

## ***Notch Sinyal Yolağı ve Karsinogenez*** ***Notch Signaling Pathway and Carcinogenesis***

Emine Yağcı, Hasan Veysi Güneş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Eskişehir, Türkiye

**Özet:** Notch sinyal yolağı, gelişim döneminde hücre kaderinin belirlenmesinde rol oynayan bir mekanizmadır. Notch reseptörü boyunca komşu hücreler arasındaki sinyal alışverişi artar. Notch aktivitesi organ oluşumu ve morfogenezde rol oynayarak farklılaşma, çoğalma ve apoptozu etkiler. Son çalışmalar Notch sinyalinin hücre farklılaşması ve proliferasyonu ile apoptotik olaylarda rol oynadığını kanıtlanmıştır. Ayrıca kanserli hücrelerde Notch aktivasyonunun anormal hücre çoğalmasına neden olduğu görülmüştür. Notch ile hücre çoğalması arasında önemli bir bağlantı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu derlemede Notch sinyal yolağı elementleri, aktivasyonu ve kanseri hangi mekanizmalarla etkilediği ele alınmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** notch sinyal yolağı, kanser, apoptoz

Yağcı E, Güneş Hasan Veysi. 2017, Notch Sinyal Yolağı ve Karsinogenez, *Osmangazi Tıp Dergisi* 2017, 39(109-116): **Doi:** 10.20515/otd.287890

**Abstract:** The Notch signaling pathway is a mechanism that plays a role in the determination of cell fate during developmental period. Signal exchange between neighboring cells along the Notch receptor increases. Notch activity plays a role in organ formation and morphogenesis, by affecting differentiation, proliferation and apoptosis. Recent studies have shown that the notch signal plays a role in apoptotic events through cell differentiation and proliferation. It has also been shown that notch activation causes abnormal cell proliferation in cancerous cells. Several studies have shown that there is an important link between Notch and cell proliferation. In this review, the notch signal path elements, activation and the mechanisms by which the cancer affects will be evaluated.

**Key words:** notch signaling pathway, cancer, apoptosis

Yağcı E, Güneş Hasan Veysi. 2017, Notch Signaling Pathway and Carcinogenesis, *Osmangazi Journal of Medicine* 2017, 39(109-116): **Doi:** 10.20515/otd.287890

## 1. Giriş

Kansere neden olan çok sayıda gen tanımlanmıştır ve çeşitli mekanizmaların bu genler aracılığıyla insan kanserlerinin oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalar henüz tamamlanmamıştır ancak onkogenlerin büyük çoğunluğunun bu yolaklarda kanseri indükleyici etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu yolaklar aynı zamanda normal hücrelerinde çoğalmasını, farklılaşmasını, yaşamını ve fonksiyonunu düzenleyen sistemlerdir. Kanser hücreleri kontrolsüz çoğalma, farklılaşmanın bloke edilmesi, azalmış apoptoz, değişmiş doku yapısı gibi karakteristik özelliklere sahiptir ve kanser hücrelerinde bu yolakların aktivitesi artmış veya azalmıştır. Kanser ilişkili bir yolak kanserin gelişimi için genetik veya epigenetik mutasyonla aktivasyonu veya inaktivasyonu gerekli olan hücresel düzenleme sistemidir. Tipik olarak kanser yolakları bir kanser tipine veya farklı kanser tiplerine sahip bireylerde aynı regülatör sistemlerin farklı bileşenlerindeki değişimlerle ortaya çıkabilirler (Schulz, 2005).

Bu bilgiler ışığında çeşitli düzenleyici sistemler, prototipik kanser yolakları olarak değerlendirilebilir. Bunlar MAPK yolağı, TP53 düzenleyici sistemi ve RB1 yolağı etrafında yoğunlaşmış olan hücre döngüsü düzenleme ağından oluşmaktadır. Bu yolakların hepsi birbiri ile etkileşim halindedir. Bunlar aynı zamanda PI3K yolağı, PKC kinazlar, STAT yolağı, NFKB yolağı ve TGFβ yanıt yolağı gibi diğer yolaklar ve proteinlerle de bağlantılıdır. Üçüncü bir kanser yolağı grubu da WNT ve Hedhehog yanıt yolağı ve Notch regülatör sisteminden oluşmaktadır (Pazarbaşı et al., 2011).

