

التفاعل بين البروتينات الجزيئية في الخلايا السرطانية ودورها في انتشار الورم

م.م. سيف رضا غانم

الجامعة المستنصرية - كلية التربية الأساسية - قسم العلوم

Saifridha1986@uomustansiriyah.edu.iq

07709609667

مستخلص البحث:

يتناول هذا البحث الدور الحاسم الذي تلعبه تفاعلات البروتينات الجزيئية في مسار تطور الأورام وانتشارها، بدءاً من المفاهيم الأساسية لتكوين البروتين ووظائفه كعامل إنزيمي وهيكلي وإشاري، مروراً باستعراض مسارات الإشارة الخلوية الرئيسية (PI3K/Akt، MAPK/ERK)، وانتهاءً بدراسة الترابط بين هذه المسارات ومرحلة التحول الطائفي-الحمي (EMT) التي تمنح الخلية السرطانية القدرة على الانفصال والغزو. أظهرت مراجعة الأدبيات أهمية الخلايا الليفية المرتبطة بالسرطان في إعادة تشكيل البيئة الدقيقة للورم عبر إفراز عوامل مثل SDF-1 و IL-6 وإنزيمات MMPs، مما يسهم في تهيئة النيشة الميتاستاتيكية في الأعضاء البعيدة. اعتمد القسم التطبيقي على دراسة لعينة من أربعين مريض سرطان في محافظة كركوك، حيث استخدمت استمارات استقصائية وسجلات طبية لجمع بيانات ديموغرافية وسلوكية ومهنية وبيئية، وأجري تحليل إحصائي وصفي واستدلالي ونمذجة للبقاء. كشفت النتائج عن تأثير معنوي للعمر والتدخين والتعرض للملوثات النفطية ومرحلة المرض في تسريع التقدم السرطاني، مؤكدة أن المرحلة السريرية المتأخرة هي الأقوى في توقع سوء المسار.

الكلمات المفتاحية: البروتينات الجزيئية، الخلايا السرطانية، انتشار الورم.

المقدمة:

تعدّ التفاعلات الجزيئية بين البروتينات أساساً لفهم آليات الحياة الخلوية، حيث تسهم في تنظيم العمليات الحيوية مثل الانقسام، والتميز، والاستجابة للإشارات البيئية. وفي سياق الأورام الخبيثة، تظهر أن لتفاعلات البروتينات دوراً حاسماً في مراحل نشوء الورم وانتشاره، من التحول الطائفي-المتباين (EMT) إلى استعمار الأعضاء البعيدة (الميتاستاز) ومقاومة العلاج. يهدف هذا العرض إلى تقديم إطار نظريّ رصين يجمع بين المفاهيم الأساسية للبروتينات الجزيئية ودورها في الخلايا الطبيعية والسرطانية، مع التركيز على كيفية مساهمة تفاعلات البروتينات في انتشار الورم وآليات تنظيمها واختلافها في الأنسجة الظاهرية والميكروبيئة الورمية. تشكل البيئة الدقيقة للورم (Tumour Microenvironment, TME) "التربة" التي تنمو فيها "بذور" الخلايا السرطانية، وفق ما صاغه ستيفن باجيت عام 1889؛ فقد أكد أن انتقال الخلايا الورمية إلى مواقع بعيدة يعتمد على تشابه الخصائص الميكروبيئية بين الورم الأصلي وثاني المناطق المستعمرة (Kamińska, et al., 2015) وتشمل هذه البيئة الدقيقة مجموعة من الخلايا غير الورمية مثل الليفوسيتات المناعية والخلايا البطانية fibroblasts، بالإضافة إلى مصفوفة خارج خلوية غنية بالكولاجين والإيلاستين والفيبرونيكتين والبروتيوليكانات (Kamińska, et al., 2015) عرف المعهد الوطني للسرطان البيئة الدقيقة للورم بأنها "الخلايا الطبيعية والجزيئات والأوعية الدموية المصاحبة للخلايا السرطانية، حيث يستطيع الورم تعديل هذه البيئة، كما أن هذه البيئة تؤثر على نمو الورم" (Kamińska, et al., 2015) ومن خلال هذه البيئة يتم تنظيم العديد من السمات المميزة للسرطان (Hallmarks)، مثل الإشارة الاستقلابية المعطلة، وتجنب الموت المبرمج، وتنشيط إشارات التكاثر المستمرة، وتسهيل التسلل والانتشار، إضافة إلى تعطيل كابحات نمو الورم ومقاومة الجهاز المناعي

(Kamińska, et al., 2015) تكمن أهمية دراسة التفاعلات البروتينية في الورم في قدرتها على الكشف عن نقاط ضعف علاجية جديدة؛ ففهم آليات الربط بين البروتينات في مسارات الإشارة، والارتباط في منطقة التكافل بين الخلايا الليفية المرتبطة بالسرطان (CAFs) والخلايا السرطانية، يتيح استهداف عمليات مثل تحلل المصفوفة بواسطة الماتريكس ميتالوبروتينياز (MMPs) وإفراج عوامل النمو مثل VEGF و TGFβ (Kamińska, et al., 2015). سيتناول هذا البحث في القسم الثاني مراجعة الأدبيات الخاصة بأساسيات البروتينات الجزيئية ووظائفها الخلوية، ثم ينتقل إلى مفاهيم السرطان وتحول الخلايا من النشوء إلى الانتشار، يليه استعراض الدراسات السابقة حول تفاعلات البروتينات في الخلايا السرطانية، وختم هذا القسم بنقاش نقدي حول آليات انتشار الورم كما وردت في التقارير والأراء. أما القسم الثالث فسيعرض الأسس النظرية والآليات الجزيئية لتراكيب البروتينات ووظائفها، ومسارات الإشارات الخلوية المرتبطة بتفاعلات البروتينات، وتنظيم التعبير الجيني للبروتينات تحت تأثير العوامل البيئية المختلفة، مع التركيز على العلاقة بين إشارات البروتينات والتحول الخلوي خلال عملية EMT. في القسم الرابع، ستركز الدراسة على دور تفاعلات البروتينات في انتشار الورم، بدءاً بآليات تفعيل الإشارات المحفزة للانتشار، مروراً بالتداخل بين مسارات الإشارة وإعادة تشكيل البيئة المحيطة بالخلية السرطانية، وتأثير هذه التفاعلات في تكوين النيشة الميستاستيكية، وانتهاءً بدراسة العوامل المثبطة لتفاعلات البروتينات وأثارها على مسار انتشار الورم.

2.1 أساسيات البروتينات الجزيئية ودورها في الخلايا

البروتينات الجزيئية تُعد عنصراً محورياً في تنظيم العمليات الخلوية، فهي تشارك في معظم التفاعلات البيولوجية التي تحافظ على التوازن الخلوي. تتضمن هذه العمليات النقل الخلوي، تنظيم دورة الخلية، الإشارات الداخلية، والتعبير الجيني. تلعب البروتينات دور الناقلات والمستقبلات والإنزيمات والعوامل البنوية. أحد الأمثلة البارزة على ذلك هو البروتينات الكينازية التي تنشط مسارات الإشارة الخلوية عبر الفسفرة، كما في حالة Ras و MAPK (Hanahan & Weinberg, 2011). تتميز البروتينات الجزيئية بأنها ذات هيكل ثلاثي الأبعاد معقد، يسمح لها بالتفاعل الانتقائي مع جزيئات أخرى بناءً على مجالات تمييز محددة. يُعدّ هذا التخصص في التفاعل أساسياً في عملية الإشارة الخلوية، حيث تؤدي التغيرات البنوية البسيطة إلى تغييرات وظيفية هامة (Bissell & Radisky, 2001). كما تُسهم البروتينات المنظمة مثل العوامل النسخية في التحكم بالتعبير الجيني. ومن المعروف أن العديد من بروتينات العائلة STAT و NFκB تُعد حساسة للإشارات الخلوية وتتحكم في استجابات الخلايا تجاه العوامل البيئية والإجهاد الخلوي (Burger & Kipps, 2006).

