

Meme Kanseri Gelişiminde ve Tedavisinde İntegrinlerin Rolü

Ceren BÖRÇEK KASURKA^{1*}, Yıldız Can BAL², Ceren DERELİ³, Zülal Atıl ŞEKEROĞLU⁴

^{1,2,4}Ordu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 52200, Ordu

³Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoinformatik Anabilim Dalı, 78050, Karabük

¹<http://orcid.org/0000-0002-5772-9463>

²<http://orcid.org/0009-0006-2816-4869>

³<http://orcid.org/0009-0004-0224-0283>

⁴<https://orcid.org/0000-0002-3552-3819>

*Sorumlu yazar: cerenborcek@yahoo.com

Derleme

Makale Tarihçesi:

Geliş tarihi: 29.09.2025

Kabul tarihi: 05.01.2026

Online Yayınlanma: 13.01.2026

Anahtar Kelimeler:

Meme kanseri

İntegrinler

İntegrin bağlayıcı proteinler

ÖZ

Meme kanseri, kadın sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Tanı ve tedavi süreçlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, tam olarak anlaşılamayan doğası sebebiyle büyük bir bilimsel ve klinik zorluk oluşturur. İntegrinler, hücrelerin hücre dışı matrise bağlanmasını sağlayan, hücreler arası iletişim ve sinyal iletimini destekleyen, hücre hareketinin, büyümesinin ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir molekül ailesidir. Ayrıca kanser hücrelerinin invazyon ve metastaz aşamalarında da kritik rol oynamaktadır. Bu derleme, PubMed, Web of Science ve Scopus veri tabanlarında 2000–2025 yılları arasında yayımlanan makaleler taranarak hazırlanmış, özellikle integrinlerin meme kanseri progresyonu, metastaz ve tedavi direncindeki rolleri incelenmiştir. Meme kanserinde (özellikle triple negatif alt tipinde) integrinlerin hücresel işlevleri, bu reseptörlerin aktive ettiği temel sinyal yolları ve tümör ilerlemesiyle ilişkili moleküler mekanizmalar ayrıntılı biçimde ele alınmaktadır. Ayrıca integrinlerin invazyon, metastaz ve tedavi direncindeki belirleyici rolleri değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, integrinlerin sahip olduğu çok yönlü roller, integrinlerin meme kanserinde yeni ve umut verici tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde cazip hedefler oluşturmaya olanak sağlamaktadır.

The Role of Integrins in Breast Cancer Development and Treatment

Reviews

Article History:

Received: 29.09.2025

Accepted: 05.01.2026

Published online: 13.01.2026

Keywords:

Breast cancer

Integrins

Integrin-binding proteins

ABSTRACT

Breast cancer is a significant disease that threatens women's health. Despite significant advances in diagnosis and treatment, its poorly understood nature poses a major scientific and clinical challenge. Integrins are a family of molecules that enable cells to attach to the extracellular matrix, support intercellular communication and signal transmission, and play a role in regulating cell movement, growth, and survival. They also play a critical role in the invasion and metastasis stages of cancer cells. This review was prepared by searching articles published between 2000 and 2025 in the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, focusing particularly on the roles of integrins in breast cancer progression, metastasis, and treatment resistance. The cellular functions of integrins in breast cancer (especially in the triple-negative subtype), the fundamental signaling pathways activated by these receptors, and the molecular mechanisms associated with tumor progression are discussed in detail. Furthermore, the decisive roles of

integrins in invasion, metastasis, and treatment resistance are evaluated. In conclusion, the multifaceted roles of integrins make them attractive targets for the development of novel and promising therapeutic strategies in breast cancer.

To Cite: Börçek Kasurka C., Bal YC., Dereli C., Şekeroğlu ZA. Meme Kanseri Gelişiminde ve Tedavisinde İntegrinlerin Rolü. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2026; 9(1): 582-608.

1. Giriş

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser türüdür ve dünya çapında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Singh ve ark., 2022). Global Cancer Observatory-GLOBCAN'ın 2022 yılında yayınladığı rapora göre, yeni teşhis edilen kadınlarda görülen meme kanseri vakaları, küresel çapta tüm kanser vakalarının %11,6'sını oluşturmaktadır. Bu oran kansere bağlı ölüm oranları açısından akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (Bray ve ark., 2024).

Meme kanseri, farklı patolojik özellikleri ve klinik etkileri olan çoklu alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalıktır. Erkekler daha az etkilenmekle birlikte, en önemli risk faktörleri cinsiyet (kadınlar) ve ileri yaştır. Diğer risk faktörleri arasında obezite, östrojen maruziyeti, alkol tüketimi ve aile öyküsü yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmaların sunduğu klinik ve deneysel veriler, farklı histopatolojik ve biyolojik özelliklere sahip meme kanserlerinin farklı tedavi yanıtlarına yol açan farklı davranışlar sergilediğini ve bu nedenle farklı terapötik stratejiler uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Hem tedavi stratejilerini yönetebilmek adına, hem de meme kanseri tiplerini sınıflandırabilmek adına tümörlerde östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) dahil olmak üzere reseptörlerin işlevselliği moleküler tanımlayıcı olarak kullanılmaktadır. Bu tanımlama sayesinde, moleküler olarak hedeflenmiş kişiye özel tedavi seçeneklerini uygulayabilmek de mümkün olabilmektedir (Perou ve ark., 2000, Eliyatkin ve ark., 2015; Franco ve ark., 2018).

Meme kanseri, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) ekspresyonlarına göre beş temel moleküler alt gruba ayrılmaktadır. Bu grupların adları ve reseptör ekspresyon durumları aşağıdaki gibidir;

- 1) Luminal A; ER(+) - PR(+/-) - HER2 (-)
- 2) Luminal B; ER(+) - PR(+/-) - HER2 (+)
- 3) Bazal Benzeri; ER(-) - PR(-) - HER2 (-)
- 4) Düşük Kladinli; ER(-) - PR(-) - HER2 (-)
- 5) HER2 pozitif; ER(-) - PR(-) - HER2 (+)

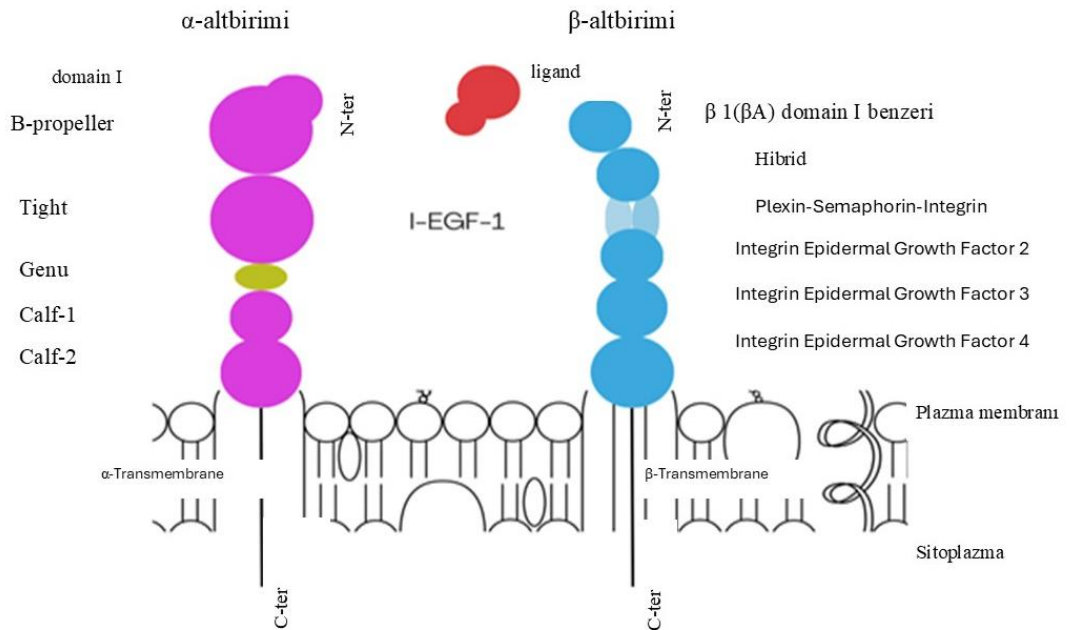
Kanser hastalarının daha uzun ve daha iyi bir yaşam sürmelerine yardımcı olmak için erken tanı ve tedavi yöntemleri hızla ilerlemekte; tümör ilerlemesi üzerinde etkili olan faktörler yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. İntegrinler, 1980'lerde keşfedildiklerinden beri sağlık ve hastalık durumlarını kapsayacak geniş bir yelpazede araştırmaların hedefi olmuştur. İntegrinler, ekstraselüler matriks (ECM)-sitoiskelet bağlayıcıları olarak görev yapan, hücreler ile çevreleri arasında hem biyokimyasal

hem de mekanik sinyalleri ileten “hücre yapışma transmembran reseptörleri” olarak ortaya çıkmıştır (Hynes, 1982; Hynes, 2004; Kechagia ve ark., 2019). İntegrinler, hücre yapışması ve hücre sinyallemede çok yönlü işlevlere sahip, çeşitli α ve β alt birimlerinden oluşan bir transmembran protein ailesidir. Ayrıca integrinlerin tümör ilerlemesi üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır (Cooper ve Giancotti., 2019).

Bu derleme çalışması, integrin ailesinin meme kanserinde hücrel davranışları nasıl düzenlediğini; özellikle invazyon, metastaz, hücre içi sinyal iletimi, tümör–mikroçevre etkileşimi, kanser kök hücre fenotipi ve ilaç direnci gibi süreçlerdeki rollerini sistematik olarak değerlendirmeyi hedeflemektedir. PubMed, Web of Science ve Scopus veri tabanları üzerinden 2000–2025 yılları arasında yayımlanan makaleler kullanılarak literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Anahtar kelimeler “meme kanser/breast cancer”, “integrin”, “metastaz/metastasis”, “ilaç direnci/drug resistance” ve “teröpatik hedef/therapeutic target” olarak belirlenmiştir. Literatür taramasında *in vitro*, *in vivo* ve klinik araştırmaları kapsayan çalışmalar değerlendirilmiştir. Seçilen çalışmalar, integrin alt tipleri, hücrel sinyal yolları, metastaz ve ilaç direnci bağlamında incelenmiştir. Bu derleme, mevcut bilgiler ışığında meme kanserinde integrinlerin rolü ve töröpatik potansiyellerini tartışan narratif (anlatımsal) bir derleme niteliğindedir.

1.1. İntegrin Molekülü

Her bir α - veya β -integrin alt birimi tipik bir tip 1 transmembran proteinidir. Her biri büyük bir amino-terminal ektodomain, tek bir transmembran domain ve genellikle kısa bir karboksi-sitoplazmik kuyruğa sahiptir (Şekil 1) (Shattil ve ark., 2010; Yousefi ve ark., 2021).



