مکانیسم ایجاد و متاستاز ملانوم بدخیم

دکتر علی صادقی ارومیه[1]
دکتر بابک براتی[2]
جاوید تقی‌نژاد[3]

۱. آزمایشگاه کنترل کیفی غذا و دارو، ارومیه، ایران
۲. مرکز علم و فناوری زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران
۳. گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران

نویسنده‌ی مسئول:
جاوید تقی‌نژاد

بلوار شمس تبریزی، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران
پست الکترونیک:
J_taghinejad@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

سرطان نوعی بیماری ژنتیکی است. برخی از سرطان‌ها به ارث می‌رسند اما بیشتر آن‌ها، به‌علت جهش در سلول‌های سوماتیک به‌وجود می‌آیند. علت این جهش‌ها یا خطای ذاتی در رونوشت از DNA یا قرارگرفتن در معرض کارسینوژن‌ها است. ملانوم جدی‌ترین سرطان پوست، در ملانوسیت‌ها رشد می‌کند. ملانوسیت‌ها به ساخت ملانین یا همان رنگ‌دانه‌ی پوست می‌پردازند. قوی‌ترین فاکتور خطر برای ملانوم، وجود خال‌های خوش‌خیم یا غیرطبیعی متعدد و سابقه‌ی خانوادگی از ملانوم است. متاستاز یک فرآیند چندمرحله‌ای پیچیده است که از گسترش سلول‌های سرطانی به مناطق دیگر بدن ایجاد می‌شود و اغلب منجر به مرگ بیمار می‌گردد. متاستاز ملانوما عمدتاً به گره‌های لنفاوی، کبد، ریه‌ها و دستگاه عصبی مرکزی صورت می‌گیرد. هدف از مطالعه‌ی حاضر مروری بر متاستاز و مکانیسم ملانوم بدخیم با جست‌وجوی پایگاه‌های علمی SID، Google ScholarSpringer، American Electronic Library و PubMed است.

کلیدواژه‌ها: ملانوما، متاستاز، ژنتیک، سرطان

دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۱۲ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۳۰

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۳۹۷، دوره‌ی ۹ (۲): ۱۳۴-۱۲۰

مقدمه

سرطان معمولاً در اثر نقص در عملکرد مکانیسم‌های تنظیم رشد و تقسیم سلولی ایجاد می‌شود. این نقص عملکردی خود در اثر ایجاد آسیب‌های ژنتیکی اغلب به‌وسیله‌ی مواد شیمیایی، هورمون‌ها و برخی اوقات از ویروس‌ها به‌وجود می‌آید[1]. سرطان بعد از بیماری‌های قلبی ـ عروقی دومین علت عمده‌ی مرگ در جهان است. برابر آمارهای منتشرشده در مجموع سالانه ۵۰ میلیون مرگ در جهان روی می‌دهد که بیش از ۵ میلیون از آن‌ها به انواع مختلف سرطان نسبت داده می‌شوند[2].

ملانومای بدخیم ۲٪ از کل سرطان‌ها را شامل می‌شود ولی عامل ۱٪ مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان است. عوامل مستعدکننده‌ی این بیماری داشتن نژاد سفید، در معرض آفتاب شدید قرارگرفتن، سابقه‌ی خانوادگی، ژنتیک، سابقه‌ی ملانومای قبلی، سرکوب ایمنی و خال‌های غیرطبیعی است[3].

بررسی داده‌های پزشکی در آمریکا بین سال‌های ۱۹۷۵ تا ۲۰۰۶ نشان داد که میزان بروز ملانوم در میان زنان بیشتر از مردان است و سن بروز این سرطان بالای ۴۰ سال می‌باشد[4] و میزان مرگ‌ومیر در میان افراد میان سال و سالخورده بالاتر است. تعداد مرگ و میر در سال ۲۰۱۴-۲۰۱۲ به میزان ۷/۲ در هر ۱۰۰ هزار مرد و زن در سال گزارش شده است[5].

متاستاز فرآیند پیچیده‌ی چندمرحله‌ای است که درنتیجه‌ی گسترش سلول‌های سرطانی، از یک

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

ضایعه‌ی اصلی به عضو یا اندام‌های بدن ایجاد شده و منجر به افزایش مرگ‌ومیر می‌گردد. سلول‌های متاستاتیک دارای ویژگی‌های منحصربه‌فردی هستند که آن‌ها را قادر به تکثیر و مهاجرت به بافت‌های طبیعی غیرآلوده می‌کنند. مهاجرت ازطریق خون یا غدد لنفاوی اتفاق می‌افتد و هم‌زمان با رگ‌زایی و مصرف مواد لازم برای رشد به بافت‌های دوردست حمله می‌کند[۶].

بسیاری از تحقیقات نشان داده که رشد و متاستاز تومورها به ایجاد رگ‌های جدید و رفع نیازهای تغذیه‌ای تومور بستگی دارد. فرآیند رگ‌زایی به تومورها این اجازه را می‌دهد که بیشتر از چند میلی‌متر مکعب حرکت کنند. تومورهای بدخیم مثل ملانوم دارای عروق زیادی بوده و رشد سریعی دارد. با افزایش رگ‌زایی سلول‌های سرطانی وارد جریان خون شده و به اندام‌های دیگر منتشر می‌شوند[۷]. نیاز به درک ارتباط‌های پیچیده در زمینه‌ی سرطان ملانوم باعث شد تا در مقاله‌ی حاضر به‌طور اجمالی فرآیند متاستاز در ملانوم مورد بررسی قرار گیرد. توصیف و بهره‌برداری از مکانیسم‌ها و مسیرهای سیگنالینگ مطرح‌شده می‌تواند فرصت‌هایی برای ایجاد استراتژی‌های جدید در درمان متاستاز ملانوم را فراهم نماید.

ژنتیک

حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد از موارد ملانومای ارثی (۰/۲٪ تا ۲٪ از کل ملانوم) درنتیجه‌ی موتاسیون رده‌زایا در ژن تنظیم‌کننده‌ی سیکل سلولی تحت عنوان مهارکننده‌ی کیناز وابسته به سیکلین 2A (CDKN2A) اتفاق می‌افتد. درحقیقت ۷۰٪ از همه‌ی موارد ملانوم پوستی دارای جهش‌های سوماتیک یا حذف در لوکوس CDKN2A در موقعیت کروموزومی 9P21 می‌باشند[۸]. CDKN2A از چهار بخش اگزون ـ اگزون β ۱، اگزون α ۱، اگزون ۲ و اگزون ۳ تشکیل شده است[۹]. این لوکوس ژنی درنتیجه‌ی تغییر در قالب خواندن دو پروتئین متفاوت سرکوبگر تومور را کد می‌کند: P16 و P14 ARF (P14 ARF). پروتئین P16 فسفوریلاسیون با واسطه CDK4/6 را مهار کرده و باعث غیرفعال‌شدن پروتئین رتینوبلاستوما می‌شود. درصورتی که ARF از تخریب P53 به‌واسطه‌ی یوبی‌کوئیتینه‌شدن توسط MDM2 ممانعت می‌کند. نتیجه‌ی نهایی از فقدان CDKN2A غیرفعال‌شدن دو مسیر حیاتی سرکوبگر تومور Rb و P53 می‌باشد که ورود سلول‌ها را به سیکل سلولی کنترل می‌کنند. در چندین مطالعه نشان داده شده یک افزایش خطر در بروز سرطان پانکراس در خانواده‌های مستعد ملانوم با موتاسیون در CDKN2A وجود دارد[۸].

اگر از اعضای خانواده دو نفر ملانوم داشته باشند احتمال ابتلا به ملانوم در نسل بعدی ۵٪ است یا اگر ۳ نفر یا بیشتر از افراد خانواده در نسل گذشته مبتلا به این نوع بیماری باشند ۲۰٪ تا ۴۰٪ احتمال ابتلا به ملانوم ارثی وجود دارد. برای کسانی که ژن CDKN2A جهش‌یافته را به ارث برده‌اند شانس ابتلا بسیار بیشتر و سریع‌تر است[۱۰].