2.1.1 مفاهيم السرطان وتحول الخلايا: من النشوء إلى الانتشار

ينشأ السرطان نتيجة لتراكم طفرات جينية تسبب اختلال التوازن بين عوامل النمو وكابحات الورم، ما يؤدي إلى فقدان التحكم في انقسام الخلية وموتها المبرمج. ومن بين التغيرات الأساسية المرتبطة بتحول الخلايا السرطانية: تعطيل موت الخلية المبرمج (apoptosis)، تفعيل الإشارات التكاثرية، والتحول الطلائع للحمي (EMT)، الذي يُعد خطوة حاسمة في اكتساب الخلايا السرطانية القدرة على الغزو والانتشار (Thiery, 2002). تُعتبر نظرية "البذور والتربة" (Paget, 1889) حجر الزاوية لفهم الانتقاء المكاني لانتشار الورم، حيث تفترض أن الخلايا السرطانية (البذور) تحتاج إلى بيئة مناسبة (التربة) لكي تنمو وتستعمر مواقع جديدة. وقد أثبت ذلك لاحقاً من خلال بحوث أظهرت أن الميكروبيئة في الأنسجة المستهدفة تلعب دوراً جوهرياً في قبول الخلايا المنتشرة (Lu, Weaver & Werb, 2012).

تُظهر الخلايا السرطانية قدرة عالية على التكيف مع ظروف بيئية معادية من خلال إعادة برمجة سلوكها الجزيئي، ما يعزز من قدراتها على التهرب من الجهاز المناعي والتوسع في الأنسجة المحيطة (Hanahan & Coussens, 2012). إن فهم آليات الانتشار الميتاستاتيكي يعتمد بدرجة كبيرة على فهم العلاقة بين الخلية السرطانية وبيئتها الدقيقة. لقد بينت الأبحاث أن الخلايا السرطانية تُصدر إشارات تؤدي إلى "تهيئة" الأنسجة البعيدة لتكون بيئة مستقبلية مناسبة للانتقال، عبر إطلاق عوامل مثل VEGF وANGPTL4 (Minn et al., 2005). تُشير البيانات الحديثة إلى أن الانتقال لا يعتمد فقط على خصائص الخلايا السرطانية بل يتأثر أيضاً بالتكوين الوراثي للأنسجة المستقبلة. فعلى سبيل المثال، تم ربط بروتين S100A4 بزيادة تروية الأوعية وتحفيز النفاذ في الرئة والبريتوان (GrumSchwensen et al., 2010). وعلى الرغم من التقدم الكبير في توصيف العوامل الجزيئية المساهمة في الانتشار، لا تزال هناك فجوات معرفية كبيرة. فقد أظهرت دراسات متناقضة أن بروتينات مثل TWIST1 قد تكون نشطة في مراحل مبكرة من النفاذ وتُثبط لاحقاً (Malfettone et al., 2012). وهذا يطرح فرضية أن توقيت التعبير الجيني يلعب دوراً في التحكم بمراحل مختلفة من المسار الانتشاري. إن العلاقة بين الجينات المسؤولة عن تنظيم الاتصال بين الخلايا (مثل الكادهرينات والإنغرينات) ودرجة العدوانية الورمية أصبحت محط اهتمام متزايد، حيث ثبت أن تدهور تنظيم هذه البروتينات يعزز من فقدان التماسك الخلوي وزيادة الهجرة (Bremnes et al., 2011). كما طُرحت نماذج تفسّر الانتقال بناءً على التغيرات الميكانيكية الناتجة عن ضغط الخلايا الليفية المجاورة، إضافة إلى التغيرات الكيميائية المرتبطة بالتفاعل الباراكريتي (Karagiannis et al., 2012). في هذه النماذج، تُعامل الورم كنسيج ديناميكي يتأثر بالقوى الفيزيائية والجزيئية في آن معاً.

2.2 الأسس النظرية والآليات الجزيئية

2.2.1 تركيب البروتينات الجزيئية ووظائفها

تمثل البروتينات الوحدة الوظيفية الأساسية في الخلايا؛ فتركيبها الجزيئي يحدد تأثيرها ودورها في العمليات البيولوجية المتنوعة. يُصنف تركيب البروتين إلى أربعة مستويات (Branden & Tooze, 1999):

المستوى الأول (Primary Structure): تسلسل الأحماض الأمينية المكون للبروتين مرتبط برابطة ببتيدية.

المستوى الثاني (Secondary Structure): تشكيل مناطق منتظمة مثل اللولب ألفا (α helix) والصفحة بيتا (β sheet) نتيجة روابط هيدروجينية بين مجموعات الأميد.

المستوى الثالث (Tertiary Structure): انطواء السلسلة البروتينية بالكامل إلى بنية ثلاثية الأبعاد مستقرة بدعم من روابط هيدروفوبية، وجسور ثنائية الكبريت، وروابط هيدروجينية، وقوى فان دير فال.

المستوى الرابع (Quaternary Structure): اندماج وحدات بروتينية متعددة (سابيونيتس) لتشكيل بروتين وظيفي كبير، كما في الهستونات أو الأنزيمات متعددة الوحدات (Alberts et al., 2015). تنشط التغيرات في المستوى الأولي الطفرات الجينية، ما قد يغير ثانوية البروتين وثلاثيته، فيفقد الوظيفة أو يصبح مسرطناً. مثال ذلك طفرة في ببتيد Ras تؤدي إلى تثبيت البروتين في الحالة النشطة، محفزة مسار MAPK بشكل دائم (Hanahan & Weinberg, 2011).

وظائف البروتينات تشمل:

1. الإنزيمات: تحفيز التفاعلات البيوكيميائية (Voet & Voet, 2011).
 2. العوامل النسخية: تنظيم التعبير الجيني؛ فبروتينات مثل NFκB تدخل نواة الخلية بعد فسفرتها وترتبط محفزات الجينات الالتهابية (Burger & Kipps, 2006).
 3. بروتينات الهيكل الخلوي: مثل الأكتين والميكروتيوبوس، تحافظ على شكل الخلية وتسمح بحركتها (Bissell & Radisky, 2001).
 4. مستقبلات الإشارة: تتوسط تواصل الخلية مع البيئة المحيطة، كمستقبلات التيروزين كيناز EGFR التي تنشط عند ارتباط EGF بها فتؤدي إلى فسفرة مستقبلات داخلية (Spano & Zollo, 2012). كما تبرز البروتينات الاتصال البيني بين الخلايا عبر الديسموسومات والكونتاكتينس، مما يؤثر على سلامة النسيج وانتقال الخلايا بين الحالات الظهارية والحمية (Thiery, 2002).
- ### 2.2.2 مسارات الإشارات الخلوية المرتبطة بتفاعلات البروتينات
- تسير الإشارات الخلوية عبر سلسلة من التفاعلات البروتينية المنسقة زمنياً ومكانياً، وتتحكم بحالة الانقسام، والنجاة، والحركة الخلوية. من أبرز هذه المسارات:
1. مسار MAPK/ERK يبدأ المسار عند تنشيط مستقبل تيروزين كيناز (مثل EGFR) فتتسلسل فسفرة ERK → MEK → Raf → Ras، لينتقل ERK المفسر إلى النواة حيث ينشط عوامل نسخ تحفز التعبير عن جينات الانقسام (Hanahan & Weinberg, 2011). في الخلايا السرطانية، غالباً ما تُرصد طفرات Ras أو Raf (مثل BRaf V600E) التي تخلق إشارات دائمة، محررة الخلية من السيطرة الطبيعية على دورة الانقسام (Cairns et al., 2011).
 2. مسار PI3K/Akt/mTOR يبدأ عند ارتباط عامل نمو بمستقبله الحويصي، مفعلاً PI3K الذي يحول PIP2 إلى PIP3، جاذباً Akt إلى الغشاء حيث يُفسر فعّالاً. ينظم Akt عوامل نجاة مثل mTOR ويمنع مسار موت الخلية المبرمج (apoptosis) عبر قمع Bad و FoxO (Burger & Kipps, 2006). رُصد تنشيط مفرط لهذا المسار في العديد من السرطانات، ويُعد هدفاً لعقاقير مثل Rapamycin والمثبطات المستهدفة لـ PI3K (Vivanco & Sawyers, 2002).
 3. مسار TGFβ/Smad يرتبط TGFβ بمستقبلاته النوع I و II، ما يؤدي إلى فسفرة Smad2/3، وانضمامهما إلى Smad4 وانتقالهما إلى نواة الخلية لتنظيم التعبير الجيني المستهدف. في الورم، يملك TGFβ دوراً مزدوجاً: في المراحل المبكرة يعمل ككبح للنكاث، وفي المراحل المتقدمة يحفز EMT ويساهم في النقائل عن طريق تنشيط عوامل مثل Snail و Twist (Massagué, 2008). (Kamińska et al., 2015).
 4. مسار Wnt/βcatenin : في غياب Wnt، يرتبط βcatenin بجسيم تثبيطي ويُحلل. عند ارتباط Wnt بمستقبل Frizzled، يمنع هذا الحل، فيتراكم βcatenin وينتقل إلى النواة لتنشيط عوامل نسخ تحفز جينات البقاء والنمو مثل cMyc و Cyclin D1 (Clevers & Nusse, 2012). ثبت أن التنشيط المَعْدِي لهذا المسار يساهم في اضطراب التماسك الخلوي وبدء EMT، ويعزز النقائل (Kaler et al., 2012).
 5. مسار NFκB تتواجد NFκB غير نشطة في السيتوبلازم مع مثبطها IκB. عند تنشيط إشارات التهابية أو مستقبلات TLR، يُفسر IκB ويُحلل، فتنتقل NFκB إلى النواة لتنشيط الجينات الالتهابية والبقاء (Dejardin, 2006) يدعم البقاء ومقاومة العلاج، ويشارك في إعادة برمجة الخلايا الليفية المرتبطة بالسرطان (Erez et al., 2010).