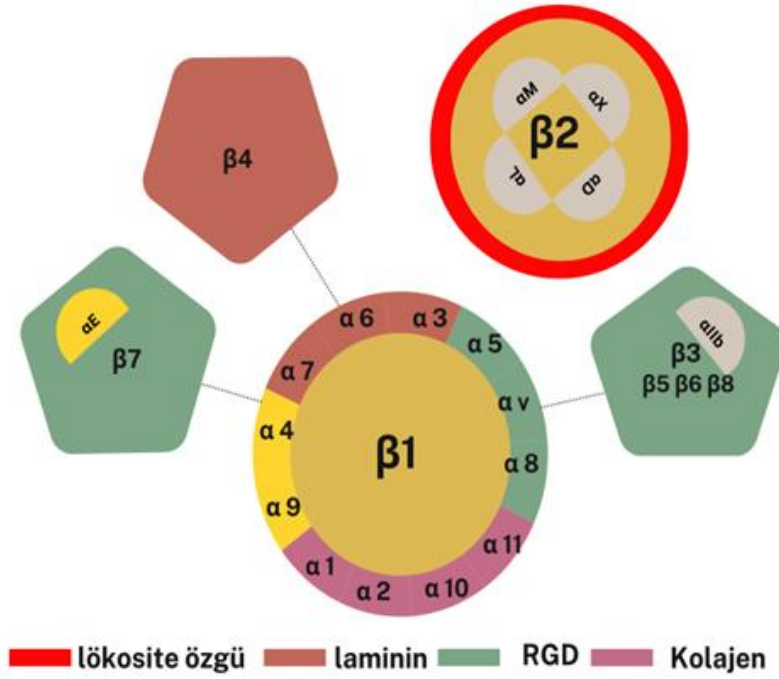
Şekil 1. İntegrin heterodimerleri, kovalent olmayan etkileşimlerle birleşen bir alfa (α) ve bir beta (β) alt biriminden oluşur. Hücre dışı bir ligand bağlayıcı kısım, iki çok alanlı, iki tek geçişli transmembran heliks ve iki kısa sitoplazmik kuyruktan oluşur (Yousefi ve ark., 2021’den uyarlanmıştır).

1.2. İntegrin Ailesinin Üyeleri

Memelilerde, her integrin heterodimeri kovalent olmayan bir komplekste bir α -alt birim ve bir β -alt birimden oluşur. Mevcut 8 α -alt birim ve 8 β -alt birim farklı kombinasyonlarda bir araya gelerek işlevsel olarak da birbirinden farklı olan 24 heterodimerik transmembran reseptörünü oluşturur (Moreno-Layseca ve ark., 2019). İntegrin heterodimerlerinin çoğunluğu $\beta 1$ alt birimi ve αv alt birimini içerir. $\beta 1$ alt birimi, 12 farklı α -alt birimiyle heterodimerik kompleksler oluşturabilir. Ancak $\beta 4$, $\beta 5$, $\beta 6$ ve $\beta 8$ altbirimleri yalnızca belirli bir α -alt birimiyle etkileşime girer. Çoğu α -alt birimi yalnızca bir β -partneriyle tek bir tür kompleks oluştururken $\alpha 4$ ve αv , birden fazla β -partneriyle etkileşime girerek ($\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha v\beta 6$ ve $\alpha v\beta 8$) farklı molekülleri oluşturmaktadır (Şekil 2) (Pang ve ark., 2023).

İntegrin ailesi, toplamda 24 $\alpha\beta$ üyesinden oluşan ve heterodimerler halinde bulunan proteinlerden oluşur. Bu üyeler, ligand bağlama özelliklerine veya alt birim bileşimlerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalar içerisindeki en büyük üç alt grup, $\beta 1$ integrinleri, $\beta 2$ integrinleri ve αv içeren integrinlerdir (Yousefi ve ark., 2021). Genel olarak, α alt birimleri integrinlere ligand özgüllüğü kazandırırken, β alt birimleri hücre iskeletine bağlanır ve çeşitli sinyal yollarını etkiler (Li ve ark., 2021).

Meme dokusu epitelinde, $\beta 1$ -integrin $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$ ve $\alpha 6$ alt birimleriyle heterodimerler oluştururken $\beta 4$ yalnızca $\alpha 6$ ile heterodimer oluşturur (Nisticò ve ark., 2014). $\beta 1$ -integrinin anormal ekspresyonu, epitel-mezenkimal geçiş (EMT), metastaz ve anjiyogenez ile ilişkilendirilmektedir (Hou ve ark., 2016). Literatürde bu durumu destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yüksek $\beta 1$ -integrin ekspresyonunun, invaziv meme kanseri hastalarında hem genel sağkalımın hem de hastalıksız sağkalımın azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (dos Santos ve ark., 2012). Kolon ve meme kanserlerinde, $\alpha 6\beta 4$ -integrinin invaziv ve metastatik fenotipi teşvik ettiği, hemidesmozomlar aracılığıyla ekstraselüler matriks (ECM)'deki lamininlere bağlanarak stabil adezyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Stewart ve O'connor 2015). $\alpha 6\beta 4$ -integrinin hemidesmozomlardan ayrılmasının, tümör hücrelerinin büyümesi, invazyonu ve metastazına yol açan sinyalleri değiştirebileceği bildirilmektedir (Lipscomb ve Mercurio, 2005).



Şekil 2. İntegrin alt birimlerinin eşleşmesi. İntegrinler, hücrenin hücre dışı matris proteinlerine veya hücre yüzeyi karşı reseptörlerine yapışmasını sağlayan transmembran proteinlerdir. Hücre yüzeyinde α ve β alt birimlerinden oluşan heterodimerler olarak ifade edilirler. Bugüne kadar, 24 heterodimeri oluşturan 18 farklı α ve 8 β alt birimi tanımlanmıştır. Farklı integrinler, belirli bir dokuda belirli bir mekansal ve zamansal dağılım düzenine sahip farklı hücre dışı matris proteinlerine ve/veya hücre yüzey moleküllerine bağlanır. İntegrinler, yakından ilişkili alt birimlerin alt kümelerine ayrılır (Samaržija ve ark., 2020’den uyarlanmıştır).

1.3. İntegrinlerin Hücre Sinyal Yolaklarındaki Roller

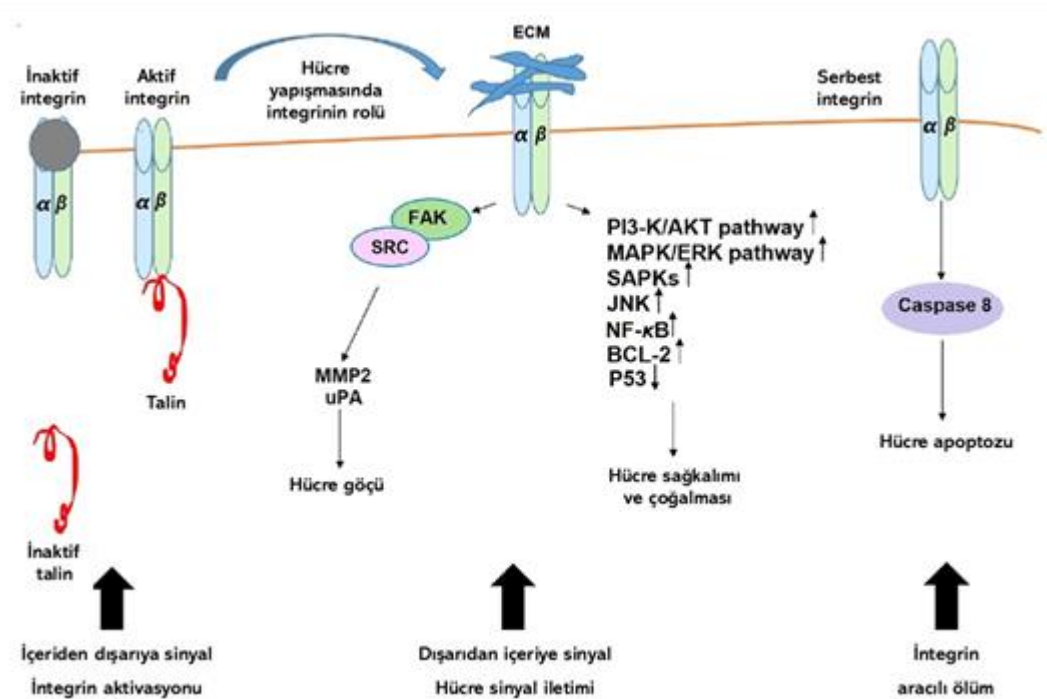
Meme kanseri, gen mutasyonları, epigenetik değişiklikler ve düzgün çalışmayan sinyal yolları dahil olmak üzere karmaşık bir patogeneze sahip, çok yönlü bir moleküler hastalıktır (Xu ve ark., 2023). Hastalık, meme kanserinin başlangıcı, ilerlemesi ve sonuçlarıyla bağlantılı temel hücresel yolların işlev bozukluğundan kaynaklanır (Li ve ark., 2022). Meme kanseri, hücre büyümesini ve çoğalmasını düzenleyen MAPK, RB/E2F, PI3K/AKT/mTOR ve TP53 yolları dahil olmak üzere moleküler düzeyde çeşitli hücresel yollarda değişikliklere yol açar (Zhu ve ark., 2022). Bu yolları farklı genler kontrol eder. Bu genlerden bazıları HER2, c-MYC ve RAS gibi onkogenler; östrojen reseptör genleri; siklin D1 ve E gibi hücre döngüsü genleri; RB, TP53 ve PTEN gibi tümör baskılayıcı genler; ve BRCA1 ile BRCA2 meme kanseri yatkınlık genleridir (Suter ve ark., 2007).

Hücre yüzeyinde aktif ve aktif olmayan formlar arasında hassas bir dengeye sahip olan integrinler, hücre dışı matris bileşenleri için ana adhesyon reseptörleridir. Kanser sürecinde, integrin sinyallerinde modifikasyon değişiklikleri ve protein-protein etkileşimleri gibi mekanizmalarla düzenlenmeler olduğu bilinmektedir. Kanser hücrelerinin göçü, dolaşımında hayatta kalması ve metastaz yapması, integrinler tarafından değiştirilebilir (Seguin ve ark., 2015). Bu nedenle, integrin sinyal yolunun temel mekanizmalarını incelemek ve integrinin nasıl çalıştığını anlamak kanser için yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek açısından da önemlidir (Raab-Westphal ve ark., 2017).

İntegrin heterodimerleri, hücrelerin ECM'ye bağlanmasını sağlar, hücreler arası iletişim ve sinyal iletimini destekler, hücre hareketi, büyümesi ve hayatta kalmasını düzenler ve kanser hücrelerinin metastazında kritik rol oynar. İntegrinler, hücre içi ve dışı sinyalleri iletebilen iki yönlü sinyal yeteneklerine sahiptir. (Şekil 3) (Li ve ark., 2021).

Rap1 proteininin aktivasyonu, Talin ve kindlinler gibi integrin aktivatör proteinlerin toplanmasını tetikleyerek β -integrin kuyruklarında konformasyon değişikliklerine ve hücre dışı matris ligandlarına artan afiniteye yol açar. İntegrinlerin hücre dışı matrise bağlanması, Focal Adhesion Kinase (FAK) ve Src gibi protein komplekslerini aktif hale getirir, bu da RAS/MAPK ve PI3K/AKT/mTOR gibi sinyal yollarını harekete geçirir. PI3K/AKT/mTOR yolu, özellikle üçlü negatif meme kanserinde (TNBC) önemli bir rol oynar ve FAK'ın aşırı ifadesi yüksek histolojik derece ile ilişkilidir (Humphries ve ark., 2006; Bahrami ve ark., 2018; Costa ve ark., 2018).

Meme kanseri gelişiminde, ilerlemesinde rol alan yollar ve integrinlerin bu yollarla etkileşimleri karmaşıktır. İntegrinler, ECM, büyüme faktörleri ve tümör mikroçevresinden gelen sinyalleri entegre ederek proliferasyon, invazyon, metastaz ve tedavi direnci gibi temel süreçlerin dinamiğini güçlü şekilde etkiler. Bu sebeple meme kanserinde tek bir yolağın evrensel olarak "en iyi" terapötik hedef olarak değerlendirilmesi mümkün değildir. Aslında seçilecek en etkili hedefler tümör alt tipi, moleküler değişimler ve direnç mekanizmalarına bağlı olarak değişmektedir.



