

مقاله مروری

مکانیسم‌های ملکولی تیروزین کیناز MET در جریان پیشرفت و تهاجم تومور

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۱۸ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳

خلاصه

به دلیل اثرات جانبی ناشی از درمان‌های متداول سرطان همچون شیمی‌درمانی و رادیوتراپی، امروزه نیاز به یافتن درمان‌های جدید برای سرطان امری ضروری می‌باشد. در سال‌های اخیر جهت‌گیری مولکولی درمان سرطان‌ها به عنوان کارآمدترین نگرش در پزشکی شخصی سرطان محسوب می‌گردد. بکارگیری مهارکننده تیروزین کینازها می‌تواند به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان سرطان باشد. MET بعنوان یک گیرنده تیروزین کیناز دارای نقش بسیار کلیدی در القا تکثیر سلولی، رگزایی، و تحرک سلولی می‌باشد و از این طریق باعث کمک به القا تشکیل تومور می‌گردد. فعال‌سازی نابجای MET در طیف وسیعی از سرطان‌ها با پیش‌آگهی ضعیف و مقاومت دارویی در ارتباط می‌باشد. با توجه به اینکه MET در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک شرکت می‌کند، لذا می‌تواند بعنوان یک هدف درمانی برای مهار بقا سلول‌های سرطانی در نظر گرفته شود. مهارکننده‌های تیروزین کیناز مانند crizotinib، capmatinib و cabozantinib می‌توانند با مهار MET اثربخشی قابل اعتمادی در بهبود بقای بدون پیشرفت بیماری در بیماران سرطانی داشته باشند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نیز می‌توانند با اختلال در برهمکنش‌های لیگاند-MET بقای بیماران را بهبود بخشند. با این وجود، مقاومت به مهارکننده MET می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های مختلفی اتفاق بیفتد که از جمله آن‌ها تکثیر ژن MET و افزایش بیان آن، جهش نقطه‌ای در ژن MET، و فعال شدن مسیرهای موازی با MET می‌باشند. در این مقاله، پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Google scholar، Scopus، Web of science تا سال ۲۰۲۴ با کلید واژه‌های "MET" و "Cancer" مورد بررسی قرار گرفتند. این مقاله می‌تواند نقش مهمی داشته باشد برای درک بهتر مکانیسم‌های ملکولی MET در بروز سرطان‌ها و معرفی استراتژی‌های بهتر برای غلبه بر مقاومت در برابر مهارکننده‌های MET در بیماران سرطانی.

کلمات کلیدی: MET، تیروزین کیناز، سرطان، مقاومت دارویی

نگین طاقه چیان^۱

محمد رضا عباس زادگان^۲

میثم مقبلی^{۳*}

^۱ دانشجوی پسادکتر، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۲ استاد، مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران.

^۳ دانشیار، مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

Email: moghbelim@mums.ac.ir

مقدمه

یکی از مشکلات موجود در روش‌های درمانی متداول مانند شیمی‌درمانی و رادیوتراپی، اثرات جانبی و تخریب بافت‌های نرمال در بیماران سرطانی می‌باشد (۴-۱). لذا نیاز به یافتن درمان‌های جدید برای سرطان امری ضروری می‌باشد. در سال‌های اخیر جهت‌گیری مولکولی درمان سرطان‌ها به عنوان کارآمدترین نگرش در پزشکی شخصی سرطان محسوب می‌گردد. پروتئین کینازها حدود ۲۰ درصد از پروتئین‌های مربوط به انتقال پیام را کد می‌کنند، که از بین آنها ۴۳۰ پروتئین کیناز فعال وجود دارد (۵). کینازها بر حسب اختصاصیت به کینازهای اختصاصی تیروزین و سرین/ترئونین تقسیم می‌شوند. در ژنوم انسانی بیش از ۹۰ تیروزین کیناز، ۳۲ تیروزین کیناز سیتوپلاسمی غیرگیرنده و ۵۸ گیرنده تیروزین کیناز در بیست زیر خانواده شناخته شده است (۶). فسفریلاسیون تیروزین نوعی تغییر پس از ترجمه است که به شدت تنظیم شده می‌باشد و در فرایندهای سلولی نقش مهمی بر عهده دارد (۷). گیرنده تیروزین کیناز از جنس گلیکوپروتئین بوده و دارای یک ناحیه خارج سلولی، ماریچ تراغشایی، و همچنین یک ناحیه سیتوپلاسمی با فعالیت تیروزین کینازی می‌باشد (۸، ۹). بکارگیری مهارکننده تیروزین کینازها می‌تواند به عنوان یک رویکرد امیدوار کننده برای درمان سرطان باشد (۱، ۱۰). MET بعنوان یک گیرنده تیروزین کیناز دارای نقش بسیار کلیدی در القا تکثیر سلولی، رگزایی، و تحرک سلولی می‌باشد و از این طریق باعث کمک به القا تشکیل تومور می‌گردد. با توجه به اینکه MET در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک شرکت می‌کند، لذا می‌تواند بعنوان یک هدف درمانی برای مهار بقا سلول‌های سرطانی در نظر گرفته شود. استراتژی‌های اصلی که در بالین برای مهار تیروزین کینازها مورد توجه قرار می‌گیرد استفاده از

مولکول‌های کوچک مهارکننده و منوکلونال آنتی‌بادی‌ها هستند. با این وجود، مقاومت به مهارکننده MET می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های مختلفی اتفاق بیافتد که از جمله آن‌ها تکثیر ژن MET و افزایش بیان آن، جهش نقطه‌ای در ژن MET، و فعال شدن مسیرهای موازی با MET می‌باشند (۱۱). با توجه به مکانیسم‌های مختلفی که در ارتباط با مسیر پیام رسانی MET در چند دهه اخیر شناسایی شده است، اما هنوز هم تنظیمات مراحل مختلف در این مسیر به صورت کامل شناسایی نشده است. این مقاله می‌تواند نقش مهمی داشته باشد برای درک بهتر مکانیسم‌های ملکولی MET در بروز سرطان‌ها و معرفی استراتژی‌های بهتر برای غلبه بر مقاومت در برابر مهارکننده‌های MET در بیماران سرطانی.

خصوصیات ساختاری و عملکردی MET

MET دارای ساختار هترودایمری است که شامل زنجیره α -chain خارج سلولی است که به زیر واحد β -chain عرض غشایی متصل شده است. بخش خارج سلولی شامل زنجیره‌های α -chain و بخشی از زنجیره‌های β -chain هستند، که متشکل از دومین (SEMA) $s^{emaphorin}$ می‌باشد (۱۲). بخش داخل سلولی گیرنده شامل زنجیره β -chain، دومین تیروزین کینازی، ناحیه تنظیمی C-ترمینال و بخش گذرنده از غشاء که به عنوان بخش کاتالیتیک گیرنده است (۱۳). فعال شدن MET از طریق تنظیم فسفریلاسیون اسیدهای آمینه‌ای که به صورت عمده در دومین تیروزین کینازی و تراغشایی قرار دارند انجام می‌شود. فعالیت کینازی MET از طریق پروتئین کیناز C و یا کینازهای وابسته به کلسیم کالمودولین که فسفریلاسیون SER 985 را انجام می‌دهند، به صورت منفی تنظیم می‌شود. Casitas B-lineage lymphoma (CBL) یوبی کوئنتین لیگازی است که باعث القا پلی

به عنوان یک سیستم دفاعی بیولوژیکی عمومی در برابر آسیب‌های بافتی مورد توجه قرار گیرد (۱۹، ۲۰). HGF همچنین باعث اعمال خصوصیات پیش‌رگ‌زایی می‌شود که سبب القا تشکیل رگ‌های خونی می‌شود و این کار را از طریق فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، مهار ترومبوسپوندین و تنظیم منفی آنژیوژنز انجام می‌دهد (۲۱).