Notch yolağına ilk olarak *Drosophila melanogaster*'de rastlanmış ve insandan ziyade model organizmalarda gelişimdeki fonksiyonu daha yoğun olarak çalışılmıştır. Şu anda bir insan kanseri yolağı olduğu kesin olarak ispatlanmış olup aynı zamanda Alzheimer hastalığı ile ilişkili bir faktör olarak nitelendirilmektedir. Kanserde etkinliği bilinen TGFβ ve STAT yolakları gibi Notch yolağı da farklı hücre tiplerinde fonksiyon kaybı ya da aşırı aktivite gibi farklı özellikler göstererek kanser gelişimine neden olur

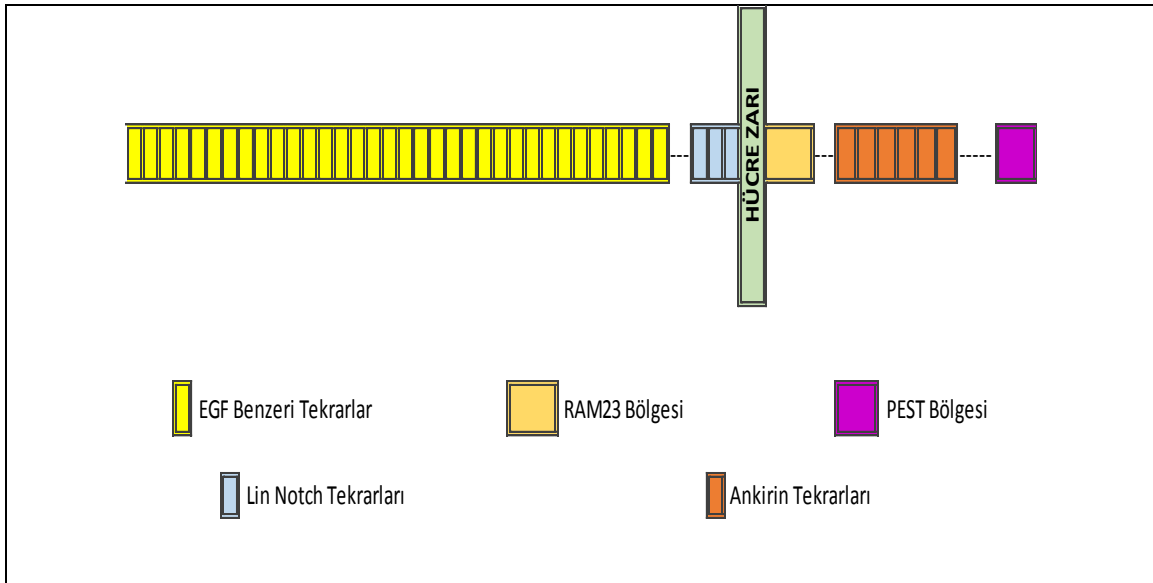
(Krauss, 2006; Pazarbaşı et al., 2011; Schulz, 2005).

Notch yolağı kök ve öncü hücre katmanlarını kontrol eder. Karakteristik fonksiyonu iki yönlü hücre akıbeti kararlarının regülasyonudur. Bu, hücrenin bir doku öncülü olarak mı kalacağı veya epidermin bazal tabakasında olduğu gibi farklılaşmaya mı gideceği kararlarını da içerir. Notch sinyalleşmesi aynı zamanda farklılaşmış bir intestinal hücrenin bir enterosit mi, goblet hücresi mi olacağı veya lenfosit hattında T hücre veya B hücresi alt hatlarına mı geçeceği ile ilgili kararları da içerir (Pazarbaşı et al., 2011).

### *Notch sinyal yolağı elementleri*

Notch sinyal yolağı evrim süresince korunmuş, gelişim döneminde hücre kaderinin belirlenmesinde rol oynayan hücre etkileşim mekanizmalarından biridir. Notch sinyal yolağı organ oluşumunu ve morfogenezi etkileyerek proliferasyonda, farklılaşmada ve apoptozda düzenleyici rol oynar (Artavanis-Tsakonas, Rand, & Lake, 1999).

