik niş oluşumuna katılan L-selektinin yokluğunun metastazı azalttığı bildirilmiştir (24). P- ve L- selektinlerin platelet ve lökositlerde aşırı ekspresyonları tümör metastazı için ideal ortam oluşturur (7). Daha önceki çalışmalarda E-selektin downregülasyonunun deneysel olarak karaciğer kanseri metastazında azalmaya yol açtığı, transgenik olarak karaciğerde aşırı ekspresyonunun ise karaciğere metastazı arttırdığı belirtilmiştir (24, 26).

### Kaderinler

Kaderinler hücre-hücre adezyonunda yer alan transmembran moleküllerdir. Kaderinler aynı zamanda epitelyal-mezenkimal geçiş, hücre migrasyonu gibi süreçlerde kateninler (β-katenin/Wnt sinyal yolağı) aracılığıyla hücre sinyalizasyonunda görev alırlar (22). İsimlerinden de anlaşıldığı gibi yapı ve fonksiyonlarında kalsiyum bağımlıdırlar (Cadherins- **Ca**lcium **d**ependent ad**her**ent prote**ins**). Kaderinler klasik tip (I ve II), protokaderin ve atipik kaderinler olmak üzere alt sınıflara ayrılır (23). Genel olarak en çok bilinenleri E-kaderin (epitelyal), N-kaderin (nöronal) ve P-kaderin (plasental)'dir. E-kaderin komşu epitel hücrelerindeki E-kaderin molekülleri ile homofilik olarak etkileşime geçerek hücre adezyonunda görev alır (27). N-kaderin embriyolarda sinir sistemi, beyin, kalp, iskelet kası, kan damarları gibi dokuların gelişimi ve fonskiyonlarının düzenlenmesinde rol alır. Genelde nöronal hücrelerde eksprese olur ve nöronal hücrelerin intersellüler adezyonunda rol alır. Son zamanlarda meme, prostat, akciğer, karaciğer gibi kanserli dokularda N-kaderin ekspresyonunun değişikliğe uğradığı ve tümör invazyonu ve kanser metastazları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (28). VE-kaderin vasküler endotelde bulunup endotel arası bağlantıların korunması ve lökosit ekstravazasyonunda rol oynar (29).

Qureshi ve ark. tarafından invazif lobular karsinomların %90'ında E-kaderin ekspresyonunun kaybolduğu bildirilmiştir (30). Elmoneim ve ark.nın çalışmasında invazif duktal karsinoma vakalarında E-kaderin ekpresyonunun azaldığı (%37,1), N-kaderin ekspresyonunun arttığı (%51,9) bulunmuştur (31). P-kaderinler normal meme dokusunda myoepitelyal hücrelerde eksprese olurlar. Agresif östrojen-negatif meme kanserlerinde P-kaderinin ekspresyon seviyesindeki artış ile histolojik evre ve kötü prognoz arasında korelasyon bulunmuştur (32).

### İmmünoglobulin Süper Ailesi (IgSF)

IgSF ailesinin tüm üyeleri en az bir immünoglobulin veya immünoglobulin benzeri bölge içerir ve çoğu ekstraselüler bölge içeren tip 1 transmembran proteinidir (23). Yara iyileşmesi ve immün cevap oluşumu gibi süreçlerde yer alırlar, lenfatik trafiği düzenleyici, inflamasyon alanında immünkompetent hücrelere saldırma gibi görevleri vardır (7). Bu grupta, L1-CAM (merkezi ve periferik sinir sistem kökenli), N-CAM (nöronal hücre adezyon molekülü, CD56) (nöral doku ve kas hücreleri kökenli), ICAM (hücreler arası adezyon molekülü) (endotel, lökosit kökenli), VCAM (vasküler hücre adezyon molekülü) (endotel, makrofaj, fibroblast kökenli), PECAM (platelet endotelyal hücre adezyon molekülü) (lökosit, trombosit, endotel, platelet kökenli), LFA (lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen-1, lymphocyte function-associated antigen-1) (lökosit, endotel, epitelyal hücreler), MHC (major histocompatibility complex) klas I ve II molekülleri, TCR (T hücre reseptör kompleksi), MadCAM-1 (endotel kökenli), ALCAM (aktive lökosit hücre adezyon molekülü, endotel kökenli) gibi proteinler yer alır (23, 33). Diğer bir IgSF ailesi ise endotel, epitel ve nöral gibi pek çok dokuda hücre-hücre adezyonunu uyaran nektinlerdir. Nektinler birbirleriyle homofilik veya diğer nektinler veya ligandlarla heterofilik bağlantılar yapabilir, hücreler arası bağlantılar (aderans bağlantılar) yapmak üzere kaderinler ile işbirliği yapabilirler. Çoğu tümörde nektinlerin artmış ekspresyonları bildirilmiştir. ICAM-1/2, VCAM-1, MadCAM-1 gibi moleküllerin downregülasyonları pek çok tümörle ilişkilendirilmiştir (23). ICAM-1'in lenfatik endotelyal hücrelerde bulunmasının karsinoma hücrelerinin lenf nodu metastazları için uygun ortam oluşturduğu belirtilmiştir (7).

