Derleme / *Review*

Bezmialem Science 2016; 2: 65-9
DOI: 10.14235/bs.2016.715

Nöral Krista Hücreleri ve Tümör Hücre Metastazına Genel Bakış

An Overwiev of the Neural Crest Cells and Tumor Metastasis

Nihan BAYINDIR, Mukaddes EŞREFOĞLU

Department of Histology and Embryology, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ÖZ

Nöral krista (NK) hücreleri nöroektoderm kökenli çok potansiyelli hücrelerdir. Epitelyal-mezenşimal değişim geçirerek nöroepitelden ayrılıp çeşitli dokulara göç ederler. Bu alanlarda melanositler, gliya hücreleri, kromaffin hücreler gibi çok çeşitli hücre tiplerine farklılaşırlar. Kanser, tümör hücresi ve etrafındaki mikroçevre arasında dinamik bir etkileşimin bulunduğu karmaşık bir süreçtir. Kanser hücreleri de nöral krista hücre göçüne benzer şekilde bulundukları çevreden ayrılarak farklı bir dokuya göç eder, metastaz yaparlar. Morfolojik ve moleküler düzeyde nöral krista gelişimi ve kanser progresyonu paralellik gösterir. Birçok sinyal yolağı ve transkripsiyon faktörü her iki süreçte de ortaktır. Nöral krista gelişiminde rol alan mekanizmaların araştırılması, kanser gelişimi, progresyonu ve metastazının daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal-mezenşimal değişim, kanser, metastaz, nöral krista

ABSTRACT

Neural crest cells (NCCs) derived from neuroectoderm are multipotential cells. NCCs leave the neuroepithelium and migrate to various tissues by epithelial-mesenchymal transition. In this areas NCCs differentiate to variety of cells including melanocytes, glia cells, chromaffin cells. Cancer is a complex process which involves a dinamic interaction between tumor cells and surrounding micrenvironment. Cancer cells similar to neural crest cells leave their own environments and metastasize into a different tissue. The development of the neural crest and that of cancer progression share paralel morphological and molecular characteristics. Many signalling pathway and transcription factors are mutual for both processes. To investigate neural crest developmental mechanisms will provide a better understanding for cancer development, progression and metastasis.

Keywords: Epithelial-mesencymal transition, cancer, metastasis, neural crest

1. Giriş

Nöral krista hücreleri yüksek çoğalma ve farklılaşma yeteneğine sahip hücrelerdir. Embriyonik gelişimin 3. haftasında embriyonun dorsalinde nöral katlantılar oluşur. Nöral katlantılar nöral tüpü oluşturmak üzere kaynaşırken, nöroektodermin lateral sınırında yer alan hücreler bulundukları yerden ayrılarak alttaki mezoderm içine göç etmeye başlar. Bu hücre grubu nöral krista olarak isimlendirilir (1). NK hücreleri yerleştikleri bu alandan da ayrılarak göç edip çeşitli dokularda farklı hücrelere dönüşerek fonksiyon yaparlar. Bu şekilde gliya hücreleri, endokrin hücreler, pigment hücreleri, odontoblastlar, parafolliküler hücreler, adrenal bez hücreleri gibi çeşitli hücrelere farklılaşırlar (2). Ayrıca baş ve boyunun kemik, kıkırdak ve bağ dokularının ve kan damarlarının oluşumuna da katkıda bulunurlar (3). NK hücreleri epitelyal fenotipte hücrelerdir. Bu hücrelerin kaynaklandıkları bölgenin ektoderminden ayrılmaları için epitelyal özelliklerini kaybederek mezenşimal hücre özelliği kazanmaları gerekir (4). Bunun için hücreler arası bağlantılarını ve hücre polaritesini kaybederler, hücre iskeleti yeniden düzenlenir ve hareket yeteneği kazanırlar. Bu şekilde farklılaşan hücreler bundukları yerden ayrılarak göç etmeye başlar. Benzer şekilde tümör hücreleri de metastazları sırasında NK hücrelerinin erken embriyonik dönemdeki göçünü taklit ederler. Epitelyal tümör hücreleri mezenşimal özellik kazandıktan sonra kaynaklandıkları dokudan ayrılarak çeşitli alanlara göç edip burada çoğalırlar. Bu olaya metastaz denir.

