

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283

Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 1)

Н.Я. Кобринська,
В.М. Пушкарьов,
Н.І. Левчук,
О.І. Ковзун,
І.І. Комісаренко,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Огляд літератури присвячено маркерам та механізмам утворення метастазів. Акцент робиться на відносно маловивчених процесах – ролі жорсткості пухлини та її оточення, участі в цих процесах асоційованих із пухлиною фібробластів; формування преметастатичних ніш, переходу дисемінованих клітин у сплячий стан та, особливо, механізмів, які провокують вихід метастазів із цього стану, що має суттєве практичне значення. Встановлено, що сайти майбутніх метастазів не є пасивними приймачами ракових клітин, а вибірково й активно модифікуються первинною пухлиною ще до того, як відбулося метастатичне поширення. Пухлини індукують формування мікрооточення у віддалених органах, яке буде сприяти виживанню та росту пухлинних клітин після їх засіву в метастатичні сайти. Підкреслюється важливість визначення факторів, які сприяють формуванню преметастатичних ніш при карциномах щитоподібної залози (ЩЗ). Іноді, замість утворення преметастатичних ніш, які підвищують ефективність метастазування, можуть виникати спеціалізовані мікросередовища, в яких пухлинні клітини виживають у стані спокою. Зараз з'ясовуються клітинні та молекулярні складові ніш, які сприяють спокою дисемінованих клітин. Наведені фактори, які можуть спровокувати вихід дисемінованих пухлинних клітин зі стану спокою. Головна увага приділяється маркерам метастазування ЩЗ – трансформуючому фактору росту бета (transforming growth factor beta, TGF- β), матриксним металопротеазам (matrix metalloproteinases, MMPs), фактору росту фібробластів 19 (fibroblast growth factors 19, FGF19), індукованому гіпоксією фактору 1 α (hypoxia-inducible factors, HIF-1 α), судинному ендотеліальному фактору росту (vascular endothelial growth factor, VEGF), фібронектину, інтегринам, альфа-актину гладких м'язів (α -smooth muscle actin, α -SMA), синдеканам, кіназам сімейства Src, осі CXCL12/CXCR4, маркерам ракових стовбурових клітин та ін. Особливий інтерес викликають маркери, які можна виявити в плазмі крові та методом тонкогілкової біопсії в доопераційний період.

Ключові слова: щитоподібна залоза, карциноми, метастази, маркери метастазування, жорсткість пухлини, преметастатичні ніші, сплячі метастази.

Огляди

Механізми процесу метастазування

Рак викликається низкою факторів, включаючи хімічний канцерогенез, соматичні мутації, епігенетичні зміни та вірусні інфекції. Ознаки раку включають: ухилення від запрограмованої клітинної смерті, нечутливість до сигналів, що пригнічують ріст, безмежний реплікативний потенціал, тривалий ангиогенез, самодостатність щодо сигналів ростових факторів, інвазія тканини та поширення метастазів [1, 2]. Нещодавно були запропоновані ще дві ознаки – ухилення від імунітету хазяїна і дерегуляція клітинної енергетики, а також дві характеристики – нестабільність геному, мутації та запалення, що сприяють розвитку пухлин [1, 2]. Більшість смертей, пов'язаних із раком, відбувається через метастази, а не через первинні пухлини. Ініціація метастатичного каскаду починається в первинній ніші, що пов'язано з епігенетичними модифікаціями та накопиченням мутацій, які сприяють клітинній міграції та метастазам у вторинних нішах.

Солідні пухлини та супутнє їм пухлинне мікрооточення (ПМО) складаються з ракових клітин і елементів стромы, що включають позаклітинний матрикс (ПКМ), базальну мембрану, судинну систему, імунні клітини та фібробласти. Добре охарактеризована зміна мікрооточення всередині первинної ніші – це значне підвищення жорсткості матриксу [3]. ПКМ піддається значному ремоделюванню як раковими клітинами, так і асоційованими з пухлиною фібробластами (ПАФ). Це призводить до відкладення волокнистих білків ПКМ і посилення перехресного зшивання колагену та еластину, чому сприяє лізілоксидаза, і до посилення жорсткості тканини [3]. Підвищена жорсткість пухлини пов'язана з вищою варіативністю геному та мутаційним тягарем пухлини і впливає на ініціацію епітеліально-мезенхімального переходу (epithelial-mesenchymal transition, EMT) та сигналінг інтегринів. Це сприяє розвитку інвазивного фенотипу та посиленню проліферації шляхом регулювання механочутливих факторів транскрипції [4].

Для виживання циркулюючі ракові клітини (ЦРК) повинні здійснити перехід від стану адгезивності до стану суспензії, щоб подолати залежність від прикріплення. Було ідентифіковано чотири гемопоетичні фактори (ikaros family zinc finger 1 (IKZF1), nuclear factor erythroid

(NFE2), B-cell translocation gene 2 (BTG2) та interferon regulatory factor 8 (IRF8)), ектопічна експресія яких у прикріплених клітинах індукує перепрограмування залежності від анкеражу [5]. Це перепрограмування досягається за допомогою aYAP/TEAD-залежного механізму, який призводить до втрати взаємодії клітина-матрикс і стійкості до аноікісу [3].

Для метастазування пухлинним клітинам потрібне набуття низки ознак для дисемінації та колонізації віддалених органів [6]. Успіх цих подій зумовлений клональним відбором, здатністю метастатичних клітин динамічно переходити в різні стани та пристосовувати імунне середовище, залучаючи навколишні імунні та стромальні клітини для підтримки росту й уникнення імунної системи. Метастазування можна розділити на три фази – дисемінація, сплячий стан та колонізація, під час яких ракові клітини проходять послідовні кроки – так званий метастатичний каскад. Спочатку пухлинні клітини з онкогенними мутаціями проникають через базальну мембрану з інтравазацією в кровоносні або лімфатичні судини та екстравазацією у віддалені органи через трансендотеліальну міграцію, руйнування капілярів, міграцію вздовж нейронів або пряме локальне поширення в суміжні простори. ЦРК можуть рухатися як окремі клітини або в мікрокластерах, збагачених раковими стовбуровими клітинами (РСК), вкритих тромбоцитами, нейтрофілами або клітинами стромы, які можуть захистити їх від імунного нагляду. Макростазиди походять від ініціюючих метастазидів клітин, які адаптували своє мікрооточення за допомогою організації регенеративних, ангиогенних та імуносупресивних програм [6].