مسیر پیام‌رسانی HGF-MET

فعال‌سازی MET از طریق اتصال آن به لیگاند HGF انجام می‌شود. HGF سبب القا دایمر شدن و ترانس فسفوریلایون در تیروزین‌های ۱۲۳۰-۱۲۳۴-۱۲۳۵ در دومین کینازی گیرنده می‌شود. در انتها C-ترمینال گیرنده MET توالی حفاظت شده‌ای به نام جایگاه اتصال چند سوبسترایبی، Tyr-1349-VNHVXXX-Tyr1356، است که این توالی به صورت قطعی برای عملکرد پیام‌رسانی MET ضروری است. برخلاف سایر گیرنده‌های تیروزین کیناز که از فسفوتیروزین‌های مختلف برای فراخواندن سیگنال‌های افکتور استفاده می‌کنند، اما این گیرنده به علت حضور این سکانس حفاظت شده که دارای همه سیگنال‌های انتقال دهنده مورد نیاز برای تهاجم سلولی است نیاز به فسفوتیروزین‌ها ندارد (۲۲). بنابراین، در اثر تعامل بین MET و لیگاند آن دایمریزه شدن و اتوفسفوریلایون در تیروزین ۱۲۳۴ و ۱۲۳۵ در دومین کاتالیتیک اتفاق می‌افتد. بقیه باقیمانده‌های تیروزین در خارج از دومین کاتالیتیک قرار دارند و در مراحل بعد فسفریله می‌شوند. سایر تیروزین‌ها می‌توانند به مولکول‌های افکتور زیادی از جمله GAB1، GRB2، SHC، STAT3، SRC، PI3K و PLC γ متصل شوند که نقش مهمی در القا پاسخ‌های بیولوژیکی بازی می‌کنند (۲۳). آداپتور GAB1 می‌تواند به صورت مستقیم و یا از طریق GAB2 به MET فسفریله متصل شود و جایگاه‌های اتصال آداپتورهای پائین‌دست را فراهم کند (۲۴). اتصال مستقیم از طریق تیروزین ۱۳۴۹ که

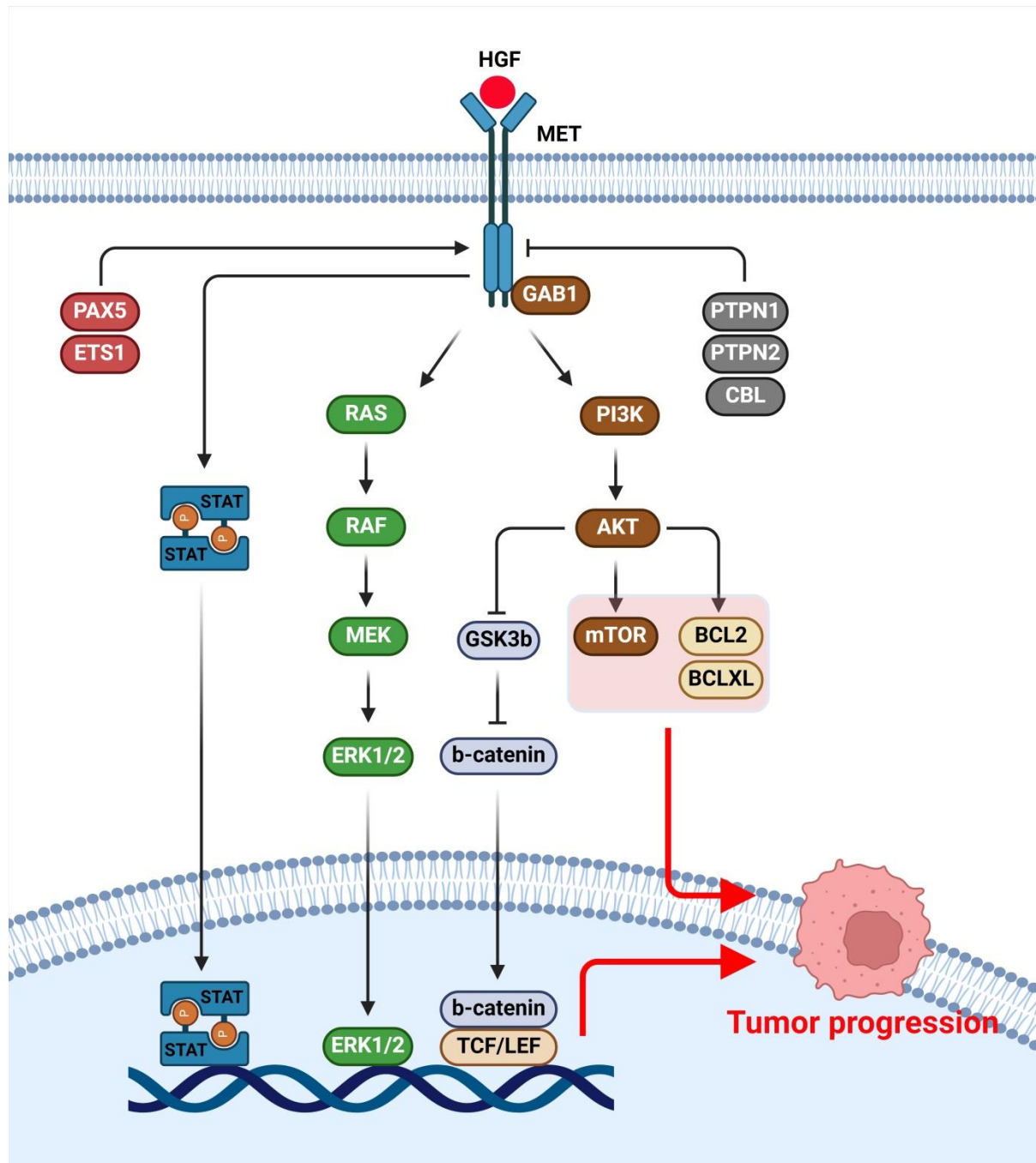
یوبیکوئیتینه شدن گیرنده می‌شود که نتیجه آن تخریب MET را به دنبال دارد (۱۴). دومین تراغشایی در کنار بخش کاتالیتیک قرار گرفته است که این بخش شامل ۲ اسید آمینه تیروزین است (Tyr 1234 و Tyr 1235) که مسئولیت تنظیم فعالیت‌های آنزیمی را بر عهده دارند. دم C-ترمینال گیرنده شامل ۲ اسید آمینه تیروزین (Tyr 1356, Tyr 1349) است که در هنگام فسفوریلایون ایجاد جایگاه‌های اتصال چند منظوره‌ای می‌کند، که دارای توانایی برای به خدمت گرفتن گروه گسترده‌ای از آداپتورهای داخل سلولی برای هدایت پیام‌های پیام‌رسانی داخل سلولی برای تعامل لیگاند-گیرنده هستند (۱۵). پروتئین MET ابتدا به صورت تک زنجیره غیرفعال سنتز می‌شود اما در اثر شکست‌های پروتئولیتیک فعال می‌شود (۱۶). MET همچنین به عنوان سوبسترا برای چندین نوع پروتئین تیروزین فسفاتاز عمل می‌کند که از جمله آن‌ها می‌توان به PTPPrF، PTPPrJ، PTPN1، PTPN2 اشاره نمود. این فسفاتازها در تضاد با مسیر پیام‌رسانی MET هستند و باعث دفسفوریلایون تیروزین‌های بخش کاتالیتیک می‌شوند (۱۷، ۱۸). HGF (hepatocyte growth factor) لیگاند MET شناخته می‌شود که توسط سلول‌های عضله صاف و فیبروبلاست ترشح می‌شود. HGF به عنوان پیش‌ماده به صورت تک زنجیره ترشح می‌شود و سپس به صورت دو زنجیره عملکردی تبدیل می‌شود که این عمل توسط پروتئازهای خارج سلولی انجام می‌شود. این فاکتور رشد به مقدار فراوان در ماتریکس خارج سلولی تعداد زیادی از بافت‌ها حضور دارد که بیشتر به حالت غیرفعال هستند. در زمان عفونت و تومور، افزایش بیان برخی از پروتئازهایی را داریم که در فرآیند فعال‌سازی HGF نقش دارند که از جمله آن‌ها سیستم فعال‌کننده پلاسمینوژن و ماتریپازها هستند. این تنظیمات در زمان ترجمه و پس از ترجمه در HGF اتفاق می‌افتد که این امر باعث فعال‌سازی بهینه MET در سلول‌های هدف می‌شود که می‌تواند

