The Role of the Notch Signaling Pathway in Glioma: Mechanisms, Therapeutic Applications, and Challenges

Arezou Eshaghabadi Niasari[1], Ali Gorji[1,2*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Epilepsy Research Center, Department of Neurosurgery, Münster University, Münster, Germany

Article Info:

Received: **31 Dec 2025** ***Revised:*** **22 Jan 2026** ***Accepted*****: 20 May 2026**

ABSTRACT

Introduction: Gliomas are the most common primary brain tumors, with glioblastoma (GBM) representing the most aggressive subtype, characterized by a median survival of 12–15 months and a high recurrence rate. Extensive genetic heterogeneity, invasive growth, and the presence of glioma stem cells (GSCs) are major contributors to therapeutic resistance. The Notch signaling pathway, a key regulator of cell differentiation, proliferation, and stemness, is dysregulated in glioma and exhibits context-dependent functions. Through crosstalk with the PI3K/AKT, Wnt, and HIF-1α signaling networks, as well as modulation by non-coding RNAs, Notch contributes to tumor progression and treatment resistance. ***Conclusion:*** Although preclinical studies indicate that inhibition of Notch signaling can reduce GSC proliferation, current clinical evidence remains largely at the proof-of-concept stage and is limited by toxicity, tumor heterogeneity, and blood–brain barrier constraints. A deeper understanding of Notch-centered molecular interactions and the development of combination and personalized therapeutic strategies may provide new opportunities to enhance treatment efficacy and improve patient prognosis in glioma.

Keywords:

1. Brain Neoplasms
2. Signal Transduction
3. Tumor Microenvironment
4. Drug Resistance

***Corresponding Author:** Ali Gorji

Email: *gorjial@uni-muenster.de*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

نقش مسیر پیام‌رسانی Notch در گلیوما: مکانیسم‌ها، کاربردهای درمانی و چالش‌ها

آرزو اسحق آبادی نیاسری[۱]، علی گرجی[۲،۱*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات صرع، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۰ دی ۱۴۰۴ **اصلاحیه:** ۲ بهمن ۱۴۰۴ **پذیرش:** ۳۰ اردیبهشت ۱۴۰۵

چـــــکیده

مقدمـــه: گلیوماهـا شـایع‌ترین تومورهـای اولیـه مغـز محسـوب می‌شـوند و در ایـن میـان، گلیوبلاسـتوما (GBM) تهاجمی‌تریـن زیرگـروه آن‌هـا اسـت کـه بـا بقـای متوسـط ۱۲ تـا ۱۵ مـاه و میـزان بـالای عـود شـناخته می‌شـود. ناهمگـنی ژنتیـکی گسـترده، رشـد تهاجـمی و حضـور سـلول‌های بنیـادی گلیومـا (GSCs) از مهم‌تریـن عوامـل مؤثـر در مقاومـت درمـانی بـه شـمار می‌رونـد. مسیـر پیام‌رسـانی Notch کـه تنظیم‌کننـده‌ای کلیـدی در فرایندهـای تمایـز سـلولی، تکثیـر و حفـظ ویژگی‌هـای بنیـادی سـلول‌ها اسـت، در گلیومـا دچـار اخـتلال تنظیـمی شـده و عملکـردی وابسـته بـه زمینـه از خـود نشـان می‌دهـد. ایـن مسیـر از طریـق برهم‌کنـش بـا شـبکه‌های پیام‌رسـانی PI3K/AKT، Wnt و HIF-1α و همچنیـن تنظیـم توسـط RNAهـای غیرکدکننـده، در پیشـرفت تومـور و مقاومـت بـه درمـان نقـش دارد. **نتیجه‌گیـــری:** اگرچـه مطالعـات پیش‌بالیـنی نشـان داده‌انـد کـه مهـار مسیـر پیام‌رسـانی Notch می‌توانـد تکثیـر سـلول‌های بنیـادی گلیومـا را کاهـش دهـد، شـواهد بالیـنی موجـود همچنـان عمدتـاً در مرحلـه اثبـات مفهـوم قـرار دارنـد و بـا محدودیت‌هـایی از جملـه سـمیت دارویی، ناهمگـنی تومـور و موانـع عبـور از سـد خـونی– مغـزی مواجـه هسـتند. درک عمیق‌تـر از تعـاملات مولکـولی مبتـنی بـر Notch و توسـعه راهبردهـای درمـانی ترکیـبی و شخصی‌سازی‌شـده می‌توانـد فرصت‌هـای نویـنی بـرای افزایـش اثربخـشی درمـان و بهبـود پیش‌آگـهی بیمـاران مبـتلا بـه گلیومـا فراهـم سـازد.