Преметастатичні ніші. Встановлено, що сайти майбутніх метастазів не є пасивними приймачами ЦРК, а вибірково й активно модифікуються первинною пухлиною ще до дисемінації клітин [7]. Пухлини індукують формування мікрооточення у віддалених органах, яке буде сприяти виживанню та росту ЦРК після їх прибуття в специфічні сайти, які називаються преметастатичними нішами (ПМН). Таким чином, на відміну від метастатичної ніші, яка ініціюється та формується після надходження ЦРК, ПМН є аномальним мікрооточенням, що сприяє росту пухлини, без ракових клітин. Зараз виявили різні фактори, які регулюють поступову еволюцію ПМН, складні молекулярні та клітин-

ні зміни, які в них відбуваються для підтримки майбутніх метастазів. ПМН є результатом комбінованих системних ефектів факторів, що виділяються первинною пухлиною, та позаклітинних везикул (ПКВ), екзосом, які утворюються пухлиною, і визначають послідовність подій у часі під час еволюції ПМН [7].

Екзосоми включають клас малих ПКВ, які утворюються всіма видами клітин. Вони забезпечують зв'язок між пухлинними клітинами та їх мікрооточенням шляхом обміну інформацією через завантаження клітини-реципієнта білками, ліпідами, ДНК, РНК (мРНК, мікроРНК, lncРНК). Екзосоми, що містять генетичний матеріал, білки та ліпіди, відіграють ключову роль у створенні ПМН [2]. Підвищення жорсткості ПМО викликає вивільнення екзосом із пухлинних клітин шляхом активації шляхів Akt і Notch, що стимулює зарядку GTP малої GTP-ази Rab8, яка прискорює вивільнення екзосом [8].

Негерметичність судин є ранньою подією при формуванні ПМН, із наступною заміною місцевих резидентних клітин і рекрутуванням нерезидентних клітин із кісткового мозку (ККМ), а згодом і ЦРК до ПМН [7]. У формуванні ПМН беруть участь і незалежні від пухлини події, такі як наслідки хірургічного втручання, інфекції та старіння, які допомагають створити мікросередовище сприйнятливим для колонізації. Ремодельовання ПКМ є вирішальним для встановлення ПМН. Крім того, у ПМН відбувається дерегуляція імунної системи через наявність запального середовища, індукованого факторами, які виділяються пухлиною, що провокує імносупресію та розлади згортання крові.

Клінічні дані свідчать про існування ПМН у лімфатичних вузлах (ЛВ) пацієнтів із різними карциномами, зокрема й ШЗ. ПМН у ЛВ були ідентифіковані на мишачих моделях метастазів та в пацієнтів із раком ШЗ і показано, що VEGFR1+ мієлоїдні клітини-попередники колонізують ЛВ, праймовані факторами, що секретуються пухлиною, до надходження ЦРК. Також було показано, що лімфангіогенез передуює надходженню ЦРК у майбутні місця метастазування ЛВ [7]. Утворення тромбів і руйнування судин є початковим етапом формування ПМН. Фактори, що виділяються пухлиною, такі як VEGFA і ANGPTL4, підвищують проникність мікросудин, що пов'язано з порушенням контактів між ендотеліальними клітинами

через активацію кінази фокальної адгезії (focal adhesion kinase, FAK).

Локальне зростання кількості хемокінів, таких як CCL2, як пухлинного, так і стромального походження, корелює з рекрутуванням ККМ, які сприяють формуванню ПМН і допомагають екстравазації ЦРК. Накопичення тромбоцитів у преметастатичних сайтах ініціює коагуляцію. Згустки призводять до зменшення напруги зсуву та інтерстиціального потоку, забезпечуючи місце стикування для ЦРК. Паралельно, секретовані пухлиною фактори впливають на кістковий мозок, де активуються популяції ККМ для залучення в ПМН [7].

Еволюція ПМН. Під час формування ПМН ПКМ активно депонується та реконструюється. Накопичення фібронектину (ФН) і зшивання колагену I лізілоксидазою забезпечують платформу для адгезії ККМ. Секреція MMP сприяє руйнуванню судин, деградації ПКМ та майбутній інвазії ЦРК. Молекули адгезії, присутні на пухлинних екзосомах, такі як інтегрини, можуть зв'язуватися з молекулами ПКМ в специфічних ПМН, визначаючи органотропні метастази. TGF- β -залежна експресія білків, таких як періостин, також відіграє важливу роль у розвитку ПМН, підтримуючи інфільтрацію клітин, що ініціюють метастази, через Wnt-сигналінг. Експресія білків S100 викликає запалення і залучення гемопоетичних клітин-попередників, а також клітин імунної системи – моноцитів, макрофагів, мієлоїдних супресорних клітин, T-клітин, Treg та природних клітин-кілерів. Сформована метастатична ніша є сукупним результатом рекрутування ККМ, змін ПКМ та запалення [7].

Метастатичний стан спокою. Іноді, замість утворення ПМН, які підвищують ефективність метастазування, виникають спеціалізовані мікросередовища, в яких пухлинні клітини виживають у стані спокою [6]. Дисеміновані пухлинні клітини (ДПК) довгостроково зберігаються як в органах, що найчастіше піддаються метастазуванню, так і в органах, де метастази виникають рідко. Зараз з'ясовуються клітинні та молекулярні складові ніш, які сприяють спокою ДПК. ДПК можуть увійти в період спокою, під час якого вони або зупиняють клітинний цикл, або входять у динамічну рівновагу зі спалахами проліферації, яка протистоїть імунній елімінації. Дисемінація та стан спокою вважаються мікро-

Огляди

метастатичним захворюванням, оскільки ДПК неможливо виявити за допомогою клінічної візуалізації [6]. Є три обставини, за яких ракові клітини можуть перейти до сплячого фенотипу: стан спокою первинної пухлини, метастатичний стан спокою та стан спокою, спричинений терапією [9].

Останніми роками розуміння біології метастазів і спокою ДПК досягло значного прогресу. Висунуті дві гіпотези. За першою, чинники, пов'язані з утворенням ніші, функціонують тільки в контексті специфічних тканин [10]. Фактори, які індукують і підтримують стан спокою ДПК діють або в легенях – це кістковий морфогенетичний білок 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4), або в кістковому мозку – BMP7 і TGF- β 2. Тоді як тромбоспондин 1 (thrombospondin 1, TSP1) пригнічує ріст ДПК як у легенях, так і в кістковому мозку. TSP1, BMP4, BMP7, TGF β 2 не впливають на стан спокою ДПК у мозку. За другою гіпотезою вважається, що вирішальне значення має підтримка тканинного гомеостазу. Було показано, що стабільний ендотелій стимулює стан спокою ДПК, а периваскулярний TSP1 був основним ендотеліальним супресором росту ДПК [7, 11]. При порушенні мікросудинного гомеостазу судини не експресують TSP1 і клітини ендотелію депонують фактори, властиві ПМН – ФН, TGF- β 1, періостин, тенасцин С, версикан і білки S100 [11].