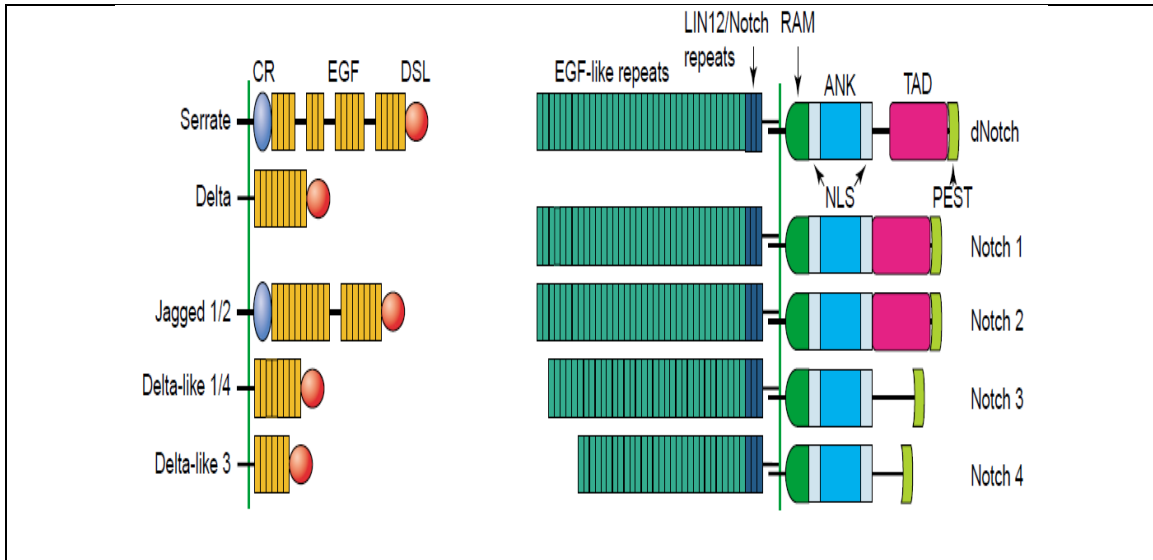
Notch, komşu hücreler ile liganlar aracılığıyla iletişim kurarak hücrelerin farklılaşmasında rol oynayan bir proteindir. İlk olarak *Drosophila melanogaster*'de karakterize edilen Notch geni 300 kd'luk tek geçişli transmembran reseptörü kodlar. Notch reseptörü hücre içi ve hücre dışı kısımlar olmak üzere iki kısımdan oluşur. Büyük ekstraselüler bölge 36 ardışık EGF (Epidermal Growth Factor) benzeri tekrar ve 3 sisteince zengin LIN 12 tekrarı bulundurur. EGF tekrarları Notch reseptörünün ligandlarla etkileşimini sağlar. Notch reseptörünün hücre içi kısmına Notch hücre içi bölge (Notch Intraselüler Domain: NICD) de denir. Hücre içi bölgede ise; 6 ardışık ankinin tekrarı, RAM 23 bölgesi, bir glutamin zengin bölge (opa) ve prolin, glutamat, serin ve treonince zengin PEST bölgesi bulunur (Şekil 1.1). RAM 23 domaini ve ankinin tekrarları Notch reseptörünün nükleustaki transkripsiyon faktörleri ile bağlantısını güçlendirir (Kidd, Kelley, & Young, 1986; Wharton, Johansen, Xu, & Artavanis-Tsakonas, 1985).



**Şekil 1.** NOTCH3 reseptörünün yapısı (Şekil, kaynak metnine sadık kalınarak tarafımızdan çizilmiştir) (Kidd, Kelley, & Young, 1986; Wharton, Johansen, Xu, & Artavanis-Tsakonas, 1985).

Memelilerde dört Notch geni (Notch 1, 2, 3, 4) bulunur. Notch sinyal sisteminin temel elementleri; Notch reseptörü, DSL (Delta ve Serrate Benzeri) Ligandlar ve CSL (omurgalılarda CBF1/RBPJK-kappa, Drosophila'da Su(H), C. elegans'ta Lag 1) DNA bağlayıcı proteinlerdir. Notch reseptörünün ligandları Delta benzeri ligandlar (DLL1, DLL3 ve DLL4) ve Serrate Benzeri ligandlar (JAG1 ve JAG2) olmak üzere iki

gruba ayrılır (Şekil 1.2). Hücre hücre etkileşimlerinde bir hücrede Notch reseptörü diğer hücrede ise Notch ligandı bulunur (Acar et al., 2008; Miele, 2006; Ohishi et al., 2000). Komşu hücrelerde Notch reseptörü ve ligandları eksprese olur. Eğer hücrelerin birinde diğerine göre ligand fazla ise o hücre sinyalcı rolüne bürünür (Artavanis-Tsakonas et al., 1999).



**Şekil 1.2.** Notch reseptörleri ve DSL bigandları (Dallman, Smith, Benson, & Lamb, 2005)

#### Notch sinyal yolağının aktivasyonu

Notch reseptörü ve ligandları arasındaki etkileşim farklılaşma, çoğalma ve apoptoz gibi hücre kaderinin kararlarını yöneten bir sinyal kaskadını başlatır (Ohishi et al., 2000).

Aktivasyonu sırasında Notch reseptörü en azından 3 kere ayrılma işlemine maruz kalır.