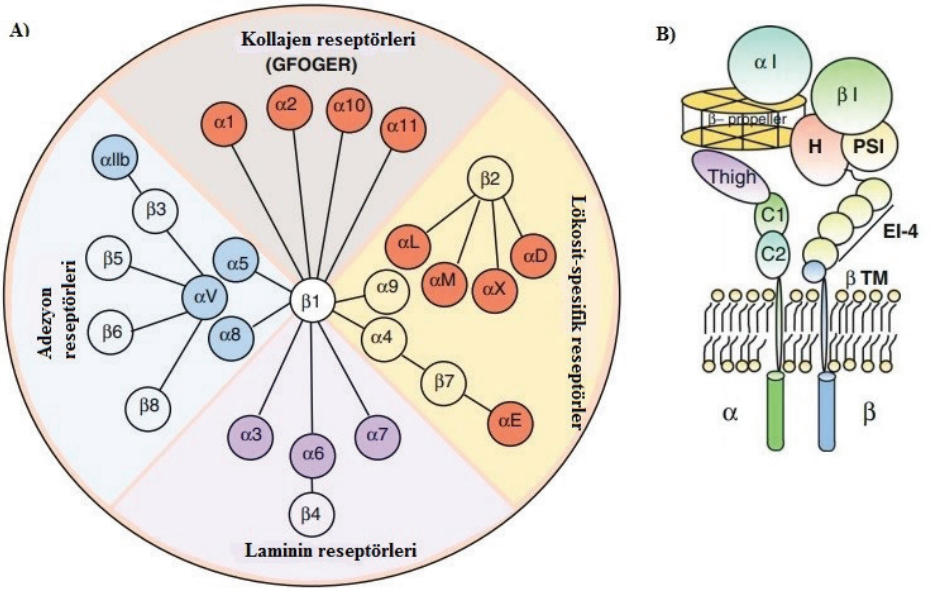
### İntegrinler

Integrinler gelişimsel ve patolojik pek çok süreçte yer alan bir α ve bir β altbirimi içeren 24 farklı (18 α ve 8 β) heterotrimerik transmembran hücre yüzey reseptörü ailesidir (Şekil 5A). İntegrinlerin ekstraselüler bölge pek çok bölgeden oluşur. Ligand spesifitesinden sorunlu α altbirimi 7 adet β-pervane yapısı ve ona bağlı C-1 ve C-2 bölgelerinin oluşturduğu bacak ve bacakların desteklediği ligand bağlayıcı baş kısmından oluşur. β-pervane yapısının 3 veya 4 tanesi $Ca^{+2}$ bağlayıcı EF bölgesi içerir. β-2 integrinlerin α altbirimlerinde $Mg^{+2}$ bağımlı ligand bağlama gerçekleştiren I (A olarak da adlandırılır) bölgesi yer alır. I bölgesi merkezde β tabaka ve onu çevreleyen 7 adet α-heliks yapısından oluşur. Ligand bağlanması, açık konformasyonda bu bölgede yer alan "metal iyon bağımlı adezyon bölgesi (MIDAS- **M**etal **i**on **d**ependent **a**dhesion **s**ite)" adı verilen alanda bulunan 3 adet yüzey kıvrımı (loop) $Mg^{+2}$ iyonlarına bağlanırken 4. bağ ligandda yer alan glutamat veya aspartat aminoasitleri ile yapılır. Ligand bağlanmasının gerçekleşmediği kapalı konformasyonda 4. bağ su molekülleri ile yapılır. α zincir sitoplazmik bölgeleri çok çeşitli olsa da hepsinde GFFKR dizi homolojisi görülür. Sitoiskelete bağlanan ve pek çok sinyal yolağını tetikleyen β altbirimi pleksin-semaforin-integrin (PSI), hibrit ve β1 bölgeleri ve 4 adet sistein aminoasiti açısından zengin EGF tekrarları içerir. β1 bölgesi de $Mg^{+2}$ bağlayıcı MIDAS ve bitişiğinde inhibitör bağlayıcı MIDAS-komşu (ADMIDAS- adjacent to MIDAS) bölgesini içerir (Şekil 5B). Bu bölge $Mg^{+2}$ ile bağlıyken integrin molekülünde konformasyonel değişiklik olur ve aktif form oluşur. Ligandın bağlı olmadığı zamanlarda α ve β zincirlerin ekstraselüler baş kısımlarının her ikisi de aşağı doğru iken (inaktif form) ligand bağlandığında bu zincirlerin her ikisi de dik konumda (aktif) bulunur (23, 34).