MC1R یکی از پروتئین‌های کلیدی در تنظیم رنگ پوست و مو می‌باشد. این پروتئین برروی غشای پلاسمایی ملانوسیت‌ها قرار دارد و ازطریق ملانوژنز رنگدانه‌ی ملانین را تولید می‌کند[۱۱].

ژن گیرنده‌ی ملانوکورتین (MC1R) برروی کروموزوم 16p24.3 به‌عنوان یک فاکتور مستعدکننده‌ی ملانوم ارثی محسوب می‌شود[۱۲]. اشعه‌ی خورشید باعث تحریک تولید ملانوکورتین (هورمون محرک آلفا ملانوسیت) می‌گردد که لیگاند MC1R است. MC1R یک گیرنده‌ی مزدوج پروتئین G است که ازطریق AMP حلقوی مقدار و نوع رنگدانه تولیدی را تنظیم می‌کند. MC1R بسیار پلی‌مورفیک بوده و در بین ۸۰ واریانت آن واریانت‌هایی وجود دارند که باعث فقدان نسبی مسیر سیگنالی شده و منجر به تولید فئوملانین می‌گردند که در برابر نور خورشید اثر

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

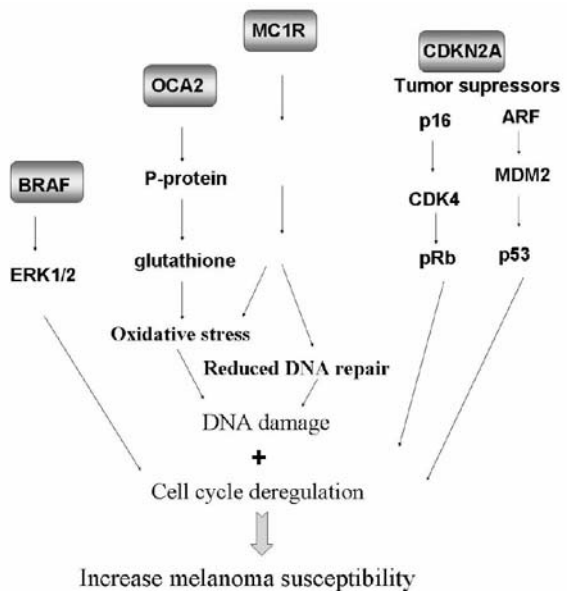
محافظتی نداشته و باعث ایجاد موهای قرمز می‌شود. فنوتیپ رنگ موی قرمز با پوست روشن، موی قرمز، وجود خال، افزایش حساسیت به نور خورشید با افزایش خطر بروز ملانوم همراه است[۸].

ژن CDK4 دومین ژن مسئول ملانوم شناسایی شده است. این ژن روی کروموزوم 12 q14 قرار دارد و مسئول کنترل پیشرفت چرخه‌ی سلولی ازطریق مرحله‌ی G1 سلولی است. در خانواده‌های مستعد ملانوم ژن CDK4 عامل جهش بوده است و اسید آمینه‌ی آرژنین را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. ناحیه‌ی اتصال این اسید آمینه، پروتئین p16INK4A روی ژن CDK4 می‌باشد؛ بنابراین هنگامی که CDK4 جهش پیدا کند پروتئین p16INK4A می‌تواند فعالیت کینازی این ژن را منعکس کند. با تأثیرات جهش این ژن در سطح سلولی مسیر برای متاستاز ژن مهیا می‌شود[۱۳].

ژن Ras سومین ژن عامل ملانوم شناسایی شده است و به دلیل اینکه این ژن در سلول‌های عصبی نروبلاستومای انسان قرار دارد به N-Ras (Neuron) مشهور است[۱۴]. انکوژن N-RAS در کدون 61 در ۲۰٪ ملانوم‌ها جهش یافته است[۱۵]. N-Ras در انسان توسط ژن N-Ras کد می‌شود که این ژن روی کروموزوم 1p13.2 قرار دارد[۱۶]. اکثر جهش‌ها باعث فعال‌شدن پروتئین انکوژن N-RAS می‌شود که این جهش هیدرولیز GTP را متصل می‌کند که فعالیت طبیعی ژن Ras به‌عنوان ناظر بر پروتئین‌هایی مثل G که کنترل رشد سلول را برعهده دارد می‌باشد[۱۷].

ژن BRAF چهارمین ژن عامل ملانوم شناسایی شده است. این ژن روی کروموزوم 7q34 قرار دارد[۱۸]. اخیراً گزارش شده است که جهش در ژن BRAF در ۶۶٪ از ملانوم وجود دارد. در ملانوما بیشترین جهش BRAF شامل کدون ۵۹۹ در بخش فعال دامنه‌ی کیناز اگزون ۱۵ می‌باشد[۱۹]. این ژن پروتئینی به‌نام B-Raf را رمزگذاری می‌کند و هم‌چنین به‌عنوان پروتوانکوژن B-Raf و V-Raf سارکوم ویروسی همولوگ B شناخته شده است[۲۰]. BRAF یک پروتوانکوژن متعلق به خانواده‌ی پروتئین کیناز است و بیشترین جهش‌های این ژن ناشی از جهش نقطه‌ای اسید آمینه‌ی والین با جایگزینی گلوتامیک اسید است[۲۱]. جهش این ژن تعدادی از عوامل سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی را تولید می‌کند که به رشد تومور بیشتر کمک می‌کند[۲۲]. شکل ۱ بیانگر ژن‌ها و پروتئین‌های تشکیل‌دهنده‌ی سرطان ملانوم می‌باشد.

لوکوس CDKN2A برای مهارکننده‌های تومور p16 و ARF که برای پیشگیری از پیشرفت چرخه‌ی سلولی و ترمیم DNA ازطریق فعال‌سازی pRb و مسیر p53 ازطریق مهار فعالیت MDM2 کد می‌کند. موتاسیونی که p16 را غیرفعال یا حذف می‌کند و باعث کاهش ARF می‌شود، با افزایش حساسیت به ملانوما همراه هستند. ژن MC1R برای گیرنده‌ی ملانوکورتین ۱ که برای تنظیم سنتز اوملانین شناخته شده و به‌منظور بهبود ترمیم DNA و کاهش استرس اکسیداتیو کلاسیک است را کد می‌کند. برخی از انواع آللی این ژن به‌شدت با ملانوما وابسته به فنوتیپ‌های



شکل ۱: ژن‌های مهم حساس به ملانوم و عملکرد آن‌ها در ملانوسیت‌های انسانی

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

رنگدانه مرتبط هستند. بیان این آلل‌های MC1R باعث افزایش نفوذ جهش‌های CDKN2A می‌شود و منجر به افزایش خطر ابتلا به ملانوم می‌گردد. ژن رنگدانه، OCA2، برای پروتئین p- کدگذاری شده است که در تعیین رنگ چشم شناخته شده است. پروتئین p مقادیر گلوتاتیون را در ملانوسیت تنظیم می‌کند، بنابراین میزان استرس اکسیداتیو را تعیین می‌کند. برخی از آلل‌های OCA2 باعث افزایش خطر ابتلا به ملانوم افراد مبتلا به نوع MC1R مرتبط با ملانوم می‌شوند. ژن BRAF برای تنظیم فعالیت ERK1 / 2 و از این‌رو، بسیار مهم برای پرولیفریشن است. یک جهش فعال در این ژن در تومورهای ملانوم رایج است و منجر به تکثیر غیرکنترلی و حفظ فنوتیپترنسفرم شده می‌شود.

متیلاسیون و هیدروکسی‌متیلاسیونِ DNA

در سال ۱۹۷۵ دو گروهی که مستقلاً روی سوئیچ مولکولی که در خلال تکثیر موجب روشن یا خاموش‌شدن ژن‌ها می‌شود کار می‌کردند، برای اولین بار پیشنهاد دادند که متیلاسیونِ DNA می‌تواند تأثیر شگرفی روی بیان ژن بگذارد.

