Adezyon Molekülleri ve Tümör Metastazı

Dr. Derya Özyörük
SSK Ankara İhtisas Hastanesi
Çocuk Hastalıkları Uzmanı
Dr. Zahide Şimşek
SSK Ankara İhtisas Hastanesi
İç Hastalıkları Uzmanı

Adezyon molekülleri vücutta çeşitli biyolojik olayların düzenlenmesine katılırlar. Adezyon mekanizmasının disregülasyonu, tümör oluşum ve metastaz aşamasında önemli rol oynar. İnvazyon ve metastaz ise kanserden ölümlerin başlıca sebebidir. Malign tümörler çeşitli adezyon moleküllerini eksprese ederler. Hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin artması veya azalması tümör hücrelerinin ana yerinden kopup yayılmalarına neden olur. Son yirmi yılda, adezyon moleküllerinin tümör invazyon ve metastazı ile ilgili bilgilerin artması antiadezyon tedavisi ile ilgili çalışmalara da ışık tutmuştur.

Adezyon molekülleri, heterojen bir ligand/reseptör grubu olup hücrelerin diğer hücrelerle veya ekstrasellüler matriks ile etkileşimlerini sağlarlar. Ayrıca; doku-organ gelişimi, hücre proliferasyonu, embryogenezis, immün yanıt, lökositlerin göçü ve inflamasyon, yara iyileşmesi, tümör oluşumu ve metastaz gibi önemli biyolojik olaylara katılırlar.[1,2] Hücre adezyonunun bozulması; bir çok gelişimsel defektin, akut ve kronik inflamatuar hastalıkların ve kanserin oluşumunda anahtar rolü üstlenir. [2] Moleküler, yapısal ve fonksiyonel özellikleri göz önüne alındığında adezyon molekülleri birkaç gruba ayrılırlar.

1)İntegrin ailesi

ß1 integrinler: VLA-1, VLA-2, VLA-3, VLA-4, VLA-5, VLA-6

ß2 integrinler: LFA-1, Mac-1, p150, 95

ß3 integrinler: $gpII_bIII_a$, vitronectin reseptör

ß4-ß9 integrinler

2)İmmunoglobulin superailesi

CD2, CD4, CD8

ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1

NCAM, L-1, Po, CEA

3)Kadherin ailesi

E-kadherin

N-kadherin

P-kadherin

Diğer kadherinler

4)Selektinler
L-selektin
E-selektin
P-selektin
5)Hyaluronat reseptör ailesi
CD 44 ve izoformları
Aggrecan, syndecan
6)Sialomusin ailesi
GlyCAM-1, MadCAM-1, PSGL
7)Diğerleri

Tümörlerin malign davranışları neoplastik hücrelerin üç özelliğine bağlıdır. Bunlar; kontrolsüz büyüme, lokal invazivlik ve metastaz yeteneğidir.[1] İnvazyon ve metastaz süreçleri şu aşamalardan geçer:

1- Tümörün büyümesi, invazyonu ve neoplastik hücrenin ilk yerinden ayrılması
2- Tümör hücresinin lenfatik ve vasküler alana kayması
3- Tümör hücresinin sirkülasyonda yaşaması ve trombosit ve pıhtılaşma sistemiyle etkileşimi
4- Tümör hücresinin vasküler veya lenfatik endotel ve/veya subendotelial bazal membran aracılığıyla uzak bölgelerde tutulması
5- Tümör hücresinin doku parenkimine göçü
6- Tümörün metastaz yerinde büyümesi gerekli aşamalardır.[3,4,5]

Aynı organdan kaynaklanan tümörler benzer metastatik davranış gösterirler. Bu durum, ortak anatomik ve sirkülatuar veya lenfatik yolların kullanımından ileri gelir.[3,6] Örneğin karsinomalar en çok direne oldukları lenf nodlarına metastaz yaparlar. Kolon karsinoması başlıca lenf noduna daha sonra karaciğere, meme karsinoması kemiğe metastaz yapar. Akciğer kanseri sıklıkla beyin, karaciğer ve böbreküstü bezlerine metastaz yapar. Ancak bu anatomik direnaj spesifik bölgelerdeki metastazı açıklamak için yeterli değildir. Bazı tümör hücrelerinin selektif uzak bölge metastazları "tohum ve toprak" kavramıyla açıklanmıştır. Bu hipotez uygun tohum uygun toprakla metastaz olabilir görüşünü savunmaktadır. Ancak bu, rastgele bir fenomen olmayıp spesifik adezyon ve deadezyon mekanizmalarının katıldığı karmaşık bir süreçtir.[3,7,8,9] Bir diğer görüş de bazı kemoatraktan sitokinlerin tümör hücrelerine "homing reseptör" olarak sinyal gönderdiği şeklindedir.[6]