در انتهای کربوکسیل قرار دارد انجام می‌شود. این برهم‌کنش منحصر به فرد منجر به فعال شدن تعدادی از مسیرهای پیام‌رسانی پائین دست با به کار گرفتن GAB1 می‌شود. اتصال غیرمستقیم از طریق برهم‌کنش GRB2 و فراخواندن GAB1 انجام می‌شود که باعث فعال شدن مسیر KRAS می‌شود که این امر منجر به تومورزایی و متاستاز می‌شود. MET سبب القا بقا سلولی از طریق مسیر PI3K-AKT بواسطه GAB1 (۲۵، ۲۶). فعال‌سازی مسیر PI3K-AKT سبب القا رونویسی از پروتئین‌های ضد آپوپتوزی BCL2 و BCL-XL می‌شود که سبب حفظ سیگنال‌های بقای سلولی می‌شوند. STAT3 می‌تواند به صورت مستقیم به MET متصل شود و بعد از فسفوریلاسیون سبب مهاجرت پروتئین به داخل هسته سلول شود و باعث القا تهاجم سلولی گردد. فعال شدن آنبشار سلولی MET-SRC-FAK منجر به مهاجرت سلولی و رشد مستقل می‌شود. مسیر RAS-RAF-ERK1/2 تکثیر و پیشرفت چرخه سلولی را میانجی‌گری می‌کند و همراه با مسیر PI3K/AKT در گسترش و تحرک سلولی نقش دارد (۲۷، ۲۸).

مسیر MAPK

زیر خانواده‌های MAPK شامل ۳ پروتئین کیناز متفاوت (MAPK، MAPKK، MAPKKK) هستند، که یکدیگر را بصورت آنبشاری فسفریله و فعال می‌کنند و در نهایت با فعال‌سازی فاکتور ERK باعث تنظیم بیان ژن‌های دخیل در تقسیم و رشد سلول می‌گردند (۲۹، ۳۰). ERK می‌تواند از طریق RAS فعال شود. MET می‌تواند RAS را از طریق کمپلکس GRB2-

SOS فعال کند و یا می‌تواند به صورت غیرمستقیم از طریق پروتئین آداپتور SHC باعث فعال شدن مسیر شود (شکل ۱). مسیر دیگری که باعث فعال شدن RAS-ERK می‌شود شامل تیروزین فسفاتاز SHP2 است که مسئول فسفوریلاسیون جایگاه اتصال p120-ras-GAP در GAB1 است. RAS باعث فعال شدن RAF می‌شود که باعث فعال شدن مسیر پیام‌رسانی و همچنین ادامه فسفوریلاسیون و فعال شدن MAPK/ERK (MEK1 MAPKK1) kinase 1 (MEK2 (MAPKK2) به عنوان واسطه‌های کینازی مسیر می‌شوند. در مقابل MEK1 و MEK2 باعث فسفوریلاسیون ERK1 و ERK2 که آخرین فاکتورهای مسیر هستند می‌شود. ERK باعث فعال کردن چندین فاکتور رونویسی می‌شود که در فازهای اولیه انتقال چرخه سلولی (G1-S) شرکت می‌کنند. فعال شدن وابسته به MET در مسیر RAS-ERK باعث کاهش مولکول‌هایی می‌شود که در ترمیم بافت و بوجود آمدن اندام‌ها مؤثر هستند (۳۱، ۳۲). MET توانایی فعال کردن JNK و p38 MAPKs را نیز دارد که به وسیله RAC تحریک می‌شود. فسفوریلاسیون وابسته به MEKK در MEK4 و MEK7 باعث فعال شدن JNK1، JNK2، JNK3 می‌شود. در صورتی که فعال شدن MEK3 و MEK6 باعث فعال شدن p38 می‌شود. در طی تحریک سلولی وابسته به MET، JNK و P38 باعث کنترل تکثیر سلولی، تمایز، و آپوپتوز می‌شود (۳۳، ۳۴).



شکل ۱. نقش MET در گسترش تومور از طریق تنظیم مسیرهای پیام رسانی PI3K/AKT، MAPK، و JAK/STAT.

مسیر PI3K-AKT و STAT

یکی از مهم‌ترین شاخه‌های مسیر پیام رسانی MET آنبشار پیام رسانی PI3K/Akt است (شکل ۱). زیر واحد P85 از PI3K می‌تواند بصورت مستقیم و یا بصورت غیرمستقیم از طریق GAB1 به MET متصل شود، که پس از آن سیگنال‌های داخل

سلولی فعال می‌شود و از طریق AKT القا می‌شود. این آنبشار سلولی مسئول بقا سلول در پاسخ به پیام رسانی MET است. فعال شدن PI3K باعث بوجود آمدن فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ و ۴ و ۵ تری فسفات می‌شود که باعث به خدمت گرفتن AKT می‌شود (۳۵، ۳۶). متعاقباً، AKT می‌تواند آپوپتوز را از طریق غیرفعال

کردن پروتئین پروآپوپتوتیک BAD و همچنین فعال کردن E3 یوبی کوئیتین لیگاز MDM2 مهار کند. علاوه بر این AKT باعث غیر فعال شدن glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) نیز می‌شود و همچنین می‌تواند باعث بیان تنظیم کننده‌های مثبت چرخه سلولی از جمله MYC و CYCLIN D1 شود و همچنین فعال شدن mTOR که باعث تحریک سنتز پروتئین و رشد سلول می‌شود (۱۵). ترانس فسفوریلاسیون در MET باعث ایجاد ارتباطات بین STAT ها می‌شود که این ارتباط بین STAT3 و دم آن بوجود می‌آید. این امر موجب همودایمریزه شدن آن از طریق دومین SH2 می‌شود و انتقال به هسته برای تنظیم بیان ژن‌های دخیل در تکثیر سلولی و تمایز (شکل ۱). اتصال مستقیم STAT3 به MET سبب فسفوریلاسیون، دایمریزه شدن و ترانلوکاسیون هسته‌ای STAT3 می‌شود (۳۷، ۳۸).

