

# KANSERDE TİROZİN KİNAZ DIŞINDAKİ SİNYAL YOLAKLARI

## 5. BÖLÜM

Esra ÇOBANKENT AYTEKİN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Sinyal ileti yolları; organizmadaki sinyalleri hücre içi ve hücreler arası ileten ve böylece normal hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını, fonksiyonunu kısaca yaşamını etkileyen bir molekül grubudur(1). Hücre yaşamında bu denli önemli role sahip bu sistemi hedef alan onkojenik mutasyonlara sık olarak rastlanmaktadır. Genetik veya epigenetik mutasyonla bir yolağın aktivasyon artışı veya aktivasyon kaybı; hücrenin proliferasyon sinyallerinde devamlılık, büyüme, replikatif ölümsüzlüğün kazanılması, invazyon aktivasyonu, metastaz gibi kanser hücrelerinin karakteristik özelliklerine paralel değişimlere neden oluyorsa bu yolağın 'kanserojen' olarak bahsedebiliriz(1,2).

Kanser Genom Atlası projesinde 9125 tümörde çalışılan 33 kanser tipinde, Notch, TGF- $\beta$  ve Wnt yollarını da içeren 10 sinyal yolağının öne çıktığı bildirilmiştir. Tümörlerin %89'unda bu yollarda en az bir "driver" değişikliğinin meydana geldiği,%57'sinin şu anda mevcut olan ilaçlar tara-

findan potansiyel olarak hedeflenebilen en az bir değişikliğe sahip olduğu ve %30'unda ise bu yollarda çoklu değişiklikler ortaya çıktığı saptanmıştır(3). Ayrıca bu çalışmanın Japonya versiyonu olan 5143 kanser hastasıyla yapılan kanser genom atlası projesinde MAPK, PI3K, RTK yolları, WNT ve TP53 yollarının çoğunlukta olduğu 362 gen mutasyonu tespit edilmiştir(4). Bu ve benzer çalışmalar sinyal yollarının kanser tanısında, tedavisinde ve prognozunda önemli bir yer tuttuğunu gösteren sonuçlar sunmuştur.

Bu bölümde reseptör tirozin kinaz yolları dışındaki önemli kanser sinyal yollarından bahsedilecektir (Tablo 1).

### TGF-B (TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ- B) YOLAĞI

TGF- $\beta$ ; "nodal", "activin", BMP(kemik morfojenik protein) ve AMH("antimüllerian hormone") da kapsayan, doku homeostazının sürdürülmesi ve embriyonik gelişimin kontrolünde önemli rolleri

Tablo 1: Tirozin Kinaz Dışındaki Önemli Sinyal Yolları

TGF $\beta$ Yolağı	Karsinomlar, lösemiler	Hücre proliferasyonu, kök/progenitor hücre fenotipi kazanılması, apoptozis, diferansiyasyon
NF $\kappa$ B Yolağı	Bazı lösemiler, birçok kansinomlar	lenfoid hücrelerin, inflamasyonun ve apoptozun regülasyonu
WNT Yolağı	Kolon,karaciğer,meme,mide ve diğer kansinomlarda	Hücre proliferasyonu, doku homeostazisi
SHH Yolağı	Spesifik deri,beyin ve akciğer kanserleri	Hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu
NOTCH	T-hücre lenfomaları, kansinomlar	Hücre-hücre iletişimi, hücre büyümesi ve apoptozis

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Konya Numune Hastanesi, Patoloji Kliniği, esracobankent@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-0500-7987

gösterilmiştir(80). Notch yolağının ilişkili olduğu kanserlerle ilgili sayısız hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır ve hala devam etmekte olan çok sayıda ilaç çalışması mevcuttur.

Notch sinyal yolağının onkojenik potansiyeli ilk olarak akut T hücre lenfoblastik lösemisinde tanımlanmıştır ve Notch1 işlev kazancı mutasyonları daha sonra akut T hücre lenfoblastik lösemisinin yaklaşık %50'sinde bulunmuştur(74).