Стан спокою ендотелію може бути порушений такими процесами, як запалення, поранення, старіння [7]. Хоча первинну пухлину можна видалити, важливо розуміти, що пухлинні клітини можуть поширюватися на ранніх стадіях. Фактори первинної пухлини можуть бути причиною порушення спокою, руйнуючи сплячу нішу та формуючи ПМН шляхом зміни мікросудинного гомеостазу. Такими детермінантами органоспецифічного метастазування є: у кістках – CTGF, FGF5, IL-11, MMP-1 та ADAMTS1; у легенях – SPARC, MMP1 та IL13R α 2; у печінці – IL-1 β і TNF. Специфічне таргетування компонентів ПМН (інгібіторами VLA4, TNF, лізілоксидози, HIF (індукований гіпоксією фактор 1)) зменшує кількість метастазів, але ефективність цього підходу ще не визначена [7].

Сучасні знання про стан спокою, впливають із робіт по ангиогенезу, імунорегуляції рівноважних станів, сигналіngu антитіл і того, як механізми мікросередовища та сигнальні меха-

нізми контролюють стан спокою клітин за допомогою програм зупинки росту. Виявлена важливість тканинного мікрооточення в стимулюванні спокою та реактивації сплячих клітин [12]. Відмічено, що сплячі ДПК регулюють активні сигнальні механізми адаптації та виживання після терапії [10]. Отже, сплячі клітини можуть зберігатися протягом тривалого часу шляхом підтримки збережених механізмів зупинки росту та виживання [13]. У кістковому мозку ніші, що забезпечують стан спокою ДПК передбачають дію кількох факторів (CXCL12, vWF (фактор фон Віллебранда), TGF- β 2, BMP4, BMP7, гіпоксія (HIF-1 α), GAS6, RA, LIF, TSP1, стан хроматину, що пригнічує метилювання ДНК, Wnt5a, мікроРНК-126, Jagged 1). Навпаки, ніші реактивації в легенях і печінці пробуджують сплячі ДПК за допомогою утворення позаклітинних пасток нейтрофілів, запалення, старіння, жорсткості ПКМ, TGF- β 1, COCO (підсилювач сигналіngu TGF- β 1), періостину, інгібіторів BMP, VCAM1 [13].

Необхідно відмітити, що стан спокою ДПК пов'язаний із метаболічним перепрограмуванням від гліколізу на окислювальне фосфорилування в мітохондріях. Перехід від анаболізму до катаболізму, який забезпечує цей латентний стан, дає ДПК окисно-відновну силу та енергію, необхідні їм для життя в агресивному середовищі. Цей перехід зумовлений активацією, пов'язаних з автофагією факторів ATG3, ATG7 і p62. Щоб вийти з латентного стану та підняти темп проліферації, необхідної для метастатичної колонізації, ДПК повинні перепрограмувати свій метаболізм у бік анаболізму [14].

Механізми виходу зі стану спокою. Вихід ДПК зі стану спокою можуть спровокувати зміни ПМО. Відкладення колагену типу 1 у метастатичній ніші впливає на організацію цитоскелету та спонукає ДПК до проліферації через сигналінг β -1-інтегрину. Також припускають, що видалення первинної пухлини може пробудити мікрометастази в результаті втрати інгібіторів ангиогенезу, таких як ангиостатин і ендостатин, які виділяються пухлиною та пригнічують метастатичний ріст [15]. Можливо, також, що запалення, яке виникає при видаленні первинної пухлини, а також хронічне запалення тканин хазяїна є тригерним механізмом, що пробуджує сплячі метастази [9]. Подальший аналіз механізмів показав, що позаклітинні пастки нейтро-

філів спричиняють їх дегрануляцію та секрецію протеаз, таких як нейтрофільна еластаза і MMP-9, посилюючи процесинг ламініну-111 базальної мембрани. Останній зв'язується з інтегрином $\alpha 3 \beta 1$, що призводить до проліферації сплячих ДПК. Також, ПКВ можуть брати участь у взаємодії між стромальними та раковими клітинами, що спричиняє вихід ДПК зі стану спокою [16]. Було показано, що зірчасті клітини печінки виділяють фактори, включаючи IL-8 і MCP-1, які сприяють проліферації ДПК навіть в умовах сироваткового голодування [9].

Індукція фіброзу змінює стан спокою ДПК у легенях і печінці. Порушення тканинного та судинного гомеостазу, посилене депонування ПКМ і приплив прометастичних імунних клітин, сприяють метастазуванню. Активовані нейтрофіли в легенях при ожирінні також підвищують ризик метастазування. Органотипові культури, збагачені клітинами ендотелію, депонують підвищену кількість періостину, тенасцину-С, версикану, білків S100, TGF- β і MIF, які є компонентами преметастичних ніш і запобігають індукції спокою [17].

Солідні первинні пухлини не є гетерогенними та складаються з різних типів клітин, що може бути пов'язане з генетичними змінами. Оскільки ще важко визначити, чи буде первинна пухлина прогресувати до метастазування, існує попит на нові маркери для ідентифікації ракових клітин [2]. Загальної згоди щодо ролі генетичних змін у процесі інвазії немає. Дехто вважає, що рухливість клітин залежить виключно від зовнішніх подразників, таких як гіпоксія, хемоатрактанти та механічних факторів – жорсткості ПКМ. Проте все більше доказів свідчать, що мутації можуть ініціювати та посилювати міграцію, а також інвазію ракових клітин. Також на міграцію та інвазію впливає хромосомна нестабільність [18].

Розвиток преметастичної стромальної архітектури. Жорсткість пухлини. Поступове посилення жорсткості строми пухлини пов'язане з депонуванням і ремоделюванням ПКМ [2]. Механізм трансформації строми охоплює багато хімічних і фізичних агентів та процесів. Ракові клітини, ПАФ і асоційовані з пухлиною макрофаги функціонують у комплексі, модулюючи ПКМ у мікрооточенні пухлини за допомогою таких процесів: надмірне депонування структурних компонентів (колагени I, II, III, V, IX),

регулювання топографічної реконфігурації строми, секреція різних факторів росту та цитокінів – IGF1, EGF, TGF- β , VEGF тощо, наявність глікопротеїнів-зшивачів – ФН, тенасцину, протеогліканів – гепарансульфату, CD44, ПКМ-трансформуючих ферментів – MMP, лізілоксидази, транслугтамінази [17].

На ранніх стадіях раку епітеліальні ракові клітини виділяють фактори росту, які активують фібробласти, гальмують деградацію ПКМ шляхом зниження рівня MMP і збільшують жорсткість пухлини. У відповідь стромальні фібробласти секретують такі фактори, як IGF, фактор росту кератиноцитів, що сприяють росту клітин і пригнічують апоптоз. Після активації фібробласти проявляють сигнатури міофібробластів або ПАФ і виробляють активін/TGF- β , IGF, які стимулюють EMT; HGF, що прискорює ріст клітин; FGF-2, який посилює ангиогенез та ін. Крім того, ПАФ продовжують реконструювати та зміцнювати ПКМ шляхом депонування колагенів I, II, V, IX, посилення зшивання, регуляції лізілоксидази і, таким чином, жорсткість строми поступово зростає. Через надмірну клітинну проліферацію та ріст пухлини ділянки в ядрі пухлини стають гіпоксичними і клітини збільшують секрецію VEGF, фактора росту сполучної тканини, які підтримують ангиогенез і інфільтраційні процеси, відповідно. У деяких областях інвазивного фронту стромальні клітини радіально вибудовуюють пучки колагену, які можуть бути використані метастатичними клітинами як шлях евакуації. Згодом агресивні ракові клітини руйнують жорсткий ПКМ шляхом посилення регуляції MMP і ADAM, звільняються зі строми, інфільтрують лімфатичні вузли та кровоносні судини і переходять до процесу метастазування [17].