Son çalışmalarda, metastaz sürecinde hücre adezyonunun önemi ve adezyon mekanizmasındaki disregülasyonun tümör invazyon ve metastazındaki rolü bildirilmiştir. Bazı adezyon molekülllerinin down - regülasyonunun tümör hücrelerinin primer yerinden ayrılmasında rolü olduğu ve bazılarının upregülasyonunun metastaz potansiyelini artırdığı bildirilmiştir.[3]

İntegrinler

İntegrinler; embriyonik gelişme, doku düzeninin devamı, yara iyileşmesi ve lökositlerin dokulara gidişini (homing) içeren birçok biyolojik olayda etkili adezyon molekülleridir. Bu moleküllere, hücrelerin ekstrasellüler proteinlere bağlanmasını düzenlemeleri nedeni ile "integrinler" adı verilmiştir. Ortak bir ß halkası ve ligand spesifikliğini sağlayan değişik ∝ zincirinden oluşan yapıları vardır.[10] Sinyal iletimi ve hücre iskelet sistemi reorganizasyonunda görev alırlar.[1] Heterodimeri oluşturan beta halkasının tipine göre 3 integrin alt grubu tanımlanmıştır. ß1 altgrubu (VLA-1, 2, 3, 4, 5, 6) laminin, kollejen, fibronektin gibi extrasellüler matriks elemanlarına reseptör görevi yapar. VLA-4 aynı zamanda VCAM-1'i tanıyarak hücre-hücre adezyon molekülü olarak görev yapar. ß1 integrinlerin anormal ekspresyonu tümör hücresinin metastaz kabiliyetiyle ilgili bulunmuştur.[3,6] Örneğin VLA-2 rabdomiyosarkom, VLA-3

melanamo progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. VLA-4 başlıca myeloid ve lenfoid hücrelerde eksprese olurken aynı zamanda melanoma hücrelerinde bulunur. Ayrıca VLA-4'ün eksprese olduğu tümör hücrelerinin hematojen yayılımında önemli rolü olabileceği düşünülmektedir.[3] Yine insan meme karsinoma hücresinde VLA-4 ekspresyonuyla metastatik potansiyeli arasında pozitif korelasyon olduğu, VLA-5'in ise eksprese olduğu virus transforme murin hücrelerde motilite ve tümorogenezis ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur.[3,6]

ß2 integrinlerin üç üyesi vardır. LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18) ve p150, 95 (CD11c/CD18). ß2 integrinler lökositlerde eksprese olduklarından dolayı lökosit integrini olarak da adlandırılırlar. Lökositlerin endotele ve diğer hücrelere adezyonunda görevli moleküllerdir. LFA-1, endotel üzerindeki ICAM-1 veya ICAM-2'ye bağlanır. LFA-1'ler, antijen sunan hücreler tarafından T hücre aktivasyonunda veya sitotoksik T-lenfositler ve NK hücreleri tarafından virüsle enfekte hücrelerin öldürülmesi gibi birçok hücre-hücre ilişkisinde rol oynarlar.[7] Murin lenfoma hücrelerinde, insan lenfoma ve miyeloma hücrelerinde LFA1'in downregülasyonunun metastatik potansiyelle ilişkili olduğu gösterilmiştir. AntiCD18 monoklonal antikorlarıyla integrinlerin inhibisyonunun, farelerde subkutanoz olarak verilen lenfomanın dalağa invazyonunu bloke ettiği gösterilmiştir.[3] Farelerde RGD olarak bilinen bir tripeptitin (arginin-glisin-aspartik asit) enjeksiyonunun integrinleri bloke ederek melanom hücrelerinin invazivliğini azalttığı gösterilmiştir.[7,11] Mac-1, sadece ICAM-1'e bağlanır. Ayrıca fagositik hücreler üzerinde kompleman reseptörü olarak da görev yapar. Bu nedenle de inflamasyon bölgesine miyeloid hücrelerin birikmesine de etkili bir reseptördür. P150, 95 (CD-11c); nötrofil, monosit ve NK hücreleri üzerinde eksprese olur, fakat periferik kan lenfositlerinin çoğunda bulunmaz ve lökosit-endotel adezyonu üzerine önemli bir etkisi yoktur.