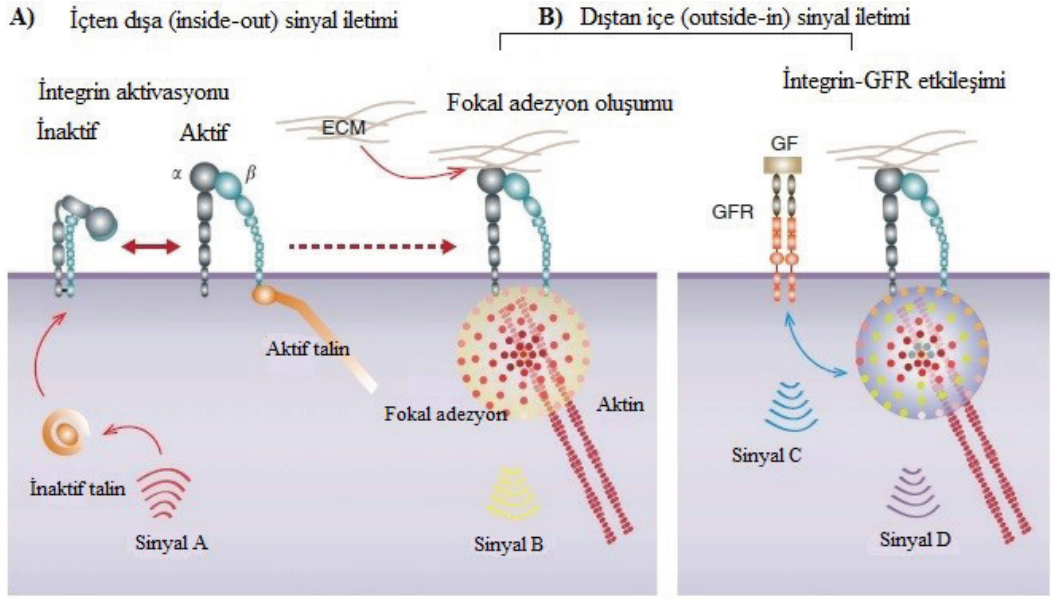
İntegrinlerin fibronektin, laminin, vitronektin, kollajen gibi ECM proteinleri, büyüme faktörleri, sitokinler, ECM degradasyon proteazları gibi pek çok ligandı bulunduğundan sınıflandırılması oldukça zordur. İntegrinler ligand bağlayıcı özelliklerine veya taşıdıkları altbirimlerine göre sınıflandırılır. β1, β2 ve αv altbirimlerini taşıyan integrinler 3 büyük sınıfı oluşturur (34).

β1 altbirimi integrinlerin 12 tanesinde bulunur ve kollajen, laminin, fibronektin, tenaskin C ve vitronektin gibi ECM ligandlarına bağlanır. Kıkırdak ve kemik oluşumu, iskelet kası gelişimi, epidermis oluşumu, serebral korteks gelişimi ve anjiogenez gibi pek çok süreçte görev alır. Meme epitelinde bazal membranda luminal kısıma göre daha fazla bulunurlar ve meme dokusunun bütünlüğünün korunmasında önemlidirler. *İn vitro* çalışmalar β1-integrinlerin meme gelişiminde hormonal kontrolde önemli olduklarını göstermiştir. Meme kanseri hücreleriyle yapılan *in vitro* çalışmalarda β1-integrinlerin tümör hücrelerinin proliferasyonu, sağkalımı ve invazifliği için önemli olduğu gösterilmiştir (35).

İntegrinler farklı ligandlar bağlayabildikleri gibi, aynı ligand farklı integrinler tarafından da paylaşılabilir. Bu durum integrinlerin hücreler arası iletişimdeki önemini ortaya koyar (24).




**Şekil 5.** A) İntegrin ailesi, B) İntegrin altbirimlerinin yerleşimi (34 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).