Şekil 3. İntegrinler, plazma membranını kaplayan ve çift yönlü sinyalleme yeteneğine sahip proteinlerdir. Çeşitli sitoplazmik etkileşimler integrin aktivasyonunu kontrol ederek, "içeriden dışarıya" sinyaller ileten hücre dışı ligandlara afinitesini değiştirir. İntegrinler, "dışarıdan içeriye" sinyallere bağlanan ECM veya diğer hücre dışı matrikse yanıt olarak hücre içi yolları düzenleme yeteneğine sahiptir. İntegrin-ECM etkileşimleri ise adaptörlerin ve sinyal proteinlerinin integrinlerin sitoplazmik alanına alınmasıyla sonuçlanır ve odaksal yapışma olarak da bilinen makromoleküler kompleks birleşmesini teşvik eder (Li ve ark., 2021'ndan uyarlanmıştır).

1.4. Meme Kanserinde İntegrinler

Düzensiz integrin ekspresyonu ve işlevi, tümör gelişimini çeşitli düzeylerde etkileyebilir. Tümör başlangıcında epitel hücrelerinin ilk dönüşümünden, kanser hücrelerinin doku sınırları boyunca göçüne, istilasına ve uzak dokuların kolonizasyonuna kadar etkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (Faraldo ve ark., 2024).

Meme kanserindeki metastatik kaskadın daha derinlemesine anlaşılması, bu hastalıkla mücadelede terapötik müdahalelerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Metastatik yayılma, kanser hücrelerinin hücre dışı matris ve endotel bariyerlerini aşma yeteneğini gerektirir. Bu süreçte, tümör hücreleri ve inflamatuvar stromal hücreler tarafından üretilen proteazlar, özellikle matriks metaloproteinazlar (MMP'ler), hücre dışı matrisi bozar. MMP aktivitesi, integrin ekspresyonu ve ortak lokalizasyonla ilişkilidir. Meme kanseri hücrelerinde MMP aktivitesinin integrin ekspresyonuna fonksiyonel bağımlılığı gösterilmiştir (Rathinam ve Alahari., 2010). İntegrin aracılı kanser sinyalleri, çeşitli integrin bağlayıcı proteinler tarafından başlatılır. Örneğin, İntegrin $\alpha\beta3$ /ERK1/2 sinyal yolu, bağ dokusu büyüme faktörünün (CGF) işlevlerini kontrol eder. CGF, meme kanserinde daha fazla üretilir ve metastaza neden olur. Meme ve yumurtalık kanseri dokularında, $\beta3$ alt birimi ile heterodimerize olan integrinler, tümör büyümesi ve metastazında önemli rol oynar. Yani kanser hastalarında sürekli aktif olduğu süreçte kontrolsüz yayılmaya neden olan NF-kB aktivitesi MCP-1'in salgılanmasına ve metastaza yol açar. Ancak, $\beta3$ -endoneksin proteininin fazla üretilmesi, MCP-1 seviyelerini düşürür bu sebeple integrin sinyal iletimini düzenleyen bir rol oynadığını gösterir (Yousefi ve ark., 2021).

Üçlü negatif meme kanseri (TNBC), meme kanseri vakalarının %15-20'sini ve meme kanseri ölümlerinin %30'unu oluşturur. Özellikle, erken evre TNBC'li hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık tekrarlar ve hastaların %37'si ameliyattan sonraki ilk beş yıl içinde hastalığa yenik düşer. Bu agresif özellikleri yönlendiren moleküler mekanizmaların araştırılması ve anlaşılması, TNBC hastaları için yeni tedavi stratejileri geliştirmek adına gereklidir (Michaels ve ark., 2024). Bu sebeple derlememizde integrinler ve meme kanseri ilişkisi araştırılırken TNBC alt tipi daha kapsamlı ele alınmıştır.

TNBC; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) aşırı ekspresyonunun bulunmadığı bir alt tip olarak tanımlanır. $\beta4$ -integrin ve FAK'ın birlikte ekspresyonunun tümör üretimi ve metastazı artırdığı, ancak bu kompleksin bozulmasının TNBC hücrelerine saldırıyı artırabileceği ifade edilmektedir (Tai ve ark., 2015). Ayrıca, integrinlerin ve büyüme faktörü reseptörlerinin iş birliği yaparak FAK'ı etkinleştirebileceği ve meme kanseri malignansını regüle edebileceği belirtilmektedir.

Ek olarak, endositozlu integrinlerin hücre altı lokasyonlarda da çalışabildikleri gösterilmiştir. Endozomlardayken FAK aktivitesini destekleyebilen ve anoikisi baskılayabilen "içeriden-içe" sinyalleme yetenekleri vardır. Anoikise dirençli bir fenotipin geliştirilmesi, tümör metastazında kritik bir başlangıç adımıdır. Bu adım, kaderin ve integrin gibi sitozolik bağlayıcıların bozulmasıyla başlar ve takiben ortamdan uzaklaştırılır. Bu bozulma, hücre içi hücre iskeleti ve sinyal yolu değişikliklerine

neden olur ve kaspazları aktive ederek programlanmış hücre ölümünü başlatır. Anoikise direnç, kanser hücrelerinin hayatta kalmasına, dolaşımda varlığını sürdürmesine ve yeni doku ve organlarda kolonize olmasına olanak tanır; böylece metastaz sürecini destekler. Bu nedenle, anoikise direnç mekanizmalarının anlaşılması, meme kanserinin tedavisinde ve metastazın önlenmesinde önemli bir araştırma alanıdır (Alanko ve ark., 2015).

1.4.1. $\alpha6\beta4$

Bir laminin reseptörü olarak integrin $\alpha6\beta4$, bazal membrana bağlanır ve normal fizyolojide epitel bütünlüğünü korumak için hemidesmozom oluşumunu sağlar. Tümör ilerlemesi sırasında integrin $\alpha6\beta4$, bu büyük hemidesmozomal plaklardan serbest kalır. Serbest $\alpha6\beta4$, mikroçevreden gelen sinyalleri koordine eder ve güçlendirir. Bu sayede meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde invaziv ve metastatik bir fenotipin gelişine katkı sağlamış olur. TNBC vakalarının %80'inden fazlasında yüksek integrin $\alpha6\beta4$ ekspresyonu gözlenmektedir. TNBC tedavisinde kişiye özel tıp için uygulanabilir stratejiler sağlanabilmesi ve prognozunun iyileştirilebileceğimi açısından, integrin $\alpha6\beta4$ sinyalleşmesinin nasıl hedeflenebileceği önem arz etmektedir. Bu sebeple Chen ve ark. (2024) çalışmalarında integrin $\alpha6\beta4$ 'ün TNBC'nin PTPRZ1'in UCHL1-HIF-1 α ekseninde kapsamlı bir çalışma yayınlamışlardır.

İntegrin $\alpha6\beta4$ 'ün TNBC saldırganlığını yönlendirdiği moleküler mekanizma, UCHL1, HIF-1 α ve PTPRZ1'i içeren spesifik üç proteinli düzenleyici bir kaskad aracılığıyla çalışır. Bu yolda, integrin $\alpha6\beta4$, UCHL1 aracılığıyla PTPRZ1'i kontrol eder ve bu da HIF-1 α 'yı stabilize eder. UCHL1, HIF-1 α 'dan ubiquitin etiketlerini kaldıran, onun bozunmasını önleyen ve normal oksijen koşulları altında bile birikmesine izin veren bir deubikitinasyon enzimi olarak işlev görür. Bu stabilize edilmiş HIF-1 α daha sonra hücre sinyalizasyonunda ve göçünde önemli roller oynayan bir protein tirozin fosfataz olan PTPRZ1'in ekspresyonunu düzenleyebilen bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Bu düzenleyici eksenin koordineli işlevi, TNBC'nin invaziv yeteneklerinin sürdürülmesi için esastır, çünkü UCHL1 veya PTPRZ1'in bloke edilmesi, integrin $\beta4$ sinyalleşmesinin yönlendirdiği saldırganlığı önemli ölçüde azaltır. Bu mekanizma, integrin $\alpha6\beta4$ 'ün, TNBC'de tümör ilerlemesini ve metastazı destekleyen güçlü bir sinyal ağı oluşturmak için birden fazla alt akış efektörünü nasıl koordine edebildiğini göstermektedir. İntegrin $\alpha6\beta4$ -UCHL1-HIF-1 α -PTPRZ1 düzenleyici ekseninin keşfi, üçlü negatif meme kanserinin tedavisi için birçok umut verici tedavi fırsatı sunmaktadır. Araştırma, UCHL1 veya PTPRZ1 bloke edildiğinde, integrin $\beta4$ sinyalleşmesinin tetiklediği saldırganlığın önemli ölçüde azaldığını ve bu proteinlerin etkili ilaç hedefleri olarak hizmet edebileceğini göstermektedir. Bu bulgu, TNBC'nin şu anda diğer meme kanseri alt tiplerine kıyasla sınırlı hedefli tedavi seçeneklerine sahip olması nedeniyle özellikle önemlidir. Ek olarak, bu mekanizma özellikle tümör istilasını ve metastazı yönlendiren genleri kontrol ettiğinden, bu yolu hedef alan tedaviler potansiyel olarak kanser yayılmasını önleyebilir; bu da genellikle TNBC'nin yaşamı en çok tehdit eden yönüdür (Chen ve ark., 2024). TNBC'de yüksek düzeyde eksprese edilen integrin $\alpha6\beta4$ 'ün, UCHL1 ve PTPRZ1 üzerinden

HIF-1 α 'yı stabilize ederek tümörün saldırgan ve ilerleyici özelliklerini besleyen kritik bir düzenleyici ağın merkezinde yer aldığı gösterilmiştir.

1.4.2. $\alpha 6$

Meme kanserinde $\alpha 6$ (Itga6), tümör hücresi istilası ve metastazıyla ilişkilendirilmiştir. Faraldo ve ark., (2024) tarafından meme lüminal epitelindeki Brca1 ve p53 eksikliğine bağlı agresif meme kanserinin fare modelini kullanarak bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada primer tümör hücrelerinde, lüminal progenitörlerde Itga6'nın silinmesinin, tümör öncesi bezlerde p16'nın aşırı ekspresyonuyla ilişkili hücre döngüsü ilerlemesinin inhibibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca Brca1/p53 kaybıyla tetiklenen tümör oluşumunun ilk aşamalarında normalde meydana gelen EMT benzeri bir programa müdahale yoluyla tümör oluşumunu engellediği bildirilmiştir (Faraldo ve ark., 2024). Meme kanserinde $\alpha 6$ integrini, tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz potansiyelini artıran temel bir düzenleyici olarak öne çıkmaktadır. Bu molekülün kaybı ise hücre döngüsü ilerlemesini ve erken tümörleşmeyi baskılamaktadır. Bu integrin, meme kanserinin agresif biyolojisindeki belirleyici bir role sahiptir.

1.4.3. $\alpha v\beta 3$

$\alpha v\beta 3$ integrini, yara iyileşmesi ve anjiyogenez gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. Bu integrin, aynı zamanda tümör patogeneğinde de kritik bir etkiye sahiptir. Araştırmalar, $\alpha v\beta 3$ integrinin çeşitli kanser hücrelerinin büyümesi, hayatta kalması, invazyonu ve metastazı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle meme kanseri, melanom ve kolon karsinoması gibi kanser türlerinde, tümör progresyonu ve daha düşük hasta sağkalım oranları ile bağlantılıdır. Ayrıca, $\alpha v\beta 3$ integrini, tümör hücrelerinin göç ve invazyonunu artırdığı bilinmektedir. $\alpha v\beta 3$ ve CD44 gibi integrinler, özellikle kanser patogeneğinde kritik öneme sahiptir (Bagati ve ark., 2021). Osteopontin ve Syndecan-1 gibi moleküller, $\alpha v\beta 3$ ve $\alpha v\beta 5$ integrinleri ile etkileşerek hücre yapışması, yayılması ve invazyonunu düzenler, böylece kanser hücrelerinin metastaz yapma yeteneğini artırabilir. Hücre çalışmalarında $\alpha v\beta 3$ integrinin, Tip IV kollagenin $\alpha 3$ zincirine ve vitronektine yapışmayı artırdığı, ancak inhibisyonunun hücre göçünü ve in vivo anjiyogenezi azalttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, $\alpha v\beta 3$ integrinin kanser tedavisinde hedeflenebilir bir molekül olduğunu ve bu integrinin inhibisyonunun kanser hücrelerinin metastaz yeteneğini sınırlayarak tedavi etkinliğini artırabileceğini gösterir (Rapraeger ve ark. 2009). $\alpha v\beta 3$ integrini, meme kanserinde tümör hücrelerinin büyümesini, invazyonunu ve metastaz yapma yeteneğini artıran önemli bir düzenleyici olarak öne çıkmaktadır. Bu integrinin yüksek düzeyde bulunması, hastalığın daha hızlı ilerlemesi ve sağkalımın azalmasıyla ilişkilendirilmekte, dolayısıyla meme kanserinin agresif biyolojisine yön veren başlıca faktörlerden biri olarak görülmektedir.