İmmünglobulin Süperailesi

Yapıları immünglobulinlere benzer. Bu ailenin çoğu hücre-hücre adezyonu ve sellüler immünite (major histokompatabilite antijenleri, CD4, CD8, T hücre reseptörleri), nöral gelişim (N-CAM, L1), lökosit trafiği (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) ve sinyal iletimi (koloni sitimüle eden faktör-1 reseptör ve platelet derive büyüme faktörü) olaylarına katılırlar. Kanserle ilişkili olanlar (CEA) dahil olmak üzere bu moleküllerin bir kısmının fonksiyonları tam bulunamamıştır.[5]

ICAM-1: 80-150 kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteinidir. Önce LFA1 için ligand, daha sonrada Mac-1 ve rinovirüsler için de reseptör görevi yaptığı bulunmuştur.[3] Endotel hücreleri, mononükleer lökositler ve bazı epitel hücreleri ve fibroblastlar arasında bulunurlar. İnflamatuar ve immün yanıtta temel rol oynarlar.[4,8] ICAM-1, squamoz hücreli karsinomlarda ve melanomların oluşum sürecinde yer alır. Özellikle melanom hücrelerinde ICAM-1 varlığı artmış metastaz riskini gösterir.[3,5] Kanserli hastalarda dolaşan ICAM-1 seviyeleri yüksek bulunmuştur. Benzer durum Hodkgin hastalığında da ilerlemiş hastalığı ve kötü prognozu gösterir. Bu melanomda da gösterilmiştir.[3]

VCAM-1: VLA-4 integrin'in ligandıdır. Endotel hücrelerinde bulunup lenfosit ve makrofajların - endotel ile ilişkilerinde yer alır. Ayrıca lenfoid dendritik hücrelerde, bazı doku makrofajlarında ve renal parietel epitel hücrelerinde bulunur. Melanom hüc-

relerinin adezyonunda rol oynar.[4,5] Düşük VCAM-1 düzeyinin melanom hücrelerinin meteastaz kabiliyetini artırdığı, ekspresyonunun ise melanom hücre-hücre adezyonunda önemli olduğu bildirilmiştir. Dolaşan VCAM-1 düzeyinin kanserli hastalarda yükseldiği bildirilmiştir.[3] VCAM-1'in endotel hücrelerinde ekspresyonu sitokin aktivasyonu ile artmaktadır. Hepatosit kültür ortamında proinflamatuar sitokinlerin hücre yüzeyinde ICAM-1 ekspresyonunu ve çözünür ICAM-1 düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Gastrik kanserli hastalarda da İnterlökin 1 ve 6 düzeyinde artma ve buna bağlı olarak ICAM-1 ve VCAM-1'in endotel hücrelerinde ekspresyonun da artma bulunmuştur.[1] Ancak adezyon moleküllerinin oluşumunda ve yayılmasında rol alan sitokinlerin tümör kaynaklı mı olduğu, etrafındaki normal dokudan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir.[4]

N-CAM: Homofilik Ca bağımlı hücre-hücre adezyon molekülü olup başlıca nöral sistemde eksprese olur. İmmünohistokimyasal olarak nöral ve nöroendokrin tümörlerde tanımlanmıştır (Willm's tümörü, pitüiter adenom, feokromositoma, küçük hücreli akciğer karsinoma).[5] N-CAM'ın dolaşan formunun tümör markeri olduğu düşünülmektedir.[3] Ayrıca sıkça safra kanalı kanserinde eksprese olur ve kanserin perinöral invazyonu ile bu molekülün ilişkisi vardır.[3]

L-1: Homofilik nöral adezyon molekülü olup bazı lenfomalarda eksprese olur. Ekspresyonu metastatik kapasite ile negatif korelasyon gösterir.[3]

CEA: Klinikte erken ve tekrarlayan kolorektal kanserlerde kullanılan faydalı bir marker olup kolon karsinoma yüzeyinde homofilik intersellüler adezyon molekülü olarak bulunur. Bununla birlikte bu molekülün disregülasyonunun, tümör hücresinin ilk yerinden ayrılıp uzak dokulara ilerlemesindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir.[3]

Kadherinler

Kadherinler kalsiyum bağımlı adezyon molekülleri olup farklı hücrelerde eksprese olurlar. Komşu hücreler arası moleküler bağlanmayı sağlayan kadherinler adherens junctionlarda fermuar gibi bağlantı yaparlar. 20'den fazla sınıf tanımlanmış olup 3 tanesi (E,N,P kadherin) ortak temel özellikler taşırlar. İlk izole edildikleri dokulara göre isimlendirilmişlerdir (E-kadherin epitel hücresi, N-kadherin sinir hücresi, P-kadherin plasenta gibi).[1,11]