زمانی تصور می‌شد که سوئیچ مولکولی همان متیلاسیونِ DNA است که در موقعیت کربن ـ ۵ سیتوزین رخ می‌دهد و موجب ایجاد ۵ ـ متیل سیتوزین (5-mC) یا به عبارت دیگر باز پنجم می‌شود. امروزه محققان می‌دانند که متیلاسیونِ گفته‌شده یک سوئیچ ساده را ایجاد نمی‌کند و مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک (epigenetic) چندگانه‌ی بسیار سازمان‌دهی‌شده با هم همکاری می‌کنند تا ژن‌ها را در شرایط خاص و به‌صورت جایگاه ـ محور (site-specific) روشن یا خاموش کنند. با این وجود، در سلول‌های پیکریِ کاملاً تمایزیافته، متیله‌شدنِ پروموتورِ DNA برای پایداری حالت خاموشِ ژن‌های مشخصی حیاتی محسوب می‌شود. در اینجا، تصور بر این است که این متیلاسیون به‌صورت هدفی برای پروتئین‌های اتصالی عمل می‌کند که با همدیگر از فعال‌سازی مجدد دودمان زاینده‌ی آسیب‌رسان (deleterious germline) و ژن‌های مولد پرتوانی (pluripotency genes) جلوگیری می‌کنند[۲۳].

متیلاسیون DNA روی بقایای سیتوزینِ مقدم برگوانین اتفاق می‌افتد که روی رشته‌ی همسو (ipsilateral) قرار دارند (بنابراین یک جفت دی‌نوکلئوتید (CpG) تشکیل می‌شود که p نمایانگر پیوند فسفودی‌استری است که دو نوکلئوتید را به هم وصل می‌کند). مشخص شده است که جفت دی‌نوکلئوتیدهای CpG در نواحی غنی از قطعات تکراری CpG (به طول ۴-۰٫۵ kb) وجود دارند که (جزایر CpG) خوانده می‌شوند. جزایر CpG در محل و یا در نزدیکیِ حدود ۴۰٪ از پروموتورهای ژنی پستانداران حضور دارند که این جزایر را هدف مهمی برای متیلاسیون می‌کند، گرچه مطالعات اخیر غیر از این را پیشنهاد می‌دهند. با این حال، درک فعلی محققان از این موضوع نشان می‌دهد که هرچند متیلاسیون پروموتور در ارتباط با خاموشی ژن است، متیلاسیونی که درون پیکره‌ی ژن رخ می‌دهد مطمئناً با رونویسی مرتبط می‌شود. علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر دانش ما در مورد اینکه متیلاسیون دی‌نوکلئوتید CpG و جزیره‌ی CpG چگونه بیان ژنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، مکانیسم دقیقی که این اتفاق ازطریق آن می‌افتد ناتمام می‌ماند. با این حال، مشخص شده است که متیلاسیون آنزیماتیک سیتوزین توسط DNA متیل‌ترانسفرازها (DNMTs) انجام می‌شود که ژنوم ما تعدادی از آن‌ها را کدگذاری کرده که در شرایط زیستی متفاوت، عملکرد مشابهی را از خود نشان می‌دهند. عملکرد این آنزیم‌ها در تکثیر و تمایز سلولی حیاتی است و هم‌چنین برای انتشار دقیقِ بین نسلی الگوهای متیلاسیون خاص، نقش‌پذیری ژنی (genomicimprinting)، سرکوب رونویسی ژن‌های انتقالی (retrotransposons) در هر دو سلول پیکری و

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

زایا و غیرفعال‌سازی کروموزوم X بسیار مهم است[۲۳و۲۴].

برخلاف متیلاسیون DNA، مکانیسم زیربنایی برای دِمتیلاسیون DNA بسیار کم‌تر شناخته شده است. دمتیلاسیون DNA به‌صورت غیرفعال اتفاق می‌افتد؛ به‌ویژه اینکه مرگ برنامه‌ریزی‌شده (آپوپتوز) موجب می‌شود که طی هر چرخه از تقسیم سلولی، خصوصیات متیلاسیون مشخصی منتقل شود. با این وجود، دمتیلاسیون فعال DNA در پستانداران به تازگی شناسایی شده است و شواهد بیان می‌کنند که این دمتیلاسیون فعال ازطریق اکسیداسیون تکراری و پی‌درپی گروه متیل در ۵ ـ متیل‌سیتوزین و حذف این گروه تعدیل‌شده توسط آنزیم تیمین DNA گلیکوزیلاز و مسیر ترمیمی برش باز (base) اتفاق می‌افتد که درنهایت موجب ایجاد سیتوزن از ۵ ـ متیل‌سیتوزین می‌شود. اولین و مهم‌ترین گامِ این واکنش شامل اکسیداسیون ۵ ـ متیل سیتوزین به ۵ ـ هیدروکسی متیل سیتوزین است که توسط آنزیم‌های دیگوکسیژناز خانواده‌ی Ten Eleven Translocase (TET) انجام می‌شود. در ابتدای کشف، پروتئین‌های خانواده‌ی TET به‌عنوان همولوگِ انسانیِ یکی از آنزیم‌های Trypanosoma cruzi شناخته شدند و تصور بر این بود که ۲ ـ اُگزوگلوتارات (یا α ـ کتوگلوتارات، α-KG)، اکیسدازهای وابسته به آهن (II) هستند که این گام اولیه‌ی اکسیداسیون را کاتالیز می‌کنند. ۵ ـ هیدروکسی متیل سیتوزین غیرضروری‌ترین حد واسط مسیر دمتیلاسیون فعال DNA است و میزان آن با سطح تمایز در گستره‌ی وسیعی از بافت‌های انسانی مرتبط می‌شود. به‌علاوه، بیان یا فعالیت ۵ ـ هیدروکسی‌متیل سیتوزین و TET، هر دو، طی تمایز سلول‌های بنیادی جنینی تنظیم می‌شود.

با توجه به توانایی TET در اقدام به حذف گروه‌های متیلِ DNA، این خانواده‌ی آنزیمی یک نقش فرضی در پشتیبانی از صحت متیلاسیون DNA دارد که این کار را ازطریق ترمیم دمتلاسیون DNA انجام می‌دهد. این نقش، لقب نگهبان جزایر CpG را برای TET به ارمغان آورده است. این بدین معناست که فقدان عملکرد TET ممکن است عواقب وخیم بیولوژیک داشته باشد. درواقع، نشان داده شده که TET ژنی است که بیشترین دفعات جهش را در سندرم میلودیسپلاستیک دارد و شدیداً با کاهش کلی بقاء در ارتباط است؛ فقدان TET موجب افزایش ظرفیت خودبازسازی سلول‌های بنیادی خونساز می‌شود که آن هم به تکثیر مغز استخوانیِ (myeloproliferation) نهایی آن‌ها می‌انجامد. علاوه‌بر آن، اخیراً فقدان ۵ ـ هیدروکسی متیل سیتوزین در تعدادی از بدخیمی‌های توده‌ای (solid malignancies) نیز گزارش شده است؛ مثل سرطان سینه، کارسینوم سلول‌های سنگفرشی دهانی، تومور بافت پیوندی معدی ـ روده‌ای و کارسینوم سلول‌های کبدی. با توجه به این مشاهدات و ارتباط عملکردی نزدیک TET با مکانیسم‌های فراژنی دیگر، می‌توان حدس زد که عملکرد TET به‌عنوان نگهبان اپی‌ژنتیک (guardian of epigenome) کلی‌تر است. درک دقیق عملکرد سلولی آنزیم‌های خانواده‌ی TET و اهمیت بیولوژیک فقدان ۵ ـ هیدروکسی متیل سیتوزین و تنظیم دمتیلاسیون DNA مختل شده، در حال حاضر یک اولویت در تحقیقات بیولوژیکی سرطان است[۲۳].