1.4.4. $\alpha v\beta 6/8$

İntegrin $\alpha v\beta 6/8$ adı verilen bir proteine karşı geliştirilen antikor tedavisinin, tümör hücrelerinin yayılmasını azalttığı ve bağışıklık sisteminin tümör hücrelerine saldırmasını kolaylaştırdığı belirtilmektedir. Özellikle, CD8+ T hücrelerinin tümörlerin kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynadığı ve bu antikor tedavisinin CD8+ T hücrelerinin etkinliğini artırdığı vurgulanmaktadır. Ayrıca, bu tedavinin akciğer metastazlarını azalttığı ve tümör mikroçevresini yeniden şekillendirdiği ifade edilmektedir. Sonuç olarak, integrin $\alpha v\beta 6/8$ antikor tedavisinin, TNBC gibi agresif kanser tiplerinde önemli bir terapötik fayda sağladığı görülmektedir. $\alpha v\beta 6$ integrin TGF- β 'nın aktive edilmesiyle matriks yeniden yapılanması ve fibrozis süreçlerini tetikler. Kolorektal kanser hücrelerinde $\alpha v\beta 6$ integrin eksprese edilmesi, inaktif TGF- β salgılanmasına neden olur ve bu TGF- β , fibroblastları aktive ederek kolorektal kanser hücrelerinde hücrelerinin invazyonunu teşvik eder (Li ve ark., 2021). $\alpha v\beta 6/8$ integrini, tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastatik potansiyelini artıran, tümör mikroçevresini şekillendiren ve bağışıklık yanıtını baskılayan önemli bir düzenleyici olarak öne çıkmaktadır; bu nedenle, özellikle TNBC gibi agresif meme kanserlerinde, $\alpha v\beta 6/8$ 'in hedeflenmesi tümörün yayılmasını sınırlayarak terapötik açıdan umut verici bir strateji sunmaktadır.

1.4.5. $\alpha 5\beta 1$

$\alpha 5\beta 1$ integrin, anjiyogenezin merkezi düzenleyicisi olarak bilinmektedir. Endotelial hücrelerde yüksek seviyelerde bulunmasının, hücre hayatta kalma üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Farelerde $\alpha 5\beta 1$ integrin anormalliklerinin revaskülarizasyon kusurlarına neden olduğu gözlemlenmiştir. Kolon kanserinde, $\alpha 5\beta 1$ integrin eksprese eden hücrelerin serum açlığına bağlı apoptoza direnç gösterdiği ve bu integrinin ADAM-15 düşüklüğü ile kötü prognoz ile ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir. Meme kanserinde, ERBB2 onkojeni $\alpha 5\beta 1$ integrinini up regüle ederek tümör hücresi hayatta kalmasını artırabilir. Son çalışmalar, meme kanserinde hipoksik koşulların $\alpha 5\beta 1$ integrin ekspresyonunu artırarak metastazı teşvik ettiğini göstermiştir. $\alpha 5\beta 1$ integrininin akciğer kanseri, melanom ve gliom gibi diğer kanser türlerinde de rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca bu integrin PI3K/AKT, Rho-GTPazlar ve IL6-STAT3 gibi sinyal yolları ile de ilişkilendirilmektedir (Ignatoski ve ark., 2000; Rathinam ve ark., 2010). $\alpha 5\beta 1$ integrini, meme kanserinde tümör hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve göç/motilitesini destekleyen kritik işlevlere sahiptir. Bu integrin, tümörün agresif özelliklerini destekleyen çeşitli sinyal yollarını aktive ederek agresif süreci güçlendirmekte, metastaz ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, $\alpha 5\beta 1$ 'in hedeflenmesi, tümör progresyonunu sınırlayarak metastazı önlemeye ve tedavi etkinliğini artırmaya yönelik potansiyel bir strateji sunma potansiyeli taşımaktadır.

1.4.6. $\alpha 9\beta 1$

İntegrin $\alpha 9\beta 1$ birçok memeli dokusunda bulunmaktadır. Molekülün hücre göçünü hızlandırabileceği düşünülmektedir. İntegrin $\alpha 9\beta 1$ 'in özgül bağlanması, Src tirozin kinazı hızla aktive eder, bu da p130

Cas'in tirozin fosforilasyonuna ve Rac-1'in aktivasyonuna yol açar. Src, paxillin, Crk, Rac ve p21-aktive kinaz (PAK) yoluyla ERK1/2 'yi aktive ederek hücre proliferasyonunu artırır. CCN3, hücre yapışması ve proliferasyonu gibi çeşitli hücresel işlevlerde rol alan bir integrin reseptör ligandı olarak görev yapar. İntegrin $\alpha 9\beta 1$ 'in aktivasyonu ayrıca, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivasyonu yoluyla nitrik oksit (NO) üretimini artırır. Src tirozin kinaz veya nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu, integrin $\alpha 9\beta 1$ 'e bağlı hücre göçünü azaltır. İntegrin $\alpha 9$ 'un özellikle sitoplazmik domaini, Src aktivasyonu, müteakip sinyal olayları ve hücre göçü süreçlerinde önemli rol oynar. Bu bulgular, çeşitli kanserlerin hücre yüzey reseptörü-integrin aracılı sinyal yollarına bağlı olarak ilerlediğini göstermektedir (Miskin ve ark., 2021). $\alpha 9\beta 1$ integrin ekspresyonu, normal meme dokusuyla karşılaştırıldığında meme kanserinde yüksektir ve çalışmalar meme kanseri örneklerinin çoğunun yüksek $\alpha 9$ seviyeleri ifade ettiğini göstermektedir (Pucci ve diğerleri, 2022). Meme kanseri alt tipleri arasında, $\alpha 9\beta 1$ integrini, özellikle üçlü negatif meme kanserinde (TNBC) yüksek ekspresyon gösterir ve burada metastatik potansiyelin artmasına katkıda bulunur. (Wang ve diğerleri, 2019). $\alpha 9\beta 1$ integrini, meme kanserinde tümör hücrelerinin göç ve metastatik potansiyelini artıran önemli bir düzenleyici olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, özellikle TNBC'de tümör ilerlemesini sınırlamak için potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir.

1.4.7. $\alpha 3\beta 1$

Miskin ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, metastatik TNBC'de integrin $\alpha 3\beta 1$ 'in rolü ve bu integrinin Brain-2 (Brn-2) transkripsiyon faktörü üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma, $\alpha 3\beta 1$ 'in TNBC hücrelerinde Brain-2 ifadesini düzenleyerek invazyon ve metastazı nasıl teşvik ettiğini göstermektedir. Ayrıca, $\alpha 3\beta 1$ 'in Akt sinyal yolları aracılığıyla Brn-2 ifadesini artırdığı ve hücre invazyonunu yönettiği belirlenmiştir. Hastaların verilerinden elde edilen bulgular, yüksek BRN2 ifadesinin kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu ve $\alpha 3\beta 1$ 'in Brn-2 ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. TNBC'de tümör hücrelerinin invazyon ve metastatik potansiyelini artıran önemli bir düzenleyici olarak öne çıkan $\alpha 3\beta 1$ integrini, bu integrini terapötik olarak hedeflenebilir kılmaktadır.

1.4.8. $\beta 1/\beta 3$

Meme kanseri hücrelerinde $\beta 1$ ve $\beta 3$ integrinlerinin ifadesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Li ve Ark. (2021) tarafından yapılan kapsamlı bir derlemede bu integrinlerin ilişkisi karmaşık ve paradoksal olmakla birlikte, kanser prognozu ve klinik tedavide gösterge olarak kullanılmıştır. $\beta 1$ integrinin baskılanması, $\beta 3$ integrin ifadesinin artırılmasıyla telafi edilmiş ve bu, meme kanseri hücrelerinin metastazını sürdürmelerini sağlamıştır. Ancak $\beta 1$ ve $\beta 3$ integrinlerin aynı anda baskılanmasıyla tümör proliferasyonu etkilenmiştir, bu etki normal hücrelerde gözlenmemiştir. $\beta 1$ integrinin rolleri arasında proliferasyonu teşvik etmek ve metastazı inhibe etmek bulunur. $\beta 1$ integrinin inhibisyonu ise TGF- β fonksiyonunu etkiler ve bu da E-cadherin ifadesini azaltarak hücre-hücre bağlantılarının aktivitesini

azaltır; motilite ve göçü artırır. Öte yandan, $\beta 3$ integrin epitel-mezenkimal geçişi (EMT) indükler ve non-kanonik bir FAKs-bağımsız sinyal yolunu aktive eder. Bu durum kanser hücrelerinin doğal hücre ölümünü önlemesine ve metastazlarını teşvik etmesini sağlar. Yani $\beta 1$ integrini, hücre proliferasyonunu teşvik ederken, metastazı inhibe edebilir ve hücre-hücre bağlantılarını düzenler. Bununla birlikte, $\beta 3$ integrini, EMT sürecini indükleyebilir ve kanser hücrelerinin metastaz kapasitesini artırabilir. Bu integrinlerin ifadesinin dengede olması veya dengesinin bozulmuş olması, kanser prognozu ve tedavi stratejileri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. (Bui ve ark., 2019). $\beta 1$ ve $\beta 3$ integrinler meme kanserinde tümör hücre davranışlarını farklı ve çoğu zaman zıt şekillerde düzenler. $\beta 1$ integrin proliferasyonu ve hücre-hücre bağlantılarını desteklerken, $\beta 3$ integrin EMT'yi indükleyerek metastatik potansiyeli artırır. Bu karışıklık, tedavi stratejilerinde her iki integrinin dengeli bir şekilde hedeflenmesini önemli kılmaktadır. Hatta, hem $\beta 1$ hem $\beta 3$ integrinlerin birlikte hedeflenmesinin, metastatik ilerlemenin önlenmesinde daha etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (Hedrick ve ark., 2016; Bui ve ark., 2019).

Integrin $\alpha 11$ 'in aşırı ekspresyonu, ilaca dirençli meme kanseri hücrelerinin hayatta kalmasını sağlar. İlaç dirençli meme kanseri hücrelerinin hayatta kalmasını düzenleyen ortak anahtar molekülleri belirlemek için, iki farklı ilaç dirençli meme kanseri hücre hattı kullanılarak bir çalışma yapılmış. Tamoksifen dirençli (TAMR) ve adriamisin dirençli (ADR) MCF-7 hücre hatlarında yapılan bu çalışmada hücreler arasında farklı şekilde eksprese edilen genler incelenmiş. Çalışmada Integrin $\alpha 11$ ile dimerize olan integrin $\beta 1$ incelenerek, dirençli hücre hatlarının hayatta kalmasında dimerizasyon yoğunluğu karşılaştırılmış; integrin $\beta 1$ ekspresyon profilleri hücreler arasında karşılaştırılmış. Sonuçta araştırmacılar Integrin $\alpha 11$ 'in, ilaca dirençli meme kanseri hücrelerinde sürekli olarak upregüle edildiğini bildirmişlerdir. İfadenin susturulmasıyla kanser kök hücrelerini (CSC'ler) ve epitel-mezenkimal geçişi (EMT) inhibe ettiği ve böylece antikanser ilaçlara duyarlılığı geri kazandığını ortaya koymuşlardır (Chaudhary ve ark., 2024).