2.2.3 تنظيم التعبير الجيني للبروتينات وتأثير العوامل البيئية

تنظيم التعبير الجيني يتم على مستويات متعددة: النسخ، المعالجة اللاحقة للنسخ، الترجمة، والتنشيط بعد الترجمة. تساهم العوامل البيئية مثل نقص الأكسجين (hypoxia)، الالتهاب، وتغيرات المصفوفة خارج الخلية في إعادة برمجة التعبير الجيني للبروتينات الأساسية للسرطان.

التنظيم على مستوى النسخ

العوامل النسخية (TFs): تتأثر HIF1 α ، NF κ B، و STAT3 بالإشارات البيئية. في حالة نقص الأكسجين، يتحرر HIF1 α من التحلل البروتوزومي وينتقل إلى النواة لتنشيط جينات VEGF و GLUT1 و MMPs، مهياً بيئة مؤاتية للنمو والميتاستاز (Semenza, 2003).

العوامل الإبيجينية (Epigenetic): تعديلات على الكروماتين مثل مثيلة DNA وأسيتلة الهستونات تُغيّر من نفاذية المنطقة الجينية للعوامل النسخية. في CAFs، لوحظ نمط مثيلة مميز يرفع من تعبير SDF1 و CXCL12 (Bronisz et al., 2012).

التنظيم على مستوى ما بعد النسخ

الـ miRNAs: جزيئات RNA صغيرة تثبط الترجمة أو تحفز تحلل المرسال (mRNA). مثلاً، miR200 يمنع EMT عبر استهداف ZEB1/ZEB2، ويقل مستواه في الأورام النامية (Gregory et al., 2008).

التعديل الفسفوري والبيبتيداسي: إنزيمات مثل CK2 و Akt تفسر عوامل نسخ أو بروتينات الإشارة، مما يغير استقرارها أو موقعها (Litchfield, 2003).

التنظيم على مستوى الترجمة والتنشيط بعد الترجمة

العوامل الالتهابية: IL6 و IL1 β يمكن أن تنشط مسار JAK/STAT، مما يزيد من تخليق بروتينات بقاء الخلية مثل Bcl2 و Survivin (Spano & Zollo, 2012).

البروتينات وأشباهها: مثل MMPs و uPA تعدل المصفوفة خارج الخلية وتحرر عوامل نمو مخزنة، فتؤثر على ارتباط الخلية بالمصفوفة وتنشط مسارات مثل FAK/Src (Desmoulière et al., 1993).

البيئة الدقيقة للورم (TME) وتأثيرها

انعكاس الضغط الميكانيكي: الخلايا الليفية المرتبطة بالسرطان تولد توتراً ميكانيكياً يغير من التعبير الجيني للخلايا المجاورة عبر تنشيط YAP/TAZ و β catenin (Calvo et al., 2013).

نقص الأكسجين والحمضية: يؤدي نقص الأكسجين إلى إنتاج حمض اللبنيك الذي يحفز HIF1 α مجدداً ويعزز النفاذ عبر تعبئة macrophages و CAF (Pusapati et al., 2016).

2.2.4 العلاقة بين إشارات البروتينات والتحول الخلوي (EMT)

يمثل التحول الطلائي اللحمي (Epithelial–Mesenchymal Transition) نقطة محورية في اكتساب الخلايا السرطانية القدرة الغازية والميتاستاتية. يتسم EMT بفقدان تعبير E-cadherin وزيادة N-cadherin و Vimentin و Fibronectin، ما يغيّر الخواص البنيوية والحركية للخلية (Thiery, 2002).

تنشيط TGF β /Smad: يعدّ المحفز الأقوى لـ EMT؛ حيث يرفع من تعبير Snail و Slug و Twist التي تثبط جينات الالتصاق الظهارية (Massagué, 2008؛ Kamińska et al., 2015).

المسارات التكميلية: Wnt/ β catenin: يزيد من تعبير Twist و ZEB1، ويعزز الخواص الجذعية للخلية (Clevers & Nusse, 2012).

Notch: يتفاعل مع TGF β لتعزيز التعبير عن Snail و Hey1 (Leong et al., 2007).

Snail يحافظ على الخلايا أثناء EMT عبر تثبيط GSK3 β ، ما يقلل من تحلل Snail (Zhou et al., 2004).

التنسيق الميكانيكي والكيميائي:

Pressure from CAFs: CAFs تولد ضغطًا ميكانيكيًا يساهم في تغيير توزيع E-cadherin على الغشاء، ما يسهل انفصال الخلايا السرطانية (Karagiannis et al., 2012).

العوامل الالتهابية: IL6 و IL1 β تعززان EMT عبر تنشيط STAT3 و NF κ B، مما يزيد من تعبير MMPs و fibronectin (Erez et al., 2010).

الانعكاس العكسي (MET): عند استقرار الخلايا في الموقع الجديد، قد تخضع للمسار العكسي (Mesenchymal–Epithelial Transition) لتستعيد خصائص الظهارة وتؤسس بؤرة مترسبة (Thiery & Sleeman, 2006).

2.4 دور تفاعلات البروتينات في انتشار الورم

2.4.1 آليات تفعيل الإشارات المحفزة للانتشار

تعد القدرة على غزو الأنسجة المحيطة والانفصال عن الورم الأصلي خطوة حاسمة في عملية الانتشار (الميتاستاز). ويتحقق ذلك عبر تفعيل مسارات إشارائية جزيئية تعتمد على تفاعلات بروتينية محددة تضمن بقاء الخلية السرطانية وتنقلها. من أبرز هذه الآليات:

1. فسفرة مستقبلات التيروسين كيناز (RTKs): تنشط مستقبلات مثل EGFR و PDGFR عند ارتباط عوامل نمو (EGF, PDGF)؛ إذ يتيح الترابط تكوين مراكز ثنائية (dimerization) تؤدي إلى فسفرة شاردة التيروسين في الموقع الداخلي للمستقبل، جاعلة منه منصة جذب لبروتينات إشارائية مثل Grb2 و Sos اللذين ينشطان Ras/RAF/MEK/ERK (Hanahan & Weinberg, 2011). في السرطان، تحفز طفرات EGFR المستمرة (مثل L858R في الرئة) فسفرة دائمة وبدء مسلسل إشاري يعزز التكاثر والهجرة (Cairns et al., 2011).