مسیرهای انکوژنیک مرتبط با توسعه‌ی ملانوم

ملانوما از تعدادی مسیر سیگنالینگ برای تنظیم فعالیت‌های خود استفاده می‌کند ازجمله تکثیر، مهاجرت، تمایز و آپوپتوز. مسیرهای سیگنالینگ کنترل‌نشده اغلب منجر به تومورزایی برای توسعه‌ی ملانوم می‌شود. این مسیر سیگنالینگ به دو دسته تقسیم می‌شوند که چگونه مسیرهای سیگنال فعال می‌کند. مسیرهای سیگنال را می‌توان با محرک‌های خارجی فعال کرده و عملکرد را برای انتقال سیگنال

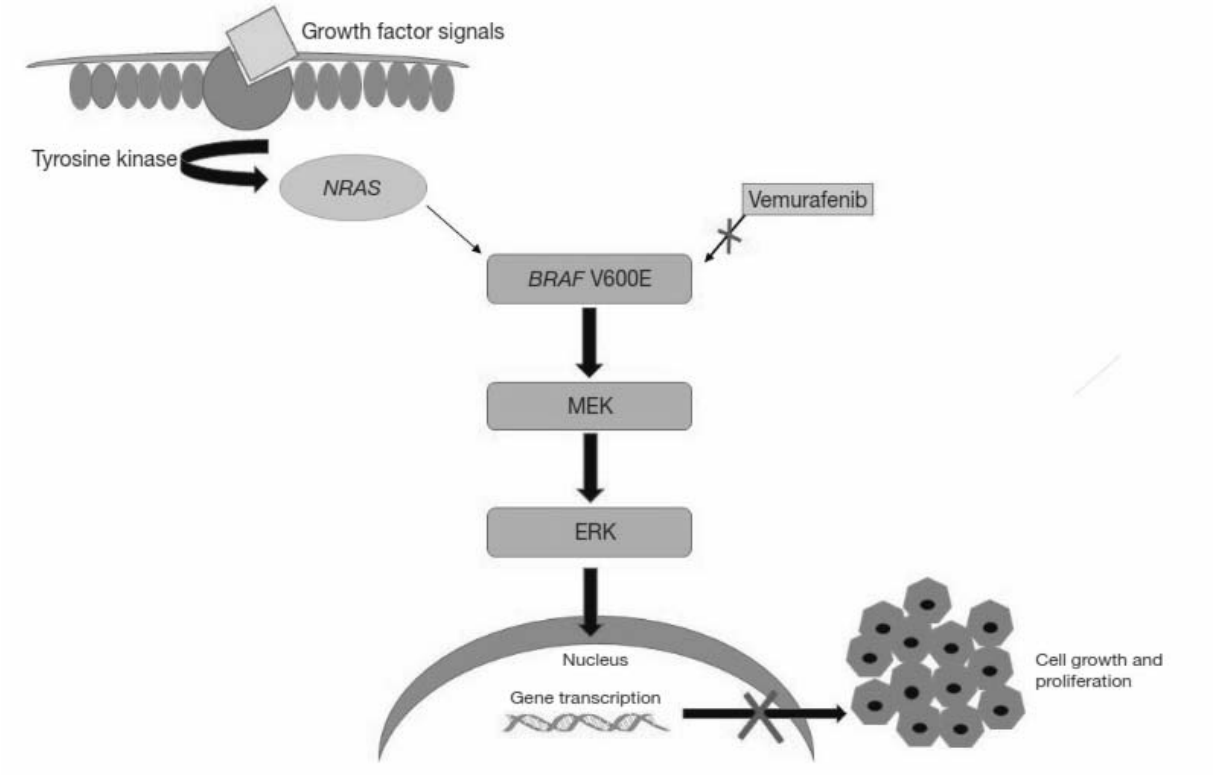
Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

انجام داد. مسیرهای سیگنال هم‌چنین می‌تواند توسط انکوژن‌های داخلی غیرفعال و توسط محرک‌های خارجی فعال شود. دو عامل مشترک برای پیشرفت بدخیمی سرطان در انسان وجود دارد: تکثیر سلولی و آپوپتوز[۲۵].

پروتئین کیناز فعال‌شده توسط میتوژن (MAPK) اغلب به‌عنوان مسیریابی سیگنال ERK1/2 برای گیرنده‌ی فاکتور رشد شناخته شده است. مسیر MAPK در ایجاد ملانوم نقش مهمی دارد که فعال‌سازی این مسیر شامل فعال‌سازی فاکتورهای RAS/RAF/ERK/MEK است[۲۶]. مسیر MAPK/ERK زنجیره‌ای از پروتئین‌ها در سلول است که سیگنال را از یک گیرنده برروی سطح سلول به DNA در هسته‌ی سلول منتقل می‌کند. سیگنال زمانی شروع می‌شود که یک مولکول سیگنالینگ به گیرنده‌ی روی سطح سلول متصل شود و زمانی که DNA در هسته یک پروتئین را بیان می‌کند باعث ایجاد تغییر در سلول می‌شود مانند چرخه‌ی تقسیم سلولی.

هنگامی که یکی از پروتئین‌ها در مسیر جهش قرار گرفته است می‌تواند موقعیت روشن یا خاموش داشته باشد که گامی ضروری و مهم در توسعه بسیاری از سرطان‌هاست[۲۷]. MAPK باعث فسفریله‌شدن بسیاری از پروتئین‌ها ازجمله پروتئین کیناز S6 ریبوزومی ۴۰ و باعث تغییر ترجمه پروتئین در mRNA می‌شود. MAPK چندین حالت از فعالیت‌های رونویسی را در دست دارد و هم‌چنین می‌تواند C-myc را فسفریله کند و MNK را فعال نگه می‌دارد. MAPK رونویسی ژن C-Fos را تنظیم می‌کند. تغییر فعالیت و عوامل رونویسی منجر به تغییر MAPK می‌شود و این تغییر برای تغییر چرخه‌ی سلولی مهم است[۲۸]. شکل ۲ نشانگر مسیرهای انکوژنیک ملانوم می‌باشد.

در بسیاری از سرطان‌ها ازجمله ملانوما، نقص در مسیر MAP/ERK منجر به رشد غیر قابل کنترل



شکل ۲: مسیرهای انکوژنیک توسعه‌ی ملانوم

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

می‌شود. بسیاری از ترکیبات دارویی می‌توانند این مسیر را مهار کنند[۲۹]. اولین داروی مورد استفاده برای مهار این مسیر داروی Sorafenib که یک مهارکننده‌ی راف کیناز است. دیگر داروهای مورد استفاده PLX4720، Dabrafenib، RAF256 و Encorafenib می‌باشد[۳۰].

تصویر بالا مسیرهای سیگنالینگ را نشان می‌دهد که اتصال عوامل رشد تومور به گیرنده‌ی تیروزین کیناز مرتبط با مسیرهای MAPK، RAF، RAS و ERK می‌باشد که منجر به رشد و تکثیر سلول‌های ملانوم می‌شود. جهش در BRAF (V600E) که می‌تواند منجر به رشد سریع و ایجاد ملانوم شود.

مکانیسم‌های متاستاز

متاستاز به گسترش عامل بیماری از محل اولیه به محل‌های ثانویه در بدن میزبان اطلاق می‌شود. به‌طور کلی اعتقاد بر این است که روند نئوپلاسمی ازطریق چندین مرحله پیشرفت می‌کند: شروع تومور، پیشرفت، تهاجم و سپس متاستاز[۳۱-۳۳]. پیشرفت ملانوم توسط مجموعه‌ای از مکانیزم‌های ژنتیکی و مولکولی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. انتقال از ملانوسیت‌های طبیعی به سلول‌های متاستاتیک بدخیم، نتیجه‌ی فرآیندهای پیچیده‌ی سلولی است. یکی از مهم‌ترین مکانیزم‌های تهاجمی سلول‌های ملانوما، بیان مولکول‌های غشایی مختلف است[۳۴]. به‌نظر می‌رسد که ملانوما به دو روش به‌وجود می‌آید: بدون ضایعه‌ی پیش‌آگهی قابل مشاهده و ارتباط با تکثیر ملانوسیت‌های خوش‌خیم به‌نام nevus. تنها ۲۰٪ تا ۳۰٪ از ملانوماها در ارتباط با اختلالات پروتئین‌هامی‌باشد[۳۵]. توجه اخیر محققان برروی ملانوم در جامعه، نشان از تغییرات پیشرونده‌ی بافت‌های نئوپلاسمیک است که حاصل جهش‌های جدید در فنوتیپ‌های جامعه می‌باشد[۳۱،۳۶،۳۷]. با توجه به این نظریه، تومورهای سلول‌های بنیادی به‌صورت پایدار به نسل بعد منتقل شده است. تعدادی از مطالعات نشان می‌دهد که سلول‌های سرطانی توسط ماکروفاژها یا دیگر مهاجرین به سلول‌های هدف مهاجرت کرده و در آنجا رشد می‌کنند[۳۸]. یکی از مسبب‌های گسترش سلول‌های سرطانی ملانوم، ماکروفاژها هستند[۳۹]. در مدل پیشرونده‌ی ملانوم، اولین قدم، تشکیل یک عصب است که تکثیر و تجمع ملانوسیت‌ها را به لانه‌ای که در اتصال اپیدرمی پوستی یا داخل درم قرار دارد می‌باشد[۴۰].