İlk olarak Notch reseptörünün biyosentez işleminin bir parçası olarak, golgi içinde furin-benzeri proteazlar Notch proteinlerini heterodimerlere dönüştürür. Bu ayrılma 'S1 ayrılması' olarak adlandırılır ve aktif hücre içi bölgenin (NICD) ligand indüklü salınımı ile ilgili değildir, fakat Notch reseptörünün hücre yüzey ifadesi için gereklidir. Notch reseptörü

sentez işleminden sonra olgunlaşarak hücre zarına yerleşir. Bir transmembran protein olan Notch reseptörü hücre içi bölge, hücre dışı bölge ve zarı kateden bölge olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Notch reseptörü ligandı ile hücre dışı bölge aracılığıyla bağlantı kurar. Bu bağlantı Notch reseptörünün hücre dışı bölgesinde yer alan EGF benzeri tekrarlarla sağlanır. Ayrıca ligandlar da reseptörlerle DSL bölgeleri aracılığıyla bağlantı kurarlar. Ligand reseptör bağlantısı gerçekleştiği zaman ikinci ayrılma gerçekleşir. Bu ayrılma 'S2 ayrılması' olarak adlandırılır ve Notch'un hücre dışı bölgesi serbest kalır. Bu proteolitik ayrılma işlemi hücre zarında bulunan ADAM17 metalloproteazın katkısıyla olur. 'S3 ayrılması' olarak adlandırılan üçüncü ayrılma hemen sonrasında gerçekleşir. Transkripsiyonel olarak aktif olan hücre içi kısım (NICD) zardan ayrılır ve böylece aktive Notch oluşur. Son ayrılma da proteolitik bir işlemdir ve bu işlemde yine zarı alan presenilin ve nicastrini bünyesinde bulunduran Gamma sekretaz kompleksi sorumludur. Gamma sekretaz Notch'un karboksil ucunu (NICD) keser ve NICD sitoplazma içinde serbest kalır. Aktive Notch bundan sonra bir taşıyıcı protein aracılığıyla nükleusa geçer (Kramer, 2000).

NICD'nin nükleustaki metabolizması E3 ubikutin ligazlar ile ubikütinasyon ve fosforilasyon ile kontrol edilir. Fosforilasyona maruz kalan NICD aktif haldedir. NICD ubikütinlenerek yıkıma uğrarsa hücre eski haline gelir ve Notch sinyalinin bir sonraki turu için hazırlanır (Kopan, 2002).

Nükleusta NICD ile bağlantı kurduğu bilinen tek transkripsiyon faktörü CSL'dir. NICD'nin yokluğunda CSL, histon deasetilazlar (HDACs) veya korepresörlerle bağlantılı halde bulunur ve transkripsiyonel olarak baskılanmış haldedir. NICD'nin CSL'ye bağlanması ile, NICD korepresör kompleksinin yerine geçer ve aktif haldeki NICD/CSL histon asetilazlara (HATs) veya Mastermind/Lag3'e bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu aktive edip kromatin yeniden düzenlenmesini sağlayabilir. Ayrıca NICD/CSL kompleksi Notch ilişkili transkripsiyon faktörlerinden RBPJK ile bağlantı kurarak da hedef genlerin transkripsiyonunu sağlayabilir (Kopan, 2002).

*Notch, apoptoz ve kanser*

*Apoptoz*

Apoptoz, programlı hücre ölümü olarak adlandırılır ve tüm çok hücreli organizmalarda gelişim sırasında düzgün organogenez yöneten ve doku homeostazını sağlayan önemli bir işlemdir. Örneğin; uzuvların gelişimi sırasında bağımsız parmakların oluşumu için fazladan hücreleri seçici olarak yok eder. Ayrıca immün sistemin olgunlaşması sırasında görevini yitirmiş T hücrelerinin yıkımından da sorumludur. Yine apoptoz hücrelere geri dönüşümsüz zararlar veren iyonize radyasyon gibi dış etkilere karşı hücrel savunma mekanizması olarak görev yapar (Kerr, Wyllie, & Currie, 1972).

Düzenli embriyonik gelişim ve normal doku homeostazisi; hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozu içeren bir seri moleküler işlemde oluşur. Bu işlemlerden herhangi birinde devamlı olarak oluşan bir aksaklık kanserin gelişimine katkıda bulunur. Özellikle apoptozdaki kusurlar neredeyse tüm kanser tiplerinde görülmektedir (Dang, 2012).

Notch sinyal yolağı hem embriyonik gelişimde hem de organ homeostazında hücre kaderinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Notch hücre döngüsü, gelişim ve sağ kalım ile ilgili yolları içeren geniş ağlar boyunca apoptozu düzenler (Dang, 2012).

Notch sinyal yolağı ile p53 ve NF-KB sinyal yolları arasındaki ilişki apoptozu çeşitli yollardan etkileyerek kanserleşme sürecine katkıda bulunabilir.