**Şekil 6.** İntegrinlerde hücre içinden dışına (inside-out) (A) ve hücre dışından içine (outside-in) (B) sinyal iletimi (36 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Experimed 2020; 10(1): 38-48

İntegrinler iki yönlü (hücre içinden dışına (inside-out) ve hücre dışından içine (outside-in) sinyal iletiminde rol alırlar. İntegrinlere hücre içi sinyaller intrasitoplazmik talin gibi adaptör proteinler aracılığıyla iletildiğinde integrin β altbiriminin intrasitoplazmik kuyrukları aktive olur ve integrin konformasyonel değişikliğe uğrar, ekstraselüler bölge aktive olur ve integrinin ECM ligandlarına afinitesi artar (inside-out sinyalizasyon) (Şekil 6A) (34, 36). İntegrin aktivasyonunda rol alan diğer hücre içi moleküller kindling, filamin, migfilin, FAK (fokal adezyon kinaz), ILK (integrin-bağlı kinaz, integrin linked kinase)'dır (34). Öte yandan integrin-ECM etkileşimi hücre içi adaptör ve sinyal proteinlerini integrinin sitoplazmik bölgesine getirerek fokal adezyonlar adı verilen makromoleküler komplekslerin oluşumunu uyarır bu da α-aktinin, vinkulin gibi sitoiskelet elemanlarını aktive ederek diğer hücresel süreçleri başlatır (outside-in sinyalizasyon). Yine büyüme faktörü reseptörleri (GFR) ile integrin ekstraselüler bölgesi arasındaki etkileşim hücre içerisinde hücre migrasyonu, gen ekspresyonu gibi süreçleri başlatan farklı sinyaller oluşturur (Şekil 6B) (23, 36).

Lökositlerde çok çeşitli integrinler eksprese edilir; β1 integrinler; α4β1 (CD49d/CD29, VLA-4, ITGA4), β2 integrinler; αLβ2 (LFA-1, CD11a/CD18, ITGAL), αMβ2 (Mac-1, CD11b/CD18), αXβ2 (CD11c/CD18), αDβ2 (CD11d/CD18). LFA-1 tüm lökositlerde ekprese edilirken Mac-1 myeloid lökosit, nötrofil, NK, B ve bazı T lenfositlerde eksprese edilir. αXβ2 daha çok myeloid dendritik hücrelerde, αDβ2 ise nötrofil, monosit ve NK hücrelerinde eksprese edilir (23). Lökositlerde eksprese edilen integrinler lökosit adezyonu ve transendotelyal migrasyonunda (diapedez) rol oynarlar.

Pek çok tümör epitel hücresi kaynaklı olduğundan ve integrinler epitel hücrelerinde de eksprese olduğundan kanser metastazında önemli moleküllerdir. Pek çok çalışmada integrin ekspresyon seviyelerindeki değişim kanser ilerleyişi, hasta sağkalım süresi ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir. Tümör hücrelerinde αvβ3, αvβ5 (CD51/β5), α5β1, α6β4 gibi integrinlerin ekspresyonlarının melanoma, meme, prostat, pankreas ve akciğer kanserinde metastaz ile ilişkisi bildirilmiştir (24).

### Diğer Adezyon Molekülleri

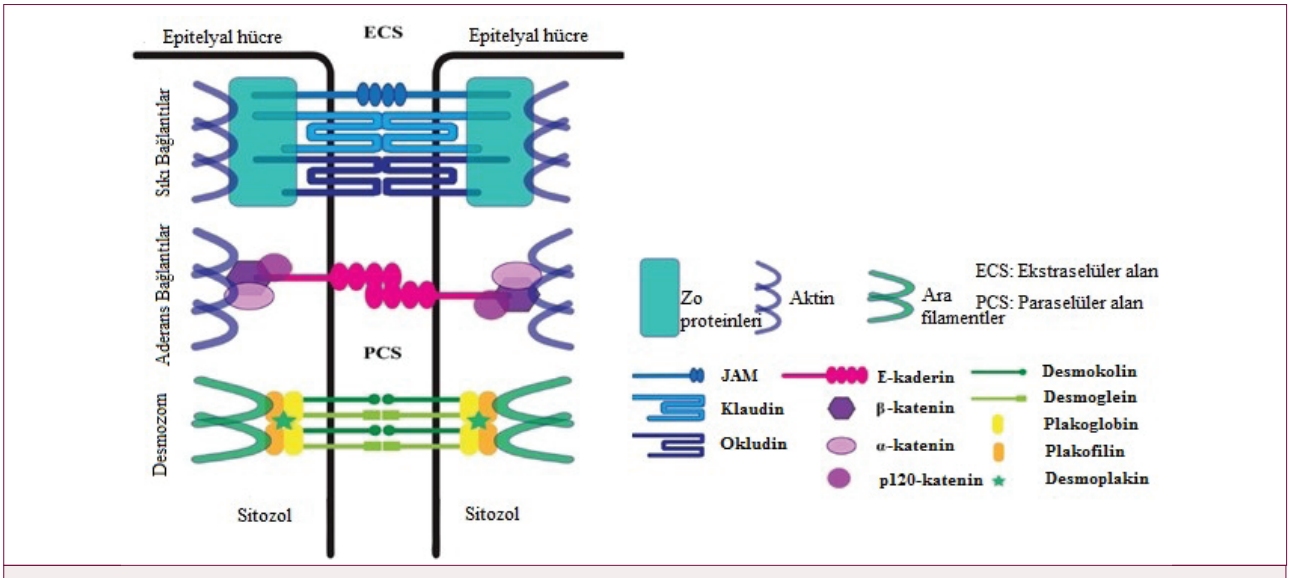
PSGL-1, MadCAM-1 ve PNAd gibi müsinler glikoprotein yapısındadır ve pek çok selektinin ligandı olarak görev yaparlar. Müsinler sindirim, solunum, ürogenital sistemde yer alan epitel hücrelerini koruyan mukusun yapısında bulunurlar. MUC-1 gibi müsinlerin kanser hücrelerinin büyüme ve sağkalımında önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca vasküler adezyon protein-1 (VAP-1) gibi enzimlerin de hücre adezyonunda görev aldığı belirtilmiştir (23).