CD93 çeşitli hücre tiplerinde bulunur ve sinyal iletiminde önemli bir rol oynar. Liu ve ark. (2024) tarafından CD93'ün MDA-MB-231 hücrelerinde integrin $\beta 1$ 'i aktive etmek için MMRN2'ye bağlanıp bağlanmadığı test edilmiş ve ilişki doğrulanmış. Çalışmada CD93 baskılanmasının, MDA-MB-231 hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve istilasını engellediği; çıplak farelerde meme kanseri gelişimini ve vaskülojenik mimikri oluşumunu engellediği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2024).

Son araştırmalar, TNBC ilerlemesinde QSOX2 ve ITGB1 (integrin $\beta 1$) arasında doğrudan işlevsel bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. TNBC hücreleri, tüm meme kanseri alt tipleri arasında en yüksek QSOX2 ekspresyon seviyelerini göstermektedir. Bu etkileşimin altında yatan temel mekanizma, QSOX2'nin ITGB1 protein stabilitesini artırmadaki rolünü içerir. QSOX2 ekspresyonu hedefli baskılama yoluyla azaltıldığında, ITGB1 seviyeleri TNBC hücrelerinde hem mRNA hem de protein seviyelerinde önemli ölçüde azalmaktadır. Bu, upregüle QSOX2'nin, doğrudan ITGB1 stabilitesini güçlendiren disülfür bağı oluşumunu teşvik ederek integrin yapısını ve işlevini geliştirmesi nedeniyle meydana gelir. QSOX2-ITGB1 etkileşiminin TNBC davranışı üzerinde önemli işlevsel sonuçları

vardır. ITGB1'in QSOX2 tarafından stabilizasyonu, aşağı akış sinyal yollarını güçlendirir, hızlı hücre çoğalmasını teşvik eder ve epitel-mezenkimal geçiş (EMT) yoluyla agresif göçü kolaylaştırır. Bu bulgular, QSOX2-ITGB1 ekseninin hedeflenmesinin, TNBC saldırganlığını potansiyel olarak azaltabileceğini ve bu protein stabilize edici etkileşimi bozarak hasta sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermektedir (Kim ve ark., 2024).

1.5. İntegrin Bağlayıcı Proteinler

İntegrin bağlayıcı proteinler de kanser ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. İntegrinle ilişkili bu proteinler, tümör baskılayıcı veya tümör destekleyici moleküller olarak işlev görebilirler (Yousefi ve ark., 2021). Tablo 1'de en önemli integrin bağlayıcı proteinler, bunların temel işlevleri ve meme kanseri patogenezinin katkıları özetlenmiştir.

İntegrin bağlayıcı proteinler, hücrelerde integrin ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek kanserle ilişkili kritik süreçlerde önemli rol oynar. Örneğin, A549 ve HUVEC hücrelerinde artan $\alpha\beta3$ integrini, hücrelerin kollajene yapışmasını artırırken, göçü azaltır. Osteopontin, $\alpha\beta3$ ve CD44 gibi integrinlerle etkileşerek meme kanserinde hücre proliferasyonu, göçü ve anjiyogenezi teşvik eder. Syndecan-1, hücre yapışması ve yayılmasını düzenleyerek kanser hücrelerinin metastaz yapma yeteneğini artırır. Insulin receptor substrates-1 (IRS-1) ve cytohesin-1, integrin toplanmasını ve hücre yayılımını artırarak hücre proliferasyonu destekler. UPAR, $\alpha5\beta1$ ve diğer integrinlerle etkileşerek hücre göçünü kontrol eder ve meme tümörü invazyonunu artırır. Rab 25, $\alpha5\beta1$ integrini ile etkileşerek tümör hücrelerinin invazyonunu artırır, fibronectin ise meme kanseri ilerlemesini teşvik eder. Bu etkileşimler, kanser biyolojisi ve tedavisinde önemli hedeflerdir (Spangenberg ve ark., 2006; Schaffner ve ark., 2013).

Tablo 1. İntegrin bağlayıcı proteinlerin meme kanseri invazyonu ve metastazındaki rolleri.

İntegrin bağlayıcı protein	Bağlayıcı ortak(lar)	Ana işlevler	Kanserle ilgili işlevler	Kaynaklar
Tümör teşvik edici				
Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler)	$\alpha v\beta 3$ integrin CD44 Hemopeksin	ECM degradasyonu	Hücre çoğalmasını, göçünü (yapışma/dağılma), farklılaşmayı, anjiyogenezi, apoptozu ve bağışıklık tepkisini etkileyerek meme kanserinde tümör destekleyici rol oynar.	Radisky ve Radisky, 2015.
Osteopontin	Ana: $\alpha V\beta 3$ ve CD44 Alternatifler: $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha v\beta 6$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 8\beta 1$, $\alpha 9\beta 1$	Hücre çoğalmasını, göçünü ve apoptozu düzenler. Hematopoietik kök hücrelerin düzenlenmesinde rol oynar.	Tümör metastazını artırır. Apoptozu azaltır. Meme tümörü büyümesini ($\alpha v\beta 3$) teşvik eder. Tümör hücre hareketliliğini ve anjiyogenezi ve metastazı artırır. Terapi direncine sebebiyet verir.	Wei ve ark., 2017; Kale ve ark., 2015; Kovacheva ve ark., 2019; Pio ve ark., 2017; Göthlin Eremo ve ark., 2020.
Syndecan-1	$\alpha v\beta 3$ $\alpha v\beta 5$	Hücre yapışmasını, yayılmasını ve invazyonunu düzenler.	Tümör büyümesini ve metastazı hızlandırır. Kanser kök hücrelerini modüle eder. Radyoterapiye karşı direnç geliştirir.	Sayyad ve ark., 2019; Malek-Hosseini ve ark., 2017; Cordone ve ark., 2017; İbrahim ve ark., 2013; Hassan ve ark., 2013
İnsülin reseptör substratları-1	$\alpha v\beta 3$	İnsülin ve IGF1 kaynaklı sinyal yolunu düzenler.	Meme tümörü saldırganlığını artırır. Hücrel çoğalmayı destekler. Meme karsinomu hücrelerinin hayatta kalmasını ve yayılmasını hızlandırır. Kanser hücrelerini kemoterapiye karşı duyarlı hale getirir.	Mardilovich ve ark., 2009; Porter ve ark., 2013; Li ve ark., 2018.
Sitohezin-1	$\alpha L\beta 2$	ADP-ribozilasyon faktörü GTPazları için guanin-nükleotid değişim faktörü olarak görev yapar. Aktin sitoskeletonunu düzenler.	Meme kanseri gelişiminde rol oynar. Hücre göçünü artırır.	Casalou ve ark., 2016
Üroplazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)	$\alpha 5\beta 1$ $\alpha 4\beta 1$ $\alpha 6\beta 1$ $\alpha 9\beta 1$ $\alpha 5\beta 3$ Cyr61 YB-1	Matris bozunmasını, lokal fibrinolizi, hücre göçünü ve iltihabı kontrol eder.	Meme tümörü invazyonunu ve metastazı artırır.	Annis ve ark., 2018; Indira Chandran ve ark., 2015.
İntegrin sitoplazmik alanla	$\beta 1A$ integrin sitoplazmik	Gen ifadesini, hücre yapışmasını ve	Hücrel çoğalmayı uyarır.	Fournier ve ark., 2002;

ilişkili protein (ICAP-1)	alanı nm23-H2	çoğalmasını kontrol eder.	Metastazda rol oynar.	
Trombospondin-1	$\alpha 3\beta 1$ $\alpha v\beta 3$	Hücre yapışmasını ve göçünü kontrol eder.	Tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı destekler.	Cen ve ark., 2019.
Von Willebrand faktörü (VWF)	$\alpha II\beta 3$ $\alpha v\beta 3$	Hemostazı ve hücre göçünü kontrol eder.	Tümör hücresi infiltrasyonunu ve anjiyogenezi hızlandırır.	Gil-Bazo ve ark., 2003.
Talin	$\beta 1$, $\beta 3$ sitoplazmik alanları Vinculin	Fokal yapışıklıklar oluşturur. İntegrinin hücre dışı alanlarının ECM'ye olan afinitesini artırır.	Hücre göçünü ve fokal yapışma dinamiklerini artırır.	Li ve ark., 2017.
α -aktinin	$\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$ integrinleri	Aktin filamentleri ile fokal yapışıklıklar arasındaki önemli bağlantı elemanlarıdır.	Meme kanseri hücrelerinde radyorezistansa bağlı invazivlik sağlar.	
Rab 25	$\alpha 5\beta 1$	İntegrin içeren veziküllerin lokalizasyonunu matrisi istila eden psödopodların ön kenarına yönlendirir.	Tümör hücrelerinin invazyonunu artırır. Bazı Rab'ler tümör oluşturucu olabilirken, diğerleri tümör baskılayıcı işlevlere sahip olabilir.	Chia ve Tang, 2009.
Laminin	$\alpha 3\beta 1$ $\alpha 6\beta 1$ $\alpha 6\beta 4$ $\alpha 7\beta 1$	Bazal laminanın önemli bir bileşenidir.	Metastatik meme kanserinin göçünü teşvik eder.	Sato ve ark., 2015; Berardi ve ark., 2017.
Kolajen	$\alpha 1\beta 1$ $\alpha 2\beta 1$ $\alpha v\beta 3$	Çeşitli bağ dokularındaki ECM ana yapısal proteini olarak görev yapar.	Kemoterapi direncini meme kanseri hücrelerine aktarır.	Baltes ve ark., 2020; Badaoui ve ark., 2017.
Fibronektin	$\alpha 5\beta 1$ kolajen fibrin proteoglikanlar	Hücre yapışması, büyümesi, göçü ve farklılaşmasında rol oynar.	İnsan meme kanseri hücrelerinin hayatta kalmasını destekler.	
			Meme kanseri hücrelerinin yayılmasını kolaylaştırır.	Park ve Helfman 2019; Kwon ve ark. 2020.
			Meme kanserinin ilerlemesini destekler.	
Tümör baskılayıcılar				
$\beta 3$ -endoneksin	İntegrin $\beta 3$ sitoplazmik alanı	$\alpha II\beta 3$ 'ü aktive eder. Hücre döngüsü ilerlemesini düzenler.	Hücre çoğalmasını engeller. Apoptozu destekler. Anjiyogenezi durdurur.	Ohtoshi ve ark., 2000; Li ve ark., 2004; Kracun ve ark., 2014
Nişarin	$\alpha 5$ integrin sitoplazmik alanı PAK, Rac ve LIM kinazları LKB1	Rac sinyalleme kademesini birden fazla kademedede düzenler. Aktin filamentlerini organize eder (Rac sinyali). Fokal yapışma proteinlerini düzenler. Eksozom salgılanmasını tetikler.	Rac tarafından yönlendirilen hücre göçünü ve istilasını engeller. Meme kanseri hücrelerinin büyümesini ve metastazını kontrol eder.	Katz ve Streuli, 2007; Juliano ve ark., 2004; Chen ve ark., 2015.
Tensin	$\beta 1$ integrin sitoplazmik kuyruğu Vinculin	Hücre yapısının korunması ve sinyal iletiminde rol alır. Fokal yapışma noktasındaki aktin filamentleri için çapa	Transformasyon potansiyelini azaltır. Tümör başlatıcı sinyal yollarını bastırır.	Lo ve ark., 1994;

Matris metalloproteinaz-2 (TIMP-2) doku inhibitörü	paxillin, Src, FAK, PI- 3K ve p130CAS $\alpha 5\beta 1$	görevi görür. MMP'yi engeller.	Tümör büyümesini ve metastazı baskılar.	Peeney ve ark., 2019.
---	---	-----------------------------------	---	-----------------------

2. Meme Kanseri Tedavisinde İntegrini Hedef Alan Stratejiler

İntegrin hedeflemesinin terapötik etkileri, kanser hücrelerinin hayatta kalması ve metastaz yapması için ihtiyaç duyduğu kritik hücresel süreçleri bozmaktan kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla integrin blokajının hücresel dinamikler üzerindeki çok yönlü etkileri, tedavi stratejilerinin temelini oluşturmaktadır.