Nöral krista hücrelerinin göçü ile kanser metastazı arasındaki bu benzerlikler NK hücrelerini tümör hücre metastazının moleküler mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için mükemmel bir model yapar. Moleküler düzeyde birçok sinyal yolağının ve transkripsiyon faktörünün iki olayda da benzer şekilde görev aldığı gösterilmiştir (5). Her iki hücre tipinin göçü sdf1, semaphorin, ephrin/Eph, slit gibi çeşitli pozitif ve negatif düzenleyici faktörlerin kontrolü altında gerçekleşir (6-9).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nihan BAYINDIR; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: nihannar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.10.2015
Kabul Tarihi / Accepted: 04.01.2016

©Telif Hakkı 2016 Bezmialem Vakif Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2016 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

2. Epitelyal-Mezenşimal Değişim (EMD)

Nöral krista hücrelerinin göçü ve tümör hücre metastazı EMD gerektiren çok aşamalı karmaşık süreçlerdir. Her iki olayda da ilk adım hücrelerin epitelyal dokudan ayrılmasıdır. Epitel hücreleri, hücreler arası sıkı bağlantılarla birbirine tutunmuş, kutuplaşma gösteren hücrelerken; mezenşimal hücreler daha dinamik, hareketli hücrelerdir. EMD sürecinde hücreler arası bağlantı kompleksleri kaybolur, apikobazal hücre polaritesi belirsizleşir ve hücre iskelet elemanları yeniden düzenlenir (10).

2.1. Hücreler Arası Bağlantılar

Epitel dokusunda hücreler birbirlerine zonula okludens, zonula adherens, makula adherens gibi bağlantı kompleksleri ile tutunarak dayanıklı bir doku oluştururlar. Zonula okludens tipi bağlantılarda başlıca okludin ve klaudin transmembran proteinleri görev alırken; zonula adherens tipi bağlantılarda immunglobulin ailesinden proteinler ile kaderin grubu transmembran proteinleri görev alır (11). NK hücrelerinin göçünden hemen önce sıkı bağlantıları oluşturan moleküllerin ifadeleri değişir. Göç süreci başlamadan önce okludin ve klaudin ifadeleri transkripsiyonel bir faktör olan snail tarafından baskılanır. Snail, EMD'i tetikleyerek epitelyal hücrelerin mezenşimal fenotip kazanmalarında görev alır (12).

İnsanda çeşitli kanser türlerinde sıkı bağlantı yapılarının kaybedilmesiyle hücrelerin birbirlerinden ayrıldığı, hücre göçünün ve invazyonunun başladığı, dolayısıyla da metastatik tümörlerin oluştuğu gösterilmiştir (13). Okludin ve ZO-1 (Zonula okludens-1) ifadelerinin azalmasının karaciğer, ovaryum, endometriyum ve meme kanserlerinin yayılması ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (14).

Okludin ve klaudin proteinlerinin ifadelerindeki değişikliğin yanı sıra göç öncesinde NK hücreleri arasındaki E-kaderin proteinlerinin ifadesinde de değişimler görülür. Önce E-kaderin, daha sonra N-kaderin gibi diğer kaderin moleküllerinin hücre membranında ifadeleri azalmaya başlar. Bu düşüş NK hücrelerinin diğer ektodermal hücrelerden ayrılıp özelleşmesi için ilk adımdır (15). Nitekim N-kaderin, hücreler arası bağlantıları koruyarak NK hücrelerinin bulunduğu yerden ayrılmalarını (delaminasyonunu) engelleyen bir moleküldür (16). EMD sürecinde Zinc protease superfamily üyesi olan ADAM10 (A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10) N-kaderini yıkarak ortadan kaldırır (17). E-kaderin ve N-kaderinin azalmasından sonra NK hücreleri mezenşimal kaderinler olan kaderin-7 ve kaderin-11'i ekspresse etmeye başlarlar (18). Mezenşimal kaderinlerin ifade edilmeye başlanması hücrelerin birbirleriyle bağlantılarının bozulması ve göç etmelerini takiben dokularda çoğalmaları açısından çok önemlidir (19).