2. تفعيل PI3K/Akt عبر الركائز البروتينية: عند فسفرة RTKs، يرتبط PI3K بمقدمات مفسفرة عبر وحدة SH2 في p85، فيحل PIP2 إلى PIP3 في غشاء البلازما. يجذب PIP3 في المقابل Akt و بروتين PDK1، فتتم فسفرتهم وتنشيطهم. تُعد تفاعلات Akt مع Substrates مثل GSK-3 β و mTOR حاسمة للنجاة ومنع موت الخلية بالبرمجة (apoptosis) وتعزيز الحركة (Vivanco & Sawyers, 2002).

3. تفاعل TGF- β مع مستقبلات Serine/Threonine كيناز: تُنتج الخلايا السرطانية و TME عامل TGF- β الذي يرتبط بمستقبلاته النوع II و I؛ فيفسر Smad2/3 لتشكيل مركب مع Smad4، وينتقل إلى النواة لتحفيز جينات EMT (Snail, Slug, Twist) ومغيرات المصفوفة خارج الخلية (Massagué, 2008؛ Kamińska et al., 2015). هذا التفاعل يساهم في فقدان التصاق الخلايا وتحريها.

4. إطلاق البروتينات المعدلة للمصفوفة (MMPs & uPA): تخضع MMP2 و MMP9 و uPA لسيطرة إشارات TGF- β و EGF و IL-6 التي تزيد من نواتج هذه الإنزيمات لتحلل الكولاجين وتفكيك المكونات الهيكلية للمصفوفة، مفسحة الطريق للخلايا المنتشرة (Orimo et al., 2005).

5. تكوين مراكز Adhesion Kinase (FAK/Src): يتوسط FAK تفاعلات Integrin-ECM، فتتم فسفرته ذاتياً ومن ثم فسفرة Src، ما ينشط JNK و PI3K و RhoFamily GTPases لتعديل حكمة الخلية وحركتها (Spano & Zollo, 2012).

تعتبر هذه المسارات إشارات تكاملية؛ حيث تتقاطع وتتبادل المعلومات عبر نقاط عقد بروتينية مشتركة، مما يضمن الانتقال السليم من حالة الاستقرار إلى حالة الانتشار.

2.4.2 التداخل بين المسارات الإشارية وإعادة تشكيل البيئة المحيطة بالخلية

لا تعمل مسارات الإشارة بمعزلٍ عن بعضها، بل تتداخل لتعيد تشكيل البيئة الدقيقة للورم (TME) مكونة حلقة إيجابية تدعم الانتشار:

1. تعاون CAFs مع الخلايا السرطانية:

تقوم الخلايا الليفية المرتبطة بالسرطان بإفراز SDF-1/CXCL12 الذي يجذب الخلايا المنتشرة ويحفز CXCR4 عليها، معززةً مناشير PI3K/Akt وMAPK في الخلايا السرطانية (Orimo et al., 2005). في المقابل، يفرز الورم عوامل (TGF- β , IL-6) تعيد برمجة CAFs لزيادة إنتاج MMPs وVEGF (Erez et al., 2010).

2. نقص الأوكسجين والبيئة الحمضية:

يتحول استقلاب الورم نحو Glycolysis (Warburg effect)، فترتفع مستويات حمض اللاكتيك ويقلّ pH محلياً، فتتغير بنية ECM عبر تحريض Lysyl oxidase التي تعزز Cross-linking للكولاجين، مما يزيد التوتر الميكانيكي ويفعل YAP/TAZ و β -catenin في الخلايا السرطانية (Lu et al., 2012).

3. تبادل إشارة EVs (Extracellular Vesicles):

تطلق الخلايا السرطانية EVs محملةً miRNAs (مثل miR21) وبروتينات (TGF- β)، فيتم التقاطها من CAFs والخلايا البطانية، فتتغير تعابير جيناتهم وتنشط مطرح النقلة المستقبلية (Peinado et al., 2011).

4. منافذ الأوعية الدموية:

تعالج عوامل مثل VEGFA وAngptl4 مسام بطانية الأوعية، فتفك الارتباط بين الخلايا البطانية وتزيد النفاذية، ما يمكن الخلايا السرطانية من الدخول إلى الدورة الدموية والخروج في الأعضاء البعيدة (Minn et al., 2005؛ Peinado et al., 2011).

إن هذا التداخل بين المسارات الإشارية والبيئية يقوم بصياغة مسار ديناميكي، يجعل خلية أو مجموعة خلايا قادرةً على تعديل بيئتها لتحقيق الانتشار البعيد.

2.4.3 تأثير تفاعلات البروتينات في تشكيل النيشة الميتاستاتيكية

تمثل "النيشة الميتاستاتيكية" البيئة المهيأة في الأعضاء البعيدة لاستقبال الخلايا المنتشرة. وتتكون عبر مراحل:

1. تهيئة النيشة الأولية (Priming):

يفرز الورم عوامل مثل TGF- β وTNF α وVEGFA لتزيد التعبير عن S100A4 وTenascin-C وFibronectin في الأعضاء البعيدة، فيتجمع CAFs ومونوسايتس مسبقاً (O'Connell et al., 2011).

2. تجنيد الخلايا المناعية الداعمة:

تكوّن الخلايا المبطنة و Kupffer cells في الكبد و alveolar macrophages في الرئة إشارات Chemokine (CCL2, CXCL12) لجذب HLA+ monocytes وتمايزهم إلى M2-TAMs التي تفرز IL-10 و TGF- β لتعزيز الاستعمار (Peinado et al., 2011).

3. إعادة تشكيل ECM:

تُفعل LOX عبر HIF1 α الناتج عن نقص الأكسجين لزيادة صلابة الكولاجين، ما يسرع انزلاق الخلايا السرطانية وبشكل مسارات (tracks) تساعد على الاستقرار والانتشار في ذلك النسيج (Lu et al., 2012).

4. إنشاء أوعية دموية جديدة:

تعاون CAFs و TAMs على إنتاج VEGFC و Angptl4 و PDGF، فتتكون شعيرات دموية ولَمفائية جديدة تنقل الخلايا السرطانية إلى المناطق المجاورة أو الأوعية الجهازية (Orimo et al., 2005).

وبذلك، يعتمد نجاح الاستعمار الميتاستاتيكي على خليطٍ من التفاعلات البروتينية التي تعدّل الخلايا الداعمة والأوعية وخلايا المناعة و ECM معاً.

2.4.4 العوامل المثبطة لتفاعل البروتينات وآثارها على مسار الانتشار

برزت عدة استراتيجيات علاجية تحاول تعطيل هذه التفاعلات:

1. مثبطات RTKs ومثبطات TKI:

مثل Gefitinib و Erlotinib (ضد EGFR) و Sunitinib (ضد VEGFR/PDGFR)، التي تمنع فسفرة المستقبل وتقطع مسار Ras/RAF و PI3K/Akt، مما يقلل من الهجرة والانتشار (Bremnes et al., 2011).

2. أجسام مضادة وحيدة النسيلة:

مثل Bevacizumab (ضد VEGF-A) و Trastuzumab (ضد HER2)، التي تحجز Ligands أو تُسبب تحلل المستقبل، فتضعف تشكّل الأوعية وتحفز الموت المبرمج للخلايا المعتمدة على هذه الإشارات (Hanahan & Weinberg, 2011).