## HÜCRELER ARASI BAĞLANTILAR VE KANSER METASTAZINDAKİ ROLLERİ

Hücreler arası bağlantılar; desmozomlar, aderans bağlantılar (adherens junctions) ve sıkı bağlantılar (tight junctions) olarak gruplandırılır ve hücrelerin bir arada tutulması, hücreler arası sinyallerin iletilmesinde ve hücre adezyonunun sağlanmasında görev alırlar. Tümör hücrelerinin EMT sürecine direnç göstererek epitelyal bütünlüğü korumaya çalışırlar. Onkojenik transformasyon ve kanser metastazında hücresel bağlantılar ile ilişkili genlerin ekspresyonlarında değişiklikler, hücre-hücre adezyonunda düzensizlik ve bozulmalar meydana gelir (4).

### Desmozomlar

Desmozomlar sitoiskelet ve plazma membranı arasındaki bağlantı proteinleridir (Şekil 7). Sitoplazmik ve ekstraselüler bölgelerine bağlanan proteinler ile hücreler arası sitoiskelet elemanlarının bağlanmasını sağlayarak mekanik bütünlük sağlarlar. Bu grupta kaderinler, armadillo protein ve plakinler yer alır. Desmokolin (DSC1-3) ve desmoglein (DSG1-4) transmembran boşlukta komşu hücrelerle hiper-adezif bağlantı sağlayan heterodimer kaderin proteinleridir. Bu proteinler mekanik strese karşı yoğun direnç göstermelerinin yanısıra hücre dışında ar-




**Şekil 7.** Hücreler arası bağlantılar ve ilgili proteinler (4 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

madillo proteinler ile ilişki de içindedirler. Armadillo proteinler olan plakofilin (PKP1-4) ve plakoglobin (JUP) transmembran kaderinler ve desmoplakin proteinleri ile etkileşim sağlayan 41 aminoasitlik 'armadillo' tekrarları içerirler. Desmozomal genler EMT sürecinde yer alan Snail, Slug ve Twist gibi transkripsiyon faktörleri ile düzenlenir (4).

Desmoplakin Wnt sinyal yolağını ve β-katenin ekspresyonunu inhibe ederek tümör baskılayıcı protein olarak işlev görür. Tümör invazyonunda desmoplakin proteinindeki azalma sebebiyle desmozomal bütünlük bozulur. Plakofilin (PKP) armadillo proteinlerinin tümör progresyonu ve metastazı ile ilişkisi belirtilmiştir. Bu proteinlerden PKP3'ün downregülasyonunun *in vitro* epitel hücre migrasyonunda artışa ve nude farelerde deri ve akciğerde tümör oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (37).

**Aderans Bağlantılar (Adherens Junctions)**

Aderans bağlantılar lateral hücre-hücre adezyonunda rol oynarlar. Bu bağlantılarda da desmozomlarda olduğu üzere kaderin, armadillo protein ve plakin proteinler yer alır. Bağlantı alanlarındaki esas protein E-kaderin proteinidir. Desmoglein, desmokolin ve N-kaderin EMT sürecinde yer alan diğer aderans bağlantı proteinleridir. Armadillo proteinlerden α- and β-katenin (CTNNA1-3, CTNNB1) p120-katenin (CTTND1-2) ile birlikte E-kaderin ve sitoiskelet elemanı aktin arasındaki etkileşimi kolaylaştırır (4). Prostat, over, oral ve renal kanserlerde α- ve β-kateninlerin azalmış ekspresyonlarının hasta sağkalımını ve klinik sonuçları kötü etkilediği bildirilmiştir (38).