واژه‌های کلیدی:

۱- نئوپلاسم‌های مغزی
۲- انتقال پیام سلولی
۳- ریزمحیط تومور
۴- مقاومت دارویی

***نویسنده مسئول:** علی گرجی

پست الکترونیک: *gorjial@uni-muenster.de*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

مقدمه

گلیوماها گروهی از تومورهای نوروایپتلیال هستند که شایع‌ترین نوع تومورهای اولیه مغز محسوب شده و حدود ۸۰ درصد از تومورهای بدخیم سیستم عصبی مرکزی را تشکیل می‌دهند (۱). بر اساس آمار جهانی، سالانه بیش از ۱۳/۰۰۰ مورد جدید گلیوبلاستوما (GBM[1]) تشخیص داده می‌شود، که GBM، درجه IV بر اساس طبقه‌بندی WHO[2] در سال ۲۰۲۱، شایع‌ترین و کشنده‌ترین زیرنوع آن است (۴-۲). GBM با میانگین بقای ۱۲-۱۵ ماه پس از تشخیص همراه است و نرخ عود بالای ۹۰ درصد دارد، که این امر عمدتاً به دلیل ماهیت بسیار تهاجمی و ناهمگونی ژنتیکی گسترده و وجود زیرجمعیتی از سلول‌های بنیادی گلیوما (GSCs[3]) است (۵، ۶). GSCsها، با ویژگی‌های خودتجدیدی و چندتوانی، می توانند مقاومت به درمان‌های استاندارد مانند جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی با تموزولومید (TMZ[4]) را ایجاد کنند و عامل اصلی عود تومور هستند (۷).

مسیر سیگنالینگ Notch، که برای نخستین‌بار در دهه ۱۹۱۰ در Drosophila melanogaster شناسایی شد، یک مسیر سیگنالینگ وابسته به تماس سلولی است که در طول فرگشت حفظ شده و در تنظیم تمایز سلولی، آپوپتوز، تکثیر و نگهداشت سلول‌های بنیادی نقش کلیدی دارد (۸). در پستانداران، این مسیر شامل چهار گیرنده اصلی (Notch1-4) و پنج لیگاند (DLL1[5]، DLL3، DLL4، JAG1، JAG2) است. فعال‌سازی مسیر با اتصال لیگاند به گیرنده، منجر به برش‌های پروتئولیتیک متوالی توسط آنزیم‌های ADAM و سکریتازγ- می‌شود، که دامنه داخل‌سلولی Notch NICD[6] را آزاد می‌سازد (۹). NICD به هسته منتقل شده و با فاکتورهای رونویسی مانند CSL (RBPJ) و MAML1-3 کمپلکس تشکیل می‌دهد تا ژن‌های هدف مانند Myc،Hes/Hey و Cyclin D را فعال کند (۱۰). در بافت طبیعی مغز، مسیر Notch تمایز نورونی و گلیال را تنظیم کرده و در حفظ همئوستاز یا تعادل عصبی نقش دارد، اما در سرطان‌ها، تنظیم‌زدایی[7] مسیر Notch نقش دوگانه‌ای ایفا می‌کند: در بسیاری از موارد رفتار آنکوژنیک دارد (مانند تقویت گذار اپی‌تلیال به مزانشیمی (EMT)[8] و بنیادینگی سلولی[9])، در حالی‌که در برخی دیگر، به‌ویژه در T-ALL[10]، نقش سرکوب‌کننده از طریق القای تمایز اجباری ایفا می‌نماید (۱۱، ۱۲).