*Notch - p53 sinyal yolları ve kanser*

p53; hücre döngüsünün ilerlemesini inhibe eder ve DNA hasarından sonra apoptozu başlatarak hücre döngüsü regülatörü olarak görev yapar. Bir hücre DNA'ya zarar veren kemoterapötik, UV ışık veya iyonize radyasyon gibi ajanlara maruz kaldığı zaman p53 ekspresyonu artar bu da p21 aktivasyonu ile sonuçlanır ve nihayetinde hücre döngüsü bloke edilir. Bu noktada, hasarlı hücre hasarın geri dönüşümlü olup olmadığına bağlı olarak ya tamir edilir ya da apoptozu yönlendirilir (Vousden & Lane, 2007). p53 geninde oluşan inaktive edici mutasyonlar tüm insan kanserlerinin %50'sinden fazlasında görülür.

INK4a/ARF bir tümör baskılayıcıdır ve normalde Mdm2 (murine double minute) ile birlikte bulunarak Mdm2'yi inaktive eder. INK4a/ARF ile Mdm2 ayrıldığında Mdm2'nin

yarı ömrü uzar. Ortamda serbest Mdm2 bulunduğunda, p53 Mdm2 tarafından Mdm2'nin E3 ubiquitin-ligaz aktivitesi sayesinde inaktive edilir. Bu da p53'ün hasarlı hücreyi apoptoza yönlendirmesini engeller (Ladanyi et al., 1993; Sanchez-Cespedes et al., 1999).

Notch sinyal yolağı apoptoz ve kanser üzerindeki etkisinden dolayı p53 sinyal yolağı ile ilişkilidir. Aktive olmuş Notch'un ekspresyonu p53 ekspresyonu ile negatif olarak ilişkilidir (Beverly et al., 2005).

Notch sinyal yolağı çeşitli mekanizmalarla p53 ekspresyonunu ve aktivitesini baskılamaktadır. Aktive olmuş Notch bir tümör süpressör olarak görev yapan INK4a/ARF'nin ekspresyonunu baskılar, bu da daha fazla Mdm2'nin serbest kalmasına yol açar. Ortamda fazla miktarda bulunan Mdm2 p53'e bağlanarak onun degradasyonuna neden olur (Beverly et al., 2005). Ayrıca Notch ilişkili bir transkripsiyon faktörü olan RBJK p53 promotörü ile bağlanarak p53'ün transkripsiyonunu engelleyebilir (Boggs, Henderson, & Reisman, 2009). Notch sinyal yolağı bu mekanizmalar aracılığıyla kanserde p53 fonksiyonlarını baskılar ve böylece kanserleşme sürecine katkıda bulunur (Dang, 2012).

#### *Notch - NF- $\kappa$ B sinyal yolağları ve kanser*

Nüklear faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), B hücrelerinde immunoglobulin kappa (I $\kappa$ ) zincirinin ekspresyonunu düzenleyen nüklear faktördür. NF- $\kappa$ B sinyal yolağı immünite, çoğalma, inflamasyon ve apoptoz gibi çok sayıda hücre fonksiyonunda çeşitli roller oynar. Kanserleşme sürecinde bu sinyal yolağı onkogeneze her yönden katkıda bulunur (Basseres & Baldwin, 2006).

Memelilerde bu ailenin 5 üyesi vardır; Sınıf 1: NF- $\kappa$ B1 (p50 ve onun prekürsörü p105) ve NF- $\kappa$ B2 (p52 ve onun prekürsörü p100) ve Sınıf 2: (RelA-p65, RelB, cRel). Bu proteinler homodimer ve heterodimer yapıda olabilir.

NF- $\kappa$ B dimerleri normalde sitoplazmada I $\kappa$ B ile bağlı inaktif halde bulunurlar. TNF- $\alpha$ , IL-1, virüsler, DNA'ya zarar veren ajanlar gibi çeşitli uyarılara maruz kaldığı zaman I $\kappa$ B Kinaz (IKK) kompleksi uyarılır ve bu da I $\kappa$ B'nin fosforlanarak yıkımı ile sonuçlanır. I $\kappa$ B'nin inhibitör etkisi olmayınca NF- $\kappa$ B

dimerleri serbest kalır ve hedef genlerin transkripsiyonunu gerçekleştirmek üzere çekirdeğe geçerler (Dang, 2012).

NF- $\kappa$ B'nin en iyi bilinen fonksiyonu hücre sağ kalımını desteklemesi ve apoptozu inhibe etmesidir (Beg, William, Bronson, Ghosh, & Baltimore, 1995; White, Roy, & Gilmore, 1995). Apoptoz üzerinde Notch sinyalinin etkisi; NF- $\kappa$ B yolağında Notch'un regülasyonu ile olur. RBP-JK, NF- $\kappa$ B yolağında promoter element olarak görev yapar ve NF- $\kappa$ B prekürsör p100'ün transkripsiyonunu baskılar. Aktive Notch varlığında RBP-JK'nın promoter aktivitesi indüklenir ve bu da transkripsiyonun artmasına neden olur (Cheng et al., 2001). RBP-JK ayrıca I $\kappa$ B- $\alpha$ 'nın transkripsiyonunu baskılar ve NICD varlığında transkripsiyon benzer olarak tekrar aktive edilir (Oakley et al., 2003).