E-kadherin epitel hücrelerinde eksprese olur. Normal hücrelerde ekspresyonu stabil iken tümör hücrelerinde unstabildir. Behren ve arkadaşları, Madin-Darby köpek böbrek hücrelerine E-kadherine karşı antikor ilavesi ile hücrelerin kollojen jel ve embriyo hücrelerine invaze olduğunu ve E-kadherin negatif virüslü transforme hücrelerin E-kadherin pozitif parental hücrelerden daha invaziv olduğunu göstermişlerdir.[3,7] Frixen ve arkadaşları da çeşitli insan karsinoma hücre dizilerinin E-kadherinden yoksun olduğunu, noninvaziv hücre dizilerinin ise E-kadherin pozitif olduğunu göstermiştir. Hatta malign hücre invazivliğinin E-kadherin cDNA transfeksiyonuyla düzeldiğini ve E-kadherinin invazyon süpressörü olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca kötü diferansiye karaciğer, baş ve boyun karsinomalarında E-kadherin olmadığı bulunmuş olup gastrik karsinoma, prostat, böbrek, kolon, özofagus, mesane ve göğüs karsinomalarında ise E-kadherinde azalma görülmüştür.[3,5] Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, metastatik kanser hücrelerinin sıklıkla normal E-kadherin düzeyine sahip olduğu ancak E-kadherine bağlı adeziv fonksiyonların,

E-kadherini modüle eden katenin defektine bağlı olduğu bildirilmiştir.[3]

Selektinler

Selektinler, lökosit-endotel adezyonunun özellikle erken safhalarında önemli rolü olan adezyon molekülleridir. Selektinlerin hepsi, ekstrasellüler amino uçlarında bir lektin kısmı taşırlar. Selektinler lektin uçları ile glikoproteinlerin karbonhidrat kısımlarına bağlanırlar ve spesifik karbonhidratları tanıyarak lökosit-endotel hücre ilişkisinde rol oynarlar.[3,9] Selektinler transmembran glikoproteinleri olup, inflamasyon alanına lökositlerin gelmesi selektinler aracılığı ile olur.[3,9] Tüm selektinler sialize, fukolize, sülfatlı glikokonjugatlara spesifik olarak bağlanırlar (özellikle sialize Lewis x ve sialize Lewis A antijenlerine). Bu karbonhidrat yapıları, sindirim sistemi kanserlerinin hücre yüzeyinde sıklıkla eksprese olurlar. Aynı zamanda bu hastaların serumunda çözünür formları da görülür.[3]

E-selektin (ELAM-1): Nötrofil, monosit, eozinofil ve bazı bellek CD4+T lenfositlerinin adezyonunu sağlayan endotelyal bir glikoproteindir. IL-1, TNF-alfa, bakteriyel endotoksin ve substansP gibi nöropeptidlerle uyarıldığında, endotel hücreleri E-selektin yapar ve yüzeylerinde eksprese ederler. E-selektin kolon kanser hücrelerinin, aktive endotel hücrelerine bağlanmasını sağlar. E-selektin bağımlı adezyon, erişkin T-hücreli lösemi hücrelerinin endotele adezyonunda gösterilmiştir. Bu durum, T hücreli lösemi hücrelerinde E-selektin için nötrofillerden farklı bir ligandın varlığını düşündürmektedir.[3] E-selektinler tümör gelişiminde anjiogenezis oluşumunda etki göstermektedirler.[6]

P-selektin (CD62): Devamlı olarak sentez edilir ve istirahatteki trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerindeki Weibel-Palada cisimciklerinin içinde depo edilir. Trombin, histamin, kompleman komponentleri ve reaktif oksijen metabolitleri ile endotelin uyarılmasını takiben P-selektin hücre yüzeyine taşınır. IL-1 ve TNF-alfa, Endotelyal P-selektin sentezini artırır.[6] P-selektin, göğüs, kolon ve akciğer kanserlerinde gösterilmiştir.[6]

L-selektin (LECAM-1): Lökositlerin endotele ilk tutulumunda rol alır.[6] Bellek T lenfositleri dışındaki tüm lökositlerin yüzeyinde bulunur. L-selektinin hücre yüzey ekspresyonunu artıran tek sitokin IFN-alfa'dır. Diğer lökosit adezyon moleküllerinden farklı olarak, lökositlerin aktivasyonundan sonra hızla hücre yüzeyinden ortama dökülür ve hücre yüzey ekspresyonu azalır. L-selektin, mürin lenfomaların hematojen yayılımında bir gösterge olarak kullanılır.[3]