E-kaderin, β-Catenin sinyal yolağının negatif düzenleyicisi olarak tümör hücrelerinin metastazının engellenmesinde de önemli bir role sahiptir (20). Pankreas, meme, mesane ve akciğer kanserlerinde E-kaderin ifadesi artışının metastazı inhibe ettiği gösterilmiştir (21). Yani E-kaderin kaybı tümör progresyonunda EMD'in önemli bir işaretidir (22). N-kaderin ve kaderin-6 ifadeleri de metastatik kanser hücrelerinin göçünden hemen önce azalır (23).

2.2. Bazal Membran

Hücrenin serbest kalıp göç etmeye başlaması için epiteli çevreleyen bariyerlerin aşılması gerekir. Epitelin altında bulunan bazal membran başlıca tip IV kollajen, fibronektin ve laminin moleküllerinden meydana gelir. NK hücreleri EMD sürecini tamamlayabilmek ve nöroepitelden ayrılabilmek için bazal membranı yıkmak zorundadırlar. Hücreler bu aşamada matriks metalloproteinaz (MMP) moleküllerini sentezlerler (24). Nöral krista hücreleri göç etmeye başladığında MMP-2, -8 ve -9 ifadelerinin artması ile bazal membran bütünlüğü bozulur (25). Duong ve ark. (26) MMP-2 inhibisyonunun EMD'i bloke ettiğini göstermişlerdir.

ADAM ailesi metalloproteinazların bir üyesidir. *Xenopus*'ta kraniyal nöral krista hücreleri ekstrasellüler matriks (ECM) yapısını bozmak için ADAM9 ve 13 ifadesini arttırırlar. ADAM ailesi üyeleri aynı zamanda apoptozu inhibe ederek hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi tetikler. Böylece tümörün yayılmasına yol açarlar (27).

Tümör hücreleri MMP ve ADAM moleküllerini salgılayarak damarlara ulaşır, endotelyal bazal membranı aşıp metastaz yaparlar (28). Glioblastoma ve nöroblastoma kanser hücrelerinde MMP-2, -9 ve ADAM-10 ifadeleri artar (29). MMP-2, -9 ve -14'ün farede tümör invazyonu ve anjiyogenez sürecinde indükleyici rolü olduğu gösterilmiştir (30).

2.3. Hücre Polaritesi

Hücreler arası bağlantıların ve bazal membran bütünlüğünün kaybolması epitel hücreleri için karakteristik bir özellik olan hücre polaritesini bozar. Hücre polaritesinin bozulması da EMD'i işaret eder, ayrıca tümör gelişiminin de erken göstergelerinden biridir (31).

Moleküler düzeyde hücre polaritesinin korunması çeşitli polarite komplekslerinin kontrolü altındadır. Apikal hücre membranında bulunan Crumb (Crb) protein kompleksi sıkı bağlantılardaki Par protein kompleksinin yerleşimini stabilize eder. Böbrek epitel hücrelerinde Crb3 protein ifadesinin azalmasının bağlantı komplekslerini etkileyerek hücre hareketlerini artırdığı, tümörojenik potansiyeli tetiklediği ve metastazı indüklediği gösterilmiştir (32). Fare epitel hücrelerinde tümör oluşumu için Crb3 proteini ifadesinin baskılanması gerekir. Crb3 ifadesinin azalmasının hücrede vimentin ifadesinin artması ve E-kaderin ifadesinin azalması ile ilişkili olduğu görülmüştür ki bu da hücrenin mezenşimal hücre özelliği kazanması demektir (33). Bu veriler Crb3'ün apikobazal polaritenin ve sıkı bağlantıların korunmasında, göçün ve metastazın baskılanmasında önemli rollere sahip olduğuna işaret eder. Hücrenin bazolateral yüzündeki polarite ise Scribble protein kompleksinin kontrolündedir. Scribble kompleksi-

nin ifadesinin de servikal kanserlerde, kolon kanserlerinde ve melanomada azaldığı gösterilmiştir (34). Snail ve Zeb1 (The zinc finger E-box binding homeobox-1) molekülleri Crumb genlerinin aktivasyonunu baskılayarak hücre polaritesinin bozulması yolu ile EMD'i tetikler (35). Snail genlerinin aynı zamanda apoptozu baskılayarak kanser hücrelerini ölümden koruduğu gösterilmiştir (36). Xenopus' ta yapılan çalışmalarda Snail, Zeb1 ve Zeb2 moleküllerinin ifadelerinin NK hücrelerinin gelişimi ve göçü için gerekli olduğu gösterilmiştir (37).