$\beta 1$ integrinini fonksiyonel antikorlarla bloke etmek, hücre çoğalmasını azaltır ve apoptozu indükler; ancak yalnızca $\beta 1$ 'i hedef alan monoterapi yaklaşımları sınırlı klinik fayda göstermiştir (Hou ve ark., 2016) .

Önemli bir mekanizma, kanser ilerlemesinde kritik bir süreç olan integrin aracılı epitel-mezenkimal geçişi (EMT) bozmayı içerir. TGF- β stimülasyonu, meme epitel hücrelerinde EMT ile örtüşen $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunu indükler ve $\beta 3$ integrinin siRNA ile bloke edilmesi hem TGF- β indüksiyonunu hem de EMT stimülasyonunu önler (Lu ve ark., 2008).

İntegrin hedefli tedaviler, integrinler ve büyüme faktörü reseptörleri arasındaki işbirlikçi sinyal ağlarını bozmada özellikle etkilidir. TNBC’de EGFR, integrin $\alpha V\beta 3$ ile işbirliği yaparak integrinin vaskülojenik taklit için gerekli olan hücre dışı ligandlara bağlanmasını düzenler. Böylece bu etkileşimin bozulması hem integrin $\alpha V\beta 3$ 'e bağlı hücre yapışmasını hem de tümör büyümesini engeller (Camorani ve ark., 2017)

Mekanizmalar ayrıca kanser kök hücrelerini hedeflemeye ve ilaç direncini aşmaya kadar uzanır. İntegrin hedeflemesi, yuvalanmayı ve kolonizasyonu engelleme, kendini yenilemeyi ve çoğalmayı düzenleme, metastatik potansiyeli azaltma ve tedavi duyarlılığını artırma dahil olmak üzere birden fazla yol aracılığıyla kanser kök hücrelerini etkili bir şekilde etkileyebilir (Gou ve ark., 2024) .

Meme kanseri için mevcut integrin hedefli tedaviler arasında monoklonal antikorlar (AIIB2, LM609/Etaracizumab, CNTO95), küçük molekül inhibitörleri (silengitid, ATN-161, pranlukast), peptit bazlı ajanlar (RGD peptitleri) ve aptamerler ve hedeflenmiş nanopartiküller gibi yenilikçi yaklaşımlar yer almaktadır. Bu ajanlar hem monoterapi olarak hem de kemoterapi, radyasyon ve diğer hedeflenmiş tedavilerle kombinasyon halinde test edilmektedir.”

2.1. Monoklonal Antikorlar

Meme kanseri için geliştirilen integrin hedefli tedaviler arasında çeşitli monoklonal antikorlar önemli bir yer tutmaktadır. $\alpha V\beta 3$ integrinini hedefleyen insanlaştırılmış monoklonal antikor LM609/Etaracizumab meme kanseri modellerinde belirgin anti-anjiyojenik aktivite göstermektedir (Brooks ve ark., 1995). Bunun yanında, CNTO95 isimli tamamen insanlaştırılmış anti- αV integrin antikor, hem anti-anjiyojenik etki ortaya koymakta hem de hücre sinyallemesini ve invazyonu baskılamaktadır (Chen ve ark. 2008; Trikha ve ark., 2004). $\beta 1$ -integrin blokajı sağlayan AIIB2, özellikle HER2 pozitif meme kanseri hücrelerinde ve trastuzumab dirençli hatlarda, trastuzumabın sitotoksik etkilerini sinerjik olarak artırmakta ve radyasyonla birleştiğinde tümör büyüme inhibisyonunu güçlendirmektedir (Lahlou ve ark., 2011). Yüksek afiniteli bir diğer ajan olan Abergrin

(MEDI-522), çeşitli klinik çalışmalarda $\alpha\beta3$ integrinine karşı etkinliği değerlendirilmekte olan bir antikordur (Cerqueira ve ark., 2022).

2.2. Küçük Molekül İnhibitörleri

Küçük molekül yapısındaki inhibitörler de integrin hedefli meme kanseri tedavilerinde önemli potansiyeller sunmaktadır. Bunlar arasında yer alan Cilengitide, $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta5$ integrinlerini hedef alan siklik RGD motifli (Arginin–Glisin–Aspartik Asit) bir pentapeptittir ve metastatik kemik kolonizasyonunu baskıladığı gibi radyoterapiye yanıtı da artırmaktadır. (Lautenschlaeger ve ark., 2013). Cilengitide molekülünün meme kanseri de dahil olmak üzere birden fazla tümör için faz I ve II denemelerinde iyi tolere edildiği bildirilmektedir (Burçık ve ark. 2025) Ayrıca FDA onaylı bir astım ilacı olan Pranlukast'ın, TNBC modellerinde CD49f antagonisti gibi davranarak kanser kök hücresi popülasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Velazquez-Quesada ve ark., 2020). GLPG0187, TNBC hücrelerinde Cilengitide ile benzer duyarlılık gösteren bir pan-ITGAV inhibitörü olarak tanımlanmıştır (Girnius ve ark., 2024).

2.3. Peptit Bazlı Maddeler

RGD peptit tabanlı hedefleme mekanizmaları, TNBC'de yaygın olarak aşırı ifade edilen $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$ ve $\alpha5\beta1$ integrinlerine özgül bağlanma afinitesinden yararlanır. Bu peptitler, kanser hücrelerini ve tümör damarlarını spesifik olarak hedefleyerek, sağlıklı dokular üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirirken ilaç iletim verimliliğini artırabilir (Javid ve ark., 2024)

Peptit tabanlı ajanlar, integrin hedefli tedavilerde hem doğrudan tümör baskılama hem de hedefe yönelik ilaç iletimini artırma potansiyelleri nedeniyle dikkat çekmektedir. RGD tabanlı olmayan bir peptit inhibitörü olan ATN-161, integrin $\alpha5\beta1$ 'i hedeflemekte ve faz II klinik denemelerde yer almasının yanı sıra meme kanseri ksenograft modellerinde tümör büyümesini ve metastazı anlamlı şekilde azaltmaktadır (Lahlou ve ark., 2011). Ayrıca TP5-iRGD peptidi, antikanser bileşiklerle birlikte uygulandığında IC50 değerlerinde belirgin azalma oluşturarak $\alpha\beta3$ etkileşiminin güçlendirilmesi yoluyla terapötik etkinliği artırmaktadır (Eid ve ark., 2019). $\alpha\beta3$ integrinine özgü bağlanma kapasitesine sahip RGD peptitleri ise özellikle nanopartikül formülasyonlarında kullanılarak ilaç iletimini artırmakta ve kemoterapi direncinin aşılmasına katkı sağlamaktadır (Wang ve ark., 2021).

2.4. Yenilikçi Yaklaşımlar

İntegrin hedefli tedavilere yönelik daha yenilikçi ve gelişmiş stratejiler arasında aptamerler, çift ligandlı nanopartiküller, integrin parçalayıcılar ve siRNA taşıyıcı sistemleri bulunmaktadır. $\beta3$ integrinine yönelik siRNA yüklü ECO tabanlı nanopartiküller ise özellikle RGD peptitleriyle birleştirildiğinde üçlü negatif meme kanseri modellerinde hem primer tümör büyümesini hem de metastatik yükü anlamlı derecede azaltmaktadır (Lu ve ark., 2015). Hem EGFR'yi hem de doksorubisin yüklü $\alpha\beta3$ integrinini hedefleyen çift ligandlı nanopartiküller ise metastatik meme

kanseri modellerinde sağkalımı anlamlı şekilde artırmaktadır (Covarrubias ve ark., 2019). Bunun yanı sıra lizozomal hedefleme yollarını kullanarak αv integrinlerini parçalamayı amaçlayan yeni bileşiklerin güçlü antiproliferatif etkiler ürettiği bildirilmiştir (Monroy ve ark., 2025).

3. Sonuçlar

İntegrin $\beta 1$, $\alpha v\beta 6$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha 3\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 4$, meme kanserinde en belirgin olanlardır ve alt tipe özgü hedefleme stratejileri klinik öncesi dönemde güçlü bir umut vaat etmektedir. HER2+ kanserlerde $\alpha v\beta 6$ 'nın ve TNBC ve ilaca dirençli kanserlerde $\beta 1/\alpha v\beta 3$ 'ün hedeflenmesi, özellikle antikorlar, aptamerler ve siRNA tabanlı yaklaşımlar kullanılarak klinik uygulamaya en yakın olanıdır. Meme kanserinde integrinlerin rolü, hücreler arası etkileşimlerin karmaşıklığı ve integrinlerin kanser hücrelerinin davranışlarını nasıl şekillendirdiği üzerine derinlemesine bir anlayış gerektirir. Integrinler, hücrelerin dış ortamla iletişim kurmasında kritik roller oynar ve bu süreçte çeşitli sinyal yollarını etkiler. Özellikle $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha 6\beta 4$, ve $\alpha 9\beta 1$ gibi integrinler, metastatik ilerlemeyi teşvik ederek ve hücrelerin ekstraselüler matriks ile etkileşimini düzenleyerek meme kanserinin invazyon sürecinde önemli bir rol oynarlar. Bununla birlikte, integrinlerin ECM proteazlarıyla etkileşerek bazal membranın parçalanmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Meme kanseri tedavisinde integrinlerin hedeflenmesi, diğer hedeflenmiş terapilerle (tirozin kinaz inhibitörleri, büyüme faktörü antikorları veya CAR-T terapisi gibi) kombinasyon halinde kullanılarak ilaç geliştirme potansiyeline sahip olabilir. Ancak bu yaklaşımın etkinliğini artırmak için integrin mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde araştırılması ve uygun ilaç dozlarının belirlenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, integrinlerin meme kanseri tedavisindeki rolü, hücrel sinyalleme etkileyen karmaşık mekanizmaların anlaşılmasıyla daha iyi yönetilebilir ve terapötik stratejilere entegre edilebilir. Gelecekte, integrinlerin moleküler mekanizmalarının derinlemesine anlaşılması ve alt tip-spesifik yaklaşımların geliştirilmesi, meme kanseri tedavisinde daha kişiselleştirilmiş ve etkili terapötik çözümler sunma yolunda kritik bir adım olacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Kaynakça

Alanko J., Mai A., Jacquemet G., Schauer K., Kaukonen R., Saari M., Goud B., Ivaska J. Integrin endosomal signalling suppresses anoikis. *Nature Cell Biology* 2015; 17: 1412-1421.