CD44

Spesifik olarak hyaluronata bağlanan bir adezyon molekülüdür. Bununla beraber proteoglikan olan serglisini de tanıyabilir. CD44, hücre-substrat ve hücre-hücre adezyon molekülü olup, epitel hücresi, lenfositler, fibroblast, düz kas gibi birçok hücrede eksprese olurlar. CD44, lenfosit resirkülasyonunda "homing reseptör" olarak da görev alır.[3,6,10] CD44, hyaluronik asit reseptörü olarak bilinmesine rağmen CD44 eksprese eden birçok hücre hyaluronik asite bağlanamayabilir. Ancak bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.[3] CD44'ün bilinen üç major tipi vardır. Bunlardan biri, 80-90 kD molekül ağırlığında olup başlıca homopoetik hücrelerde bulunur. Diğeri, 110-130 kD molekül ağırlıklı olup epitel hücrelerinde bulunur. Üçüncü ise 190-220 kD molekül ağırlıklı kondroitin sülfat ilaveli modifiye tiptir. En son bulunan

CD44 splice tipinin (Hermes antijeni) metastatik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. 162 aminoasitten oluşan protein epitopu bu özelliği sağlar. Nonhodgkin metastatik lenfomalarda daha fazla CD44 ekspresyonu saptanmıştır.[3] Ancak normal CD44 molekülü çok çeşitli adezyon olaylarında yer almasına rağmen, metastaz oluşumundaki rolü tam olarak bilinmemektedir.[3,7,5]

Diğer Adezyon Molekülleri

Akciğer spesifik endoteliyal hücre adezyon molekülü (Lu-ECAM-1): Metastatik murin melanom hücrelerinin akciğere selektif tutunmasını sağlar. Bu molekül plevral ve subplevral venüllerin endotelinde bulunur. Burası melanom hücrelerinin en sık metastaz yaptığı yerdir.[3,7]

67-69 kD laminin ve elastin bağlayan protein: Tümör hücre yüzeyindeki laminin'e afinitesi vardır. Servikal tümörlerde artmış ekspresyonu, hücrelerin proliferatif özellikleri ile korele bulunmuştur.[5]

Tümör invazyon ve metastazı, hücre adezyonundaki değişikliklerin yanısıra diğer faktörleri de gerektirir. Bunlar kontrolsüz hücre büyümesi, anjiogenezis, proteazlar ve dediferansiyasyondur.[5] Kanser metastazının moleküler mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için ve efektif profilaktik ve terapotik yolların geliştirilmesi için çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1) Paul S Frenette, Denisa D Wagner. Adhesion Molecules-Part I. The New England Journal of Medicine 1996; June 1526-1529

2) Christopher DB, David LS. Cell Adhesion: a new target for therapy. Moleculer Medicine Today. 1997; Oct. 449-456.

3) Masayuki M. Cancer metastasis and adhesion molecules. Clinical orthapaedics and related research. 1995; 312:10-18

4) RE, Banks, AJH, Gearing, IK, Heminway, DR, Norfolk. Circulating intercellular adhesion molecul-1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human malignencies. 1993; 68:122-124

5) Steven MA. Role of Integrin and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. 1993; Labaratory Investigation. Vol.68.No.1.p.4

6) John TP, Maria TB, Elice CK. The biochemistry of cancer dissemination. Critical reviews in biochemistry and moleculer biology. 1997; 32(3):175-253

7) Jürgen Behrens. The role of cell adhesion molecules in cancer invasion and metastasis. Breast cancer res. and treat. 1993; 24:175-184

8) Bunzo N, Takeshi H, Takhesi S, Yoshinari O, Maskazu Y, Kiyoshi M, Tetsuji S, Yasuyuki K, Tetsuro I, Kosei H. Clinical significance of serum interselluler adhesion molecules 1 in gastric cancer. Clinical cancer research. 2000; March Vol.6.1175-1179

9) G Velikova, RE Banks, A Gearing, I Heminway. Circulating adhesion molecules E-cadherin, E-selectin, Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and Vascularcell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with gastric cancer. 1997; British Journal of cancer (11):1398-1404

10) Steven MA. Endothelial and epithelial cell adhesion molecules. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1991; Vol.4.pp.195-203

11) P Kurschat, C Mauch. Mechanism of metastasis. Clinical and Experimental Dermatology 482-485.