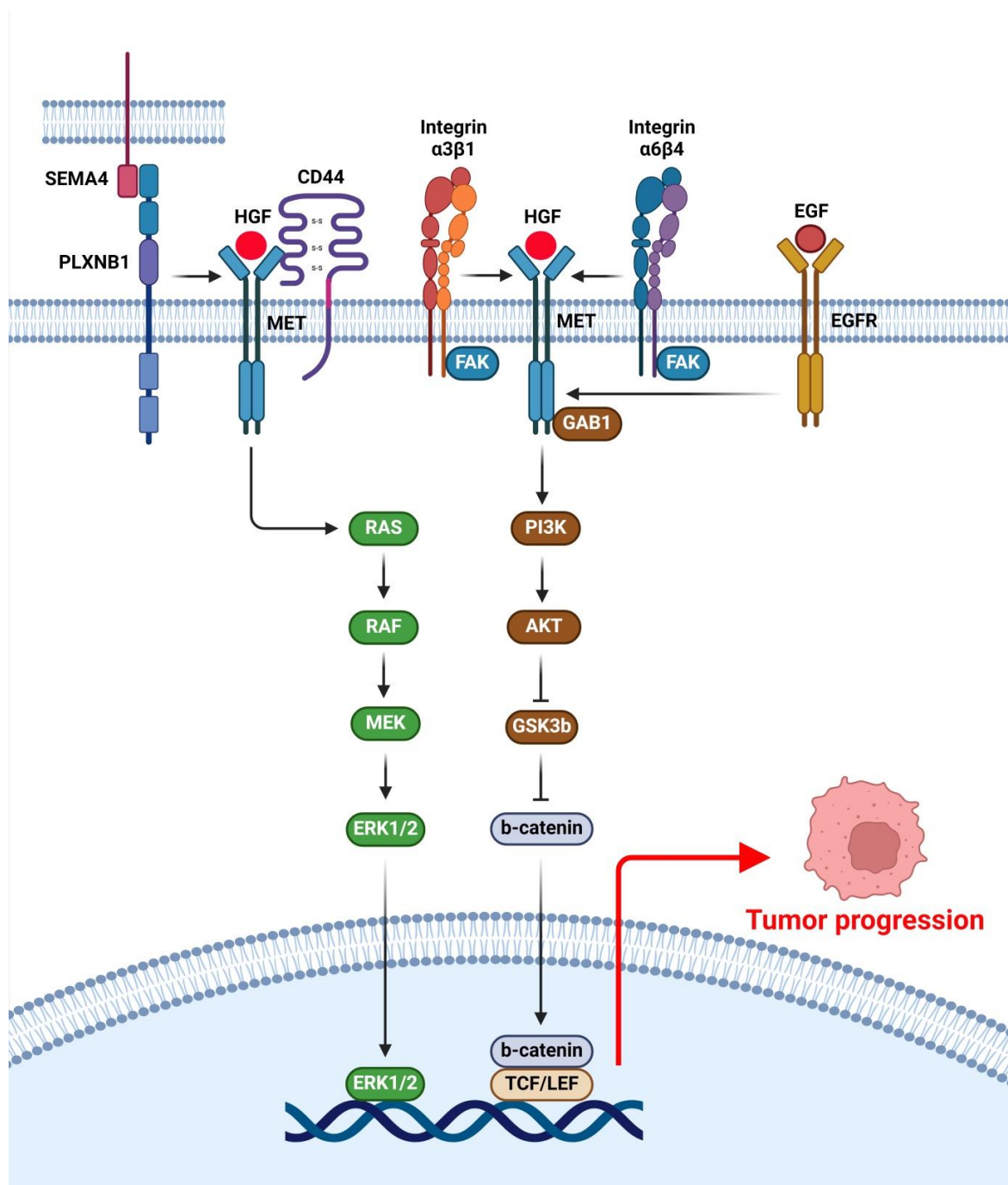
ارتباط بین MET و پروتئین‌های غشائی

MET یکی از پروتئین‌های غشاء پلاسمایی است که بر هم کنش آن با اینتگرین $\alpha 6\beta 4$ برای تهاجم سلول تومور اهمیت دارد (شکل ۲). فعال شدن MET باعث فسفوریلاسیون دومین سیتوپلاسمیک زیر واحد $\beta 4$ می‌شود. این امر در ۳ تیروزینی که در جایگاه داکینگ قرار دارند اتفاق می‌افتد و باعث به کار گرفتن SHC, PI3K و SHP2 می‌شود که برای ادامه مسیر مورد نیاز است. این مکانیسم اجازه تکثیر سیگنال‌ها را در سطح پروگزیمال MET بوجود می‌آورد که این امر باعث به خدمت گرفتن سیگنال‌های قوی‌تر برای فعال کردن انتقال‌دهنده‌های پایین دست می‌گردد (۳۹). MET همچنین می‌تواند با اینتگرین $\alpha 3\beta 1$ همراه شود که این همکاری باعث به خدمت گرفتن GAB1 و PI3K می‌شود و نتیجه آن کنترل مسیر پیام رسانی WNT است (۴۰). CD44 یک پروتئین غشایی می‌باشد که عملکرد آن اتصال ناحیه ماتریکس خارج سلولی به اکتین اسکلت داخل سلولی است (۴۱). اعضای خانواده CD44 از نظر

دومین خارج سلولی با هم متفاوت هستند، که باعث بوجود آمدن ایزوفرم‌های مختلف CD44 می‌شود. ایزوفرم V6 از CD44 در مسیر پیام رسانی MET شرکت می‌کند. دومین خارج سلولی آن برای ایجاد کمپلکس ۳ تایی بین HGF, MET, CD44 مورد نیاز است و به تبع آن فعال شدن MET اتفاق می‌افتد. دم سیتوپلاسمی آن برای انتقال سیگنال از MET فعال به RAS مورد نیاز است (۴۲). دومین خارج سلولی MET دارای همولوژی عملکردی فراوانی با سمافورین و پلکسین می‌باشد که دارای عملکردهای مثبت و منفی متفاوتی در بافت‌های مختلف هستند. بخصوص بین MET و اعضا خانواده PLEXIN B که باعث به اشتراک گذاشتن دومین SEMA همولوگ می‌شود (شکل ۲). MET می‌تواند از طریق سمافورین در روشی مستقل از HGF فعال شود که باعث تحریک مولکول‌های افکتور پایین دست MET می‌شود و همچنین به راه افتادن پاسخ‌های بیولوژیکی وابسته به MET را در پی دارد (۴۳، ۴۴). در سلول‌هایی که به صورت همزمان MET و PLEXIN را بیان می‌کنند می‌تواند به HGF و سمافورین پاسخ دهند و این عمل باعث کسب توانایی تهاجمی سلول می‌شود که به عنوان یک اثر وابسته به MET می‌باشد. برخلاف آن سلول‌هایی که به تنهایی PLEXIN را بیان می‌کنند به سمافورین پاسخ می‌دهند و نتیجه این امر توقف مهاجرت سلولی و القا فروپاشی سلولی است که این‌ها فرآیندهای اختصاصی PLEXIN است و وابسته به MET نیست (۴۵). از طرف دیگر ارتباط و بر هم کنش بین MET با PLEXIN به نفع تهاجم و آنژیوژنز است که به ترتیب از طریق سمافورین 4D و 5A القا می‌شود. اخیرا نشان داده شده است که برهم کنش فعال بین MET و INTENSIN 4 به نفع پایداری گیرنده و مسیرهای پیام رسانی پایین دست است. بیان این پروتئین‌ها در سرطان تخمدان و روده نشان داد که TNS4 نقش مهمی را در پایداری MET در سرطان‌ها بازی می‌کند (۴۶).