مسیرهای متاستاز

سلول‌های ملانوما الگوهای مختلفی از گسترش متاستاتیک را دنبال می‌کند. برخی از سلول‌های خاص مسئول مکانیسم‌های متاستاتیک ملانوم هستند. یک تیم تحقیقاتی در دانشکده‌ی پوست دانشگاه توبینکن آلمان بین سال‌های ۱۹۹۶-۱۹۷۶ غربالگری بدخیمی ملانوم را انجام دادند[۳۸]. از بین ۳۰۰۱ نفر بیمار مبتلا به ملانوم، ۴۶۶ نفر ایجاد متاستاز کرده بودند. از این بین ۵۰٪ متاستاز به غدد لنفاوی، ۲۲٪ در حال پیشروی بودند و ۲۸٪ متاستاز به مناطق دور بدن را داشتند. ۵۷٪ از بیماران مبتلا به متاستاز به بافت‌های دور بدن فوت کردند. در متاستاز چندین عامل خطر وجود دارد که بیماری را تشدید می‌کند ازجمله جنس، سن، محل تومور، سطح تهاجم و بافت مورد هدف[۳۹].

به‌طور کلی در متاستاز اولیه، ملانوم اغلب به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کند. تومورهای واقع‌شده در اندام‌های بدن به پیشروی یا متاستاز سریع به بافت‌های درونی را از خود نشان می‌دهند. تحلیل‌های آماری نشان داده است که جنسیت نقش اصلی در سرطان ملانوم را دارد و هم‌چنین ضخامت و اندازه‌ی تومور ارتباط خاصی با الگوهای متاستاز دارد. تومورهایی به اندازه‌ی ۱٫۷۵-۱٫۵ میلی‌متر نشان‌دهنده‌ی میزان بالای متاستاز به بافت‌های دور بدن را دارد. بنابراین مدت زمان لازم برای متاستازهای دور بدن ۲۵ ماه، گره‌های لنفاوی ۱۶ ماه و دیگر اندام‌های بدن ۱۷ ماه طول می‌کشد که دیگر مطالعات

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

میزان و مدت زمان متاستاز را تأیید کردند[۴۰و۴۱].

سلول‌های نئوپلاسمیک جهت رشد لنفاتیک سیتوکین را ترشح می‌کنند. سلول‌های توموری برای دسترسی به ماتریکس خارج سلولی (ECM) به رگ‌های لنفاوی حمله می‌کنند سپس سلول‌های بدخیم در داخل مجاری لنفاوی برای رسیدن به گره‌های لنفاوی جریان می‌یابند. VEGF-R2 و VEGFR-2 عمدتاً در سلول‌های اندوتلیال لنفاوی بیان می‌شوند. VEGF از خانواده پپتیدها است که شامل VEGF-A، VEGF-B، VEGE-C و VEGF-D که به گیرنده‌های VEGFR-1، VEGFR-2 و VEGFR-3 متصل می‌شوند VEGF-C و VEGF-D که به VEGFR-3 متصل می‌شوند باعث تولید عروق لنفاوی توسط سلول‌های اندوتلیال لنفاوی می‌شود[۴۲]. سلول‌های ملانوم می‌توانند VEGF-C را ترشح می‌کنند که باعث ایجاد لنفونژیونز در تومور می‌شود[۴۳]. فقط مهارکننده‌های VEGFR تیروزین کیناز (هدف تمامی گیرنده‌های VEGF هستند) می‌توانند متاستازهای گره‌های لنفاوی را کاهش دهند[۴۴]. VEGFR-3 و CD31 هر دو در ملانوم لنفاوی بیان می‌شوند[۴۵]. در نظر بسیاری از محققان مطالعات جامعی برای مکانیسم‌های متاستاز ملانوم وجود ندارد که در مطالعات انجام‌شده بیان منطقی برای متاستاز در بافت‌های دور بدن در دست نیست. بسیاری از سلول‌های ملانوم، لیگاند یا گیرنده‌هایی را که باعث ایجاد ملانوم می‌شوند را بیان می‌کنند. پیشروی سلول‌های ملانومی به گره‌های لنفاوی در مقابل لیگاند یا گیرنده‌های مرتبط به‌صورت پیوسته، سلول‌های ملانوم را به بافت‌های دور بدن منتقل می‌کنند. کموکاین‌ها مولکول‌های چسبنده‌ای هستند که به‌عنوان اتصال‌دهنده عمل می‌کنند. این مولکول‌ها با پپتیدهای کوچک (۱۴-۸ کیلودالتون) هستند که گیرنده‌های سرپانین پروتئین G را فعال می‌کند. کموکاین‌ها به CXC، CCC و CX3 با زیرگروه C تقسیم می‌شوند. سلول‌های ملانوم می‌توانند گیرنده‌ی کموکاین (موتیف C-X-C) را بیان کنند[۴۶]. جدول ۱ نشان‌دهنده‌ی نوع کموکاین و گیرنده‌های کموکاین‌ها می‌باشند.

در بررسی Takeuchi و همکاران نشان داده شده که در سلول‌های ملانومای پوستی رونویسی از CCR7 به‌صورت غیریکنواخت می‌باشد. گیرنده‌ها به‌طور نرمال روی سلول‌های T و سلول‌های دندریتی بیان شده است[۴۷]. بافت CCL 21، لنفوئیدی ثانویه‌ی کموکاین (SLC) نیز ازطریق گره‌های لنفاوی تولید شده و باعث تقویت CCR7 در موقعیت سلول‌های اصلی T و سلول‌های دندریتی می‌شود. عملکرد پتانسیل در گیرنده‌ی کموکاین به‌صورت CXCL 12 و CXCR 4 انجام می‌شود. عود ملانوم در HR باعث مرگ بیماران شده و میزان بیان از سلول‌های ملانوم در CXCR 4 برابر با ۹۵٪ در مقایسه با بیماران تومور منفی CXCR 4 می‌باشد[۴۸]. لیگاند دیگر در گیرنده‌ی کموکاین CCR 10 هست که روی سلول‌های ملانوم بیان شده و CCL 27 با کراتونوسیت‌های نرمال بیان شده و ممکن است سبب تحریک در رشد سلول‌های ملانوسیتی شود[۴۹]. تفاوت در بیان سلول‌های ملانوما نشانگر تفاوت در اینتگرین‌ها می‌باشد که باعث رشد متاستاز ملانوم به ریه می‌شود[۵۰]. به‌عبارتی دیگر بیان از سلول‌های ملانوم در اینتگرین α4β1 سبب رشد متاستاز در گره‌های لنفاوی می‌شود[۵۱]. NGF-R و TrkC (گیرنده‌های نتروفین) با سلول‌های ملانوم بیان می‌شوند[۵۱و۵۲]. نتایج یک شبیه‌سازی نشان‌دهنده‌ی بهبود آسیب در سلول‌های دچار ملانوم با عملکرد

جدول ۱: کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاین روی سلول‌های ملانوم

گیرنده‌های شیمیایی	ماده‌ی شیمیایی
CCR7	CCL 21/SLC
CXCR4	CXCL 12
CCR10	CCL 27
CCR9	CCL 25

CCR: cc- chemokine receptor;
CCL: chemokine cc- ligand.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

هپاراناز شده است[۵۳و۵۴]. Axelsen و همکاران هزاران نوع ژن را براساس ویژگی بافت‌های نرمال و انواع متفاوتی از حالت‌های نئوپلاسم جامد (مغز، روده، غشای مخاطی، کبد، ریه، کلیه، تخمدان، پروستات و ملانوم) تعریف کرده‌اند[۵۵]. میزان بیان ژن در بافت‌های سرطانی و اصلی مورد مقایسه قرار گرفته‌اند که بیان ژن در سلول‌های سرطانی بیشتر از بافت‌های اصلی یا عادی بود. بیان سلول‌های ملانوم دارای بیشترین سرعت عملکرد بوده و باعث متاستاز به مغز یا توسط رشته سلول‌های عصبی به بافت‌های دیگر متاستاز می‌دهد[۵۶]. سلول‌های ملانوم توسط c-Met، IGF-IR و CXCR4 بیان می‌شوند. بیشترین میزان بیان مربوط به لیگاندهای HGF، IGF و CXCL 12 در کبد است[۵۷].