**Sıkı Bağlantılar (Tight Junctions)**

Epitel hücre membranlarının apiko-bazal bölgesinde lokalizedirler (Şekil 7). Hücreleri bağlayıcı görevlerinin dışında hücresel permeabilitenin düzenlenmesi ve hücre polaritesinin sağlanmasında bariyer olarak görev yaparlar (4). Kan-beyin, kan-retina, kan-testis bariyerlerindeki esas bağlantılardır. Endotel ve epitel arasındaki apikal ve bazolateral sıvı kompartmanlarını birbirinden ayırırlar (39). Bağlantı kompleksi gap junction (neksus) ve sitoiskelet elemanı aktin proteini ile etkileşimde olan hücre-hücre yapışma molekülü (JAM, junctional adhesion molecule) ve triselülin (tricellulin) ile ilişkili okludin ve klaudin proteinlerinden oluşur. Sıkı bağlantı proteinleri klaudin ve okludin proteinleri hücreler arası bağlantılardan iyonların geçişini kontrol ederek apikal-bazolateral permeabilitenin düzenlenmesinde görev alırlar (4). Tüm sıkı bağlantı proteinleri bağlantıda omurga görevi yapan periferal plak proteinleri ZO-1 ve -2 proteinleri ile etkileşimdedir (39).

Okludin ekspresyonunun metastatik meme kanserlerinde belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir (40). Okludin proteininin susturulmasının kanser hücrelerinin metastatik özelliklerini uyardığı bildirilmiştir (41).

Klaudin proteininin ekspresyon değişimleri pek çok çalışmada meme kanseri agresifliği ile ilişkilendirilmiştir (42, 43).

**Hücre-Hücre Yapışma Molekülü (Junctional Adhesion Molecule, Jam)**

Epitel ve endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı proteinlerinden biri olan Jam protein ailesi, plateletlerde ve pek çok lökosit hücresinde eksprese edilen, hücre polaritesi, hücre geçirgenliği, lökosit migrasyonu gibi çeşitli immün ve adezif süreçlerde görev alan küçük proteinlerdir (33, 39). Bu aile Ig benzeri bölge içermesi nedeniyle Ig Süper ailesi adezyon moleküllerinden de sayılır ve Jam-A (-1), -B (-2), -C (-3) ve -L (-4) olarak sınıflandırılır. Epitel hücrelerinde Jam-A ve -C sıkı bağlantılarda yer alırken, Jam-B lateral membranda bulunur. Okludin ve klaudinin aksine ekstraselüler bölgesi 2 adet Ig motif (N-terminal) ve sitoplazmik bir kuyruk (C-terminal) içeren tek bir transmembran bölgeye sahiptir (33). Jam-A, LFA-1'in ligandı olarak erken safha lökosit transmigrasyonunda anahtar rol oynar (45). Literatürde Jam-A geni ekspresyonunun up- ya da downregülasyonları pek çok kanser ile ilişkilendirilmiştir (44, 46, 47). Jam-2 ekspresyonun *in vitro* azaltılması kolorektal kanser hücrelerinde metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş ve Jam-2'nin tümör baskılayıcı ve metastazı önleyici özelliği olabileceği önerilmiştir (48). Hücreler arası bağlantılarda homodimerler veya Jam-B ile heterodimerler yapan Jam-C'nin yönlendirilmiş mutagenez ile mutasyona uğratılmasının akciğer kanseri hücre hatlarında tümörün metastatik özelliğini azalttığı gösterilmiştir (49).