در گلیوما، فعال‌سازی مسیر Notch با بیان بیش‌ازحد Notch1، Notch3 و لیگاندهای DLL1/DLL4 در GSCs مرتبط است و این امر خودتجدیدی، مقاومت به TMZ و مهاجرت به بافت سفید را تقویت می‌کند (۱۳). جهش‌های Notch1 در حدود ۱۰–۲۰ درصد از گلیوماهای دارای جهش IDH[11] مشاهده می‌شوند و با پیش‌آگهی بهتر (بقای طولانی‌تر) همراه هستند، در حالی که در GBM کلاسیک و مزانشیمی، مسیر Notch به حفظ حالت بنیادی، آنژیوژنز و تعامل با میکرومحیط تومور (TME)[12] کمک می‌کند (۱۴). تعامل مسیر Notch با سایر مسیرها پیچیدگی پاتوژنز را افزایش می‌دهد؛ برای مثال، Notch با مسیر PI3K/AKT/mTOR برای تنظیم متابولیسم گلوکز تعامل دارد (۱۵)، با مسیر Wnt/β-catenin برای القای EMT (۱۶)، و با HIF-1α در شرایط هیپوکسی برای بقای GSCs همکاری می‌کند (۱۷). مطالعات ژنومیک TCGA از سال ۲۰۱۵ نشان داده‌اند که مسیر Notch در ایجاد ناهمگنی تومور نقش دارد و بیش از ۳۰ درصد از GBMها دارای جهش یا تقویت[13] در اجزای این مسیر هستند (۱۸).

علاوه بر تنظیم پروتئینی، مسیر Notch تحت تأثیر تنظیمات وابسته به RNAهای غیرکدکننده (ncRNAها)[14]، نیز قرار دارد که در بخش جداگانه‌ای بررسی شده است.

از سال ۲۰۱۵، پیشرفت‌های قابل توجهی در درک مسیر Notch در گلیوما حاصل شده است. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که مهار Notch، تکثیر GSCs را ۵۰–۷۰ درصد کاهش می‌دهد و آزمایش‌های بالینی فاز I/II با مهارکننده‌های گاما سکرتاز[15] (γ-secretase;GSI) مانند RO4929097، طول بقای بدون پیشرفت بیماری[16] (PFS) را تا ۶ ماه افزایش داده‌اند اما شواهد قانع‌کننده‌ای از بهبود پایدار بقای بیماران ارائه نکرده‌اند (۱۹، ۲۰). با این حال، چالش‌هایی مانند سمیت، مقاومت جبرانی و نفوذ ضعیف از سد خونی-مغزی[17] (BBB) همچنان وجود دارد (۲۱). در نتیجه، اگرچه مهار Notch از نظر زیست‌شناختی منطقی به نظر می‌رسد، اما ترجمه موفق آن به سود بالینی قطعی همچنان با چالش مواجه است. این مقاله مروری، مسیر Notch را به‌عنوان پلی میان بنیادینگی سلولی، متابولیسم و TME توصیف می‌کند و نشان می‌دهد که درک عمیق‌تر این مسیر می‌تواند توسعه اهداف درمانی نوین در گلیوما را هموار سازد.

مروری بر مسیر سیگنالینگ Notch

مسیر سیگنالینگ Notch یک سیستم وابسته به تماس سلولی است که در تکوین و حفظ همئوستاز بافتی نقش دارد (۸). گیرنده‌های Notch1 تا Notch4 پروتئین‌های تراغشایی هستند و ساختار آن‌ها از دو بخش اصلی تشکیل شده است: دامنه خارج‌سلولی (ECD)[18] و دامنه داخل‌سلولی (ICD)[19] (۹).

بخش خارج‌سلولی گیرنده‌های Notch شامل ۲۹ تا ۳۶ تکرار EGF-like برای شناسایی لیگاند، نواحی LNR[20] و ناحیه تنظیمی منفی (NRR)[21] است که از فعال‌سازی خودبه‌خودی گیرنده جلوگیری می‌کند. دامنه هترودیمریزاسیون (HD)[22] نیز در مجاورت LNR قرار دارد و پایداری گیرنده را پس از برش اولیه تضمین می‌کند

ICD از چندین ناحیه عملکردی تشکیل شده است:

۱- (RBPJ Association Module RAM) برای اتصال به فاکتور رونویسی CSL (RBPJ در پستانداران)،
۲- (Ankyrin Repeats Domain ANK) که در تعامل با هم‌فعال‌کننده‌های مسیر مانند MAML نقش دارد،
۳- Transactivation Domain TAD برای فعال‌سازی ژن‌های هدف.
۴- (Nuclear Export Signal NES) که انتقال NICD از هسته پس از انجام عملکرد را تسهیل می‌کند، و در نهایت
۵- PEST domain، ناحیه‌ای غنی از پرولین، گلوتامیک اسید، سرین و ترئونین، که پایداری پروتئین را از طریق فسفوریلاسیون و یوبیکویتیلاسیون تنظیم می‌نماید (۲۴-۲۲).