Apoptozu düzenlemede Notch'un NF- $\kappa$ B yolağını nasıl düzenlediğine dair modeller ileri sürülmüştür. Bunlar;

Birinci modelde; aktive Notch p50, RelA, RelB ve cRel NF- $\kappa$ B genlerinin transkripsiyonunu uyarır. RBP-JK, bir Notch CSL proteini, normalde bu genlerin transkripsiyonunu baskılar. NICD varlığında transkripsiyon aktive edilir.

İkinci modelde; NICD NF- $\kappa$ B'ye bağlanmak için I $\kappa$ B- $\alpha$  ile yarışır. Aktive Notch (NICD) sitoplazmik I $\kappa$ B'ye benzerlik gösteren 6 ankirin tekrarı içerir. I $\kappa$ B- $\alpha$  ile inhibe olan NF- $\kappa$ B dimerleri NICD ile ilişki kurunca serbest kalır ve bu da onların aktivasyonu ile sonuçlanır.

Diğer bir modelde ise; NICD IKK'ya bağlanarak I $\kappa$ B'nin fosforilasyonunu artırır ve yıkımı iletir. Böylece serbest kalan NF- $\kappa$ B dimerlerinin aktivitesi artar (Dang, 2012).

Bütün bu mekanizmalar aracılığıyla Notch NF- $\kappa$ B'nin apoptozu inhibe etme fonksiyonuna NF- $\kappa$ B aktivitesini artırarak dahil olur ve böylece kanserleşme sürecine katkıda bulunur.

#### *Notch sinyal yolağı ve kanserle ilişkisi*

Notch yolağının onkogenik potansiyeli 1980'lerin sonlarında akut T hücre lenfoblastik lösemisinde (T-ALL) tanımlanmıştır. Notch reseptörüne ligandının

bağlanmasının ve notch sinyalini aktive olmasının kanser hücresi çoğalmasına aracılık ettiği söylenebilir. Notch sinyal yolunun anormal ifadesi de yumurtalık karsinoması ilerlemesi ile de ilişkilidir. Yumurtalık kanseri dokusu, yüksek seviyedeki Notch1 proteini ile de karakterizedir (Brzozowa et al., 2016)

Notch proteinlerinin aşırı ekspresyonu pankreas adenokarsinoması durumunda tespit edilmiştir. NOTCH3'ün pankreas kanseri hücrelerinin sitoplazması ve çekirdeğinde aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir. Mullendore ve ark. Pankreas kanseri hücre hatlarının JAG2 ve DLL4 gibi Notch ligand transkriptlerinin aşırı ekspresyonu ile karakterize edildiğini ortaya koymuştur (Mullendore et al., 2009).

Notch bileşenlerin up-regülasyonu da mide kanseri progresyonuyla ilişkilidir. Örneğin; DLL4'ün up-regülasyonu, in vitro SGC7901 mide kanseri hücrelerinin çoğalması, göçü ve invazyonunu ve in vivo tümör büyümesini desteklemiştir (Li et al, 2013).

Notch sinyal yolağı, kanserlerde kemik metastazında önemli rol oynar. Bu yolak göğüs ve prostat kanserinde kemiklere metastaza katkıda bulunur fakat NSCLC'de bu yöndeki etkisi henüz net değildir. Liu ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada NSCLC'de kemiklere metastazın görüldüğü durumlarda NOTCH3'ün aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir (L. Liu et al., 2014).

Notch sinyal yolağı ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için de birçok çalışma yapılmaktadır. Notch yolağının kanser gelişimindeki karmaşık rolü, hareketinin bağlam-bağımlı olduğuna işaret eder (Roy ve ark. 2007). Akciğer karsinomu

ile ilgili olarak, SCLC'de tümör invazyonunu inhibe etmenin yanı sıra SCLC ve NSCLC'de hücre proliferasyonunu, apoptozu ve tümör diferansiyasyonunu kontrol etmede Notch1 sinyallemesinin belirgin bir rolü olduğu gösterilmiştir (Hassan ve ark.2014; Wael ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, NSCLC'deki Notch3 inhibisyonunun akciğer kanseri hücresi büyümesini, istilasını ve KHDAK kanseri kök hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Haruki ve ark. 2005, Konishi ve ark. 2007 Hassan ve diğerleri 2013; Arasada ve diğerleri 2014; Liu ve diğerleri, 2014). Öte yandan, diğer çalışmalar, NSCLC doku kesitlerinde Notch3 ekspresyonunun tümör büyümesini ve lenf nodu metastazını inhibe ettiğini bildirmiştir (Lee ve ark. 2008). Dahası SCLC hastalarında son zamanlarda yapılan bir klinik faz araştırması haricinde SCLC'deki rolüyle ilgili hiçbir veri mevcut değildir ve bu da Notch2 ve Notch3 sinyal yollarının bir antiNotch2 / 3 antikoru ile inhibe edilmesinin umut verici bir anti-tümör aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir (Pietanza Ve diğerleri 2014).