3. Göç Süreci

Bazal membranın aşılmasından sonra hareket yeteneği kazanmış olan NK hücreleri ekstrasellüler matriks içerisine girerler. Buradaki mikroçevrenin aşılması için, göç eden hücrelerden bir takım moleküller salınır. NK hücreleri laminin, α4β1, α5β1 ve α1β1 integrinlerin ifadelerini artırarak fibronektine bağlanır. β1 alt birimi inhibisyonunun meme kanserinin ilerlemesi ve tekrarlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

Nöral krista hücreleri göç etmeye başladıklarında çevre dokulardan aktive edici ve/veya inhibe edici sinyal molekülleri salınır. Hedef organlardan pozitif düzenleyiciler salınarak NK hücrelerinin bu alanlara ulaşması sağlanır. Pozitif düzenleyiciler, FGF, VEGF, PDGF gibi büyüme faktörleri ve kemokin SDF-1 gibi çeşitli moleküllerdir. FGF ve PDGF birçok kanserde artarak EMD'i tetikler (39).

Nöral krista hücrelerinin, bu hücrelerin yerleşmemesi gereken organlara göçünü engellemek için bazı negatif düzenleyici moleküller devreye girer. Başlıca 2 adet negatif düzenleyici molekül-ligand kompleksi vardır. Bunlar ephrinler ile Eph ligandları ve class 3 semophorinler ile neurophilin/plexin reseptörleridir (40). Bu moleküller nöral kristanın normalde göç etmemesi gereken dokularda ifade edilerek NK hücrelerinin bu alanlara yerleşmesini engeller (41). Eph ve neurophilin aynı zamanda NK hücrelerinin uzantılarını büzüştürerek göçlerini engeller. Eph/ephrin ve neurophilin/semaphorin ifadelerinin kaybolması nöral krista hücelerinin ektopik migrasyonu ile sonuçlanır (42). Yapılan çalışmalarda insanda akciğer ve meme kanseri gibi bazı kanser türlerinde Ephrin ve semaphorin ifadelerinde kayıp olduğunun gösterilmesi, bu moleküllerin tümör progresyonu ve metastazında önemli rolleri olduğuna işaret eder (43).

Pozitif ve negatif düzenleyici moleküllerin dışında NK ve tümör hücrelerinin göçü ve farklılaşmasında Wnt (44) ile p53 (45) molekülleri de EMD'i tetikleyerek rol oynar. Tümör supresör gen p53'ün kraniyal NK hücrelerinde azalması EMD'i tetikleyerek, NK hücrelerinin invaziv fenotip kazanmasını indükler (45).

Hedef organlara ulaştıklarında NK hücrelerin başka hücrelerle temas kurması ile göç süreci durur (kontak inhibisyon). Wnt/PCP (Planar Cell Polarity) sinyal yolağı NK hücresinin yanındaki hücre ile temas noktalarında RhoA aktivasyonuna yol açarak kontakt inhibisyonu tetikler (44). Kanser hücreleri metastaz yaptıkları alanda mezenşimal-epitelyal değişim geçirerek epitelyal fenotipe geri dönerler. Böylece bu alanlara yerleşerek hızla çoğalırlar. Epitelyal fenotipe dönen kanser hücrelerinin mezenşimal kökenli kanser hücrelerinden daha dayanıklı oldukları gözlenmiştir (46). Metastaz yaptıkları alanlarda kanser hücrelerinin epitelyal fenotipe geri dönmesi engellendiğinde hücrelerin yaşama şansları azaltılabilir.