دو گیرنده شود (۴۷). ارتباط بین MET و گیرنده RON نیز باعث ترانس فسفوریلاسیون در گیرنده MET در غیاب HGF می شود. ترانس اکتیواسیون گیرنده RON از طریق MET باعث بوجود آمدن ویژگی های سلول های سرطانی می شود که وابسته به مسیر پیام رسانی MET است (۴۸).

MET می تواند به صورت مستقیم با فاکتور رشد اپیدرمی (Epidermal Growth Factor) در ارتباط باشد و این امر می تواند سبب فعال شدن MET شود (شکل ۲). شواهد موجود نشان می دهد که MET می تواند با اعضا خانواده گیرنده های سلولی EGFR در ارتباط باشد، که از جمله آنها ERBB2 و ERBB3 که می تواند باعث ترانس اکتیواسیون هر



شکل ۲. نقش MET در پیشرفت تومور از طریق برهم کنش با سایر پروتئین های غشایی.

مهار گیرنده MET

مهار گیرنده MET می‌تواند برای تنظیم فعالیت‌های شدیداً کنترل شده سلول‌ها ضروری باشد. تیروزین ۱۰۰۳ در دومین تراغشایی قرار دارد و جایگاهی برای مهار MET به شمار می‌رود. که این عمل را از طریق به خدمت گرفتن C-CBL انجام می‌دهد. گیرنده MET که در آن تیروزین ۱۰۰۳ دچار جهش شده است نمی‌تواند به CBL متصل شود و نتیجه آن بوجود آمدن خصوصیات تومورزایی است. تخریب MET همچنین می‌تواند در فرآیندی مستقل از یوبی کوئیتینه شدن اتفاق بیافتد که این امر به فعالیت کینازی گیرنده نیازی ندارد (۴۹). مهار مسیر پیام رسانی MET از طریق اتصال به تیروزین فسفاتازهای مختلف هم انجام می‌شود (۵۰). این تیروزین فسفاتازها از طریق دفسفوریلاسیون تیروزین‌ها در دومین تیروزین کینازی MET و یا تیروزین‌هایی که در جایگاه داکینگ قرار دارند سبب تنظیم مسیر پیام رسانی MET می‌شوند. اتصال فسفولپاز C به MET سبب فعال شدن پروتئین کیناز C می‌شود که در نهایت می‌تواند سبب تنظیم منفی فسفوریلاسیون و فعال شدن گیرنده MET می‌شود. مستقل از فعال شدن MET از طریق پروتئین کیناز، افزایش سطح کلسیم داخل سلولی نیز می‌تواند سبب مهار MET شود. MET به پروتئین‌های E3 یوبی کوئیتین لیگاز و CBL متصل می‌شود و سبب فراخواندن کمپلکس endophilin-CIN85 می‌شود که نتیجه آن به درون کشیده شدن و تخریب MET است (۴۹, ۵۱).

نقش MET در تومورزایی

HGF/SF-MET دارای توانایی القا تکثیر سلولی و تنظیم آپوپتوز، رگ‌زایی و تحرک سلولی می‌باشد و از طریق این خواص باعث کمک به القا تشکیل تومور می‌شود. ارتباط بین فعال شدن نابجا در MET و پیشرفت سرطان‌های انسانی از چندین دهه پیش شناسایی شد. تا کنون ۱۵۰ جهش سوماتیک نقطه‌ای در

سکانس MET در بسیاری از سرطان‌ها شناسایی شده است (۵۲). انکوژن‌های زیادی از جمله Ras، Ets-1 و Pax-5 باعث افزایش رونویسی از ژن MET می‌شوند. فعال‌سازی نابجا در MET می‌تواند از طریق افزایش بیان لیگاند آن نیز باشد که به صورت قابل توجهی در سرطان سینه، معده، کلیه و سرطان‌های ریه مشاهده می‌شود و با پیش‌آگهی ضعیف در ارتباط است. علاوه بر این، مطالعات نشان‌دهنده نقش برجسته ترشح HGF/SF از ریزتومورها در پیشرفت مقاومت دارویی می‌باشد (۵۳). افزایش بیان MET در پاسخ به داروهایی که EGFR را هدف قرار می‌دهند مشاهده می‌شود. بنابراین بر هم خوردن تنظیم در مسیر پیام رسانی HGF/SF نه تنها نشان‌دهنده نقش آن در پیشرفت سرطان‌های مختلف است بلکه در بروز مکانیسم‌های مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی هم موثر است (۵۴). MET به صورت اختصاصی منجر به فعال شدن مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT می‌شود که در اثر فعال شدن این مسیر منجر به افزایش رونویسی از ژن MDM2 می‌شود و این امر باعث جلوگیری از آپوپتوز سلولی به واسطه P53 در طی تکامل سلولی می‌شود. در سلول‌های بالغ بقا و تکثیر سلولی به واسطه MET در فرآیندهای مختلف تولید بافت مورد نیاز است. بنابراین MET در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک شرکت می‌کند که این امر باعث می‌شود که MET به عنوان هدف درمانی برای مهار بقا سلول‌های سرطانی در نظر گرفته شود (۲۲). فعال‌سازی غیرطبیعی MET در سرطان در ارتباط با پیش‌آگهی ضعیف است، که در این حالت انحراف از فعال‌سازی MET باعث رشد تومور، تشکیل عروق خونی جدید (آنژیوژنز) است که باعث رساندن مواد مغذی به سلول‌های توموری و متاستاز می‌شود. MET می‌تواند در بروز طیف گسترده‌ای از سرطان‌های مختلف، مانند کلیه، سرطان ریه سلول معده و روده کوچک، تومورهای سیستم عصبی مرکزی دخیل باشد (۵۵-۵۷). اختلالات ژنتیکی

ریه ای گردد که دارای حذف آگرون ۱۴ در ژن MET می باشند (۶۰). Cabozantinib و Merestinib نیز بعنوان مهارکننده های نوع II می توانند به گیرنده MET در حالت غیرفعال متصل شوند و باعث مهار فرایند رگزایی و متاستاز تومور گردند. Cabozantinib توانایی اتصال با طیف وسیعی از پروتئین ها را دارا میباشد که از آن جمله می توان به MET, VEGFR2, AXL, KIT را نام برد (۶۱). یک کارآزمایی بالینی کنترل شده فاز II، اثربخشی Cabozantinib را در بهبود بقا بیماران سرطان ریه تایید کرد (۶۲).