Було встановлено, що жорсткість ПКМ є порогом для підвищення експресії α -SMA, маркера міофібробластів та ПАФ. Крім того, фактором транскрипції, який полегшує генерацію та підтримку ПАФ, є YAP/TAZ, який потребує високої жорсткості та скорочувальної здатності актоміозину для активації [19].

Маркери метастазування в диференційованих карциномах ШЗ

60% хворих на диференційований рак ШЗ (ДРШЗ) з агресивним метастазуванням розви-

Огляди

вають стійкість до лікування радіоїодом і характеризуються поганим прогнозом. Молекулярні механізми резистентності до радіоїоду включають мутації та злиття генів, нездатність транспортувати йод до клітин ДРЩЗ, вплив ПМО. Важливе місце у стійкості до радіоїоду відіграють: гіпоксія, TGF- β /SMAD, НАДФ-оксидаза, піруваткарбоксилаза, мутації BRAF і RAS. Зараз з'явилися стратегії, які посилюють дію радіоїоду, включаючи таргетну терапію ТКІ, редиференціацію клітин ДРЩЗ і доставлення ліків везикулами [20].

TGF- β . У результаті секвенування генома пухлин підтвердили, що компоненти надродини TGF- β та їх мутації є рушійними силами патогенезу раку. До них відносяться інактивуючі мутації в рецепторі TGF- β II, рецепторі активіну 2A і низхідній сигнальній мішені – SMAD4. TGF- β і активін беруть участь у регуляції клітинної проліферації, диференціювання, міграції та апоптозу. TGF- β індукує секрецію активіну стромальними клітинами пухлини, що посилює міграцію клітин і ЕМТ [17].

TGF- β сигналінг пов'язаний з активацією ЕМТ і генерацією РСК. TGF- β зв'язується з комплексами рецептора TGF- β типу 1 (TGF β R1) і TGF β R2, що призводить до фосфорилювання SMAD2/3, який утворює гетеромерні комплекси з SMAD4. Подібним чином залучення кісткових ВМР призводить до активації SMAD1/5, який також може утворювати комплекс із SMAD4. Ці тримерні комплекси SMAD мігрують до ядра й активують транскрипцію мезенхімальних генів. Сигналінг TGF- β індукує утворення міофібробластів, які секретують вищі рівні TGF- β , що підтримують ЕМТ у сусідніх клітинах карциноми. Окрім сигналінгу через цитокіни та фактори росту, ПАФ можуть змінювати патерни метилювання в генах, що регулюють ЕМТ, і індукують у клітинах мезенхімальні та РСК-подібні властивості. Показано, що в РСК спостерігається збільшення кількості TGF- β 1 порівняно з більш диференційованими клітинами. Дослідження підтверджують роль Src в індуванні переходу сигналінгу TGF- β від пухлиносупресивного до онкогенного [21]. Експресія TG і NIS у клітинах ДРЩЗ інгібується за дії TGF- β 1. Пригнічення шляхів SMAD призводить до посилення поглинання радіоїоду раковими клітинами. SMAD2/3 зв'язується з PAX8 і порушує трансактивацію *slc5a5*, яка змінюється експресією SMAD7 [22].

Піруваткарбоксилаза є ключовим ферментом у глюконеогенезі, синтезі жирних кислот і амінокислот у нормальних клітинах. Піруваткарбоксилаза інгібувала експресію пов'язаних із метаболізмом йоду генів *tshr*, *slc5a5*, *tpo*, *tg* і знижувала поглинання йоду, а її інгібітор ZY-444 відновлював експресію генів, пов'язаних із метаболізмом йоду та поглинанням йоду в клітинах ПК [23].

Матриксні металопротеази. Функціональними компонентами інвадоподій є ММР – протеолітичні ферменти, що руйнують ПКМ. Було показано, що для деградації ПКМ в інвадоподіях використовуються мембранні ММР типу 1 (MT (membrane-type)-ММР), ММР типу 2 (ММР-2) і ММР-9. ММР-2 і ММР-9 пов'язані з інвазією та метастазами, оскільки вони розщеплюють колаген IV типу – головний компонент базальної мембрани. Відомо, що секреція ММР-9 опосередкована Src та FAK, а Src, активована фактором транскрипції TWIST1, опосередковує утворення інвадоподій, деградацію ПКМ і сприяє інвазії ракових клітин [21].

Експресія ММР-2 була значно вищою в зразках ПК, ніж у доброякісних вузлах ЩЗ та нормальній тканині [24, 25]. Підвищена інтенсивність експресії ММР-2 в зразках ПК корелювала з екстратиреоїдним розповсюдженням (extrathyroidal extension, ETE), метастазами у ЛВ (МЛВ) та віддаленими метастазами. Кількість ММР-2 в тканині ЩЗ часто корелює з її рівнем у крові. Концентрація ММР-2 була вищою в групі з ПК, ніж у групі з доброякісними вузлами ЩЗ та в контрольній групі. Передопераційне визначення ММР-2 в сироватці має прогностичну цінність щодо МЛВ. Високі рівні ММР-2 в крові (>86,30 нг/мл) були пов'язані з ризиками розвитку більших пухлин (>1 см), центральних і латеральних МЛВ, ETE та прогресуючої стадії TNM. Рівні ММР-2 негативно корелювали з терміном рецидиву. Високий рівень ММР-2 в крові асоціювався з гіршими клінічними наслідками. Рівні ММР-2 і ММР-9 у крові можуть використовуватися не лише як прогностичні маркери ДРЩЗ [24, 25], але й як критерій ефективності різних методів лікування, наприклад хірургічного втручання або мінімально інвазивних процедур, таких як радіочастотна абляція під ультразвуковим контролем. Рівні ММР-2 і ММР-9 у сироватці крові можуть бути цінними показниками для діагностики ПК перед абляцією та інформацію про ефективність процедури.

У випадках ДРЩЗ рівні ММР-2/9 були значно нижчими після абляції, ніж до процедури. Ці серологічні індекси можуть допомогти передбачити прогноз ПК до та після лікування та можуть мати значні наслідки для планування процедур [24, 25].