- Annis MG., Ouellet V., Rennhack JP., L'Esperance S., Rancourt C., Mes-Masson AM., Andrechek ER., Siegel PM. Integrin-uPAR signaling leads to FRA-1 phosphorylation and enhanced breast cancer invasion. *Breast Cancer Research* 2018; 20(1): 9.
- Badaoui M., Mimsy-Julienne C., Saby C., Van Gulick L., Peretti M., Jeannesson P., Morjani H., Ouadid-Ahidouch H. Collagen type 1 promotes survival of human breast cancer cells by overexpressing Kv10. 1 potassium and Orai1 calcium channels through DDR1-dependent pathway. *Oncotarget* 2017; 9(37): 24653-24671.
- Bagati A., Kumar S., Jiang P., Pyrdol J., Zou AE., Godicelj A., Mathewson ND, Cartwright ANR, Cejas P, Brown, M, Giobbie-Hurder A., Dillon, D., Agudo, J., Mittendorf, EA, Liu X S, Wucherpennig KW. Integrin $\alpha\beta6$ -TGF β -SOX4 pathway drives immune evasion in triple-negative breast cancer. *Cancer Cell* 2021; 39(1): 54-67.
- Bahrami A., Khazaei M., Shahidsales S., Hassanian SM., Hasanzadeh M., Maftouh M., Ferns GA., Avan A. The therapeutic potential of PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer: rational and progress. *The Journal of Cellular Biochemistry* 2018; 119: 213–222.
- Baltes F., Pfeifer V., Silbermann K., Caspers J., von Rekowski KW., Schlesinger M., Bendas G. $\beta1$ -Integrin binding to collagen type 1 transmits breast cancer cells into chemoresistance by activating ABC efflux transporters. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2020; 1867(5): 118663.
- Beauvais DL., Ell BJ., McWhorter AR., Rapraeger AC. Syndecan-1 regulates $\alpha\beta3$ and $\alpha\beta5$ integrin activation during angiogenesis and is blocked by synstatin, a novel peptide inhibitor. *J Exp Med* 2009; 206(3): 691-705.
- Berardi DE., Raffo D., Todaro LB. Simian M. Laminin modulates the stem cell population in LM05-E murine breast cancer cells through the activation of the MAPK/ERK pathway. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* 2017; 49(4): 869-879.
- Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel RL., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2024; 74(3): 229-263.
- Brooks PC., Strömblad S., Klemke R., Visscher D., Sarkar FH., Cheresch DA. Antiintegrin $\alpha v \beta 3$ blocks human breast cancer growth and angiogenesis in human skin. *J Clin Invest* 1995; 96(4): 1815-1822.
- Bui T., Rennhack, J., Mok S., Ling C., Perez M., Roccamo J., Andrechek Er., Moraes C., Muller WJ. Functional redundancy between $\beta1$ and $\beta3$ integrin in activating the IR/Akt/mTORC1 signaling axis to promote ErbB2-driven breast cancer. *Cell Reports* 2019; 29(3): 589-602.
- Burčík D., Macko JF., Podrojková N., Demeterová J., Stano M., Oriňák A. Role of cell adhesion in cancer metastasis formation: A review. *ACS Omega* 2025; 10: 5193-5213.

- Camorani S., Crescenzi E., Gramanzini M., Fedele M., Zannetti A., Cerchia L. Aptamer-mediated impairment of EGFR-integrin $\alpha\beta 3$ complex inhibits vasculogenic mimicry and growth of triple-negative breast cancers. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 46659.
- Casalou C., Faustino A., Barral DC. Arf proteins in cancer cell migration. *Small GTPases* 2016; 7(4): 270-282.
- Cen J., Feng L., Ke, H., Bao L., Li LZ., Tanaka Y., Weng J., Su L. Exosomal thrombospondin-1 disrupts the integrity of endothelial intercellular junctions to facilitate breast cancer cell metastasis. *Cancers* 2019; 11(12): 1946.
- Cerqueira OLD., Botelho MCS., Fiore APZP., Osório CABT., Tomasin R., Morais MCC., López RVM., Cardoso EC., Vilella-Arias SA., Reis EM., Bruni-Cardoso A. Prognostic value of integrin αV expression and localization pattern in invasive breast carcinomas. *Neoplasia* 2022; 30: 100803.
- Chandran VI., Eppenberger-Castori S., Venkatesh T., Vine KL., Ranson M. HER2 and uPAR cooperativity contribute to metastatic phenotype of HER2-positive breast cancer. *Oncoscience* 2015; 2(3): 207-224
- Chaudhary P., Yadav K., Lee HJ., Kang KW., Mo J., Kim JA. siRNA treatment targeting integrin $\alpha 11$ overexpressed via EZH2-driven axis inhibits drug-resistant breast cancer progression. *Breast Cancer Research* 2024; 26(1): 72.
- Chen J., Feng WL., Mo WJ., Ding XW., Xie SN. Expression of integrin-binding protein Nischarin in metastatic breast cancer. *Molecular Medicine Reports* 2015; 12(1): 77-82.
- Chen Q., Manning CD., Millar H., McCabe FL., Ferrante C., Sharp C., Shahied-Arruda L., Doshi P., Nakada MT., Anderson GM. CNTO 95, a fully human anti αv integrin antibody, inhibits cell signaling, migration, invasion, and spontaneous metastasis of human breast cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25(2): 139-148.
- Chia WJ., Tang BL. Emerging roles for Rab family GTPases in human cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2009; 1795(2): 110-116.
- Cooper J., Giancotti FG. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell* 2019; 35(3): 347-367.
- Cordone I., Masi S., Summa V., Carosi M., Vidiri A., Fabi A., Pasquale A., Conti L., Carapella CM., Villani V., Pace A. Overexpression of syndecan-1, MUC-1, and putative stem cell markers in breast cancer leptomeningeal metastasis: a cerebrospinal fluid flow cytometry study. *Breast Cancer Research* 2017; 19(1): 46.
- Costa RL., Han HS., Gradishar WJ. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: A review. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018; 169(3): 397-406.
- Covarrubias G., He F., Raghunathan S., Turan O., Peiris PM., Schiemann WP., Karathanasis E. Effective treatment of cancer metastasis using a dual-ligand nanoparticle. *PLoS ONE* 2019; 14(7): e0220474.

- dos Santos PB., Zanetti JS., Ribeiro-Silva A., Beltrão EI. Beta 1 integrin predicts survival in breast cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Diagnostic Pathology* 2012; 7: 104.
- Eid EM., Alanazi SA., Koosha S., Alrasheedy AA., Azam F., Taban IM., Khalilullah H., Sadiq Al-Qubaisi M., Alshawsh MA. Zerumbone induces apoptosis in breast cancer cells by targeting $\alpha\beta 3$ integrin upon Co-administration with TP5-iRGD Peptide. *Molecules* 2019; 24(14): 2554.
- Eliyatkin N., Yalçın E., Zengel B., Aktaş S. Vardar E. Meme karsinomunda moleküler sınıflama: Gelenekselden yeni döneme yolculuk. *Meme Sağlığı Dergisi* 2015; 11(2): 59-66
- Faraldo MM., Romagnoli M., Wallon L., Dubus P., Deugnier MA., Fre S. Alpha-6 integrin deletion delays the formation of Brca1/p53-deficient basal-like breast tumors by restricting luminal progenitor cell expansion. *Breast Cancer Research* 2024; 26(1): 91.
- Fournier HN., Dupé-Manet S., Bouvard D., Lacombe ML., Marie C., Block MR., Albiges-Rizo C. Integrin cytoplasmic domain-associated protein 1 α (ICAP-1 α) interacts directly with the metastasis suppressor nm23-H2, and both proteins are targeted to newly formed cell adhesion sites upon integrin engagement. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(23): 20895-20902.
- Franco YL., Vaidya TR., Ait-Oudhia S. Anticancer and cardio-protective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2018; 10: 131-141
- Gil-Bazo I., Catalán V., Páramo J., Quero C., Escrivá de Romani S., Perez-Ochoa A., Arbea L., Navarro V., de la Cámara J., Garrán C., Espinós J., Rocha E., García-Foncillas J., Martín-Algarra S. Von Willebrand factor as an intermediate between hemostasis and angiogenesis of tumor origin. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra* 2003; 47(3): 22-28.
- Girnius N., Henstridge AZ., Marks B., Yu J., Gray K., Sander C., Zervantonakis I., Luna A. Cilengitide sensitivity is predicted by overall integrin expression in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2024; 26: 187.
- GLOBOCAN. World fact sheets. Retrieved 27.12.2022, 2022, from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. 2020.
- Gou S., Wu A., Luo Z. Integrins in cancer stem cells. *Front Cell Dev Biol* 2024; 12: 1434378.
- Göthlin Eremo A., Lagergren K., Othman L., Montgomery S., Andersson G., Tina E. Evaluation of SPP1/osteopontin expression as predictor of recurrence in tamoxifen treated breast cancer. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 1451.
- Hassan H., Greve B., Pavao MS., Kiesel L., Ibrahim SA., Götte M. Syndecan-1 modulates β -integrin-dependent and interleukin-6-dependent functions in breast cancer cell adhesion, migration, and resistance to irradiation. *The FEBS Journal* 2013; 280(10): 2216-2227.
- Hedrick E., Lee SO., Doddapaneni R., Singh M., Safe S. NR4A1 Antagonists Inhibit $\beta 1$ -Integrin-Dependent Breast Cancer Cell Migration. *Molecular and Cellular Biology* 2016; 36(9): 1383-1394.

- Hou S., Isaji T., Hang Q., Im S., Fukuda T., Gu J. Distinct effects of $\beta 1$ integrin on cell proliferation and cellular signaling in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Scientific Reports* 2016; 6(1): 18430.
- Humphries JD., Byron A., Humphries MJ. Integrin ligands at a glance. *J Cell Sci.* 2006; 119: 3901–3903.
- Hynes RO. The emergence of integrins: a personal and historical perspective. *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology* 2004; 23(6): 333.
- Hynes RO., Yamada KM. Fibronectins: multifunctional modular glycoproteins. *The Journal of Cell Biology* 1982; 95(2 Pt 1): 369-377.
- Ibrahim SA., Hassan H., Vilardo L., Kumar SK., Kumar AV., Kelsch R., Schneider C., Kiesel L., Eich HT., Zucchi I., Reinbold R., Greve B., Götte, M. Syndecan-1 (CD138) modulates triple-negative breast cancer stem cell properties via regulation of LRP-6 and IL-6-mediated STAT3 signaling. *PloS One* 2013; 8(12): e85737.
- Ignatoski KM., Maehama T., Markwart, SM., Dixon JE., Livant DL., Ethier SP. ERBB-2 overexpression confers PI 3' kinase-dependent invasion capacity on human mammary epithelial cells. *British Journal of Cancer* 2000; 82(3): 666-674.
- Javid H., Oryani MA., Rezagholinejad N., Esparham A., Tajaldini M., Karimi-Shahri M. RGD peptide in cancer targeting: Benefits, challenges, solutions, and possible integrin–RGD interactions. *Cancer Med* 2024; 13(2): e6800
- Juliano RL., Reddig P., Alahari S., Edin M., Howe A., Aplin A. Integrin regulation of cell signalling and motility. *Biochemical Society Transactions* 2004; 32(3): 443-446.
- Kale S., Raja R., Thorat D., Soundararajan G., Patil T. V., Kundu G. C. Erratum: Osteopontin signaling upregulates cyclooxygenase-2 expression in tumor-associated macrophages leading to enhanced angiogenesis and melanoma growth via $\alpha 9\beta 1$ integrin. *Oncogene* 2015; 34(42): 5408-5410.
- Katz E., Streuli CH. The extracellular matrix as an adhesion checkpoint for mammary epithelial function. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; 39(4): 715-726.
- Kechagia JZ., Ivaska J., Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2019; 20(8): 457-473.
- Kim A., Oh JH., Cho J. QSOX2 Upregulated in triple-negative breast cancer exacerbates patient prognosis by stabilizing integrin $\beta 1$. *Heliyon* 2024; 10(2024): e27148
- Kovacheva M., Zepp M., Schraad M., Berger S., Berger M. R. Conditional knockdown of osteopontin inhibits breast cancer skeletal metastasis. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20(19): 4918.
- Kračun D., Rieß F., Kanchev I., Gawaz M., Görlach A. The $\beta 3$ -integrin binding protein $\beta 3$ -endonexin is a novel negative regulator of hypoxia-inducible factor-1. *Antioxidants & Redox Signaling* 2014; 20(13): 1964-1976.