تشکیل رگ‌های خونی

تشکیل جریان خونی جدید در تومورهای اولیه و دچار متاستازشده مهم می‌باشد. این حالت با تشکیل رگ در قسمت بافت پوششی توصیف می‌شود. تومور در محیط میکرو با فشار جریان، PH، سیتوکین‌ها، لامینین، کلاژن، فاکتورهای رشد، مواد مغذی و اکسیژن باعث تحریک رگ‌زایی ازطریق مکانیسم‌های مختلف می‌شود. ملانوسیت‌های اپیدرمی در محیط کم اکسیژن قرار گرفته‌اند که غلظت کم اکسیژن باعث تغییر تحریک نئوپلاسمی ازطریق تثبیت هیپوکسی قابل القا در بافت‌ها با فاکتور (HIF)-1α در مسیر AKt می‌شود[۵۸و۵۹]. کمبود اکسیژن در بافت‌ها باعث افزایش بیان CXCR4 روی سلول‌های ملانوم می‌شود[۶۰].

VEGF-A عامل تحریک رگ‌زایی بوده و داده‌های حاصل از پژوهش‌ها دارای ضریب همبستگی با متاستاز سلول‌های ملانوم می‌باشد[۶۱]. VEGF-A دارای حالت‌های ایزوفرم چندگانه بوده که ازطریق mRNA تشکیل می‌شود[۶۲و۶۳]. یکی از کلاس‌های ایزوفرم VEGF، VEGFxxx b می‌باشد که خاصیت ضد رگ‌زایی دارد[۶۴]. بیان VEGFxxx b باعث کاهش حالت متاستازی در سلول‌های ملانوم شده و می‌تواند ایزوفرم‌های آنژیوژنی (angiogenic) را به پروآنژیوژنی (pro angiogenic) در مرحله‌ی تشکیل ملانوم و دچار متاستازشده تغییر دهد[۶۵].

آسیب به سیستم ایمنی بدن

سلول‌های ملانوم با رشد و گسترش خود به سیستم ایمنی آسیب می‌رسانند. سلول‌های NK در بیشتر اندام و بافت‌ها حضور داشته و در مقابل سرطان دفاع می‌کنند. NKG2D و لیگاندهای آن باعث فعال‌سازی گیرنده‌های NKD2D روی سلول‌های NK می‌شوند. با حفظ داخل سلولی ژن A که مربوط به زنجیره MHC-1 (M1CA) می‌باشد لیگاند NKG2D با اثرات NK مسئول فراری‌دادن سلول‌های ملانوم هستند[۶۶]. با تکثیر سلول‌های ملانوم از ایجاد سیتوکین‌هایی ازقبیل IL-2، IL-12، IFN-α، INF-γ، TNF-α و IL-6 جلوگیری می‌کند. آنگوستاتین M یکی از زیر واحدهای سیتوکین IL-6 است که گیرنده gp130 داشته و با وارد عمل‌شدن سیگنال Janus کیناز، باعث فعال‌سازی مسیر رونویسی می‌شود. مقاومت سلول‌های ملانوم متاستاتیک در برابر سیتوکین‌ها سبب افزایش اصلاح گیرنده‌ی آنگوستاتین M می‌شود[۶۷].

آمبولی

وضعیت پروتومبوتیک مسیر متاستاز را تقویت می‌کند درحالی که ضدانعقادها مانع از تشکیل آن می‌شوند[۶۸]. سلول‌های نئوپلاستی به‌صورت پیچیده با لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها در گردش هستند[۶۹]. به‌طور کلی مولکول‌های چندگانه مانند ترومبین، فاکتور بافت، P ـ سلکتین، فیبرینوژن و لیزوفسفاتیدیک اسید به تشکیل مسیرهای متاستاز بستگی دارد[۷۰]. اختلالات پروترومبوتیک مادرزادی باعث تشکیل متاستازهای ریه می‌شود[۷۱]. در یک مطالعه‌ی انجام‌شده، ترومبین فعال پروتئاز با گیرنده (PAR)-1 فاکتور بافت و عدم وجود فیبرین یا VEGF با وقوع متاستاز ارتباط دارد[۷۲].

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

گیرنده‌ی ترومبین فعال پروتئاز گیرنده‌ای با ساختار سرپانتین است که ازطریق انشعاب ترومبین با اسیدهای آمینه‌ی خارج سلولی فعال می‌شود که با گیرنده‌ی سیگنال‌های داخل سلولی ارتباط دارد[۷۳]. گیرنده‌ی اختصاصی پلاکت gb Ib-Ix نقش اصلی را در اتصال پلاکت‌ها به سطوح و تشکیل ترومبوز دارد[۷۴].

نتیجه‌گیری

اگرچه هر دو CDK4 و CDK6 از مرحله‌ی G1 تا S چرخه‌ی سلولی را تنظیم می‌کنند، CDK6 عملکرد منحصر به فردی دارد که براساس نوع سلول، متفاوت است. دلایل قانع‌کننده‌ای برای ایجاد مهارکننده‌های اختصاصی CDK6 وجود دارد چراکه CDK6 برای چند نوع سرطان (ازجمله سرطان خون MLLAML و MLL-ALL، سرطان مغز گلیوبلاستوما و مدولوبلاستوما) عامل اصلی آنکوژنیک بوده و هدف قراردادن آن به‌عنوان یک هدف دارویی در این نوع سرطان مورد توجه است لذا بازدارنده‌های ویژه‌ی CDK6 مورد جست‌وجو و توسعه‌ی محققین است.

روند متاستاز ملانوما کاملاً پیچیده است. مدل‌های اولیه‌ی تشکیل ملانوم و متاستاز در پیشبرد درک ما از پیشرفت ملانوم مفید بوده‌اند. با این حال، همان‌طور که ما بیشتر در مورد ناهمگونی فرآیند متاستاتیک در ملانوم یاد می‌گیریم، مشخص می‌شود که این مدل‌ها باید به‌گونه‌ای تغییر کنند که پیچیده‌گی‌های متاستاز را به‌سادگی بیان نماید. مفاهیمی نظیر نهفتگی متاستاتیک، انتشار مقدماتی و متاستاز ارگانال خاص نیز باید در مدل‌های نوین متاستاز وارد شوند.

درک مکانیسمی هر مرحله از مراحل متاستاز برای مدیریت، کنترل و مهار آن مهم است. در هنگام تفسیر مشاهدات بالینی و درون‌تنی باید کاربردی یافته‌های آزمایشی برون‌تنی را نیز در ذهن داشت. به‌عنوان مثال، وجود واسطه‌های حرکتی سلولی در آزمایش‌های برون‌تنی همیشه با افزایش متاستاز درون‌تنی معادل نیست. علاوه‌بر این، ورود به گردش خون ازطریق افزایش تحرک سلول تنها یک گام در یک فرایند پیچیده است، عوامل دیگری مانند واسطه‌های بقای سلول‌های تومور موجود در گردش خون، وجود منشأ در محل‌های دور، بقاء، نهفتگی و تکثیر بعدی مهم هستند و نمی‌توان آن‌ها را نادیده گرفت.

در بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به ملانومای متاستاتیک، جهش نقطه‌ای (V600E) ژن BRAF در تومور وجود دارد. به‌عنوان یک نتیجه، مسیر سیگنالینگ RAS-RAF-MEKERK که در پاسخ به اتصال لیگاند فعال است، به‌طور مداوم فعال می‌ماند و به‌دلیل فعالیت، منجر به تکثیر و بقای تومور می‌شود. در چنین مواردی، مهار BRAF می‌تواند بقا را تأمین کند. درمان ترکیبی که مهار هم‌زمان BRAF و MEK را فراهم کند یا درمانی که باعث مهار CTLA-4 به‌طور مداوم یا هم‌زمان شود (مثل ipilimumab) رویکردی بهتر نسبت به استفاده از مهار BRAF تنها خواهد داشت.

به‌طور خلاصه، پیداکردن واسطه‌های اصلی فرایندهای مختلف در متاستاز، یک چالش بزرگ است اما فرصتی برای ایجاد استراتژی‌های جدید درمانی را فراهم می‌کند. هدف قراردادن این فرایندها با عوامل جدید درمانی و اجرای آن‌ها در محیط‌های بالینی، چالش‌های اضافی را به همراه خواهد داشت. هرچند تحقیقات متاستاتیک، پیشرفت‌های بسیار کرده اما جزئیات بیشتری وجود دارد که محققین در حال دریافت و درک آن‌ها هستند. بهره‌برداری از مکانیسم‌ها و مسیرهای سیگنالینگ در ملانوما می‌تواند فرصت‌های بی‌سابقه‌ای برای درمان ملانوم را فراهم نماید.

تشکر و قدردانی

از تمام کسانی که در این مطالعه ما را یاری کردند بخصوص آقای هادی عربی آسیابری به‌خاطر مشاوره‌های بیولوژی مولکولی تقدیر و تشکر می‌گردد.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

References

1. Zamanian Azodi M, Azizi Jalilian F. Early detection of cancer and proteomics. Journal of Ilam University of Medical Sciences 2013; 21 (1): 112-22. (Persian)
2. Shariatzadeh MA, Hamta A, Solimani M, et al. Determination of chromosomal changes in DMBA-induced skin cancer in SD rat strains. J Arak Uni Med Sci 2009; 12 (2): 73-87. (Persian)
3. Ghazanfari T, Shahrokhi S, Naseri M, et al. The cytotoxic effects a of ACA1 on human melanoma cell line. J Mazandaran Univ Med Sci. 2006; 16 (55): 42-9. (Persian)
4. Esther Erdei, Salina MT. A new understanding in the epidmiology of melanoma. Expert Rev Anticancer 2010; 10 (11): 1811-23.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (Eds). SEER cancer statistics review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
6. David A. Kirchar DA, Mark R, et al. Melanoma brain metastasis: mechanisms, models and medicine. J Mol Sci 2016; 17 (7): 1-29.
7. Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumer angiogenesis: a new signifieant and independent prognostic indicator in early- stage breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992; 84(24): 1875-87.
8. Longo D, Casper D, Jameson L, et al. Harrison's principles of internal medicine.18th ed. New york; Mc Graw-Hill 2012; 1945-65.
9. Tsao H, Niendorf K. Genetic testing in hereditary melanoma. J Am Acad Dermatol 2004; 51 (5): 803-8.
10. Kefford R, Bishop JN, Tucker M, et al. Genetic testing for melanoma. Lancet Oncology. 2002; 3 (11): 653-4.
11. Eslin DE, Zhang C, Samuels KJ, et al. Transgenic mice studies demonstrate a role for platelet factor 4 in thrombosis: dissociation between anticoagulant and antithrombotic effect of heparin. Blood 2004; 04(10), 3173-80.
12. Duffy DL, Box NF, Chen W, et al. Interactive effects of MC1R and OCA2 on melanoma risk phenotypes. Hum Mol Genet 2004; 13(4): 447-61.
13. Potron M, Badenas C, Aguilera P, et al. Update in genetic susceptibility in melanoma (review article). Ann Transl Med 2015; 3(15): 1-12.
14. Mitchell EL, Jones D, White GR, et al. Determination of the gene order of the three loci CD2, NGFB, and NRAS at human chromosome band 1p13 and refinement of their localisation at the subband level by fluorescence in situ hybridisation. Cytogenet Cell Genet.1995; 70 (3-4): 183-5.
15. Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. Mol Oncol. 2008; 1(4): 395-405.
16. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. J Invest Dermatol 2014; 134(4): 1067-74.
17. Eskandarpour M, Huang F, Reeves KA, et al. Oncogenic NRAS has multiple effects on the malignant phenotype of human melanoma cells cultured in vitro. Int J Cancer. 2009; 124(1): 16-26.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

18. BRAF gene-Genetics Home Reference.available from: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRAF. July 25, 2017.08.01.
19. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417(6892): 949-54.
20. Sithanandam G, Kolch W, Duh FM, et al. Complete coding sequence of a human B-raf cDNA and detection of B-raf protein kinase with isozyme specific antibodies. Oncogene. 1990; 5 (12): 1775-80.
21. Robinson MJ, Cobb MH. Mitogen-activated protein kinase pathways. Curr Opin Cell Biol 1997; 9(2):180-6.
22. Hu-Lieskovan S, Robert L, HometMoreno B, et al. combining targeted therapy with immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: promise and challenges. J Clin Oncol 2014; 32(21): 2248-54.
23. Jonathan JLee, Geonge F Murphy, Christine G Lian. Melanoma epigenetics novel mechanisms, markers and medicine. Lab Invest 2014; 94(8): 822-38.
24. Noroozi A, Lashgari N. Epigenetic-based cancer therapy. Paramedical Sciences and Military Health 2015; 10 (2): 56-68. (Persian)
25. Chin-Ying Chung. Strategies to overcome drug resistance in melanoma. PhD Thesis, Pennsylvania State University, 2013: 1-22.
26. Panek RL, Lu GH, Klutchko SR, et al. In vitro pharmacological characterization of PD 166285, a new nanomolar potent and broadly active protein tyrosine kinase inhibitor. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283(3): 1433-44.
27. Orton RJ, Sturm OE, Vyshemirsky V, et al. Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. Biochem J 2005; 392 (2): 249-61.
28. Sebolt-Leopold JS. Advances in the development of cancer therapeutics directed against the RAS-mitogen-activated protein kinase pathway. Clin Cancer Res. 2008; 14 (12): 3651-6.
29. Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D. The Ras-Raf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer. Oncology 2002; 25 (6): 511-8.
30. Zheng B, Fiumara P, Li YV, et al. MEK/ERK pathway is aberrantly active in Hodgkin disease: a signaling pathway shared by CD30, CD40, and RANK that regulates cell proliferation and survival. Blood 2003; 102 (3): 1019-27.
31. Nguyen DX, Massague J. Genetic determinants of cancer metastasis. Nat Rev Genet 2007:8(5): 341-52.
32. Gaggioli C, Sahai E. Melanoma invasion - current knowledge and future directions. Pigment Cell Res 2007; 20 (3): 161-72.
33. Crowson AN, Magro C, Miller A, et al. The molecular basis of melanoma genesis and the metastatic phenotype. Semin Oncol 2007; 34(6): 476-90.
34. Haass NK , Herlyn M. Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma. J Invest Dermatol 2005; 10(2), 153-63.
35. Gruber SB, Barnhill RL, Stenn KS, et al. Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: A multivariate analysis. J Am Acad Dermatol 1989; 21(8): 773-80.
36. Gaggioli C, Sahai E. Melanoma invasion current knowledge and future directions. Pigment Cell Res 2007; 20 (3): 161-172.
37. Crowson AN, Magro C, Miller A, et al. The molecular basis of melanoma genesis and the metastatic phenotype. Semin Oncol 2007; 34(6): 476-90.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