ММР-9 є цинкзалежним протеолітичним металоферментом, основною функцією якого є деградація ПКМ [26]. Експресія ММР-9 посилена в карциномах ЩЗ. Є дані щодо надекспресії ММР-9 у зразках, отриманих від пацієнтів із ПК, порівняно з доброякісними утвореннями ЩЗ і нормальною тканиною. ММР беруть участь у стимуляції ангиогенезу, що важливо для росту та прогресування пухлини [27], тому експресія ММР-9 значно вища серед пацієнтів із ПК із більшим розміром пухлини, особливо при пухлинах >2 см. ММР-9 вважається залежним предиктором статусу захворювання і корелює з прогнозом ПК. Вища інтенсивність експресії ММР-9 спостерігається в пацієнтів із МЛВ (центральною або латеральною). Інші дослідження не виявили суттєвої кореляції між ММР-9 і метастазами в лімфатичні вузли, хоча виявили позитивну кореляцію між експресією ММР-9 і стадією пухлини [27, 28].

ММР-9 можна виявити не тільки в тканинах ЩЗ, а й у периферичній крові в пацієнтів із нормальною залозою, доброякісними патологіями та раком ЩЗ. Дані дослідження периферичної крові відповідають даним тканини ЩЗ. Рівні ММР-9 у периферичній крові пацієнтів із ДРЩЗ значно вищі, ніж у пацієнтів із доброякісними захворюваннями, але не виявлено відмінностей між останніми та здоровими особами [25]. Було помічено, що рівні ММР-9 у крові після операції суттєво не змінювалися при доброякісних ураженнях, а в пацієнтів із ДРЩЗ рівні ММР-9 були значно нижчими, ніж до операції. У ДРЩЗ із вищою стадією TNM, діаметром пухлини ≥ 1 см, ЕТЕ або наявними лімфатичними метастазами та віддаленими метастазами, рівні ММР-9 у сироватці крові були значно вищими, ніж у пухлинах із ранньою стадією TNM та меншим діаметром [25].

FGF19. Експресія була локалізована в цитоплазмі злоякісних клітин і спостерігалася у 82 зі 100 пацієнтів із раком ЩЗ. FGF19 асоціюється зі злоякісними пухлинами ЩЗ, що підкреслює його потенціал як молекулярного маркера для ранньої діагностики. FGF19 може функціонува-

ти як ендокринний фактор, який відіграє вирішальну роль у регуляції різних клітинних процесів, таких як метаболізм глюкози, ліпідів та вітаміну D [29].

HIF-1 α . Активованій HIF-1 регулює реакцію пухлинних клітин на зміни концентрації кисню через транскрипційну активацію генів [30]. Індукція транскрипції проангіогенних факторів, таких як VEGF, стимулює розвиток кровоносних судин і постачання клітин киснем. Крім того, HIF-1 стимулює метастатичну активність пухлини – міграцію клітин у віддалені та більш насичені киснем тканини. Розвиток і прогресування раку залежать головним чином від наявності гіпоксії та активації HIF-1 α і запалення (активація NF- κ B). Експресія HIF-1 α і HIF-2 α в РЩЗ вища, ніж у нормальній тканині ЩЗ або її доброякісних ураженнях. Гіперекспресія HIF-1 α і 2 α була пов'язана з капсульною інвазією та наявністю МЛВ. Пухлини з високим вмістом HIF-1 α і 2 α мали вищу стадію TNM. Дані свідчать про те, що HIF може сприяти міграції та агресивності ПК, ФК та АК [28]. Отже, HIF-1 α може слугувати маркером і мішенню для лікування РЩЗ і резистентності до радіоїоду [20].

VEGF. Фактор росту ендотелію судин є ключовим медіатором ангиогенезу раку, зокрема й у ЩЗ. Ангіогенез відіграє важливу роль у розвитку раку та метастазуванні. VEGF-C є важливим фактором, який керує ростом пов'язаних із пухлиною лімфатичних судин, сприяючи поширенню раку через лімфатичну систему. Висока експресія фактора була пов'язана з наявністю метастазів у ЛВ і стадією TNM [27]. VEGF-C також може стимулювати ангиогенез на додаток до лімфангіогенезу. Посилення експресії VEGF у тиреоїдних карциномах людини корелює з розвитком раку, його прогресуванням і поганим прогнозом [28].

Фібронектин, інтегрини, α -SMA та синдеканни. Під час прогресування раку ПКМ піддається ремоделюванню – руйнуванню базальної ламіни, інвазією ендотеліальних клітин судин і розвитком фіброзу в пухлинних клітинах та навколо них, що призводить до збільшення жорсткості тканин. Ця жорсткість призводить до аномальної механотрансдукції та подальшої злоякісної трансформації, що потенціює диференціацію, проліферацію та інвазію пухлинних клітин. Фіброзне мікрооточення в основному секритується ПАФ, які виробляють ФН і

Огляди

колаген I типу. Глікопротеїн ФН поширений у мікрооточенні злоякісних пухлин, це перший білок ПКМ, знайдений у премеастатичних нішах, присутній у шляхах міграції, які використовуються метастатичними клітинами, а його утворення індукується гіпоксією [31, 32].

У процесах ремоделювання матриксу ФН разом з ізоформами сплайсингу ФН, модифікатора ФН і крос-лінкерних ферментів, відіграє важливу роль в ангиогенезі, метастазуванні та хіміорезистентності. Фібрили ФН служать каркасом, на якому збираються інші компоненти ПКМ, що впливають на його архітектуру та регулюють передачу сигналів резидентним клітинам. Інтегрини та синдекани, що зв'язують ФН, кооперуються у формуванні фокальної адгезії, організації цитоскелету та механотрансдукції. $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 1\beta 3$, $\alpha 8\beta 1$ і всі інтегрини αv -класу зв'язуються з мотивом аргінін-гліцин-аспартат у ФН. Також, інтегрини $\alpha 5\beta 1$ зв'язують сайт синергії у ФН, ініціюючи залучення додаткових інтегринів. Синдекани зв'язуються з ділянкою гепарину II ФН. Зв'язані з ФН інтегрини та синдекани налагоджують кооперативний сигналінг, що включає реорганізацію актинового цитоскелету та входження YAP/TAZ в ядро [32]. Неопластична конверсія змінює рівень експресії окремих інтегринів, їх спектр на ракових клітинах і сигналінг. Показано, що інтегрини $\alpha v\beta 3$ і $\alpha 6\beta 4$ є позитивними регуляторами пухлиногенезу. Тому необхідно встановити відповідні біомаркери, щоб розробити ефективні засоби, які блокують сигналінг інтегринів у пухлині [33].