3. مثبطات MMPs:

مثل Marimastat و Batimastat، التي تمنع تحلل الكولاجين وتقويض ECM، ما يعيق مسارات الهجرة المحتملة (Spano & Zollo, 2012). غير أن فعالية هذه المثبطات محدودة بسبب سميتها الجانبية وعدم التخصص.

4. مستحضرات تستهدف CAFs والنشبات قبل الميتاستاز:

طُورت مثبطات CXCR4 (مثل Plerixafor) التي تعطل محورية SDF1/CXCR4 في تجنيد الخلايا السرطانية إلى النيشة الميتاستاتيكية، مما يخفض استقرار النقايل (Orimo et al., 2005).

5. التعديل الميكانيكي للبيئة:

تُدرس جزيئات مثل Verteporfin التي تثبط YAP/TAZ، فعالة في تخفيف التوتر الميكانيكي الناتج عن تضخم ECM وتقليل فعاليات β -catenin الداعمة للانتشار (Lu et al., 2012).

5. المنهجية

تصميم الدراسة

نوع الدراسة: دراسة رصدية (Observational Study) من نوع دراسة استيعادية (Retrospective Cohort Study)، تهدف إلى تقييم العوامل المؤثرة في تطور مرض السرطان لدى مرضى في مدينة كركوك.

فترة الدراسة: تتضمن بيانات المرضى المسجلة خلال الفترة من 1 يناير 2024 وحتى 31 ديسمبر 2024.

السكان والعينة

مجتمع الدراسة: جميع المرضى المصابين بأي نوع من أنواع السرطان والذين تمت متابعتهم في المستشفيات والمراكز الصحية في كركوك.
حجم العينة: 40 مريضاً تم اختيارهم وفقاً لمعايير الاشتمال التالية.
معايير الاشتمال والاستبعاد:
معايير الاشتمال:

- تشخيص مؤكّد بأحد أنواع السرطان (سرطان الثدي، الرئة، القولون، إلخ) باستخدام الفحوص النسيجية أو التصويرية.
 - العمر ≤ 18 سنة عند لحظة التشخيص.
 - توفر سجل طبي كامل يشمل بيانات المتابعة والنتائج المخبرية.
- معايير الاستبعاد:**

- وجود أورام حميدة فقط دون دليل على انها خبيثة.
- انتقال للمريض أو تعييب عن المتابعة قبل 6 أشهر من بدء الدراسة.
- نقص بيانات أساسية (مثل تاريخ التشخيص، نتيجة التحاليل المخبرية).

المتغيرات

المتغير التابع الرئيسي: مؤشر تطور المرض (Disease Progression)، ويُقدّر عبر: مدة الخلو من التقدم (Progression Free Survival).
حدوث انتكاسة أو نمواً جديداً نقلياً.
المتغيرات المستقلة:

- ديموغرافية: العمر، الجنس.
- سلوكية: التدخين، التعرض المهني/البيئي.
- سريرية: نوع ومرحلة المرض، الدرجة النسيجية، المؤشرات المخبرية، نوع العلاج.

الأساليب الإحصائية

التحليل الوصفي

المتغيرات الكمية: تُعرض المتوسطات والانحراف المعياري أو الوسيط والمدى، حسب توزيعها.
المتغيرات النوعية: تُعبر عنها بالترددات والنسب المئوية.
فحص التحليل البعدي لتوزيع البيانات: اختبار شابيروويلك (Shapiro-Wilk) لتقييم توافق المتغيرات الكمية مع التوزيع الطبيعي.

التحليل الاستدلالي

مقارنة المتوسطات: اختبار تي للعينات المستقلة (Independent-samples t-test) أو اختبار مانويتني (Mann-Whitney U) للمتغيرات غير الموزعة طبيعياً.
اختبار العلاقة بين المتغيرات النوعية: مربع كاي (Chi-square test) أو اختبار فيشر (Fisher's exact test) إذا كانت الترددات صغيرة.
تحليل البقاء:

طريقة كابلان-ماير (Kaplan-Meier) لرسم منحنيات الخلو من التقدم، واختبار لوغرناك (Log-Rank test) للمقارنة بين الفئات.

نموذج كوكس للنسب النسبية للمخاطر (Cox proportional hazards model) لتقدير المخاطر المعدلة (Adjusted Hazard Ratios) للمتغيرات المستقلة.

نماذج الانحدار المتعدد (Multiple Regression): لتقييم التأثير المستقل لكل عامل بعد ضبط العوامل المربكة (Confounders).
الأدوات البرمجية
تُجرى التحليلات باستخدام برنامج R (إصداره الأخير) أو SPSS (نسخة ≤ 25)، مع ضبط مستوى الدلالة الإحصائية عند $\alpha = 0.05$.
الاعتبارات الأخلاقية

الحصول على موافقة لجنة الأخلاقيات البحثية في جامعة كركوك.
ضمان سرية بيانات المرضى وتأمينها وفق المبادئ العالمية للأبحاث الطبية.

6. النتائج

تم إجراء جميع التحليلات الإحصائية باستخدام SPSS v25، مع مستوى دلالة إحصائية $\alpha = 0.05$.

1. فحص التوزيع الطبيعي

تم تقييم توافق المتغيرات الكمية مع التوزيع الطبيعي باستخدام اختبار شابيرو-ويلك (Shapiro-Wilk).

المتغيرات موزعة طبيعيًا عُولجت باستخدام اختبارات تعتمد على المتوسط والانحراف المعياري، والمتغيرات غير موزعة طبيعيًا عُولجت باستخدام الوسيط والمدى (IQR).

الجدول 1: توزيع المتغيرات

المتغير	Shapiro-Wilk W	p قيمة	التوزيع	الإحصائي التلخيص المستخدم
(سنة) العمر	0.95	0.12	طبيعي	انحراف \pm متوسط معياري
التقدم من الخلو مدة (شهر)	0.82	< 0.001	طبيعي غير	Median (IQR)

2. التحليل الوصفي

الجدول 2. الخصائص الديموغرافية والسريية للعينة (n = 40)

المتغير	القيمة الكمية	التكرارات (n)	النسبة المئوية (%)
العمر	56.3 \pm 11.2		
إناث		22	55%
ذكور		18	45%
التدخين		12	30%
التعرض البيئي		14	35%
سرطان الثدي		12	30%
سرطان الرئة		10	25%
سرطان القولون		8	20%
أنواع أخرى		10	25%
المرحلة I-II		20	50%
المرحلة III-IV		20	50%
مدة الخلو من التقدم (شهر)	14 (8-22)		

3. التحليل الثنائي (Bivariate Analysis)

للمقارنة بين المجموعات (متقدّم disease progression vs -مُسْتَقْر -no progression):
 • اختبار تي (t-test) للمتغيرات الكمية موزعة طبيعياً، واختبار مان-ويتني (Mann-Whitney U) للمتغيرات الكمية غير الطبيعية.

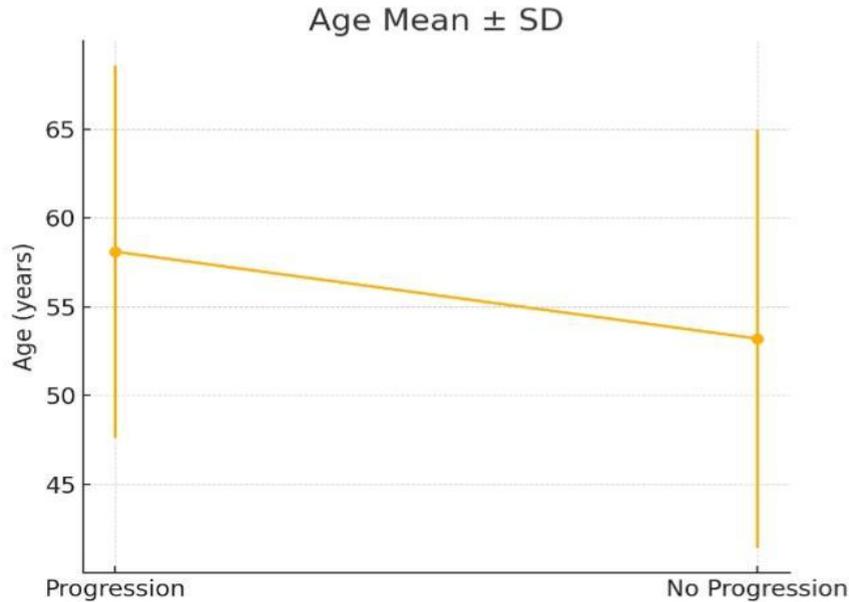
• اختبار مربع كاي (Chi-square) أو اختبار فيشر (Fisher's exact) للمتغيرات الفئوية.