38. Sabatini M, Zhao Y, Voiceless S, et al. Conservation of genetic alterations in recurrent melanoma supports the melanoma stem cell hypothesis. Cancer Res 2008; 68(1): 122-31.
39. Grichnik JM, Burch JA, Schulteis RD, et al. Melanoma, a tumor based on a mutant stem cell. J Invest Dermatol 2006; 126(1): 142-53.
40. Clark WH, Elder DE, Guerry DT, et al. A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. Hum Pathol 1984; 15(12): 1147-65.
41. Wang E, Voiculescu S, Le Poole IC, et al. Clonal persistence and evolution during a decade of recurrent melanoma. J Invest Dermatol 2006; 126(6): 1372-7.
41. Pawelek JM, Chakraborty AK. Fusion of tumor cells with bone marrow-derived cells: a unifying explanation for metastasis. Nat Rev Cancer 2008; 8(5): 377-86.
42. Pawelek JM, Chakraborty AK, Rachkovsky ML, et al. Altered N-glycosylation in macrophage x melanoma fusion hybrids. Mol Biol 1999; 45(7): 1011-27.
44. Markowitz JS, Cosimi LA, Carey RW et al. Prognosis after initial recurrence of cutaneous melanoma. Arch Surg 1991; 126(6): 703-7.
45. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL, et al. Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. Ann Plast Surg 1992; 28(1): 45-9.
46. Soong SJ, Harrison R A, McCarthy WH, et al. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. J Surg Oncol 1998; 67(4): 228-33.
47. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. Cancer 2003; 98(2): 413-23.
48. Saharinen P, Tammela T, Karkkainen MJ, et al. Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation. Trends Immunol 2004; 25(7): 387-95
49. Skobe M, Hamberg LM, Hawighorst T, et al. Concurrent induction of lymph angiogenesis, angiogenesis, and macrophage recruitment by vascular endothelial growth factor-C in melanoma. Am J Pathol 2001; 159(3): 893-903.
50. Sini P, Samarzija I, Baffert F, et al. Inhibition of multiple vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) blocks lymph node metastases but inhibition of VEGFR-2 is sufficient to sensitize tumor cells to platinum-based chemotherapeutics. Cancer Res 2008; 68(5): 1581-92.
51. Vihinen PP, Hilli J, Vuoristo MS, et al. Serum VEGF-C is associated with metastatic site in patients with malignant melanoma. Acta Oncol 2007; 46(5): 678-84.
52. Wobser M, Siedel C, Schrama D, et al. Expression pattern of the lymphatic and vascular markers VEGFR-3 and CD31 does not predict regional lymph node metastasis in cutaneous melanoma. Arch Dermatol Res 2006; 297(8): 352-57.
53. Payne AS, Cornelius LA. The role of chemokines in melanoma tumor growth and metastasis. J Invest Dermatol 2002; 118(6): 915-22.
54. Takeuchi H, Fujimoto A, Tanaka M, et al. CCL21 chemokine regulates chemokine receptor CCR7 bearing malignant melanoma cells. Clin Cancer Res 2004; 10(7): 2351-8.
55. Scala S, Ottaiano A, Ascierto PA, et al. Expression of CXCR4 predicts poor prognosis in patients with malignant melanoma. Clin Cancer Res 2005; 11(5): 1835-41.
56. Ben-Baruch A. Organ selectivity in metastasis: regulation by chemokines and their receptors. Clin Exp Metastasis 2008; 25(4): 345-56.
57. Slominski A, Paus R, Mihm MC. Inhibition of melanogenesis as an adjuvant strategy in the treatment of melanotic melanomas: selective review and hypothesis. Anticancer Res 1998; 18(5): 3709-15.

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018

58. Hieken TJ, Ronan SG, Farolan M, et al. Integrin expression: a marker of lymphatic metastases in cutaneous malignant melanoma. Anticancer Res 1996; 16(4): 2321-4.

59. Marchetti D, Murry B, Galjour J, et al. Human melanoma TrkC: its association with a purine-analog-sensitive kinase activity. J Cell Biochem 2003; 88(5): 865-72.

60. Marchetti D, Aucoin R, Blust J, et al. P75 neurotrophin receptor functions as a survival receptor in brain-metastatic melanoma cells. J Cell Biochem 2004; 91(1): 206-15.

61. Denkins Y, Reiland J, Roy M, et al. Brain metastases in melanoma: roles of neurotrophins. Neuro Oncol 2004; 6(2): 154-65.

62. Walch ET, Albino AP, Marchetti D. Correlation of overexpression of the low-affinity p75 neurotrophin receptor with augmented invasion and heparanase production in human malignant melanoma cells. Int J Cancer 1999; 82(1): 112-20.

63. Axelsen JB, Lotem J, Sachs L, et al. Genes overexpressed in different human solid cancers exhibit different tissue-specific expression profiles. Proc Natl Acad Sci 2007; 104(32): 13122-7.

64. Cattell E, Kelly C, Middleton MR. Brain metastases in melanoma: a European perspective. Semin Oncol 2002; 29(5): 513-7.

65. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, et al. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. Ann Surg Oncol 2007; 14(10): 2847-53.

66. Chen YM, Wang PS, Liu JM, et al. Effect of age on pulmonary metastases and immunotherapy in young and middle-aged mice. J Chin Med Assoc 2007; 70(3): 94-102.

67. Carlson JA. Tumor doubling time of cutaneous melanoma and its metastasis. Am J Dermatopathol 2003; 25(4): 291-9.

68. Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. J Surg Oncol 1998; 69(4): 206-11.

69. Lorigan JG, Wallace S, Mavligit GM. The prevalence and location of metastases from ocular melanoma: imaging study in 110 patients. Am J Roentgenol 1991; 157(6): 1279-81.

70. Bakalian S, Marshall JC, Logan P, et al. Molecular pathways mediating liver metastasis in patients with uveal melanoma. Clin Cancer Res 2008; 14(4): 951-6.

71. Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. Ann Surg Oncol 1990; 6(4): 336-44.

72. Bedogni B, Welford SM, Cassarino DS. The hypoxic microenvironment of the skin contributes to Akt-mediated melanocyte transformation. Cancer Cell 2005; 8(6): 443-54.

73. Borsig L, Wong R, Feramisco J, et al. Pictures in molecular medicine: three-dimensional visualization of intravascular tumor cells in mice. Trends Mol Med. 2001; 7(8): 377-85.

74. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, et al. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. Cancer Res 1999; 59(6): 1295-1300.

Mechanisms of developement and metastasis of malignant melanoma

Ali Sadeghi Urmia, PharmD[1]
Babak Barati, PhD[2]
Javid Taghinejad, Msc[3]

1. Food and Drug Central Laboratory, Urmia, Iran
2. Biological Sciences and Technology Center, Faculty of Basic Sciences, Imam Hossein University, Tehran, Iran
3. Department of Microbiology, Malekan Branch, Islamic Azad University, Malekan, Iran

Cancer is a genetic condition. Some cancers are inherited, but most are caused by mutations in somatic cells. The cause of these mutations is inherent error in the transcription of DNA or exposure to carcinogens. Malignant melanoma is the most serious type of skin cancer which develops from pigment-containing cells known as melanocytes. The most potent risk factors for melanoma is the presence of multiple benign moles or abnormal spots, and family history of melanoma. Metastasis is a complex multi-stage process that results in development of secondary malignant growths and the spread of cancer cells to other areas of the body leading to patient's death. Melanoma metastases are mainly to the lymph nodes, liver, lungs, and central nervous system. The aim of this article is to review the mechanisms of development and metastasis of melanoma by searching database such as SID, Google Scholar, American Electronic Library,Springer and PubMed.

Keywords: melanoma, metastasis, genetics, cancer

Received: Aug 21, 2018 Accepted: Jul 03, 2018

Dermatology and Cosmetic 2018; 9 (2): 120-134

Corresponding Author:
Javid Taghinejad, Msc

Shams-e- Tabrizi Blvd, Azad University, Malekan, Iran
Email: J_taghinejad@yahoo.com

Conflict of interest: None to declare

Downloaded from jdc.tums.ac.ir at 22:17 IRST on Sunday October 21st 2018