Hepatopankreatikobiliyer sistem ve gastrointestinal sistem kanserlerinden başta kolon kanserleri olmak üzere mide kanseri, pankreas kanseri ve karaciğerin primer malign tümörlerinde Notch sinyal yolağının rolü gösterilmiştir(81). Bu kanserlerin hemen hepsinde Notch reseptör, ligand ve hedef genlerinin ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar sunulmuştur(80,81). Ayrıca bu çalışmalar arasında Notch 1 pozitif kanser olgularında yaşam sürelerinin daha az olduğu gösterilmiştir(82).

Baş-boyun skuamöz hücreli karsinom olgularında NOTCH1, NOTCH2 ve NOTCH3'te fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlara rastlanmıştır(83).

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olgularında NOTCH2'nin inaktive edilmesinin karsinogenezi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca Notch1 ve NOTCH 3'ün aşırı eksprese edildiği ve NOTCH1 in onkogen olarak aktivasyon gösterdiği küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olgularında kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(84,73,83).

Meme dokusunda Notch yolunun etkilenmesi karsinogenizde önemli bir role sahip olup meme kanserinde Notch proteinlerinin, ligandlarının ve gen ekspresyonlarının normal meme dokusuna kıyasla arttığı gösterilmiştir(85).

Notch sinyali böbrek, mesanede ve prostatta onkogen veya tümör supresör olarak aktivasyon gösterip karsinogeneze neden olduğu gibi ilaç direnç artırıp prognozda da etkili olduğu gösterilmiştir(83,80).

Rota ve arkadaşlarının çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarında NOTCH sinyal yolağı ile ilgili hazırladıkları çalışmada rabdomyosarkom, ewing sarkomu ve sinovyal sarkomda Notch yolağının hedef genleri üzerinden etkili olduğunu ve Notch yolağının bu tümörlerin prognozunda etkisini gösteren birçok çalışma bildirmiş(86).

Osteosarkom tümör hücrelerinde de Notch yolağı tümörün metastatik fenotipi ile ilişkilendirilmiş ve metastaz pozitif osteosarkom olgularında Notch1, Notch2 ve Notch4, HES1 ve HERP2 ekspresyonu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada Notch sinyallesinin invazyonu ve metastazı kontrol ettiğini gösterilmiştir(87).

Notch yolağındaki değişiklikler melanom ve glioblastoma gibi daha birçok tümörde tanımlanmıştır(83).

### Cross-talk

Yukarıda bahsedilen sinyal yollarının birbiriyle iletişim kurması yani bir yolaktaki bir bileşenin başka bir yolaktaki bir bileşenin aktivasyonunu etkilemesi bir hücresel olayda aynı biyolojik davranış için paralel ya da zıt hareket ederek yolların koordinasyonu sağlanması olarak tanımlanabilir. Estradiol ve Notch sinyali arasındaki çapraz konuşma, insan meme karsinogenesinde ve anjiyogenezde önemli bir role sahiptir(85).

Özellikle TG-b, Notch, SHH, Wnt ve diğer sinyal yolları arasında çok sayıda çapraz konuşma örnekleri bildirilmiştir(7,13,88).

### SONUÇ

Bir araştırmacının yazdığı gibi (89) bir orman, zemin seviyesinde kaotik görünebilir, ancak havadan 30.000 feetlik yükseklikte baktığınızda hayvanların günün belirli noktalarında derelerde toplandığı ve tüm derelerin bir nehirde birleştiği net bir düzen olduğu görülür. Kanserde böyle kaotik görünür ama kendi içinde bir düzeni vardır.