4. Nöral Krista Mikroçevresi ve Kanser

NK hücrelerinin göçü, çoğalması ve farklılaşması normal bir embriyolojik gelişim için gereklidir. Mintz ve Illmensee (47) fare blastosist aşamasındaki mikroçevrenin kanser hücrelerinin metastatik özelliklerini baskılayabileceğini öne sürmüşlerdir. Nitekim yapılan çalışmalarda kanser hücrelerinin tümörojenik fenotipinin embriyonik mikroçevrede bozulduğu rapor edilmiştir. İnsan melanoma hücrelerinin tavuk embriyosunun premigratuar dönem NK hücrelerinin arasına enjekte edildiğinde tümör oluşturmadıkları, aksine NK hücreleri gibi faringeal arkuslara, dorsal kök gangliyonlarına ve sempatik gangliyonlara göç ettikleri gözlenmiştir (48). Tavuk embriyosuna enjekte edilen C8161 melanoma hücrelerinin bölgedeki NK mikroçevresi içerisinde NK hücreleri gibi komşu hücrelerle temas kuran uzantılı hücre morfolojisi sergiledikleri rapor edilmiştir (49). Aksine B19 fare melanoma hücreleri NK dışında farklı bir mikroçevreye enjekte edildiklerinde bu alanlarda tümör oluşturdukları gözlenmiştir (50). Bu farklılık kanser hücrelerinin ancak nöral krista mikroçevresi içerisinde olağan dışı (non-tümorojenik ve non-metastatik) bir fenotip sergileyebileceğinin işareti olabilir.

5. Sonuç

NK ve tümör hücreleri epitelyal-mezenşimal dönüşüm yaşayan hücrelerdir. Nöral krista hücrelerinin göçü ve farklılaşmasında rol alan moleküllerin kanser hücre göçünde de etkin bir şekilde rol aldığının anlaşılmasından sonra, NK hücrelerinin davranış modellerinin detaylı olarak incelenmesiyle aynı zamanda kanser oluşumu, ilerlemesi ve metastazı ile ilgili önemli veriler elde edileceği düşünülmeye başlanmıştır. NK hücrelerinin mikro- çevresinde kanser hücrelerinin metastatik hücre fenotiplerini kaybetmesinin altında yatan mekanizmaların keşfedilmesi, metastazın engellenmesi için mikroçevre ile ilgili yeniden programlama stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.N.; Tasarım - B.N.; E.M.; Denetleme - E.M.; Literatür Taraması - B.N.; Yazıyı Yazan - B.N. Eleştirel İnceleme - E.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.N.; Design - B.N.; E.M.Supervision - E.M.; Literature Review - B.N.; Writing - B.N.; Critical Review - E.M