### Sonuç

Son yıllarda, kanser gelişiminde rol alan yolların keşfedilmesi ve mekanizmalarının anlaşılması onkolojide sıra dışı gelişmelere neden olmaktadır. Notch sinyal yolağı embriyonik dönemde ve organogenezde rol oynayarak ve apoptozu çeşitli yollar aracılığıyla etkileyerek kanserleşmeye katkıda bulunabilmektedir. Kanser türlerinde genellikle Notch sinyalinin aşırı ekspresyonuna rastlanmaktadır ve bu bulgular notch sinyali inhibisyonunun tümör tedavisinde yeni ve heyecan verici bir dönemi başlatabileceğini göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Acar, M., Jafar-Nejad, H., Takeuchi, H., Rajan, A., Ibrani, D., Rana, N. A., Bellen, H. J. (2008). Rumi is a CAP10 domain glycosyltransferase that modifies Notch and is required for Notch signaling. *Cell*, 132(2), 247-258.
2. Arasada RR, Amann JM, Rahman MA, Huppert SS, Carbone DP (2014) EGFR blockade enriches for lung cancer stemlike cells through Notch3-dependent signaling. *Cancer Res* 74(19):5572–5584.
3. Artavanis-Tsakonas, S., Rand, M. D., & Lake, R. J. (1999). Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science*, 284(5415), 770-776.
4. Basseres, D., & Baldwin, A. (2006). Nuclear factor-κB and inhibitor of κB

- kinase pathways in oncogenic initiation and progression. *Oncogene*, 25(51), 6817-6830.
5. Beg, A. A., William, C. S., Bronson, R. T., Ghosh, S., & Baltimore, D. (1995). Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF- $\kappa$ B.
  6. Beverly, L. J., Felsher, D. W., & Capobianco, A. J. (2005). Suppression of p53 by Notch in lymphomagenesis: implications for initiation and regression. *Cancer research*, 65(16), 7159-7168.
  7. Boggs, K., Henderson, B., & Reisman, D. (2009). RBP-J $\kappa$  binds to and represses transcription of the p53 tumor suppressor gene. *Cell biology international*, 33(3), 318-324.
  8. Brzozowa-Zasada, M., Piecuch, A., Dittfeld, A., Mielńczyk, L., Michalski, M., Wyrobiec, G., ... & Wojnicz, R. (2016). Notch signalling pathway as an oncogenic factor involved in cancer development. *Contemp Oncol (Pozn)*, 20(4), 267-272.
  9. Cheng, P., Zlobin, A., Volgina, V., Gottipati, S., Osborne, B., Simel, E. J., Gabrilovich, D. I. (2001). Notch-1 regulates NF- $\kappa$ B activity in hemopoietic progenitor cells. *The Journal of Immunology*, 167(8), 4458-4467.
  10. Dallman, M. J., Smith, E., Benson, R. A., & Lamb, J. R. (2005). Notch: control of lymphocyte differentiation in the periphery. *Current opinion in immunology*, 17(3), 259-266.
  11. Dang, T. P. (2012). Notch, apoptosis and cancer Notch Signaling in Embryology and Cancer (pp. 199-209): Springer.
  12. Haruki N, Kawaguchi KS, Eichenberger S, Massion PP, Olson S, Gonzalez A, Carbone DP, Dang TP (2005) Dominant-negative Notch3 receptor inhibits mitogen activated protein kinase pathway and the growth of human lung cancers. *Cancer Res* 65(9):3555–3561.
  13. Hassan KA, Wang L, Korkaya H, Chen G, Maillard I, Beer DG, Kalemkerian GP, Wicha MS (2013) Notch pathway activity identifies cells with cancer stem cell-like properties and correlates with worse survival in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 19(8):1972–1980.
  14. Hassan WA, Yoshida R, Kudoh S, Hasegawa K, Niimori-Kita K, Ito T (2014) Notch1 controls cell invasion and metastasis in small cell lung carcinoma cell lines. *Lung Cancer* 86(3):304–310.
  15. Hassan, Wael Abdo, et al. "Evaluation of role of Notch3 signaling pathway in human lung cancer cells." *Journal of cancer research and clinical oncology* 142.5 (2016): 981-993.
  16. Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, 26(4), 239.
  17. Kidd, S., Kelley, M. R., & Young, M. W. (1986). Sequence of the notch locus of *Drosophila melanogaster*: relationship of the encoded protein to mammalian clotting and growth factors. *Molecular and cellular biology*, 6(9), 3094-3108.
  18. Kiyohara, C., & Ohno, Y. (2010). Sex differences in lung cancer susceptibility: a review. *Gender medicine*, 7(5), 381-401.
  19. Konishi J, Kawaguchi KS, Vo H, Haruki N, Gonzalez A, Carbone DP, Dang TP (2007) Gamma-secretase inhibitor prevents Notch3 activation and reduces proliferation in human lung cancers. *Cancer Res* 67(17):8051–8057.
  20. Kopan, R. (2002). Notch: a membrane-bound transcription factor. *Journal of cell science*, 115(6), 1095-1097.
  21. Kramer, H. (2000). RIPPING notch apart: a new role for endocytosis in signal transduction? *Science Signaling*, 2000(29), pg1.
  22. Krauss, G. (2006). *Biochemistry of signal transduction and regulation*: John Wiley & Sons.
  23. Ladanyi, M., Cha, C., Lewis, R., Jhanwar, S. C., Huvos, A. G., & Healey, J. H. (1993). MDM2 gene amplification in metastatic osteosarcoma. *Cancer research*, 53(1), 16-18.
  24. Lee S, Jung C, Ko Y, Choi J, Lee K, Kang C (2008) Expression of Notch 1 and 3 is related to inhibition of lymph node metastasis and progression in non-small lung carcinoma. *Basic Appl Pathol* 1(2):93–97.
  25. Li GG, Li L, Li C, et al. Influence of up-regulation of Notch ligand DLL4 on biological behaviors of human gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4486-94.