У низці пухлин ФН може бути відсутнім у пухлинній масі, але його багато в прилеглий стромі. У стромальному просторі ПАФ є основними продуцентами ФН, а також експресують високі рівні α -SMA і проявляють фокалізований протеоліз, сприяючи ремоделюванню ПКМ та формуючи шляхи, які сприяють інвазії ракових клітин. Таким чином, ФН є ключовим фактором, що опосередковує функції ПАФ, і його підвищені рівні в ПКМ пухлини часто пов'язані з нижчою виживаністю онкохворих [32, 34, 35]. Маркерами стромальних клітин в онкохворих є α -SMA, а макрофагів – CD68, які вказують на залучення цих клітин до пухлини. α -SMA також знаходять у судинних м'язових клітинах і перицитах, які містяться в пухлинній тканині. Експресія α -SMA є одним з основних маркерів міофібробластів стромы пухлини [36, 37].

Src, FAK. Кінази сімейства Src (Src family kinases, SFKs) взаємодіють із різними сигнальними шляхами, які сприяють інвазії та метастазам. Ці шляхи також є критичними для ініціації ЕМТ та розповсюдження пухлинних клітин. ЕМТ пов'язують із набуттям резистентності до лікування злоякісних новоутворень, що підкреслює його клінічне значення [38]. SFK є ключовими регуляторами морфології та цілісності епітелію, впливаючи на динаміку актинового цитоскелету та клітинної адгезії. ЕМТ характеризується морфологічними змінами, які відбуваються в результаті зникнення міжклітинних з'єднань і перебудови актинового цитоскелету. Також спостерігаються зміни в проміжних філаментах – зниження кількості цитокератину та підвищення регуляції віментину. Активність Src характеризується просторово-часовою залежністю: після активації, онкогенний Src (*v-Src*) локалізується на периферії переважно в дискретних місцях адгезії, а потім переміщується на мембрану та залишки сайтів адгезії [21]. Src сприяє порушенню клітинних з'єднань через активацію FAK, яка сприяє деструкції фокальної адгезії, порушує зв'язки клітина-ПКМ та ініціює клітинну міграцію через регуляцію сигналінгу інтегринів. Було показано, що Src локалізується переважно на мембрані інвазованих пухлин. Клітини набувають інвазивних властивостей через утворення виступів на основі актину, відомих як інвадоподії, разом із секрецією MMPs, які можуть руйнувати білки ПКМ.

Інвадоподії – це спеціалізовані випинання мембрани, що містять первинно розгалужене F-актинове ядро та білки-регулятори актину, індуковані факторами росту або сигналами ПКМ. Багато з цих шляхів, що індукують інвадоподію, конвергують на ключових датчиках сигналу, таких як GTP-ази сімейства Rho, фосфоінозитид-3-кіназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) і Src [21]. Виявлено, що кінази Fyn і Lyn родини Src беруть участь у проліферації, міграції, інвазії, ангиогенезі та метастазах при різних видах раку. Експресія тирозинкінази Fyn посилюється при РЩЗ і сприяє клітинній проліферації, інвазії та міграції [39]. Поточні схвалені FDA інгібітори SFK включають бозутиніб, дазатиніб і понатиніб для лікування хронічного мієлолейкозу та вандетаніб для лікування медулярного РЩЗ [21].

Рецептор дискоїдинового домену 2 (discoidin domain receptor 2, DDR2). Тирозинкіназа (ТК)

рецептора DDR2 є необхідною для метастазування і висока експресія DDR2 в пухлинних і стромальних клітинах тісно пов'язана з гіршими клінічними результатами. Паракринні дії DDR2 на пухлинні клітини та ПАФ підтримують інвазію пухлини, міграцію та колонізацію легень *in vivo* [40]. Було показано, що дія ТК DDR2 у ПАФ строми пухлини сприяє розвитку жорсткості пухлини шляхом впливу на продукцію ПКМ та механічне ремоделювання через контроль активації інтегринів, що зв'язують колаген. Важливо, що DDR2 з неактивною ТК частково підтримує ці ефекти в клітинних лініях. Ці результати свідчать про роль незалежних від ТК дій DDR2 в регулюванні метастазів та можуть частково пояснити неефективну відповідь на терапію ТКІ в пацієнтів з агресивним раком [40].

Здатність DDR2 зв'язуватися з колагеном сприяє протуморальним реакціям у ракових клітинах, які впливають на ПМО. DDR2 модулює реакцію строми через інфільтрацію ПАФ і ТАМ і може використовуватися як потенційно прогностичний фактор при лікуванні інвазивного раку. ПАФ посилюють ріст ракових клітин за допомогою різних механізмів, включаючи проліферацію, міграцію, секрецію цитокінів і хемокінів, а також стійкість до протипухлинних препаратів [41]. Встановлено, що DDR2 бере участь у секреції ММР пухлинними клітинами, що призводить до деградації ПКМ і полегшує інфільтрацію стромальних клітин, а також міграцію та інвазію ракових клітин. Іншими білками, стимульованими DDR2, є TGF- β і білок, пов'язаний із паратормоном, який відіграє роль у метастазуванні кісток [37].

Протеїнкіназа p60-S6K1. Ми встановили підвищення рівня експресії ізоформи кінази рибосомного білка S6 (S6K1) p60-S6K1 в пухлинах ПК із проявами інвазії та метастазування. Отримані результати вказують на важливу роль ізоформи p60-S6K1 у підтримці чи ініціації інвазії та метастазування пухлин ЩЗ. Ця ізоформа може бути маркером метастазування та потенціальною мішенню для терапії РЩЗ та його метастазів [42].