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Kaynaklar

1. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji (A.C. Başaklar Çev.). Ankara: Palme Yayınları; 2003.
2. Hall B. The Neural Crest and Neural Crest Cells in Vertebrate Development and Evolution. 2nd ed. New York: Springer; 2008.
3. Etchevers HC, Vincent C, Le Douarin NM, Couly GF. The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. Development 2001; 28: 1059-68.
4. Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial_mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. J Clin Invest 2009; 119: 1438-49. [CrossRef]
5. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial–mesenchymal transitions in development and disease. Cell 2009; 139: 871-90. [CrossRef]
6. Theveneau E, Marchant L, Kuriyama S, Gull M, Moepps B, Parsons M, Mayor R. Collective chemotaxis requires contact-dependent cell polarity. Dev Cell 2010; 19: 39-53. [CrossRef]
7. Gammill LS, Gonzalez C, Gu C, Bronner-Fraser M. Guidance of trunk neural crest migration requires neuropilin 2/semaphorin 3F signaling. Development 2006; 133: 99-106. [CrossRef]
8. De Bellard ME, Ching W, Gossler A, Bronner- Fraser M. Disruption of segmental neural crest migration and ephrin expression in delta-1 null mice. Dev Biol 2002; 249: 121-30. [CrossRef]
9. De Bellard ME, Rao Y, Bronner-Fraser M. Dual function of Slit2 in repulsion and enhanced migration of trunk, but not vagal, neural crest cells. J Cell Biol 2003; 162: 269-79. [CrossRef]
10. Powell DR, O'Brien JH, Ford HL, Artinger K.B. Neural Crest Cells and Cancer: Insights into Tumor Progression. In: Trainor PA editör. Neural Crest Cells. USA: Elsevier; 2014. s. 335-57.
11. Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. Malatya: Medipress; 2009.
12. Martinez-Estrada OM, Culleres A, Soriano FX, Peinado H, Bolos V, Martinez FO, et al. The transcription factors Slug and Snail act as repressors of Claudin-1 expression in epithelial cells. Biochem J 2006; 394: 449-57. [CrossRef]
13. Fazakas C, Wilhelm I, Nagyoszi P, Farkas AE, Hasko J, Molnar J, Bauer H, Bauer HC, Ayaydin F, Dung NTK, Siklos L, Krizbai IA. Transmigration of melanoma cells through the blood-brain barrier: role of endothelial tight junctions and melanoma-released serine proteases. PLoS One 2011; 6: e20758. [CrossRef]
14. Orban E, Szabo E, Lotz G, Kupcsulik P, Paska C, Schaff Z, et al. Different expression of occludin and ZO-1 in primary and metastatic liver tumors. Pathol Oncol Res 2008; 14: 299-306. [CrossRef]
15. Nakagawa S, Takeichi M. Neural crest cell-cell adhesion controlled by sequential and subpopulationspecific expression of novel cadherins. Development 1995; 121: 1321-32.
16. Shoval I, Ludwig A, Kalcheim C. Antagonistic roles of full-length N-cadherin and its soluble BMP cleavage product in neural crest delamination. Development 2007; 134: 491-501. [CrossRef]
17. Reiss K, Maretzky T, Ludwig A, Tousseyn T, de Strooper B, Hartmann D, et al. ADAM10 cleavage of N-cadherin and regulation of cell-cell adhesion and beta-catenin nuclear signalling. EMBO J 2005; 24: 742-52. [CrossRef]
18. Chu YS, Eder O, Thomas WA, Simcha I, Pincet F, Ben-Ze'ev A, et al. Prototypical type I Ecadherin and type II cadherin-7 mediate very distinct adhesiveness through their extracellular domains. J Biol Chem 2006; 281: 2901-10. [CrossRef]
19. Koehler A, Schlupf J, Schneider M, Kraft B, Winter C, Kashef J. Loss of Xenopus cadherin-11 leads to increased Wnt/bcatenin signaling and up-regulation of target genes c-myc and cyclin D1 in neural crest. Dev Biol 2013; 383: 132-45. [CrossRef]
20. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. Cancer Metastasis Rev 2009; 28: 151-66. [CrossRef]
21. Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. Nature 1998; 392: 190-3. [CrossRef]
22. Yang J, Weinberg RA. Epithelial_mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. Dev Cell 2008; 14: 818-29. [CrossRef]
23. Nieman MT, Prudoff RS, Johnson KR, Wheelock MJ. N-cadherin promotes motility in human breast cancer cells regardless of their E-cadherin expression. J Cell Biol 1999; 147: 631-44. [CrossRef]
24. Innes PB. The ultrastructure of early cephalic neural crest cell migration in the mouse. Anat Embryol 1985; 172: 33-8. [CrossRef]
25. Giambernardi TA, Sakaguchi AY, Gluhak J, Pavlin D, Troyer DA, Das G, et al. Neutrophil collagenase (MMP-8) is expressed during early development in neural crest cells as well as in adult melanoma cells. Matrix Biol 2001; 20: 577-87. [CrossRef]
26. Duong TD, Erickson CA. MMP2 plays an essential role in producing epithelial-mesenchymal transformations in the avian embryo. Dev Dyn 2004; 229: 42-53. [CrossRef]
27. Rocks N, Paulissen G, El Hour M, Quesada F, Crahay C, GuedersM, et al. Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer. Biochimie 2008; 90: 369-79. [CrossRef]
28. Nair SA, Jagadeeshan S, Indu R, Sudhakaran PR, Pillai MR. How intact is the basement membrane? Role of MMPs. Adv Exp Med Biol 2012; 749: 215-32. [CrossRef]
29. Hofmann UB, Houben R, Brocker EB, Becker JC. Role of matrix metalloproteinases in melanoma cell invasion. Biochimie 2005; 87: 307-14. [CrossRef]
30. Masson V, de la Ballina LR, Munaut C, Wielockx B, Jost M, Maillard C, et al. Contribution of host MMP-2 and MMP- 9 to promote tumor vascularization and invasion of malignant keratinocytes. Faseb J 2005; 19: 234-6.
31. Royer C, Lu X. Epithelial cell polarity: a major gatekeeper against cancer? Cell Death Differ 2011; 18: 1470-7. [CrossRef]
32. Karp CM, Tan TT, Mathew R, Nelson D, Mukherjee C, Degenhardt K, et al. Role of the polarity determinant crumbs in suppressing mammalian epithelial tumor progression. Cancer Res 2008; 68: 4105-15. [CrossRef]
33. Regala RP, Weems C, Jamieson L, Khoor A, Edell ES, Lohse CM, et al. Atypical protein kinase C iota is an oncogene in human non-small cell lung cancer. Cancer Res 2005; 65: 8905-11. [CrossRef]
34. Nakagawa S, Yano T, Nakagawa K, Takizawa S, Suzuki Y, Yasugi T, et al. Analysis of the expression and localisation of a LAP protein, human scribble, in the normal and neoplastic epithelium of uterine cervix. Br J Cancer 2004; 90: 194-9. [CrossRef]
35. Ellenbroek SI, Iden S, Collard JG. Cell polarity proteins and cancer. Semin Cancer Biol 2012; 22: 208-15. [CrossRef]
36. Vega S, Morales AV, Ocana OH, Valdes F, Fabregat I, Nieto MA. Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death. Genes Dev 2004; 18: 1131-43. [CrossRef]
37. LaBonne C, Fraser MB. Snail-Related Transcriptional Repressors Are Required in Xenopus for both the Induction of the Neural Crest and Its Subsequent Migration. Developmental Biology 2000; 221: 195-205. [CrossRef]
38. Barkan D, Chambers AF. Beta1-integrin: a potential therapeutic target in the battle against cancer recurrence. Clin Cancer Res 2011; 17: 7219-23. [CrossRef]
39. Kono SA, Heasley LE, Doebele RC, Camidge DR. Adding to the mix: fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor receptor pathways as targets in non-small cell lung cancer. Curr Cancer Drug Targets 2012; 12: 107-23 [CrossRef]
40. Santiago A, Erickson CA. Ephrin-B ligands play a dual role in the control of neural crest cell migration. Development 2002; 129: 3621-32.