آنتی بادی های منوکلونال یکی دیگر از استراتژی های مهار مسیر پیام رسانی HGF/MET می باشند. عملکرد این آنتی بادی ها یا به صورت مستقیم بر علیه لیگاند یا دومین خارج سلولی گیرنده است و همچنین می توانند از اثرات متقابل HGF و MET جلوگیری کنند. AMG102/rilotumumab آنتی بادی ضد HGF است که در فاز III بالینی برای بیماران مبتلا به سرطان معده و مری در فاز پیشرفته با افزایش بیان MET می باشد (۶۳). آنتی بادی منوکلونال onartuzuma نیز از دایمریزه شدن MET جلوگیری می کند. این آنتی بادی می تواند به دومین SEMA در MET متصل شود و باعث بلوکه کردن بر هم کنش بین HGF/SF می شود (۶۳). مطالعات کارآزمایی بالینی در فاز II نشان داد که ترکیب onartuzuma با erlotinib می تواند باعث بهبود بقا بیماران سرطان ریه ای گردد که دارای افزایش بیان MET می باشند (۶۴).

بحث

در سال های اخیر جهت گیری مولکولی درمان سرطان ها به عنوان کارآمدترین نگرش در پزشکی شخصی سرطان محسوب می گردد. درمان هدفمند با استفاده از ترکیبات مهارکننده خاص راه های جدیدی را برای درمان سرطان هموار کرده است. بر خلاف شیمی درمانی که باعث از بین رفتن سلول های در حال

HGF/MET در بسیاری از انواع مختلف سرطان ها گزارش شده است. طبق گزارشات مسیر پیام رسانی HGF/MET باعث بروز مقاومت به sunitinib و lapatinib و EGFR-TKI می گردد. بنابراین HGF و MET به عنوان اهداف درمانی در سرطان دارای اهمیت بالایی می باشند (۵۸).

درمان هدفمند تومور با هدف قرار دادن MET

گیرنده c-MET در مسیرهای پیام رسانی مختلف که منجر به تشکیل تومور می شوند شرکت می کند. از این رو هدف قرار دادن c-MET باعث جلوگیری از پیشرفت سرطان می شود. تولید داروهایی که به صورت رقابتی با HGF / MET عمل می کنند، و یا آنتی بادی های منوکلونال علیه HGF و C-MET می توانند باعث مهار MET گردند (۱). Tivantinib تنها مهارکننده اختصاصی MET است، که در حال حاضر در فاز III کارآزمایی بالینی قرار دارد. این دارو حالت غیر فعال کیناز را هدف قرار می دهد که باعث جلوگیری از اتوفسفوریلاسیون می شود و این امر اولین مرحله برای فعال شدن کیناز به صورت کامل می باشد. این دارو باعث به تاخیر انداختن شروع متاستاز استخوان در مدل موشی می شود (۵۹). Tivantinib مهارکننده غیر رقابتی ATP است که برای گیرنده C-MET بصورت انتخابی عمل می کند. در آزمایش های بالینی نشان داده شده است که Tivantinib سبب کاهش فسفوریلاسیون گیرنده C-MET در چندین رده از سلول های سرطانی انسانی و همچنین فاکتورهای پایین دست از جمله AKT، MAPK و STAT-3 می شود (۵۹). Crizotinib و Capmatinib نیز بعنوان مهارکننده های نوع I می باشند که توانایی اتصال با MET را در حالت فعال گیرنده دارا می باشند. Crizotinib توانایی اتصال به MET و ALK را دارا می باشد، در حالیکه Capmatinib تنها بصورت اختصاصی به MET متصل می گردد. مطالعات نشان داده که Crizotinib می تواند عملکرد مناسبی در بیماران سرطان

رشد و تکثیر در بافت‌های نرمال می‌شود، درمان‌های هدفمند تنها باعث حذف سلول‌های توموری می‌گردند. تیروزین کینازها نقش مهمی را در پیشرفت بسیاری از تومورها ایفا می‌کنند که می‌توانند به عنوان یک هدف مناسب برای درمان سرطان مورد توجه قرار گیرند (۶۵). استراتژی‌های اصلی که در کیلینیک برای تیروزین کینازها مورد توجه قرار می‌گیرد استفاده از مولکول‌های کوچک مهارکننده و منوکلونال آنتی‌بادی‌ها هستند. مهارکننده‌های تیروزین کیناز مولکول‌های کوچکی هستند که باعث مهار فعالیت آنزیمی پروتئین هدف می‌شوند. همچنین می‌توانند علاوه بر پروتئین‌های متصل به غشاء، کینازهای داخل سلولی را نیز مهار کنند. استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال بر علیه گیرنده‌های تیروزین کیناز در درمان سرطان تأیید شده است و به عنوان داروهای ضد رگ‌زایی نیز استفاده می‌شوند (۶۶). MET یکی از گیرنده‌های تیروزین کیناز می‌باشد که بعنوان گیرنده برای فاکتور رشد کبدی HGF برای درمان هدفمند سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. مسیر پیام رسانی HGF/MET در تکثیر سلول‌های اپیتلیال، تحرک سلولی، و رگ‌زایی نقش مهمی ایفا می‌کند.

مطالعات نشان داده است که MET به صورت مداوم در بسیاری از تومورهای انسانی فعال است و می‌توان از آن به عنوان هدف مشخص برای درمان استفاده نمود. بسیاری از آنتی‌بادی‌های اختصاصی مستقیم بر علیه HGF و MET وارد فاز آزمایش‌های بالینی شده‌اند. با این وجود، مقاومت به مهارکننده MET می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های مختلفی اتفاق بیفتد که از جمله آن‌ها تکثیر ژن MET و افزایش بیان آن، جهش نقطه‌ای در ژن MET، فعال شدن مسیرهای موازی با ژن MET و یا تکثیر ژن KRAS است (۱۱). علی‌رغم مکانیسم‌های مختلفی که در ارتباط با مسیر پیام‌رسانی MET در چند دهه اخیر شناسایی شده است، هنوز هم تنظیمات مراحل مختلف در این مسیر بصورت کامل شناسایی نشده است. لذا این مقاله می‌تواند نقش مهمی داشته باشد برای درک بهتر نقش MET در بروز سرطان‌ها و معرفی استراتژی‌های بهتر برای غلبه بر مقاومت در برابر مهارکننده‌های MET در بیماران سرطانی.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت حمایت از این مطالعه تشکر می‌کنند.