26. Liu L, Chen X, Wang Y, Qu Z, Lu Q, Zhao J, Yan X, Zhang H, Zhou Y (2014) Notch3 is important for TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer bone metastasis by regulating ZEB-1. *Cancer Gene Ther* 21(9):364–372.
27. Miele, L. (2006). Notch signaling. *Clinical Cancer Research*, 12(4), 1074-1079.
28. Mullendore ME, Koorstra JB, Li YM, Offerhaus GJ, Fan X, Henderson CM, et al. Ligand-dependent Notch signaling is involved in tumor initiation and tumor maintenance in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2291-301.
29. Oakley, F., Mann, J., Ruddell, R. G., Pickford, J., Weinmaster, G., & Mann, D. A. (2003). Basal expression of I $\kappa$ B $\alpha$  is controlled by the mammalian transcriptional repressor RBP-J (CBF1) and its activator Notch1. *Journal of Biological Chemistry*, 278(27), 24359-24370.
30. Ohishi, K., Varnum-Finney, B., Flowers, D., Anasetti, C., Myerson, D., & Bernstein, I. D. (2000). Monocytes express high amounts of Notch and undergo cytokine specific apoptosis following interaction with the Notch ligand, Delta-1. *Blood*, 95(9), 2847-2854.
31. Pazarbaşı, A., Kasap, H., & KASAP, M. (2011). *Kanser Yolakları*. Arşiv, 20, 187-229.
32. Roy M, Pear WS, Aster JC (2007) The multifaceted role of Notch in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 17(1):52–59.
33. Sanchez-Cespedes, M., Reed, A. L., Buta, M., Wu, L., Westra, W. H., Herman, J. G., Sidransky, D. (1999). Inactivation of the INK4A/ARF locus frequently coexists with TP53 mutations in non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 18(43), 5843-5849.
34. Schulz, W. A. (2005). *Molecular biology of human cancers* (Vol. 464): Springer.
35. Vousden, K. H., & Lane, D. P. (2007). p53 in health and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(4), 275-283.
36. Wael H, Yoshida R, Kudoh S, Hasegawa K, Niimori-Kita K, Ito T (2014) Notch1 signaling controls cell proliferation, apoptosis and differentiation in lung carcinoma. *Lung Cancer* 85(2):131–140.
37. Wharton, K. A., Johansen, K. M., Xu, T., & Artavanis-Tsakonas, S. (1985). Nucleotide sequence from the neurogenic locus notch implies a gene product that shares homology with proteins containing EGF-like repeats. *Cell*, 43(3), 567-581.
38. White, D. W., Roy, A., & Gilmore, T. D. (1995). The v-Rel oncoprotein blocks apoptosis and proteolysis of I kappa B-alpha in transformed chicken spleen cells. *Oncogene*, 10(5), 857-868.