Список використаної літератури

- Galloway NR, Ball KF, Stiff T, Wall NR. Yin Yang 1 (YY1): Regulation of Survivin and Its Role In Invasion and Metastasis. *Crit Rev Oncog.* 2017;22(1-2):23-36. doi: 10.1615/CritRevOncog.2017020836.
- Mierke CT. Phenotypic Heterogeneity, Bidirectionality, Universal Cues, Plasticity, Mechanics, and the Tumor Microenvironment Drive Cancer Metastasis. *Biomolecules.* 2024 Feb 3;14(2):184. doi: 10.3390/biom14020184.
- Lee JWN, Holle AW. Engineering approaches for understanding mechanical memory in cancer metastasis. *APL Bioeng.* 2024 Apr 10;8(2):021503. doi: 10.1063/5.0194539.
- Ishihara S, Haga H. Matrix Stiffness Contributes to Cancer Progression by Regulating Transcription Factors. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 18;14(4):1049. doi: 10.3390/cancers14041049.
- Huh HD, Sub Y, Oh J, Kim YE, Lee JY, Kim HR, et al. Reprogramming anchorage dependency by adherent-to-suspension transition promotes metastatic dissemination. *Mol Cancer.* 2023 Mar 30;22(1):63. doi: 10.1186/s12943-023-01753-7.
- Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. *Cell.* 2023 Apr 13;186(8):1564-79. doi: 10.1016/j.cell.2023.03.003.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer.* 2017 May;17(5):302-17. doi: 10.1038/nrc.2017.6.
- Wu B, Liu DA, Guan L, Myint PK, Chin L, Dang H, et al. Stiff matrix induces exosome secretion to promote tumour growth. *Nat Cell Biol.* 2023 Mar;25(3):415-24. doi: 10.1038/s41556-023-01092-1.
- Gomatou G, Syrigos N, Vathiotis IA, Kotteas EA. Tumor Dormancy: Implications for Invasion and Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 4;22(9):4862. doi: 10.3390/ijms22094862.
- Ghajar CM. Metastasis prevention by targeting the dormant niche. *Nat Rev Cancer.* 2015 Apr;15(4):238-47. doi: 10.1038/nrc3910.
- Ghajar CM, Peinado H, Mori H, Matei IR, Evason KJ, Brazier H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol.* 2013 Jul;15(7):807-17. doi: 10.1038/ncb2767.
- Aguirre-Ghiso JA, Sosa MS. Emerging topics on disseminated cancer cell dormancy and the paradigm of metastasis. *Ann Rev Cancer Biol.* 2018;2:377-93. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030617-050446.
- Risson E, Nobre AR, Maguer-Satta V, Aguirre-Ghiso JA. The current paradigm and challenges ahead for the dormancy of disseminated tumor cells. *Nat Cancer.* 2020 Jul;1(7):672-80. doi: 10.1038/s43018-020-0088-5.
- Katopodi T, Petanidis S, Anastakis D, Charalampidis C, Chatziprodromidou I, Floros G, et al. Tumor cell metabolic reprogramming and hypoxic immunosuppression: driving carcinogenesis to metastatic colonization. *Front Immunol.* 2024 Jan 16;14:1325360. doi: 10.3389/fimmu.2023.1325360.
- Goddard ET, Bozic I, Riddell SR, Ghajar CM. Dormant tumour cells, their niches and the influence of immunity. *Nat Cell Biol.* 2018 Nov;20(11):1240-9. doi: 10.1038/s41556-018-0214-0.
- Hernández-Barranco A, Nogués L, Peinado H. Could Extracellular Vesicles Contribute to Generation or Awakening of «Sleepy» Metastatic Niches? *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 2;9:625221. doi: 10.3389/fcell.2021.625221.
- Emon B, Bauer J, Jain Y, Jung B, Saif T. Biophysics of Tumor Microenvironment and Cancer Metastasis – A Mini Review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018 Jul 27;16:279-87. doi: 10.1016/j.csbj.2018.07.003.
- Novikov NM, Zolotaryova SY, Gautreau AM, Denisov EV. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer.* 2021 Jan;124(1):102-14. doi: 10.1038/s41416-020-01149-0.
- Calvo F, Ege N, Grande-Garcia A, Hooper S, Jenkins RP, Chaudhry SI, et al. Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Cell Biol.* 2013 Jun;15(6):637-46. doi: 10.1038/ncb2756.
- Liu Y, Wang J, Hu X, Pan Z, Xu T, Xu J, et al. Radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid cancer: Resistance and overcoming strategy. *Drug Resist Updat.* 2023 May;68:100939. doi: 10.1016/j.drug.2023.100939.
- Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in

Огляди

- epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Commun Signal*. 2021 Jun 30;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
22. López-Márquez A, Carrasco-López C, Martínez-Cano A, Lemoine P, Pierreux CE, Santisteban P. Sox9 is involved in the thyroid differentiation program and is regulated by crosstalk between TSH, TGF β and thyroid transcription factors. *Sci Rep*. 2022 Feb 9;12(1):2144. doi: 10.1038/s41598-022-06004-1.
 23. Liu Y, Liu C, Pan Y, Zhou J, Ju H, Zhang Y. Pyruvate carboxylase promotes malignant transformation of papillary thyroid carcinoma and reduces iodine uptake. *Cell Death Discov*. 2022 Oct 20;8(1):423. doi: 10.1038/s41420-022-01214-y.
 24. Pan Q, Yuan T, Ding Q. Clinical value of matrix metalloproteinase-2 and -9 in ultrasound-guided radiofrequency ablation treatment for papillary thyroid carcinoma. *J Int Med Res*. 2020 Aug;48(8):300060520917581. doi: 10.1177/0300060520917581.
 25. Zhang WJ, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the Peripheral Blood of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019 Dec 23;11:10675-81. doi: 10.2147/CMAR.S233776.
 26. Li Z, Wei J, Chen B, Wang Y, Yang S, Wu K, Meng X. The Role of MMP-9 and MMP-9 Inhibition in Different Types of Thyroid Carcinoma. *Molecules*. 2023 Apr 25;28(9):3705. doi: 10.3390/molecules28093705.
 27. Šelemetjev S, Doric I, Paunovic I, Tatic S, Cvejic D. Coexpressed High Levels of VEGF-C and Active MMP-9 Are Associated With Lymphatic Spreading and Local Invasiveness of Papillary Thyroid Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2016 Nov 1;146(5):594-602. doi: 10.1093/ajcp/aqw184.
 28. Niciporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbutis Z, Miklasevics E, Gardovskis J. Can We Predict Differentiated Thyroid Cancer Behavior? Role of Genetic and Molecular Markers. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 19;57(10):1131. doi: 10.3390/medicina57101131.
 29. Зінич ПП, Пушкар'єв ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд власних та літературних даних. *Ендокринологія* 2020;25(3):249-64 (Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia*. 2020;25(3):249-64. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.
 30. Jarman EJ, Ward C, Turnbull AK, Martinez-Perez C, Meehan J, Xintaropoulou C, et al. HER2 regulates HIF-2 α and drives an increased hypoxic response in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2019 Jan 22;21(1):10. doi: 10.1186/s13058-019-1097-0.
 31. Mao XG, Xue XY, Lv R, Ji A, Shi TY, Chen XY, et al. CEBPD is a master transcriptional factor for hypoxia regulated proteins in glioblastoma and augments hypoxia induced invasion through extracellular matrix-integrin mediated EGFR/PI3K pathway. *Cell Death Dis*. 2023 Apr 14;14(4):269. doi: 10.1038/s41419-023-05788-y.
 32. Guerrero-Barberà G, Burday N, Costell M. Shaping Oncogenic Microenvironments: Contribution of Fibronectin. *Front Cell Dev Biol*. 2024 Apr 10;12:1363004. doi: 10.3389/fcell.2024.1363004.
 33. Cooper J, Giancotti FG. Integrin Signaling in Cancer: Mechanotransduction, Stemness, Epithelial Plasticity, and Therapeutic Resistance. *Cancer Cell*. 2019 Mar 18;35(3):347-67. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
 34. Barbazan J, Pérez-González C, Gómez-González M, Dedenon M, Richon S, Latorre E, et al. Cancer-associated fibroblasts actively compress cancer cells and modulate mechanotransduction. *Nat Commun*. 2023 Nov 1;14(1):6966. doi: 10.1038/s41467-023-42382-4.
 35. Galbo PM Jr, Madsen AT, Liu Y, Peng M, Wei Y, Ciesielski MJ, et al. Functional Contribution and Clinical Implication of Cancer-Associated Fibroblasts in Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2024 Feb 16;30(4):865-76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0493.
 36. Li Q, Li M, Zheng K, Tang S, Ma S. Expression pattern analysis and drug differential sensitivity of cancer-associated fibroblasts in triple-negative breast cancer. *Transl Oncol*. 2021 Jan;14(1):100891. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100891.
 37. Romayor I, García-Vaquero ML, Márquez J, Arteta B, Barceló R, Benedicto A. Discoidin Domain Receptor 2 Expression as Worse Prognostic Marker in Invasive Breast Cancer. *Breast J*. 2022 Mar 7;2022:5169405. doi: 10.1155/2022/5169405.
 38. Chen SC, Liao TT, Yang MH. Emerging roles of epithelial-mesenchymal transition in hematological malignancies. *J Biomed Sci*. 2018 Apr 23;25(1):37. doi: 10.1186/s12929-018-0440-6.
 39. Kim JY, Lee Y, Dho SH, Park HJ, Kim DM, Lim JC, et al. Integrative analysis of circular RNA regulatory network in papillary thyroid carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2023 Sep 15;13(9):4446-65.
 40. Barcus CE, Hwang PY, Morikis V, Brenot A, Pence P, Clarke M, et al. Tyrosine kinase-independent actions of DDR2 in tumor cells and cancer-associated fibroblasts influence tumor invasion, migration and metastasis. *J Cell Sci*. 2021 Oct 1;134(19):jcs.258431. doi: 10.1242/jcs.258431.
 41. Salimifard S, Masjedi A, Hojjat-Farsangi M, Ghalamfarsa G, Irandoust M, Azizi G, et al. Cancer associated fibroblasts as novel promising therapeutic targets in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2020 May;216(5):152915. doi: 10.1016/j.prp.2020.152915.
 42. Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzhola AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, et al. Expression of Ribosomal Protein S6 Kinase (S6K1) Isoforms in Different Types of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cytol Genet*. 2023;57(4):305-11. doi: 10.3103/S0095452723040059.