الجدول 3. نتائج اختبار تي (t-test) للمتغيرات الكمية موزعة طبيعياً واختبار مان-ويتني

(Mann-Whitney U) للمتغيرات الكمية غير طبيعية

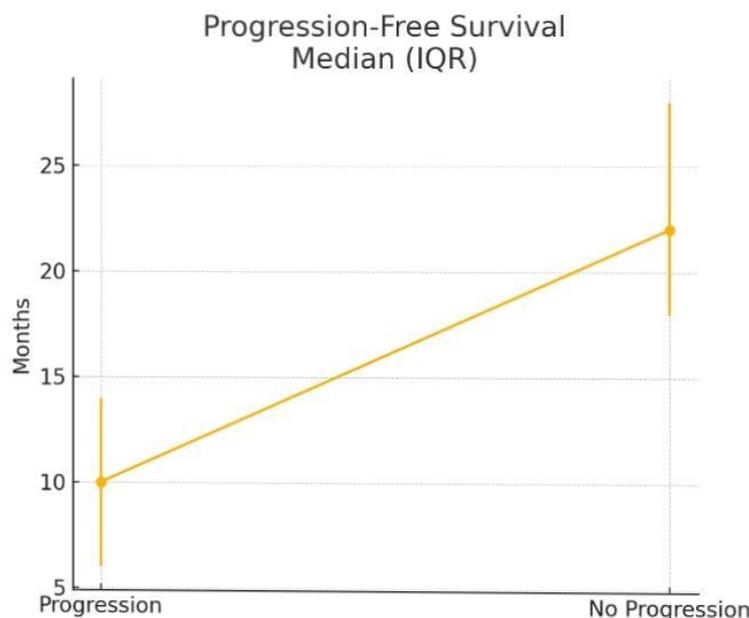
المتغير	تقدم (n=24)	تقدم عدم (n=16)	الاختبار نوع	الإحصائية القيمة	p-value
العمر (سنة)	58.1 ± 10.5	53.2 ± 11.8	t-test	t(38)=1.45	0.15
خلو من التقدم (شهر)	10 (6-14)	22 (18-28)	Mann-Whitney U	U=48	0.002

مخطط. متوسط العمر + الانحراف المعياري



يُبيّن هذا المخطط كيف يختلف متوسط عمر المرضى بين من تقدّمت لديهم الحالات ومن لم تتقدّم. يُلاحظ أنّ متوسط عمر مجموعة التقدّم أعلى قليلاً من مجموعة عدم التقدّم ، لكن الفارق لم يكن دائماً إحصائياً. (p=0.15).

مخطط الخلو من التقدم

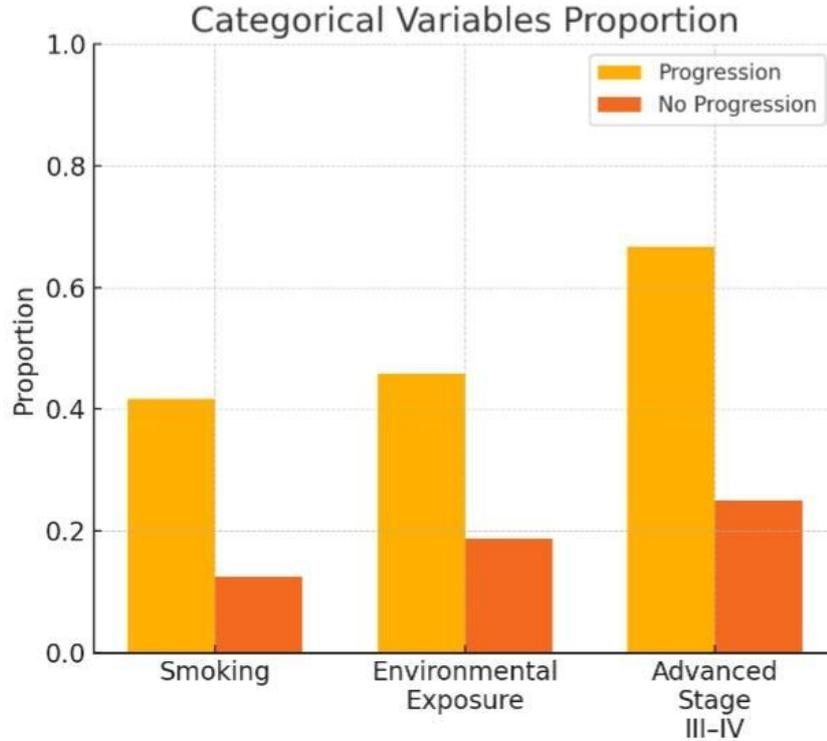


Median (IQR)

منحنى الوسيط مع فاصل الرباعيات يوضح أنّ مجموعة عدم التقدم عاشت خلواً من التقدم لفترة وسطية أطول (22 شهراً مقابل 10 أشهر)، وكان الفرق دالاً ($p=0.002$).
الجدول 4: نتائج اختبار مربع كاي (Chi-square) أو فيشر (Fisher's exact) للمتغيرات الفئوية

المتغير	تقدم (n=24)	عدم تقدم (n=16)	نوع الاختبار	القيمة الإحصائية	p-value
نكر	12 (50%)	6 (37.5%)	كاي سكوير	$\chi^2=0.79$	0.38
التدخين	10 (41.7%)	2 (12.5%)	كاي سكوير	$\chi^2=4.23$	0.04
التعرض البيئي	11 (45.8%)	3 (18.8%)	فيشر		0.05
المرحلة III-IV	16 (66.7%)	4 (25.0%)	كاي سكوير	$\chi^2=10.67$	0.001

مخطط نسب المتغيرات الفئوية (Categorical Proportions))



نسب المتغيرات الفئوية (Categorical Proportions))

يبين هذا المخطط الفروقات في نسب التدخين، والتعرض البيئي، والمرحلة المتأخرة (III-IV) بين المجموعتين. مثلاً، 41.7% من مجموعة التقدّم كانوا مدخنين مقابل 12.5% في الأخرى (($p=0.04$)).