Bu düzen içinde önemli bir role sahip bu yollardaki onkojenik değişikliklerin kapsamını, ayrıntılı mekanizmalarını ve birlikte ortaya çıkışını anlamak, yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

### KAYNAKÇA

1. WA Schulz. (2007). Molecular Biology of Human Cancers. The Netherlands: Springer.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57-70
3. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. Cell. 2018;173(2):321-337.e10. doi:10.1016/j.cell.2018.03.035
4. Nagashima T, Yamaguchi K, Urakami K, et al. Japanese version of The Cancer Genome Atlas, JCGA, established

- using fresh frozen tumors obtained from 5143 cancer patients. *Cancer Sci.* 2020;111(2):687-699. doi:10.1111/cas.14290
5. Kato, Y.; Inoue, H.; Yoshioka, U.; Fujiyama, Y.; Bamba, T. Effects of transforming growth factor<sub>1</sub>, interleukin-1<sub>2</sub>, tumor necrosis factor  $\alpha$  and platelet-derived growth factor on the collagen synthesis and the proliferation of periacinar fibroblastoid cells isolated and cultured from rat pancreatic acini. *Pathophysiology* 1999, 3, 175–179.
  6. Krzemieć n, S.; Knapczyk, P. Current review on the role of transforming growth factor beta (TGF-beta) in some pathological disorders. *Wiad. Lek.* 2005, 58, 536–539.
  7. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 807-21.
  8. Kumar V. (2015) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (9.ed) www.elsevier.com/permissions.
  9. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117-29.
  10. Tian M, Schiemann WP. The TGF- $\beta$  paradox in human cancer: an update. *Future Oncol* 2009;5(2):259-71.
  11. Kaminska B, Wesolowska A, Danilkiewicz M. TGF beta signalling and its role in tumour pathogenesis. *Acta Biochim Pol.* 2005;52(2):329-337.
  12. Kretzschmar, M.; Doody, J.; Massagué, J. Opposing BMP and EGF signalling pathways converge on the TGF-beta family mediator Smad1. *Nature* 1997, 389, 618–622.
  13. Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-810.
  14. Katz, L.H.; Li, Y.; Chen, J.S.; Muñoz, N.M.; Majumdar, A.; Chen, J.; Mishra, L. Targeting TGF- $\beta$  signaling in cancer. *Expert Opin. Ther. Targets* 2013, 17, 743–760.
  15. Schmierer B, Hill CS. TGFbeta-SMAD signal transduction:molecular specificity and functional flexibility. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(12):970-982. doi:10.1038/nrm2297
  16. Ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF-beta-Smad signaling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265-73.
  17. Zhang YE. Non-Smad Signaling Pathways of the TGF- $\beta$  Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(2):a022129. Published 2017 Feb 1. doi:10.1101/cshperspect.a022129
  18. Moustakas A, Heldin CH. Non-Smad TGF-beta signals. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt 16):3573-3584. doi:10.1242/jcs.02554
  19. Jung B, Staudacher JJ, Beauchamp D. Transforming Growth Factor  $\beta$  Superfamily Signaling in Development of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;152(1):36-52. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.015
  20. Biswas S, Chytil A, Washington K, et al. Transforming growth factor beta receptor type II inactivation promotes the establishment and progression of colon cancer. *Cancer Res* 2004;64:4687-92.