## SONUÇ

Kanser hücrelerinde metastaz, pek çok biyokimyasal ve moleküler faktör tarafından yönlendirilen kompleks bir süreçtir ve kanser tedavilerinde yüksek oranda sınırlayıcı olup kanserden ölümlerin %90'ından sorumludur. Bu nedenle kanser metastazında altta yatan mekanizmaların aydınlatılması kanser metastazının önlenmesine yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Bu derlemede metastaz basamakları ile hücre adezyon molekülleri ve hücreler arası bağlantı proteinlerinin metastatik süreçlerdeki önemi özetlenmeye çalışılmıştır. Bu proteinlerin kanser metastazına karşı tedavilerin geliştirilmesinde ve hastanın yaşam süresinin arttırılmasında potansiyel hedefler olarak kullanılabileceği vurgulanmaya çalışılmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Denetleme G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Gereçler - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Analiz ve/veya Yorum - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Literatür Taraması - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Yazan - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Eleştirel İnceleme - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Supervision - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Materials - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Data Collection and/or Processing - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Analysis and/or Interpretation - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Literature Search - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.; Writing - G.Ö., O.Ö., H.Y.A; Critical Reviews - G.Ö., O.Ö., H.Y.A.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Reymond N, d'Água BB, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. Nature Reviews Cancer 2013; 13(12): 858-70. [CrossRef]
2. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. Cell 2011; 147: 275-92. [CrossRef]
3. Pacmayr E, Treese C, Stein U. Underlying Mechanisms for Distant Metastasis - Molecular Biology. Visc Med. 2017; 33: 11-20. [CrossRef]
4. Knights AJ., Funnell APW, Crossley M, Pearson CMR. Holding Tight: Cell Junctions and Cancer Spread. Trends Cancer Res. 2012; 8: 61-9.
5. Sökeland G, Schumacher U. The functional role of integrins during intra- and extravasation within the metastatic cascade. Molecular Cancer 2019; 18:12. [CrossRef]
6. Gheldof A, Berx G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition. Prog Mol Biol Transl Sci. 2013; 116: 317-36. [CrossRef]
7. Farahani E, Patra HK, Jangamreddy JR, Rashedi I, Kawalec M, Rao Pariti RK, et al. Cell adhesion molecules and their relation to (cancer) cell stemness. Carcinogenesis 2014; 35(4): 747-59. [CrossRef]
8. Anderberg C, Cunha SI, Zhai Z, Cortez E, Pardali E, Johnson JR, et al. Deficiency for endoglin in tumor vasculature weakens the endothelial barrier to metastatic dissemination. J. Exp. Med. 2013; 210: 563-79. [CrossRef]
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144: 646-74. [CrossRef]
10. Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, Dornhöfer N, Kong C, Le QT, et al. Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. Nature 2006; 440: 1222-6. [CrossRef]
11. Kozłowski J, KozłowskaA, Kocki J. Breast cancer metastasis - insight into selected molecular mechanisms of the phenomenon. Postepy Hig Med Dosw 2015; 69: 447-51. [CrossRef]
12. Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. Biochim Biophys Acta 2013; 1833(12): 3481-98. [CrossRef]
13. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. Nat Rev Cancer 2009; 9: 239-52. [CrossRef]
14. Yan M, Jurasz P. The role of platelets in the tumor microenvironment: from solid tumors to leukemia. Biochim Biophys Acta 2016; 1863: 392-400. [CrossRef]
15. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. Am. J. Pathol. 2005; 167: 913-20. [CrossRef]
16. Sarvaiya PJ, Guo D, Ulasov I, Gabikian P, Lesniak MS. Chemokines in tumor progression and metastasis. Oncotarget 2013; 4: 2171-85. [CrossRef]
17. DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, Vasquez L, Tawfik D, Kolhatkar N, et al. CD4+ cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. Cancer Cell 2009; 16: 91-102. [CrossRef]
18. Gocheva V, Wang HW, Gadea BB, Shree T, Hunter KE, Garfall AL, et al. IL-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion. Genes Dev. 2010; 24: 241-55. [CrossRef]
19. Strell C, Entschladen F. Extravasation of leukocytes in comparison to tumor cells. Cell Communication and Signaling 2008; 6: 10. [CrossRef]
20. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature 2005; 438: 820-7. [CrossRef]
21. Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. Nat Rev Cancer 2009; 9: 285-93. [CrossRef]
22. Makrilia N, Kollias A, Manolopoulos L, Sygios K. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. Cancer Invest. 2009; 27: 1023-37. [CrossRef]
23. Harjunpää H, Llort Asens M, Guenther C, Fagerholm SC. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. Front. Immunol. 2019; 10:1078. [CrossRef]
24. Bendas G, Borsig L. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins and, the inhibitory potential of heparins. Int J Cell Biol. 2012; 2012: 676731. [CrossRef]
25. Ludwig RJ, Boehme B, Podda M, Henscheler R, Jager E, Tandi C, et al. Endothelial P selectin as a target of heparin action in experimental melanoma lung metastasis. Cancer Research 2004; 64(8): 2743-50. [CrossRef]
26. Laubli H, Borsig L. Selectins as mediators of lung metastasis. Cancer Microenvironment 2010; 3(1): 97-105. [CrossRef]
27. Van Roy F, Berx G.The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. Cell. Mol. Life Sci. 2008; 65: 3756-88. [CrossRef]
28. Cao ZQ, Wang Z, Leng P. Aberrant N-cadherin expression in cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy 2019; 118: 109320. [CrossRef]
29. Vestweber D. VE-cadherin: The major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2008; 28(2): 223-32. [CrossRef]
30. Qureshi HS, Linden MD, Divine G. E-cadherin status in breast cancer correlates with histologic type but does not correlate with established prognostic parameters. Am J Clin Pathol 2006; 125: 377-85. [CrossRef]
31. Elmoneim HM, Zaghoul NM. Expression of E-cadherin, N-cadherin and snail and therir correlation with clinopathological variant: an immunohistochemical study of 132 invasive ductal breast carsinomas in Egypt. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66(10): 1765-71.
32. Paredes J, Correia AL, Ribeiro AS, Milanezi F, Cameselle-Teijeiro J, Schmitt FC. Breast carcinomas that co-express E- and P- cadherin are associated with p120-cathenin cytoplasmatic localisation and poor patient survival. Journal Clin Pathol. 2008; 61: 856-62. [CrossRef]
33. Shin K, Fogg VC, Margolis B. Tight junctions and cell polarity. Annu Rev Cell Dev Biol. 2006; 22: 207-235. [CrossRef]
34. Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. Cell Tissue Res. 2010; 339: 269-80. [CrossRef]
35. Lahlou H, Muller WJ. β1-integrins signaling and mammary tumor progression in transgenic mouse models: implications for human breast cancer. Breast Cancer Research 2011; 13: 229. [CrossRef]
36. Hamidi H, Pietila M, Ivaska J. The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting. British Journal of Cancer 2016; 115: 1017-23. [CrossRef]
37. Khapare N, Kundu ST, Sehgal L, Sawant M., Priya R, Gosavi P, et al. Plakhophilin3 leads to an increase in PRL3 levels promoting K8 dephosphorylation, which is required for transformation and metastasis. PLoS One 2012; 7:e38561. [CrossRef]
38. Aaltomaa S, Karja V, Lipponen P, Isotalo T, Kankkunnen JP, Talja M, et al. Reduced α- and, β-catenin expression predicts shortened survival in local prostate cancer. Anticancer Research 2005; 25: 4707-4712.
39. Salvador E, Burek M, Förster CY. Tight Junctions and the Tumor Microenvironment. Curr Pathobiol Rep. 2016; 4: 135-45. [CrossRef]