[1] Glioblastoma
[2] World Health Organization
[3] Glioma stem cells
[4] Temozolomide
[5] Delta-like ligand
[6] Notch Intracellular Domain
[7] Dysregulation
[8] Epithelial–mesenchymal transition
[9] Stemness
[10] T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia
[11] Isocitrate Dehydrogenase -mutant
[12] Tumor Microenvironment
[13] Amplification
[14] Non-coding RNA
[15] Gamma-secretase inhibitors
[16] Progression-free survival
[17] Blood-Brain Barrier
[18] Extracellular Domain
[19] Intracellular Domain
[20] Lin12/Notch Repeats
[21] Negative Regulatory Region
[22] Heterodimerization

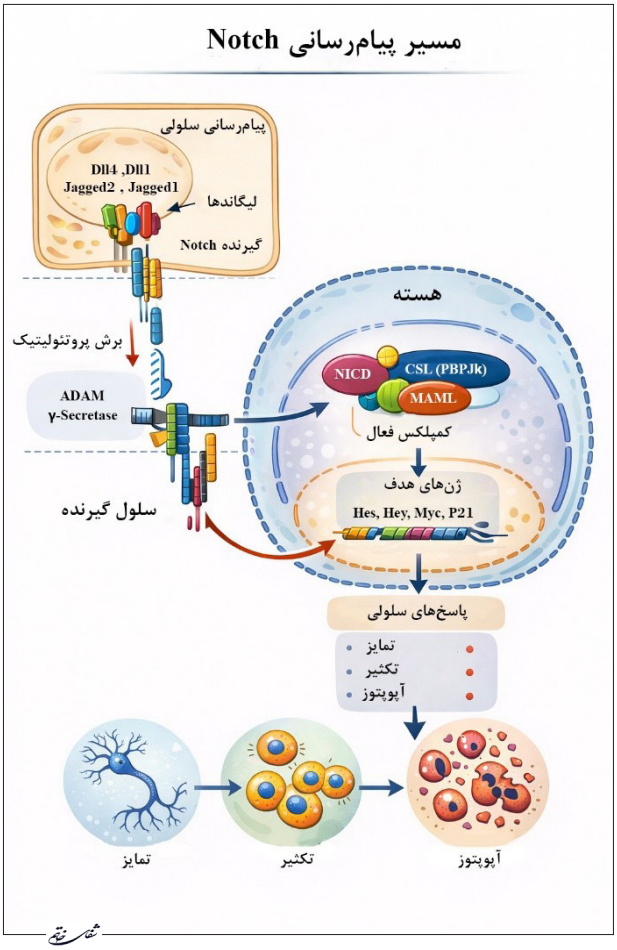
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

لیگاندهای خانواده DSL[23]، شامل DLL1، DLL3، DLL4 و JAG1/2، در سطح سلول‌های مجاور بیان می‌شوند و با اتصال به بخش ECD گیرنده، تغییر کنفورماسیون NRR را القا می‌کنند (۲۵). این فرایند برش اولیه (S1 cleavage) توسط آنزیم‌های furin-like convertases را تسهیل می‌کند و در نتیجه، گیرنده به شکل بالغ خود یعنی NTM[24] که شامل بخش‌های ECD و ICD است، تبدیل می‌شود (۲۶).

فعال‌سازی مسیر اختصاصی و کلاسیک Notch با برش S2 توسط آنزیم‌های ADAM10 یا ADAM17 آغاز می‌شود که منجر به جدا شدن بخش ECD و تولید قطعه‌ی S2 می‌گردد (۲۷). برش‌های پروتئولیتیک گیرنده Notch توسط آنزیم‌های ADAM و کمپلکس GSI انجام می‌شود که در نهایت منجر به آزادسازی NICD می‌گردد (۲۸).NICD به هسته منتقل شده و با فاکتور CSL (در پستانداران RBPJ) و هم‌فعال‌کننده‌های MAML1–3 کمپلکسی را تشکیل می‌دهد که بیان ژن‌های هدف مسیر Notch را فعال می‌سازد (۱۰).