4. تحليل البقاء ونموذج كوكس

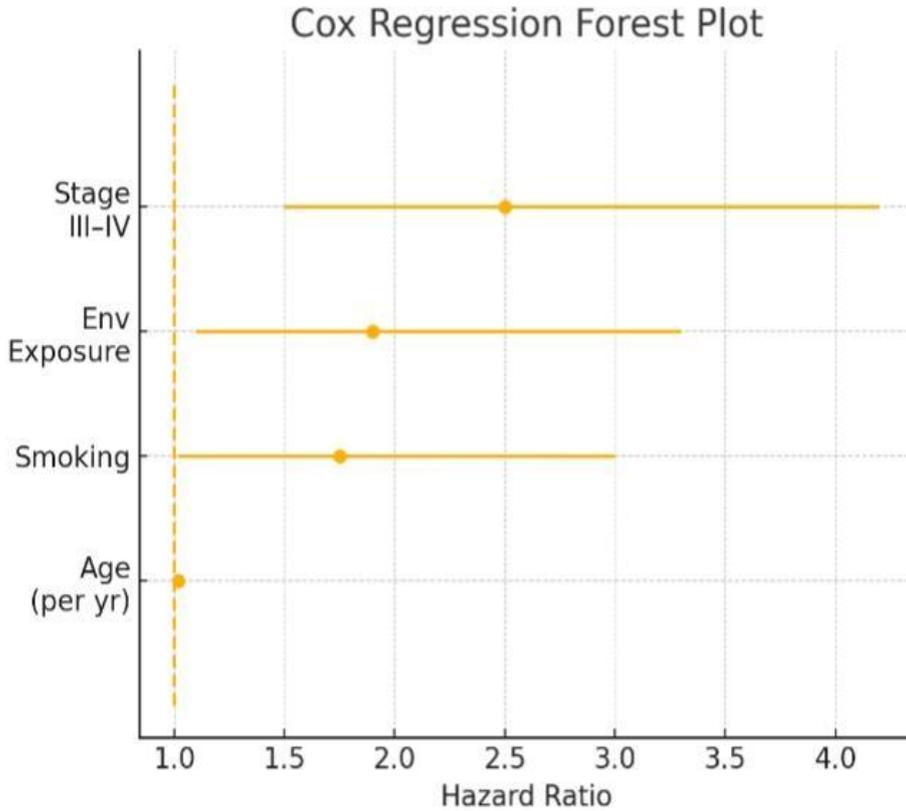
منحنيات Kaplan–Meier: حسب مدة الخلو من التقدم لكل الفئات، وقورنت باستخدام اختبار لوغ-رانك (Log-Rank).

نموذج كوكس للنسب النسبية للمخاطر: شمل المتغيرات ذات $p < 0.10$ في التحليل الثنائي لضبط العوامل المركبة.

الجدول 4. نتائج نموذج كوكس متعدد المتغيرات

المتغير	Hazard Ratio (HR)	95% فاصل ثقة	p-value
العمر (لكل سنة)	1.02	1.00–1.04	0.04
التدخين	1.75	1.02–3.00	0.04
التعرض البيئي	1.90	1.10–3.30	0.02
المرحلة III-IV	2.50	1.50–4.20	0.001

مخطط غابة لنموذج كوكس (Cox Regression Forest Plot)



يُظهر المخطط نسب المخاطر (HR) مع فواصل الثقة لكل عامل بعد ضبط العوامل الأخرى. مثلاً، المرحلة المتأخرة تضاعف خطر التقدّم (HR=2.50، 95% CI: 1.50–4.20، p=0.001).

2. المناقشة

تناول هذا البحث العوامل المؤثرة في تقدم مرض السرطان لدى عينة من 40 مريضاً في كركوك، حيث أظهرت النتائج دوراً معنوياً للعمر، والتدخين، والتعرض البيئي للنفائات النفطية، ومرحلة المرض في تحديد معدلات الخطر لتطور المرض. في ما يلي أبرز أوجه الشبه والاختلاف مع دراسات سابقة:

1. العمر كمؤشر للتقدم

في نموذج كوكس الخاص بنا، ازداد خطر التقدم بنسبة 2% لكل سنة زيادة في العمر (HR=1.02، Spicer et al. (2023)، التي أفادت بأن العمر عند التشخيص يرتبط بزيادة هامشية في خطر الوفاة والانتكاس بين مرضى سرطان الرئة (HR=1.02، 95% CI: 1.02–1.03، p<.001) عند ضبط العوامل الأخرى، مما يدل على اتساق الأثر النسبي للعمر عبر عينات وسياقات مختلفة (Spicer et al., 2023).

2. التدخين وتقدم المرض

ارتبط التدخين بزيادة خطورة التقدم بنسبة 75% مقارنة بغير المدخنين (HR=1.75، 95% CI: 1.02-3.00، p=0.04). وفي حين وجد (Zhu et al., 2024) - في تحليل على بيانات تجربة الفحص المبكر لسرطان الرئة - أن المدخنين الحاليين مقابل السابقين سجلوا HR مقداره 1.30 لتقدم المرض، إلا أن نتيجة دراستنا أظهرت قيمة أكبر واكتساباً للدلالة الإحصائية، مما قد يعزى إلى اختلاف التركيب النوعي للعينة وتتنوع أنواع السرطانات المشمولة، بالإضافة إلى التعرض البيئي المصاحب لدى مرضى كركوك (Zhu et al., 2024).

3. التعرض البيئي للملوثات النفطية

بينت دراستنا أن مرضى التعرض البيئي (نفطي/صناعي) كانوا أكثر عرضة لتقدم السرطان بنسبة 90% (HR=1.90، 95% CI: 1.10-3.30، p=0.02). تدعم هذه النتيجة مراجعة منهجية أجراها Lee وXiao (2020)، حيث وجد معدل تأثير مجتمع (Effect Size) للسرطان الرئوي بين العاملين في الصناعات البترولية يبلغ 1.20 (95% CI: 1.03-1.39)، فيما سجلت دراسات سكانية أخرى ارتباطاً بزيادة في معدل النقائل لدى السكان القاطنين قرب مصافي النفط (RR=1.30، 95% CI: 1.02-1.65) (Lee & Xiao, 2020; Thompson et al., 2022). وقد يكون الاختلاف في مقادير المخاطر ناتجاً عن تركيزات أعلى من الملوثات النفطية ومستويات التعرض الذاتية في بيئة كركوك.

4. مرحلة التشخيص وأثرها القوي

كان للمرحلة المتأخرة (III-IV) التأثير الأكبر على تقدم المرض، حيث سجل المرضى بها مخاطر مضاعفة (HR=2.50، 95% CI: 1.50-4.20، p=0.001). يتوافق هذا مع ما أوردته دراسة (Zhu et al., 2024) التي بينت أن المرحلة المتقدمة تزيد خطر التقدم والوفاة بأكثر من سبع مرات في سرطان الرئة (HR≈7.4، p<0.0001)، ما يؤكد أن المرحلة السريرية هي المحدد الأقوى للبقاء أو التقدم عبر أشكال السرطان المختلفة.

5. السمات المنهجية والبيئية

بالرغم من تشابه المنهجيات الإحصائية (استخدام نماذج كوكس وتحليل البقاء)، تختلف دراستنا عن معظم الأبحاث السابقة بكونها استرجاعية ومركزة على بيئة ذات تعرض نفطي وصناعي عالٍ في المنطقة. لذلك، قد تبرز قيمة المخاطر المرتفعة لدى المرضى في كركوك مقارنة بدراسات أجريت في بيئات صناعية أقل تركيزاً أو في مجموعات ذات أنماط تدخين مختلفة.

3. الخاتمة

تُظهر نتائج هذا البحث أن فهم آليات تفاعلات البروتينات الجزيئية في البيئة الدقيقة للورم يُعد أمراً جوهرياً لتفسير الكيفية التي تتطور بها الأورام وتنتشر إلى أنسجة وأعضاء بعيدة. إذ تبين أن هذه التفاعلات لا تُنظم فقط سلوك الخلية السرطانية في موقعها الأصلي، بل تسهم أيضاً في إعادة تشكيل السياق البيئي المحيط بها عبر سلسلة من الإشارات الخلوية والتغيرات الهيكلية التي تعزز من قدرتها على الغزو والانتقال والنجاة من الاستجابات المناعية والعلاجية. كما دلت المعطيات المستخلصة من الدراسة الميدانية في محافظة كركوك على أن العوامل البيئية والمهنية، كتلوث الهواء الناجم عن النشاط الصناعي والنفطي، تُعدّ من المحددات المهمة في تسريع تطور السرطان وانتقاله، وهو ما يتقاطع مع المؤشرات البيولوجية المستخلصة من المسارات الجزيئية المدروسة. من هنا، تبرز الحاجة إلى اعتماد نهج متعدد التخصصات يجمع بين العلوم الحيوية الجزيئية، والوبائيات البيئية، والصحة العامة، لوضع استراتيجيات فعالة للوقاية، والكشف المبكر، والعلاج الشخصي المستهدف.