  21. Levy L, Hill CS. Alteration in components of the TGF-beta superfamily signaling pathways in human cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 41-58.
  22. Ahmed S, Bradshaw AD, Gera S, Dewan MZ, Xu R. The TGF- $\beta$ /Smad4 Signaling Pathway in Pancreatic Carcinogenesis and Its Clinical Significance. *J Clin Med.* 2017;6(1):5. Published 2017 Jan 5. doi:10.3390/jcm6010005
  23. Kim BG, Li C, Qiao W, et al. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer. *Nature* 2006;441:1015-9.
  24. Komuro A, Yashiro M, Iwata C, et al. Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(8):592-604. doi:10.1093/jnci/djp058
  25. Piestrzeniewicz-Ulanska D, Brys M, Semczuk A, Rechsberger T, Jakowicki JA, Krajewska WM. TGF-beta signaling is disrupted in endometrioid-type endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):173-180. doi:10.1016/j.ygyno.2004.06.032
  26. Levy L, Hill CS. Alteration in components of the TGF-beta superfamily signaling pathways in human cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 41-58.
  27. da Silva HB, Amaral EP, Nolasco EL, et al. Dissecting Major Signaling Pathways throughout the Development of Prostate Cancer. *Prostate Cancer.* 2013;2013:920612. doi:10.1155/2013/920612
  28. Newcom SR, Gu L. Transforming growth factor beta 1 messenger RNA in Reed-Sternberg cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *J Clin Pathol.* 1995;48(2):160-163. doi:10.1136/jcp.48.2.160
  29. Teicher BA. Transforming growth factor- $\beta$  and the immune response to malignant disease. *Clin Cancer Res* 2007; 13(21): 6247-6251
  30. Ikushima H, Miyazano K. TGF- $\beta$  signaling: a complex web in cancer progression. *Nature* 2010; Vol 10: 415-424
  31. Nabel GJ, Verma IM. Proposed NF-kappa B/I kappa B family nomenclature. *Genes Dev.* 1993;7(11):2063. doi:10.1101/gad.7.11.2063
  32. Xia Y, Shen S, Verma IM. NF- $\kappa$ B, an active player in human cancers. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(9):823-830. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0112
  33. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- $\kappa$ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer.* 2013;12(1):86.
  34. Kang Y, Massague J. Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis. *Cell.* 2004; 118:277–9.
  35. Li CW, Xia W, Huo L, Lim SO, Wu Y, Hsu JL, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by TNF-alpha requires NF-kappaB-mediated transcriptional upregulation of Twist1. *Cancer Res.* 2012; 72:1290–300.
  36. Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.* 2004;25(6):280-288. doi:10.1016/j.it.2004.03.00
  37. Brooks, P., Fuertes, G., Murray, R.Z., Bose, S., Knecht, E., Rechsteiner, M.C., Hendil, K.B., Tanaka, K., Dyson, J., Rivett, J. 2000. Subcellular localization of proteasomes and their regulatory complexes in mammalian cells. *Biochem. J.*, 346 (1): 155–161.
  38. Maki, C.G., Huibregtse J.M., Howley P.M. 1996. In vivo ubiquitination and proteasome-mediated degradation of p53(1). *Cancer Res.*, 56: 2649–2654.39. West NR, McCuaig S, Franchini F, Powrie F. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(10):615-29.
  40. Furman RR, Asgary Z, Mascarenhas JO, Liou HC, Schattnert EJ. Modulation of NF-kappa B activity and apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Journal of immunology* 2000; 164(4): 2200-6.