- Kwon A., Chae IH., You E., Kim SH., Ahn SY., Lee OJ., Park ZY., Rhee S., Huh YH., Song WK. Extra domain A-containing fibronectin expression in Spin90-deficient fibroblasts mediates cancer-stroma interaction and promotes breast cancer progression. *Journal of Cellular Physiology* 2020; 235(5): 4494-4507.
- Lahlou H., Muller WJ. β 1-integrins signaling and mammary tumor progression in transgenic mouse models: implications for human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13: 229-229.
- Lautenschlaeger T., Perry J., Peereboom DM., Li B., Ibrahim A., Huebner A., Meng W., White JR., Chakravarti A. In vitro study of combined cilengitide and radiation treatment in breast cancer cell lines. *Radiat Oncol* 2013; 8: 246-246.
- Li D., Das S., Yamada T., Samuels HH. The NRIF3 family of transcriptional coregulators induces rapid and profound apoptosis in breast cancer cells. *Molecular and Cellular Biology* 2004; 24(9): 3838-3848.
- Li J., Qiu J., Han J., Li X., Jiang Y. Tumor microenvironment characterization in breast cancer identifies prognostic pathway signatures. *Genes* 2022; 13(11): 1976.
- Li L., Li X., Qi L., Rychahou P., Jafari N., Huang C. The role of talin2 in breast cancer tumorigenesis and metastasis. *Oncotarget* 2017; 8(63): 106876.
- Li M., Wang Y., Li M., Wu X., Setrerrahmane S., Xu H. Integrins as attractive targets for cancer therapeutics. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2021; 11(9): 2726-2737.
- Li Z., Levine KM., Bahreini A., Wang P., Chu D., Park BH., Oesterreich S., Lee AV. Upregulation of IRS1 enhances IGF1 response in Y537S and D538G ESR1 mutant breast cancer cells. *Endocrinology* 2018; 159(1): 285-296.
- Lipscomb EA., Mercurio AM. Mobilization and activation of a signaling competent α 6 β 4 integrin underlies its contribution to carcinoma progression. *Cancer Metastasis Review* 2005; 24(3): 413-423.
- Liu H., Zhang J., Zhao Y., Fan Z., Yang Y., Mao Y., Yang J., Ma S. CD93 regulates breast cancer growth and vasculogenic mimicry through the PI3K/AKT/SP2 signaling pathway activated by integrin β 1. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2024; 38(4): e23688.
- Lo SH., Weisberg E., Che LB. Tensin: a potential link between the cytoskeleton and signal transduction. *Bioessays* 1994; 16(11): 817-823.
- Lu X., Lu D., Scully M., Kakkar VV. The role of integrins in cancer and the development of anti-integrin therapeutic agents for cancer therapy. *Perspect Med Chem* 2008; 2: 57-73.
- Lu Z., Schiemann WP. ECO/siRNA nanoparticles and breast cancer metastasis. *Oncoscience* 2015; 2: 823-824.
- Malek-Hosseini Z., Jelodar S., Talei A., Ghaderi A., Doroudchi M. Elevated Syndecan-1 levels in the sera of patients with breast cancer correlate with tumor size. *Breast Cancer* 2017; 24(6): 742-747.

- Mardilovich K., Shaw LM. Hypoxia regulates insulin receptor substrate-2 expression to promote breast carcinoma cell survival and invasion. *Cancer Research* 2009; 69(23): 8894-8901.
- Michaels E., Chen N., Nanda R. The role of immunotherapy in triple-negative breast cancer (TNBC). *Clinical Breast Cancer* 2024; 24(4): 263-270.
- Miskin RP., Warren JS., Ndoeye A., Wu L., Lamar JM., DiPersio CM. Integrin $\alpha 3 \beta 1$ promotes invasive and metastatic properties of breast cancer cells through induction of the Brn-2 transcription factor. *Cancers* 2021; 13(3): 480.
- Monroy MF., Krumpoch M., Mctague TA., Fee A., Lee D., Zhou ZS., Lin F. Bi-functional integrin degraders cause stronger anti-proliferative effects than a blocking antibody by modulating distinct downstream signaling. *mAbs* 2025; 17: 2575849.
- Moreno-Layseca P., Icha J., Hamidi H., Ivaska J. Integrin trafficking in cells and tissues. *Nature Cell Biology* 2019; 21(2): 122-132.
- Nisticò P., Di Modugno F., Spada S., Bissell MJ. $\beta 1$ and $\beta 4$ integrins: from breast development to clinical practice. *Breast Cancer Research* 2014; 16(5): 459.
- Ohtoshi A., Maeda T., Higashi H., Ashizawa S., Yamada M., Hatakeyama M. $\beta 3$ -Endonexin as a novel inhibitor of cyclin A-associated kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000; 267(3): 947-952.
- Pang X., He X., Qiu Z., Zhang H., Xie R., Liu Z., Gu Y., Zhao N., Xiang Q., Cui Y. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023; 8(1): 1.
- Park HJ., Helfman DM. Up-regulated fibronectin in 3D culture facilitates spreading of triple negative breast cancer cells on 2D through integrin $\beta 5$ and Src. *Scientific Reports* 2019; 9(1): 19950.
- Peeney D., Jensen SM., Castro NP., Kumar S., Noonan S., Handler C., Kuznetsov A., Shih J., Tran AD., Salomon, DS., Stetler-Stevenson WG. TIMP-2 suppresses tumor growth and metastasis in murine model of triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis* 2020; 41(3): 313-325.
- Perou CM., Sørli T., Eisen MB., Van De Rijn M., Jeffrey SS., Rees CA., Pollack JR., Ross DT., Johnsen H., Akslen L A. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-752.
- Pio GM., Xia Y., Piaseczny MM., Chu JE., Allan AL. Soluble bone-derived osteopontin promotes migration and stem-like behavior of breast cancer cells. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177640.
- Porter HA., Perr, A., Kingsley C., Tran NL., Keegan, AD. IRS1 is highly expressed in localized breast tumors and regulates the sensitivity of breast cancer cells to chemotherapy, while IRS2 is highly expressed in invasive breast tumors. *Cancer Letters* 2013; 338(2): 239-248.
- Pucci S., Zoli M., Clementi F., Gotti C. $\alpha 9$ -Containing Nicotinic Receptors in Cancer. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2022; 15: 15.
- Raab-Westphal S., Marshall JF., Goodman SL. Integrins as therapeutic targets: successes and cancers. *Cancers* 2017; 9(9): 110.

- Radisky ES., Radisky DC. Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 2015; 20: 1144.
- Rathinam R., Alahari SK. Important role of integrins in the cancer biology. *Cancer and Metastasis Reviews* 2010; 29(1): 223-237.
- Samaržija I., Dekanić A., Humphries JD., Paradžik M., Stojanović N., Humphries MJ., Ambriović-Ristov A. Integrin crosstalk contributes to the complexity of signalling and unpredictable cancer cell fates. *Cancers* 2020; 12(7): 1910.
- Sato H., Higashi S., Miyazaki K. Amino-terminal fragments of laminin $\gamma 2$ chain stimulate migration of metastatic breast cancer cells by interacting with CD44. *Clinical & Experimental Metastasis* 2015; 32(5): 405-415.
- Sayyad MR., Puchalapalli M., Vergara NG., Wangenstein SM., Moore M., Mu L., Edwards C., Anderson A., Kall S., Sullivan M., Dozmorov M., Singh J., Idowu MO., Koblinski JE. Syndecan-1 facilitates breast cancer metastasis to the brain. *Breast Cancer Research And Treatment* 2019; 178(1): 35-49.
- Schaffner F., Ray AM., Dontenwill M. Integrin $\alpha 5 \beta 1$, the fibronectin receptor, as a pertinent therapeutic target in solid tumors. *Cancers* 2013; 5(1): 27-47.
- Seguin L., Desgrosellier JS., Weis SM., Cheresh DA. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. *Trends in Cell Biology* 2015; 25(4): 234-240.
- Shattil SJ., Kim C., Ginsberg MH. The final steps of integrin activation: the end game. *Nature reviews Molecular Cell Biology* 2010; 11(4): 288-300.
- Singh D., Assaraf YG., Gacche RN. Long non-coding RNA mediated drug resistance in breast cancer. *Drug Resistance Updates* 2022; 63: 100851.
- Spangenberg C., Lausch EU., Trost TM., Prawitt D., May A., Keppler R., Fees SA., Reutzel D., Bell C., Schmitt S., Schiffer IB., Weber A., Brenner W., Hermes M., Sahin U., Türeci Ö., Koelbl H., Hengstler JG., Zabel BU. ERBB2-mediated transcriptional up-regulation of the $\alpha 5 \beta 1$ integrin fibronectin receptor promotes tumor cell survival under adverse conditions. *Cancer Research* 2006; 66(7): 3715-3725.
- Stewart RL., O'connor KL. Clinical significance of the integrin $\alpha 6 \beta 4$ in human malignancies. *Laboratory Investigation* 2015; 95: 976.
- Suter R., Marcum JA. The molecular genetics of breast cancer and targeted therapy. *Biologics: Targets and Therapy* 2007; 1(3): 241-258.
- Tai YL., Chu PY., Lai IR., Wang MY., Tseng HY., Guan JL., Liou JY., Shen TL. An EGFR/Src-dependent $\beta 4$ integrin/FAK complex contributes to malignancy of breast cancer. *Scientific Reports* 2015; 5(1): 16408.
- Trikha M., Zhou Z., Nemeth JA., Chen Q., Sharp C., Emmell E., Giles-Komar J., Nakada MT. CNTO 95, a fully human monoclonal antibody that inhibits αv integrins, has antitumor and antiangiogenic activity in vivo. *Int J Cancer* 2004; 110(3): 326-335.

- Velázquez-Quesada I., Ruiz-Moreno AJ., Casique-Aguirre D., Aguirre-Alvarado C., Cortés-Mendoza F., de la Fuente-Granada M., García-Pérez C., Pérez-Tapia SM., González-Arenas A., Segura-Cabrera A., Velasco-Velázquez MA. Pramlukast antagonizes CD49f and reduces stemness in triple-negative breast cancer cells. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 1799-1811.
- Wang W., Lei B., Li L., Liu J., Li Z., Pang Y., Liu T., Li Z. Single-cell proteomic profiling identifies nanoparticle enhanced therapy for triple negative breast cancer stem cells. *Cells* 2021; 10(11): 2842.
- Wang Z., Li Y., Xiao Y., Lin H., Yang P., Humphries BA., Gao T., Yang C. Integrin $\alpha 9$ depletion promotes β -catenin degradation to suppress triple-negative breast cancer tumor growth and metastasis. *Int J Cancer* 2019; 145(10): 2767-2780.
- Wei, R., Wong, JPC., Kwok HF. Osteopontin--a promising biomarker for cancer therapy. *Journal of Cancer*, 2017; 8(12): 2173.
- Wu GY., Xiao MZ., Hao WC., Yang ZS., Liu XR., Xu DS., Peng ZX., Zhang LY. Drug resistance in breast cancer: Mechanisms and strategies for management. *Drug Resistance Updates* 2025; 83: 101288.
- Xu J., Yu C., Zeng X., Tang W., Xu S., Tang L., Yu T. Visualization of breast cancer-related protein synthesis from the perspective of bibliometric analysis. *European Journal of Medical Research* 2023; 28(1): 461.
- Yousefi H., Vatanmakanian M., Mahdiannasser M., Mashouri L., Alahari NV., Monjezi MR., Ilbeigi S., Alahari SK. Understanding the role of integrins in breast cancer invasion, metastasis, angiogenesis, and drug resistance. *Oncogene* 2021; 40(6): 1043-1063.
- Zhu K., Wu Y., He P., Fan Y., Zhong X., Zheng H., Luo T. PI3K/AKT/mTOR-targeted therapy for breast cancer. *Cells* 2022; 11(16): 2508.