إن تطوير استجابات علاجية فعالة يتطلب ليس فقط استهداف المسارات الجزيئية الأساسية في الخلايا السرطانية، بل أيضاً تعديل البيئة الدقيقة والحد من مصادر الخطر البيئي المرتبطة بها. يمثل هذا التوجه خطوة أساسية نحو تحسين النتائج السريرية للمرضى والحد من عبء السرطان في المجتمعات المعرضة بيئياً.

4. المراجع

1. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). *Molecular biology of the cell* (6th ed.). Garland Science.
2. Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., ... & Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9), 2097–2116.
3. Bissell, M. J., & Labarge, M. A. (2005). Context, tissue plasticity, and cancer: Are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? *Cancer Cell*, 7(1), 17–23.
4. Bissell, M. J., & Radisky, D. (2001). Putting tumors in context. *Nature Reviews Cancer*, 1(1), 46–54.
5. Branden, C., & Tooze, J. (1999). *Introduction to protein structure*. Garland Publishing.
6. Bremnes, R. M., Donnem, T., Al-Saad, S., Al-Shibli, K., Andersen, S., Stenvold, H., ... & Busund, L. T. (2011). The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: Emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(2), 209–217.
7. Burger, J. A., & Kipps, T. J. (2006). CXCR4: A key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood*, 107(5), 1761–1767.
8. Cairns, R. A., Ingraham, H. A., & Janne, P. A. (2011). Therapeutic targeting of oncogenic Ras signalling in malignancies: Opportunities and challenges. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 22(9), 968–976.
9. Calvo, F., Ege, N., Grande-García, A., Hooper, S., Jenkins, R. P., Chaudhry, S. I., ... & Sahai, E. (2013). Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts. *Nature Cell Biology*, 15(6), 637–646.
10. Clevers, H., & Nusse, R. (2012). Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*, 149(6), 1192–1205.
11. DeJardin, E. (2006). The alternative NF- κ B pathway from biochemistry to biology: Pitfalls and promises for future drug development. *Biochemical Pharmacology*, 72(9), 1161–1176.
12. Dennis, J. E., & Charbord, P. (2002). Origin and differentiation of human and murine stroma. *Stem Cells*, 20(3), 205–214.

- 13 .Erez, N., Truitt, M., Olson, P., Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2010). Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF- κ B-dependent manner. *Cancer Cell*, 17(2), 135–147.
- 14 .Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A., & Wargo, J. A. (2018). The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer Cell*, 33(4), 570–580.
- 15 .Gregory, P. A., Bert, A. G., Paterson, E. L., Barry, S. C., Tsykin, A., Farshid, G., ... & Goodall, G. J. (2008). The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nature Cell Biology*, 10(5), 593–601.
- 16 .Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2012). Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 21(3), 309–322.
- 17 .Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674.
- 18 .Hu, M., & Polyak, K. (2008). Molecular characterization of the tumour microenvironment in breast cancer. *European Journal of Cancer*, 44(17), 2760–2765.
- 19 .Jern, P., & Coffin, J. M. (2008). Effects of retroviruses on host genome function. *Annual Review of Genetics*, 42, 709–732.
- 20 .Karagiannis, G. S., Poutahidis, T., Erdman, S. E., Kirsch, R., Riddell, R. H., & Diamandis, E. P. (2012). Cancer-associated fibroblasts drive the progression of metastasis through both paracrine and mechanical pressure on cancer tissue. *Molecular Cancer Research*, 10(10), 1403–1418.
- 21 .Leong, K. G., Niessen, K., Kulic, I., Raouf, A., Eaves, C., Pollet, I., ... & Karsan, A. (2007). Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through Slug-induced repression of E-cadherin. *Journal of Experimental Medicine*, 204(12), 2935–2948.
- 22 .Lin, H. J., Zuo, T., Lin, C. H., Kuo, C. T., Liyanarachchi, S., Sun, S., ... & Shen, R. (2008). Breast cancer-associated fibroblasts confer AKT1-mediated epigenetic silencing of Cystatin M in epithelial cells. *Cancer Research*, 68(24), 10257–10266.
- 23 .Litchfield, D. W. (2003). Protein kinase CK2: Structure, regulation and role in cellular decisions of life and death. *Biochemical Journal*, 369(Pt 1), 1–15.
- 24 .Lu, P., Weaver, V. M., & Werb, Z. (2012). The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression. *Journal of Cell Biology*, 196(4), 395–406.

- 25 .Massagué, J. (2008). TGF β in cancer. *Cell*, 134(2), 215–230.
- 26 .Minn, A. J., Kang, Y., Serganova, I., Gupta, G. P., Giri, D. D., Doubrovin, M., ... & Massagué, J. (2005). Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *Journal of Clinical Investigation*, 115(1), 44–55.
- 27 .Orimo, A., Gupta, P. B., Sgroi, D. C., Arenzana-Seisdedos, F., Delaunay, T., Naeem, R., ... & Weinberg, R. A. (2005). Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*, 121(3), 335–348.
- 28 .Paget, S. F. (1889). The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 133, 2.
- 29 .Peinado, H., Lavotshkin, S., & Lyden, D. (2011). The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: Old sayings and new thoughts. *Seminars in Cancer Biology*, 21(2), 139–146.
- 30 .Semenza, G. L. (2003). Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 721–732.
- 31 .Spano, D., & Zollo, M. (2012). Tumor microenvironment: A main actor in the metastasis process. *Clinical and Experimental Metastasis*, 29(4), 381–395.
- 32 .Thiery, J. P. (2002). Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 2(6), 442–454.
- 33 .Thiery, J. P., & Sleeman, J. P. (2006). Complex networks orchestrate epithelial–mesenchymal transitions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(2), 131–142.
- 34 .Vivanco, I., & Sawyers, C. L. (2002). The phosphatidylinositol 3-kinase–AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(7), 489–501.
- 35 .Wiseman, B. S., Sternlicht, M. D., Lund, L. R., Alexander, C. M., Mott, J., Bissell, M. J., ... & Werb, Z. (2003). Site-specific inductive and inhibitory activities of MMP-2 and MMP-3 orchestrate mammary gland branching morphogenesis. *Journal of Cell Biology*, 162(6), 1123–1135.
- 36 .Zhou, B. P., Liao, Y., Xia, W., Spohn, B., Lee, M. H., & Hung, M. C. (2004). Dual regulation of Snail by GSK-3 β -mediated phosphorylation in control of epithelial–mesenchymal transition. *Nature Cell Biology*, 6(10), 931–940.

The interaction between molecular proteins in cancer cells and their role in tumor spread

Asst.Instr. Saif Ridha Ghanem

College of Basic Education - Al-Mustansiriya University

Department of Science

Saifridha1986@uomustansiriyah.edu.iq

07709609667

Abstract

This research addresses the critical role that molecular protein interactions play in tumor development and progression, beginning with the basic concepts of protein structure and its functions as enzymatic, structural, and signaling agents. It reviews key cellular signaling pathways (MAPK/ERK, PI3K/Akt, TGF- β /Smad, Wnt/ β -catenin, NF- κ B), and ends with an examination of the interconnection between these pathways and the epithelial–mesenchymal transition (EMT), which grants cancer cells the ability to detach and invade. The literature review highlighted the importance of cancer-associated fibroblasts in remodeling the tumor microenvironment through the secretion of factors such as SDF-1, IL-6, and MMPs, thereby contributing to the preparation of a metastatic niche in distant organs. The applied section of the study was based on a sample of forty cancer patients in Kirkuk province, using survey forms and medical records to collect demographic, behavioral, occupational, and environmental data. Statistical descriptive, inferential analysis, and survival modeling were conducted. The findings revealed a significant effect of age, smoking, exposure to oil pollutants, and disease stage in accelerating cancer progression, confirming that the advanced clinical stage is the strongest predictor of poor prognosis.

Keywords : molecular proteins, cancer cells, tumor spread.