41. Abdullah M, Rani AA, Sudoyo AW, Makmun D, Handjari DR, Hernowo BS. Expression of NFkB and COX2 in colorectal cancer among native Indonesians: the role of inflammation in colorectal carcinogenesis. *Acta Med Indones.* 2013;45(3):187
42. Arlt A, Vorndamm J, Muerkoster S, Yu H, Schmidt WE, Folsch UR, et al. Autocrine production of interleukin 1beta confers constitutive nuclear factor kappaB activity and chemoresistance in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer Res* 2002;62(3):910-6.
43. Izban KF, Ergin M, Huang Q, et al. Characterization of NF-kappaB expression in Hodgkin's disease: inhibition of constitutively expressed NF-kappaB results in spontaneous caspase-independent apoptosis in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Mod Pathol.* 2001;14(4):297-310
44. Chen CD, Sawyers CL. NF-kappa B activates prostate-specific antigen expression and is upregulated in androgen-independent prostate cancer. *Mol Cell Biol* 2002;22(8):2862-70.
45. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 2001;414(6859):105-111. doi:10.1038/35102167
46. Wu XZ. Origin of cancer stem cells: the role of self-renewal and differentiation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 407-14.
47. Duchartrea, Y., KimaY., Kahn M., 2016. The Wnt signaling pathway in cancer. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 99, 141–149.
48. Lustig B and Behrens J. The Wnt signaling pathway and its role in tumor development. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2003;129(4):199-221.
49. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene.* 2017;36(11):1461-1473. doi:10.1038/onc.2016.304
50. Ying Y, Tao Q. Epigenetic disruption of the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway in human cancers. *Epigenetics.* 2009;4(5):307-312. doi:10.4161/epi.4.5.9371
51. Yamamoto, S., et al., 2008. Cthrc1 selectively activates the planar cell polarity pathway of Wnt signaling by stabilizing the Wnt-receptor complex. *Dev. Cell* 15, 23–36.
52. Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2018;62:50-60. doi:10.1016/j.ctrv.2017.11.002
53. Xu W, Kimelman D. Mechanistic insights from structural studies of beta-catenin and its binding partners. *J Cell Sci* 2007;120:3337-3344.
54. Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: Complexity at the surface. *J Cell Sci* 2006;119:395-402.
55. Verheyen EM, Gottardi CJ. Regulation of Wnt/beta-catenin signaling by protein kinases. *Dev Dyn* 2010; 239: 34-44.
56. Miller JR, The Wnts. *Genome Biol.* 2001, 3001:1-15
57. Nejak-Bowen KN and Monga SP: Beta-catenin signaling, liver regeneration and hepatocellular cancer: Sorting the good from the bad. *Semin Cancer Biol* 21: 44-58, 2011.
58. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F and Ricciardiello L: Molecular pathways involved in colorectal cancer: Implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci* 14: 1636516385, 2013.
59. Lupini L, Scutiero G, Iannone P, et al. Molecular biomarkers predicting early development of endometrial carcinoma: A pilot study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(6):e13137. doi:10.1111/ecc.13137
60. Nikuseva Martić T, Pećina-Slaus N, Kusec V et al. Changes of AXIN-1 and beta-catenin in neuroepithelial brain tumors. *Pathol Oncol Res* 2010;16:75-79.
61. Wei Q, Zhao Y, Yang ZQ et al. Dishevelled family proteins are expressed in non-small cell lung cancer and function differentially on tumor progression. *Lung Cancer* 2008;62:181-192.
62. WD-Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2018;62:50-6
63. Gupta S, Takebe N, LoRusso P. Targeting the hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2010 doi:10.1016/j.ctrv.2017.11.002
64. Ma XL, Sun HJ, Wang YS, Huang SH, Xie JW, Zhang HW. Study of Sonic hedgehog signaling pathway related molecules in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;12(25):3965-3969. doi:10.3748/wjg.v12.i25.3965
65. Stanton BZ, Peng LF. Small-molecule modulators of the Sonic Ming JE, Kaupas ME, Roessler E, et al. Mutations in PATCHED-1, the receptor for SONIC HEDGEHOG, are associated with holoprosencephaly [published correction appears in *Hum Genet* 2002 Oct;111(4-5):464]. *Hum Genet.* 2002;110(4):297-301. doi:10.1007/s00439-002-0695-5 Hedgehog signaling pathway. *Mol Biosyst.* 2010;6(1):44-54. doi:10.1039/b910196a
66. Niyaz M, Khan MS, Mudassar S. Hedgehog Signaling: An Achilles' Heel in Cancer. *Transl Oncol.* 2019;12(10):1334-1344. doi:10.1016/j.tranon.2019.07.004
67. Monkkonen T, Lewis MT. New paradigms for the Hedgehog signaling network in mammary gland development and breast Cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017;1868(1):315-332. doi:10.1016/j.bbcan.2017.06.003
68. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
69. Theunissen JW, de Sauvage FJ. Paracrine Hedgehog signaling in cancer. *Cancer Res.* 2009;69(15):6007-6010. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0756
70. Zhang Y, Kalderon D. Hedgehog acts as a somatic stem cell factor in the *Drosophila* ovary. *Nature.* 2001;410(6828):599-604. doi:10.1038/35069099
71. Cortes JE, Gutzmer R, Kieran MW, Solomon JA. Hedgehog signaling inhibitors in solid and hematological cancers. *Cancer Treat Rev.* 2019;76:41-50. doi:10.1016/j.ctrv.2019.04.005
72. Rimkus TK, Carpenter RL, and Qasem S, et al (2016). Targeting the Sonic Hedgehog Signaling Pathway: Review of Smoothed and GLI Inhibitors. *Cancers (Basel)* 8, 22e45. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers8020022>.
73. Capaccione KM, Pine SR. The Notch signaling pathway as a mediator of tumor survival. *Carcinogenesis.* 2013;34(7):1420-1430. doi:10.1093/carcin/bgt127
75. Wang Z, Li Y, Banerjee S, Sarkar FH. Emerging role of Notch in stem cells and cancer. *Cancer Lett* 2009; 279: 8-12.