ژن‌های هدف اصلی مسیر Notch شامل Hes1/5/7 (مهارکننده‌های خانواده bHLH)، Hey1/2/L (اعضای خانواده HERP)، DTX1/2، Deltex و Myc هستند که موجب مهار تمایز سلولی و حفظ خودتجدیدی می‌شوند (۲۹، ۳۰). تنظیم منفی مسیر از طریق فسفوریلاسیون NICD توسط CDK8/9 و یوبیکویتیلاسیون آن توسط FBXW7/SEL10 انجام می‌شود که در نهایت منجر به تخریب پروتئازومی NICD می‌گردد (۳۱) (تصویر ۱). برهم‌کنش لیگاند–گیرنده بین سلول‌های مجاور (لیگاندهای خانواده Delta-like یا Jagged و گیرنده‌های Notch) موجب فعال‌سازی گیرنده و برش‌های متوالی پروتئولیتیک توسط پروتئازهای ADAM و γ-سکرتاز می‌شود. در نتیجه، دامنه داخل‌سلولی (Notch NICD) آزاد شده و به هسته منتقل می‌گردد. NICD با اتصال به فاکتور رونویسی (CSL RBPJκ) و هم‌فعال‌کننده MAML، کمپلکس فعال رونویسی را تشکیل داده و بیان ژن‌های هدف مرتبط با تعیین سرنوشت سلولی، تکثیر، تمایز و آپوپتوز را تنظیم می‌کند. اختلال در این آبشار کلاسیک می‌تواند به حفظ ویژگی‌های بنیادی، پیشرفت تومور و مقاومت درمانی در گلیوما منجر شود. مسیر غیراختصاصی Notch، که به‌طور مستقل از فاکتور CSL عمل می‌کند، می‌تواند از طریق اندوسیتوز وابسته به لیگاند (با میانجی‌گری پروتئین‌های Deltex و Epsin) یا توسط پروتئین‌های فاقد دامنه DSL مانند NB3، DNER و MAGP1/2 فعال شود (۳۲). در این مسیر، NICD با مجموعه‌ای از مسیرهای سیگنالینگ از جمله NF-κB، AKT/mTOR، β-catenin (مسیر Wnt) و YAP/TAZ (مسیر Hippo) برهم‌کنش داشته و بیان ژن‌هایی مانند Cyclin D1، VEGF و IL-6 را تنظیم می‌کند (۳۳).

تنظیمات پس از ترجمه که به تغییرات شیمیایی روی پروتئین پس از سنتز آن از RNA اشاره داشته و شدت و مدت فعال بودن سیگنال را کنترل می‌کنند، شامل گلیکوزیلاسیون O- توسط آنزیم‌های POFUT1/2 و Lunatic fringe است که میل ترکیبی بین لیگاند و گیرنده را تغییر می‌دهد (۲۶). افزون بر این، miRNAها و ncRNAها نیز با تنظیم بیان اجزای مسیر Notch، در کنترل عملکرد این مسیر نقش دارند (۳۴). در سیستم عصبی مرکزی، مسیر Notch با مهار تمایز سلول‌های



تصویر ۱– نمای شماتیک مسیر سیگنالینگ کلاسیک Notch.

[23] Delta-Serrate-LAG
[24] Notch Transmembrane

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

پیش‌ساز نورونی و القای گلیوژنز، تعادل میان نورون‌زایی و گلیوزنزیس را حفظ می‌کند (۱۱). در شرایط پاتولوژیک مانند هیپوکسی، این مسیر با فعال‌سازی HIF-1α در پاسخ سلولی به کمبود اکسیژن مشارکت دارد (۱۷). در تومورهایی مانند گلیوما، افزایش بیان Notch1 و Notch3 با حفظ GSCs مرتبط است (۱۳).

مطالعات اخیر (۲۰۲۴) نشان داده‌اند که مسیر Notch با مسیرهای متابولیکی نیز تعامل دارد؛ از جمله افزایش بیان LDHA و GLUT1 برای تقویت گلیکولیز و فعال‌سازی کاتابولیسم گلوتامین از طریق MYC (۳۵). در گلیوما، TGF-β از طریق برهم‌کنش با مسیرهای سیگنالینگ کلیدی از جمله Notch، Wnt و RAS و به‌صورت وابسته به فاکتورهایی نظیر ZEB1، القاکننده فرایند EMT است (۳۶). همچنین، Notch فرآیند EMT را با فعال‌سازی فاکتورهای SLUG و SNAIL القا می‌کند (۳۷). در گلیوما، بی‌نظمی‌های ژنتیکی متعددی گزارش شده‌اند، از جمله تکثیر ژن Notch2 در حدود ۱۵ درصد موارد و جهش‌های غیرفعال‌کننده در بیماران دارای IDH-mutant در حدود ۲۰ درصد می‌باشد (۱۴).