Список скорочень

- АК, ПК, ФК** – анапластична, папілярна, фолікулярна карциноми
ДПК – дисеміновані пухлинні клітини
ДРЦЗ – диференційований рак щитоподібної залози
ЕМТ – епітеліально-мезенхімальний перехід
ЕТЕ – екстратиройдне поширення
НІФ – індукований гіпоксією фактор
ККМ – клітини кісткового мозку
ЛВ – лімфатичні вузли
МЛВ – метастази в лімфатичні вузли
ПАФ – асоційовані з пухлиною фіброласти
ПКВ – позаклітинні везикули
ПКМ – позаклітинний матрикс
ПМН – преметастатичні ніші
ПМО – пухлинне мікрооточення
РСК – ракові стовбурові клітини
ФН – фібронектин
ЦРК – циркулюючі ракові клітини
ЩЗ – щитоподібна залоза
ВМР – морфогенетичний білок (bone morphogenetic protein 4)
DDR2 – рецептор дискоїдинового домену 2 (discoidin domain receptor 2)
ФАК – кіназа фокальної адгезії (focal adhesion kinase)
FGF19 – фактор росту фіброblastів 19 (fibroblast growth factors 19)
MMPs – матриксні металопротеїнази
NK – клітини-кілери (natural killer)
SFKs – кінази сімейства Src (Src family kinases)
TGF- β – трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta)
TSP1 – тромбоспондин 1 (thrombospondin 1)
VEGFA – судинний ендотеліальний фактор росту А (vascular endothelial growth factor)
vWF – фактор фон Віллебранда (von Willebrand factor)

Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 1)

N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, O.I. Kovzun, I.I. Komisarenko, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

Abstract. The review of the literature is devoted to the markers and mechanisms of the metastasis formation. The emphasis is placed on relatively little-studied processes – the role of the tumor stiffness and its microenvironment, the participation of tumor-associated fibroblasts in these processes; the formation of premetastatic niches, the transition of disseminated cells into a dormant state and, especially, the mechanisms that provoke the exit of metastases from this state, which is of significant practical importance. It has been established that the sites of future metastases are not passive recipients of cancer cells, but are selectively and actively modified by the primary tumor even before metastatic spread has occurred. Tumors induce the formation of a microenvironment in distant organs, which will promote the survival and growth of tumor cells after their seeding in metastatic sites. The importance of determining the factors that contribute to the formation of premetastatic niches in thyroid carcinomas is emphasized. Sometimes, instead of the formation of premetastatic niches that increase the efficiency of metastasis, specialized microenvironments can arise in which tumor cells survive in a state of rest. The cellular and molecular components of the niches that promote the quiescence of disseminated cells are now being elucidated. Factors that can provoke the exit of the disseminated tumor cells from a state of dormancy are given. The main attention is paid to thyroid metastasis markers – transforming growth factor beta (TGF- β), matrix metalloproteases (MMP), fibroblast growth factors 19 (FGF19), hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibronectin, integrins, alpha smooth muscles actin (α -SMA), syndecans, Src family kinases, CXCL12/CXCR4 axis, markers of cancer stem cells, etc. Of special interest are markers that can be detected in blood plasma and by the method of fine-needle biopsy in the preoperative period.

Keywords: thyroid cancer, metastases, markers of metastasis, tumor stiffness, premetastatic niches, dormant metastases.

Для цитування: Кобринська НЯ, Пушкарєв ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Тронько МД. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 1). Ендокринологія. 2024;29(3):283-293. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283.

Адреса для листування: Пушкарєв Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кобринська Наталія Яремівна – канд. мед. наук, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, лікарка хірург-ендокринолог, ORCID 0000-0001-8698-9793; Пушкарєв

Володимир Михайлович – д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна – канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Ковзун Олена Ігорівна – д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Комісаренко Ігор Ігоревич – науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Тронько Микола Дмитрович – д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Кобринська Н.Я., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І. та Комісаренко І.І. – аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання і редагування тексту, оформлення та переклад статті; Тронько М.Д. – ідея роботи й консультації під час редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «544» (№ державної реєстрації: 0123U100933).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 14.06.2024 р.; перероблена 19.07.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Tronko MD. Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 1). Endokrynologia. 2024;29(3):283-293. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vm@gmail.com. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kobrynska Nataliya Yaremivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Consulting Polyclinic Department, Surgeon-Endocrinologist, ORCID 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Kovzun O.I., Komisarenko I.I. – data analysis, analysis of literary sources, writing and editing the text, design and translation of the article; Tronko M.D. – the idea of work and consultation during the editing of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the research work plan «544» (state registration number: 0123U100933).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received June 14, 2024; revised July 19, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.