References

- Skobridis K, Kinigopoulou M, Theodorou V, Giannousi E, Russell A, Chauhan R, et al. Novel Imatinib Derivatives with Altered Specificity between Bcr-Abl and FMS, KIT, and PDGF Receptors. *ChemMedChem*. 2010;5(1):130-9.
- Kamb A, Wee S, Lengauer C. Why is cancer drug discovery so difficult? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007;6(2):115-20.
- Zangouei AS, Moghbeli M. MicroRNAs as the critical regulators of cisplatin resistance in gastric tumor cells. *Genes and environment : the official journal of the Japanese Environmental Mutagen Society*. 2021;43(1):21.
- Zangouei AS, Alimardani M, Moghbeli M. MicroRNAs as the critical regulators of Doxorubicin resistance in breast tumor cells. *Cancer cell international*. 2021;21(1):213.
- Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science*. 2002;298(5600):1912-34.
- Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001;411(6835):355-65.
- Hubbard SR, Miller WT. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Current opinion in cell biology*. 2007;19(2):117-23.
- Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annual review of biochemistry*. 2000;69(1):373-98.
- Moghbeli M, Makhdoumi Y, Soltani Delgosha M, Aarabi A, Dadkhah E, Memar B, et al. ErbB1 and ErbB3 co-over expression as a prognostic factor in gastric cancer. *Biological research*. 2019;52(1):2.

10. Maharati A, Zanguei AS, Khalili-Tanha G, Moghbeli M. MicroRNAs as the critical regulators of tyrosine kinase inhibitors resistance in lung tumor cells. *Cell communication and signaling* : CCS. 2022;20(1):27.
11. Yano S, Nakagawa T. The current state of molecularly targeted drugs targeting HGF/Met. *Japanese journal of clinical oncology*. 2014;44(1):9-12.
12. Gherardi E, Youles ME, Miguel RN, Blundell TL, Iamele L, Gough J, et al. Functional map and domain structure of MET, the product of the c-met protooncogene and receptor for hepatocyte growth factor/scatter factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(21):12039-44.
13. Schiering N, Knapp S, Marconi M, Flocco MM, Cui J, Perego R, et al. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the hepatocyte growth factor receptor c-Met and its complex with the microbial alkaloid K-252a. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(22):12654-9.
14. Peschard P, Fournier TM, Lamorte L, Naujokas MA, Band H, Langdon WY, et al. Mutation of the c-Cbl TKB domain binding site on the Met receptor tyrosine kinase converts it into a transforming protein. *Molecular cell*. 2001;8(5):995-1004.
15. Ponzetto C, Bardelli A, Zhen Z, Maina F, dalla Zonca P, Giordano S, et al. A multifunctional docking site mediates signaling and transformation by the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor family. *Cell*. 1994;77(2):261-71.
16. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E, Salgia R. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer*. 2009;63(2):169-79.
17. Palka HL, Park M, Tonks NK. Hepatocyte growth factor receptor tyrosine kinase met is a substrate of the receptor protein-tyrosine phosphatase DEP-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(8):5728-35.
18. Sangwan V, Paliouras GN, Abella JV, Dubé N, Monast A, Tremblay ML, et al. Regulation of the Met receptor-tyrosine kinase by the protein-tyrosine phosphatase 1B and T-cell phosphatase. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(49):34374-83.
19. Kobayashi T, Honke K, Miyazaki T, Matsumoto K, Nakamura T, Ishizuka I, et al. Hepatocyte growth factor specifically binds to sulfoglycolipids. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(13):9817-21.
20. Sonnenberg E, Meyer D, Weidner KM, Birchmeier C. Scatter factor/hepatocyte growth factor and its receptor, the c-met tyrosine kinase, can mediate a signal exchange between mesenchyme and epithelia during mouse development. *The Journal of cell biology*. 1993;123(1):223-35.
21. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*. 2004;432(7015):332-7.
22. Furlan A, Kherrouche Z, Montagne R, Copin M-C, Tulasne D. Thirty years of research on met receptor to move a biomarker from bench to bedside. *Cancer research*. 2014;74(23):6737-44.
23. Maina F, Casagrande F, Audero E, Simeone A, Comoglio PM, Klein R, et al. Uncoupling of Grb2 from the Met receptor in vivo reveals complex roles in muscle development. *Cell*. 1996;87(3):531-42.
24. Schaeper U, Gehring NH, Fuchs KP, Sachs M, Kempkes B, Birchmeier W. Coupling of Gab1 to c-Met, Grb2, and Shp2 mediates biological responses. *The Journal of cell biology*. 2000;149(7):1419-32.
25. Fixman ED, Naujokas MA, Rodrigues GA, Moran MF, Park M. Efficient cell transformation by the Tpr-Met oncoprotein is dependent upon tyrosine 489 in the carboxy-terminus. *Oncogene*. 1995;10(2):237-49.
26. Xiao G-H, Jeffers M, Bellacosa A, Mitsuuchi Y, Woude GFV, Testa JR. Anti-apoptotic signaling by hepatocyte growth factor/Met via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(1):247-52.
27. Hui AY, Meens JA, Schick C, Organ SL, Qiao H, Tremblay EA, et al. Src and FAK mediate cell-matrix adhesion-dependent activation of met during transformation of breast epithelial cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2009;107(6):1168-81.
28. Rahimi N, Hung W, Tremblay E, Saulnier R, Elliott B. c-Src kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced motility and anchorage-independent growth of mammary carcinoma cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(50):33714-21.
29. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. 2002;298(5600):1911-2.
30. Maharati A, Moghbeli M. Long non-coding RNAs as the critical regulators of PI3K/AKT, TGF-beta, and MAPK signaling pathways during breast tumor progression. *Journal of translational medicine*. 2023;21(1):556.
31. Stella MC, Trusolino L, Pennacchietti S, Comoglio PM. Negative feedback regulation of Met-dependent invasive growth by Notch. *Molecular and cellular biology*. 2005;25(10):3982-96.
32. Lee C-C, Putnam AJ, Miranti CK, Gustafson M, Wang L-M, Woude GFV, et al. Overexpression of sprouty 2 inhibits HGF/SF-mediated cell growth, invasion, migration, and cytokinesis. *Oncogene*. 2004;23(30):5193-202.
33. Rodrigues GA, Park M, Schlessinger J. Activation of the JNK pathway is essential for transformation by the Met oncogene. *The EMBO Journal*. 1997;16(10):2634-45.