ارتباط بین دومین‌ها و لیگاندهای Notch

تکرارهای EGF-like در ECD: ECD گیرنده‌های Notch حاوی تکرارهای EGF-like هستند که نقش کلیدی در اتصال لیگاند ایفا می‌کنند به طور خاص، تکرارهای EGF-like 11-13 (یا ۱۱-۱۴) برای اتصال لیگاند ضروری هستند (۳۸). برخی مطالعات نشان می‌دهند که EGF12 محل اصلی اتصال لیگاند Delta-like-1 است (۳۹).

اختصاصیت اتصال لیگاند: لیگاندهای مختلف Notch، مانند Delta-like و Jagged، به دامنه‌های EGF-like خاصی متصل می‌شوند. به‌عنوان مثال، Jagged1 به دامنه‌های Notch1 متفاوتی نسبت به Delta-like 4 متصل می‌شود (۴۰).

گلیکوزیلاسیون O- لینک شده: تغییرات گلیکوزیلاسیون O- لینک شده (مانند فوکوزیلاسیون O- و گلوکوزیلاسیون O-) در تکرارهای EGF-like دامنه خارج سلولی، تعاملات Notch لیگاند را تنظیم می‌کنند. آنزیم‌های Fringe با افزودن استیل‌گلوکوزامین N- به فوکوز O-، می‌توانند اتصال Notch به لیگاندهای Delta را افزایش داده و اتصال به لیگاندهای Serrate/Jagged را مهار کنند (۴۱).

ناحیه تنظیم‌کننده منفی (NRR): ناحیه NRR، شامل تکرارهای Lin12/Notch و HD، از فعال‌سازی زودهنگام سیگنالینگ در غیاب لیگاند جلوگیری می‌کند. اتصال لیگاند یا جهش‌های مرتبط با T-ALL منجر به تغییرات کنفورماسیونی در NRR می‌شود که امکان برش توسط متالوپروتئازها را فراهم می‌کند (۴۲).

نیروی مکانیکی و اندوسیتوز: فعال‌سازی Notch وابسته به تماس سلولی مستقیم بوده و از طریق تعامل لیگاند–گیرنده بین سلول‌های مجاور آغاز می‌شود (۴۰). همچنین، اندوسیتوز کمپلکس لیگاند-گیرنده درگیر است و نیروهای مکانیکی تولید شده در طول اندوسیتوز لیگاند DSL ممکن است برای جدا کردن هترودایمر Notch ضروری باشند که گامی حیاتی در فعال‌سازی است (۴۳).

برش S1 : گیرنده‌های Notch توسط پروتئازهای فورین‌مانند در محل S1 برش می‌خورند و یک هترودایمر تشکیل می‌دهند. اگرچه برش S1 اثرات متفاوتی بر بیان سطحی Notch1 و Notch2 دارد، اما به طور کلی برای فعال‌سازی فیزیولوژیک یا پاتوفیزیولوژیک پروتئین‌های Notch ضروری نیست (۴۲).

NICD: پس از اتصال لیگاند و برش‌های پروتئولیتیک بعدی، NICD آزاد شده و به هسته منتقل می‌شود تا بیان ژن را تنظیم کند (۴۴).

نقش مسیر Notch در پاتوژنز گلیوما (مکانیسم‌ها)

مسیر Notch از طریق افزایش تکثیر، مهاجرت، بقای سلولی و حفظ حالت بنیادی GSCs، نقش محوری در پاتوژنز گلیوما دارد. فعال‌سازی بیش‌ازحد Notch1/Notch3 در GBM موجب افزایش بیان ژن‌های Myc، HES و HEY شده و تکثیر و مقاومت دارویی را تقویت می‌کند (۱۴). افزون بر این، Notch با محورهای PI3K/AKT، NF-κB و HIF-1α در شرایط هیپوکسی هماهنگ شده و محیط مناسبی برای تهاجم، رگ‌زایی و بقا ایجاد می‌کند (۴۵). این فعال‌سازی پایدار، ویژگی‌های بنیادی GSCها را حفظ کرده و عامل اصلی مقاومت به رادیوتراپی و TMZ محسوب می‌شود (۴۶).