76. Radtke F, Raj K. The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumour suppressor?. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(10): 756-67.
77. Yağcı E, Güneş Hasan Veysi. 2017, Notch Signaling Pathway and Carcinogenesis, *Osmangazi Journal of Medicine* 2017, 39(109-116). Doi: 10.20515/otd. 287890
78. Andersson, E.R., Sandberg, R., Lendahl, U., Notch signaling: simplicity in design, versatility in function, *Development*, 138, 3593-3612, 2011.
79. Kovall RA, Gebelein B, Sprinzak D, Kopan R. The Canonical Notch Signaling Pathway: Structural and Biochemical Insights into Shape, Sugar, and Force. *Dev Cell*. 2017;41(3):228-241. doi:10.1016/j.devcel.2017.04.001
80. Lu J, Xia Y, Chen K, et al. Oncogenic role of the Notch pathway in primary liver cancer [published correction appears in *Oncol Lett*. 2016 Nov;12 (5):4278]. *Oncol Lett*. 2016;12(1):3-10. doi:10.3892/ol.2016.4609
81. Wang Z, Li Y, Sarkar FH. Notch signaling proteins: legitimate targets for cancer therapy. *Curr Protein Pept Sci* 2010; 11: 398-408.
82. Lan G, Lin Z, Zhang J, et al. Notch pathway is involved in the suppression of colorectal cancer by embryonic stem cell microenvironment. *Onco Targets Ther*. 2019;12:2869-2878. Published 2019 Apr 16. doi:10.2147/OTTS199046
83. Goriki A, Seiler R, Wyatt AW, et al. Unravelling disparate roles of NOTCH in bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2018;15(6):345-357. doi:10.1038/s41585-018-0005-1
84. Baumgart, A. et al. Opposing role of Notch1 and Notch2 in a Kras(G12D)-driven murine non-small cell lung cancer model. *Oncogene* 34, 1-11 (2014).
85. Kontomanolis EN, Kalagasidou S, Pouliliou S, et al. The Notch Pathway in Breast Cancer Progression. *ScientificWorldJournal*. 2018;2018:2415489. Published 2018 Jul 8. doi:10.1155/2018/2415489
86. Rota R, Ciarapica R, Miele L, Locatelli F. Notch signaling in pediatric soft tissue sarcomas. *BMC Med*. 2012;10:141. Published 2012 Nov 16. doi:10.1186/1741-7015-10-141
87. Zhang P, Yang Y, Zweidler-McKay PA, Hughes DP. Critical role of notch signaling in osteosarcoma invasion and metastasis [retracted in: Zhang P, Yang Y, Zweidler-McKay P, Hughes DP. *Clin Cancer Res*. 2013 Sep 15;19(18):5256-7]. *Clin Cancer Res*. 2008;14(10):2962-2969. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1992
88. Morris SL, Huang S. Crosstalk of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway with other pathways in cancer cells. *Genes Dis*. 2016;3(1):41-47. doi:10.1016/j.gendis.2015.12.003
89. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-1558. doi:10.1126/science.1235122