41. Krull CE, Lansford R, Gale NW, Collazo A, Marcelle C, Yancopoulos GD, Fraser SE, Bronner-Fraser M. Interactions of Eph-related receptors and ligands confer rostrocaudal pattern to trunk neural crest migration. Curr Biol 1997; 7: 571-80. [CrossRef]
42. Smith A, Robinson V, Patel K, Wilkinson DG. The EphA4 and EphB1 receptor tyrosine kinases and ephrin-B2 ligand regulate targeted migration of branchial neural crest cells. Curr Biol 1997; 7: 561-70. [CrossRef]
43. Harburg GC, Hinck L. Navigating breast cancer: axon guidance molecules as breast cancer tumor suppressors and oncogenes. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2011; 16: 257-70. [CrossRef]
44. Polakis P. Wnt signaling in cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012; 4: 5. [CrossRef]
45. Rinon A, Molchadsky A, Nathan E, Yovel G, Rotter V, Sarig R, Tzahor E. p53 coordinates cranial neural crest cell growth and epithelial-mesenchymal transition/delamination processes. Development 2011; 138: 1827-38. [CrossRef]
46. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. Nat Rev Cancer 2009; 9: 265-73. [CrossRef]
47. Mintz, B. & Illmensee, K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72: 3585-9. [CrossRef]
48. Kulesa PM, Kasemeier-Kulesa JC, Teddy JM, Margaryan NV, Seftor EA, Seftor RE, Hendrix MJ. Reprogramming metastatic melanoma cells to assume a neural crest-cell like phenotype in an embryonic microenvironment. PNAS 2006; 103: 3752-7. [CrossRef]
49. Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, Li JF, Goswami S, Stanley ER, Segall JE, Pollard JW, Condeelis J. Direct visualization of machrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. Cancer Res 2007; 67: 2649-56. [CrossRef]
50. Oppitz M, Busch C, Schriek G, Metzger M, Just L, Drews U. Non-malignant migration of B16 mouse melanoma cells in the neural crest and invasive growth in the eye cup of the chick embryo. Melanoma Res 2007; 17: 17-30. [CrossRef]