در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که نقش مسیر Notch در گلیوما وابسته به زمینه[25] است و تحت تأثیر زیرگروه تومور، وضعیت تمایزی سلول‌ها و ریزمحیط توموری قرار دارد. هرچند اغلب مطالعات از نقش تومورزای این مسیر حمایت می‌کنند، ناهمگنی مدل‌های آزمایشگاهی و نمونه‌های انسانی نشان می‌دهد که فعال‌سازی Notch در همه موارد به‌صورت یکنواخت انکوژنیک نیست. این موضوع لزوم بررسی‌های اختصاصی‌تر بر اساس زیرگروه‌های مولکولی گلیوما را برجسته می‌کند.

تکثیر و رشد سلولی

فعال‌سازی مسیر Notch با افزایش بیان ژن‌های Cyclin D1/D3، Myc و p21/Waf1، موجب تقویت تکثیر سلول‌های گلیوما می‌شود (۱۹). در GBM، Notch1 می‌تواند فعالیت NF-κB را با تسهیل ماندگاری هسته‌ای آن افزایش دهد و بدین‌ترتیب، رشد تومور را افزایش داده و آپوپتوز را مهار می‌کند (۴۷). Notch در تنظیم IL-10 در ماکروفاژها نقش دارد (۴۸). همچنین Notch، HES-1 و c-MYC را بیان می‌کند، که تکثیر را تحریک می‌کنند (۴۹).

مسیر Notch با مسیر PI3K/AKT/mTOR در گلیوما تعامل دارد و بر تکثیر سلولی، خودنوسازی و تهاجم تأثیر می‌گذارد (۴۵، ۵۰). فعال‌سازی Notch می‌تواند مسیرهای Akt-mTOR را به طور مثبت تنظیم کند و تکثیر سلول‌های گلیوما را افزایش دهد (۵۱). مهار Notch می‌تواند فعالیت Akt را کاهش دهد و منجر به کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز شود (۵۲). علاوه بر این، لپتین[26] نیز از طریق فعال‌سازی محور Notch–AKT،

[25] Context-dependent
[26] Leptin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

رشد GSCs را تحریک می‌کند (۵۳). لپتین می‌تواند بیان گیرنده Notch1 و فعال‌سازی اثرگذارنده‌های پایین‌دستی آن را افزایش دهد. اثرات لپتین بر سلول‌های GBM توسط مهارکننده‌های (Notch GSI) خنثی می‌شود، که نشان‌دهنده یک تلاقی عملکردی بین لپتین و سیگنال‌دهی Notch در GBM است (۵۴).

مطالعات تطبیقی نشان داده‌اند که در مدل‌های xenograft، خاموش‌سازی[27] ژن Notch1 باعث کاهش ۵۰ تا ۷۰ درصدی نرخ تکثیر سلولی می‌شود (۴۵). با این حال، در تومورهای دارای جهش IDH، تغییرات ژنتیکی در Notch با کاهش سرعت رشد تومور همراه است (۱۱). این موضوع نشان‌دهنده پیچیدگی نقش Notch در زیرگروه‌های مختلف گلیوما است. افزون بر این، پروتئین EFEMP1[28] با فعال‌سازی کمپلکس GSI/Notch، مقاومت در برابر TMZ را افزایش می‌دهد، در حالی‌که از دست‌دادن PLK2[29] منجر به فعال‌سازی Notch و دو برابر شدن تکثیر GSCs می‌گردد (۵۶، ۵۵).

پروتئین EFEMP1 و PLK2 نقش‌های متضادی در مقاومت به TMZ و تکثیر GSCs از طریق تعامل با مسیر Notch ایفا می‌کنند. EFEMP1 یک پروتئین ماتریکس خارج‌سلولی است که در GBM بیش‌بیان شده و با فعال‌سازی مسیر GSI/Notch، Akt و NF-κB مقاومت به TMZ، تکثیر و تهاجم سلولی را افزایش می‌دهد (۵۸، ۵۷). مهار GSI با RO4929097 می‌تواند حساسیت سلول‌ها به TMZ را تا حدی بازیابی کند.

در مقابل، PLK2 که در GBM مقاوم به درمان کاهش می‌یابد، به‌عنوان مهارکننده مسیر Notch عمل می‌کند. از دست رفتن PLK2 موجب فعال‌سازی Notch و افزایش تکثیر و رفتار تهاجمی سلول‌های GBM می‌شود (۵۶).