34. Recio JA, Merlino G. Hepatocyte growth factor/scatter factor activates proliferation in melanoma cells through p38 MAPK, ATF-2 and cyclin D1. *Oncogene*. 2002;21(7):1000-8.
35. Navaei ZN, Khalili-Tanha G, Zangouei AS, Abbaszadegan MR, Moghbeli M. PI3K/AKT signaling pathway as a critical regulator of Cisplatin response in tumor cells. *Oncology research*. 2021;29(4):235-50.
36. Maharati A, Moghbeli M. PI3K/AKT signaling pathway as a critical regulator of epithelial-mesenchymal transition in colorectal tumor cells. *Cell communication and signaling : CCS*. 2023;21(1):201.
37. Boccaccio C, Andò M, Tamagnone L, Bardelli A, Michieli P, Battistini C, et al. Induction of epithelial tubules by growth factor HGF depends on the STAT pathway. *Nature*. 1998;391(6664):285-8.
38. Zhang Y-W, Wang L-M, Jove R, Vande WG. Requirement of Stat3 signaling for HGF/SF-Met mediated tumorigenesis. *Oncogene*. 2002;21(2):217-26.
39. Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(12):834-48.
40. Liu Y, Chattopadhyay N, Qin S, Szekeres C, Vasylyeva T, Mahoney ZX, et al. Coordinate integrin and c-Met signaling regulate Wnt gene expression during epithelial morphogenesis. *Development*. 2009;136(5):843-53.
41. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2003;4(1):33-45.
42. Orian-Rousseau V, Morrison H, Matzke A, Kastilan T, Pace G, Herrlich P, et al. Hepatocyte growth factor-induced Ras activation requires ERM proteins linked to both CD44v6 and F-actin. *Molecular biology of the cell*. 2007;18(1):76-83.
43. Giordano S, Corso S, Conrotto P, Artigiani S, Gilestro G, Barberis D, et al. The semaphorin 4D receptor controls invasive growth by coupling with Met. *Nature cell biology*. 2002;4(9):720-4.
44. Conrotto P, Corso S, Gamberini S, Comoglio PM, Giordano S. Interplay between scatter factor receptors and B plexins controls invasive growth. *Oncogene*. 2004;23(30):5131-7.
45. Capparuccia L, Tamagnone L. Semaphorin signaling in cancer cells and in cells of the tumor microenvironment—two sides of a coin. *Journal of cell science*. 2009;122(11):1723-36.
46. Muharram G, Sahgal P, Korpela T, De Franceschi N, Kaukonen R, Clark K, et al. Tensin-4-dependent MET stabilization is essential for survival and proliferation in carcinoma cells. *Developmental cell*. 2014;29(4):421-36.
47. Bachleitner-Hofmann T, Sun MY, Chen C-T, Tang L, Song L, Zeng Z, et al. HER kinase activation confers resistance to MET tyrosine kinase inhibition in MET oncogene-addicted gastric cancer cells. *Molecular cancer therapeutics*. 2008;7(11):3499-508.
48. Follenzi A, Bakovic S, Gual P, Stella M, Longati P, Comoglio P. Cross-talk between the proto-oncogenes Met and Ron. *Oncogene*. 2000;19(27):3041-9.
49. Organ SL, Tsao M-S. An overview of the c-MET signaling pathway. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2011;3(1 suppl):S7-S19.
50. Sangwan V, Paliouras GN, Cheng A, Dubé N, Tremblay ML, Park M. Protein-tyrosine phosphatase 1B deficiency protects against Fas-induced hepatic failure. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(1):221-8.
51. Abella JV, Peschard P, Naujokas MA, Lin T, Saucier C, Urbé S, et al. Met/Hepatocyte growth factor receptor ubiquitination suppresses transformation and is required for Hrs phosphorylation. *Molecular and cellular biology*. 2005;25(21):9632-45.
52. Joffre C, Barrow R, Ménard L, Calleja V, Hart IR, Kermorgant S. A direct role for Met endocytosis in tumorigenesis. *Nature cell biology*. 2011;13(7):827-37.
53. Kanteti R, Nallasura V, Loganathan S, Tretiakova M, Kroll T, Krishnaswamy S, et al. PAX5 is expressed in small-cell lung cancer and positively regulates c-Met transcription. *Laboratory investigation*. 2009;89(3):301-14.
54. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *science*. 2007;316(5827):1039-43.
55. Johnson M, Koukoulis G, Kochhar K, Kubo C, Nakamura T, Iyer A. Selective tumorigenesis in non-parenchymal liver epithelial cell lines by hepatocyte growth factor transfection. *Cancer letters*. 1995;96(1):37-48.
56. Kochhar KS, Johnson ME, Volpert O, Iyer AP. Evidence for autocrine basis of transformation in NIH-3T3 cells transfected with met/HGF receptor gene. *Growth Factors*. 1995;12(4):303-13.
57. Zangouei AS, Barjasteh AH, Rahimi HR, Mojarrad M, Moghbeli M. Role of tyrosine kinases in bladder cancer progression: an overview. *Cell communication and signaling : CCS*. 2020;18(1):127.
58. Chen C-T, Kim H, Liska D, Gao S, Christensen JG, Weiser MR. MET activation mediates resistance to lapatinib inhibition of HER2-amplified gastric cancer cells. *Molecular cancer therapeutics*. 2012;11(3):660-9.
59. Eathiraj S, Palma R, Volckova E, Hirschi M, France DS, Ashwell MA, et al. Discovery of a novel mode of protein kinase inhibition characterized by the mechanism of inhibition of human mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) protein autophosphorylation by ARQ 197. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(23):20666-76.
60. Mo HN, Liu P. Targeting MET in cancer therapy. *Chronic Dis Transl Med*. 2017;3(3):148-53.

61. Agwa ES, Ma PC. Targeting the MET receptor tyrosine kinase in non-small cell lung cancer: emerging role of tivantinib. *Cancer Manag Res.* 2014;6:397-404.
62. Neal JW, Dahlberg SE, Wakelee HA, Aisner SC, Bowden M, Huang Y, et al. Erlotinib, cabozantinib, or erlotinib plus cabozantinib as second-line or third-line treatment of patients with EGFR wild-type advanced non-small-cell lung cancer (ECOG-ACRIN 1512): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1661-71.
63. Merchant M, Ma X, Maun HR, Zheng Z, Peng J, Romero M, et al. Monovalent antibody design and mechanism of action of onartuzumab, a MET antagonist with anti-tumor activity as a therapeutic agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(32):E2987-E96.
64. Bagai R, Ma PC. Combined treatment with MET inhibitors and other therapies in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2012;1(3):214-8.
65. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, Rossi E, Gajapathy S, Felicioni L, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(10):1667-74.
66. Petrini I. Biology of MET: a double life between normal tissue repair and tumor progression. *Annals of translational medicine.* 2015;3(6).

Review Article

Molecular mechanisms of MET tyrosine kinase during tumor progression and metastasis

Received: 06/04/2024 - Accepted: 25/08/2025

Negin Taghehchian¹
Mohmmad Reza Abbaszadegan²
Meysam Moghbeli^{2*}

¹ Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

²Medical Genetics Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Email: moghbelim@mums.ac.ir

Abstract

Due to the side effects caused by common cancer treatments such as chemotherapy and radiotherapy, it is required to introduce the novel therapeutic options in cancer patients. In recent years, the molecular orientation of cancer treatment is considered as the most effective approach in personalized cancer medicine. The use of tyrosine kinase inhibitors can be a promising approach for cancer treatment. MET is a receptor tyrosine kinase that has a key role in inducing cell proliferation, angiogenesis, and cell migration, and tumor progression. MET deregulation is associated with poor prognosis and drug resistance in a wide range of cancers. Regarding the role of MET in many physiological and pathological processes, it can be considered as a therapeutic target in tumor cells. Small-molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as crizotinib, capmatinib, and cabozantinib have reliable efficacy to improve progression-free survival in cancer patients by MET inhibition. Monoclonal antibodies also disrupt ligand-MET interactions to improve patient's survival. However, resistance toward the MET inhibitors can be observed due to the various molecular mechanisms such as MET duplication and up regulation, mutation, and activation of parallel signaling pathways. PubMed, Google Scholar, Scopus, and Web of Science were used for data retrieval until 2024 using the "MET" and "cancer" keywords. This review has an important role to clarify the molecular biology of MET during tumor progression to introduce novel efficient therapeutic strategies to overcome resistance toward MET inhibitors among cancer patients.

Keywords: MET; Tyrosine kinase; Cancer; Drug resistance