40. Martin TA, Mansel RE, Jiang WG. Loss of occludin leads to the progression of human breast cancer. Int. J. Mol. Med. 2010; 26 (5): 723-34. [CrossRef]
41. Osanai M, Murata M, Nishikiori N, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Epigenetic silencing of occludin promotes tumorigenic and metastatic properties of cancer cells via modulations of unique sets of apoptosis-associated genes. Cancer Research 2006; 66(18): 9125-33. [CrossRef]
42. Lanigan F, McKiernan E, Brennan DJ, Hegarty S, Millikan RC, McBryan J, et al. Increased claudin-4 expression is associated with poor prognosis and high tumor grade in breast cancer. Int. J. Cancer 2009; 124(9): 2088-97. [CrossRef]
43. Morohashi S, Kusumi T, Sato F, Odagiri H, Chiba H, Yoshihara S, et al. Decreased expression of claudin-1 corraletes with recurrence status in breast cancer. Int. J. Mol. Med. 2007; 20(2): 139-43. [CrossRef]
44. McSherry EA, McGee SF, Jirstrom K, Doyle EM., Brennan DJ., Landberg G, et al. JAM-A expression positively correlates with poor prognosis in breast cancer patients. Int J Cancer 2009; 125(6): 1343-51. [CrossRef]
45. Naik UP, Eckfeld K. Junctional adhesion molecule 1 (JAM-1). J Biol Regul Homeost Agents 2003; 17(4): 341- 7.
46. Tian Y, Tian Y, Zhang W, Wei F, Yang J, Luo X, et al. Junctional adhesion molecule-A, an epithelial-mesenchymal transition inducer, correlates with metastasis and poor prognosis in human nasopharyngeal cancer. Carcinogenesis 2015; 36: 41-8. [CrossRef]
47. Ikeo K, Oshima T, Shan J, Matsui H, Tomita T, Fukui H. et al. Junctional adhesion molecule-A promotes proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer. Hepato-Gastroenterol. 2015; 62(138): 540-5.
48. Zhao H, Yu H, Martin TA, Zhang Y, Chen G, Jiang WG. Effect of junctional adhesion molecule-2 expression on cell growth, invasion and migration in human colorectal cancer. Internatial Journal of Oncology 2016; 48: 929-6. [CrossRef]
49. Garrido-Urbani S, Vonlaufen A, Stalin J, De Grandis M, Ropraz P, Jemelin S,et al. Junctional adhesion molecule C (JAM-C) dimerization aids cancer cell migration and metastasis. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2018; 1865(4): 638-49. [CrossRef]
50. Lee HM, Hwang KA, Choi KC. Diverse pathways of epithelial mesenchymal transition related with cancer progression and metastasis and potential effects on endocrine distrupting chemicals on epithelial mesenchymal transition process. Molecular and Cellular Endocrinology 2017; 457: 103-13. [CrossRef]