PLK2 یک ژن کدکننده کیناز است که به شدت در نمونه‌های GBM، به ویژه در GBM مقاوم به درمان، سرکوب می‌شود. کاهش بیان PLK2 نشان‌دهنده پیش‌آگهی ضعیف و مقاومت به TMZ در بیماران GBM است. افزایش بیان PLK2 تکثیر سلولی، مهاجرت، تهاجم و تومورزایی سلول‌های GBM را کاهش می‌دهد. بیان بیش از حد PLK2 مقاومت اکتسابی به TMZ را در سلول‌های GBM کاهش می‌دهد. از دست دادن PLK2 مسیر Notch را از طریق تنظیم منفی رونویسی HES1 و تخریب Notch1 فعال می‌کند. این فعال‌سازی مسیر Notch توسط از دست دادن PLK2، رفتار بیولوژیکی تهاجمی GBM را افزایش می‌دهد (۵۶).

مسیر سیگنالینگ Notch در تومورهای مغزی و سلول‌های بنیادی فعال است و به تشکیل تومور مغزی کمک می‌کند (۵۹). فعال‌سازی Notch به تبدیل سلول‌های گلیال ناشی از Ras و رشد و بقای گلیوما کمک می‌کند (۶۰). مهار Notch، به ویژه با استفاده از GSIs مانند RO4929097، می‌تواند رشد تومور را کاهش داده و بقای بیماران GBM را در ترکیب با رادیوتراپی و TMZ افزایش دهد. این مهار Notch همچنین تکثیر را کاهش می‌دهد، رشد اسفروئید سه‌بعدی را کم می‌کند و بقای کلونوژنیک را در رده‌های سلولی گلیوما کاهش می‌دهد. نشانگرهای سلول‌های بنیادی گلیوما مانند CD133، SOX2 و Nestin نیز پس از درمان‌های ترکیبی و مهارکننده‌های Notch کاهش می‌یابند (۶۱).

به طور خلاصه، EFEMP1 با فعال‌سازی کمپلکس GSI/Notch، مقاومت به TMZ را افزایش داده و تکثیر GSCs را ترویج می‌کند (۵۷). در مقابل، از دست دادن PLK2 منجر به فعال‌سازی مسیر Notch و افزایش رفتار تهاجمی سلول‌های GBM می‌شود که به مقاومت به TMZ و تکثیر GSCs کمک می‌کند (۵۶).

مهاجرت و تهاجم

فعال‌سازی Notch1 با القای مسیر Hes1/Hey1 و سرکوب USP11، موجب افزایش مهاجرت سلول‌های گلیوما می‌شود که این فرایند از طریق فعال‌سازی آنزیم‌های ماتریکس‌متالوپروتئیناز (MMP-2 و MMP-9)، تخریب ماتریکس خارج‌سلولی و در نهایت شکل‌گیری ساختارهای شبه‌عروقی را تسهیل می‌کند (۶۲، ۲۶). همچنین، مهار Notch1/Hes1 می‌تواند مهاجرت سلول‌های هپاتوسلولار کارسینوما را کاهش دهد و بیان MMPها را سرکوب کند (۶۳). با این حال، ارتباط مستقیم فعال‌سازی Notch1 با سرکوب USP11 و مکانیسم دقیق آن در تخریب ماتریکس خارج‌سلولی به وضوح مشخص نشده است. افزون بر این، تعامل Notch با محور CXCL12/CXCR4 مسیر AKT/mTOR را فعال کرده و EMT را از طریق القای رونویسی سرکوب‌کننده Snail (یک واسطه مهم EMT) و تاثیر در افزایش القای فعال سازی فاکتورهای SLUG و β-catenin از طریق Epsin 3 عمل می‌کند (۶۴، ۲۷).

همچنین CXCL12/CXCR4 می‌تواند رگ‌زایی تومور را از طریق فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT در GSCs تحریک کند. از سوی دیگر، Notch2 با ترانس‌اکتیواسیون ژن TNC[30] نفوذ و تهاجم سلول‌های گلیوما به ماده سفید مغز را تسهیل می‌کند (۶۵، ۶۶).

در مدل‌های orthotopic xenograft، مهار مسیر Notch با استفاده از مهارکننده GSI یعنی DAPT موجب کاهش ۴۰ تا ۶۰ درصدی تهاجم سلولی شد (۶۷). با این حال، در زیرگروه proneural گلیوما، فعال‌سازی بالای مسیر Notch می‌تواند پاسخ به مهارکننده‌های γ- سکرتاز را پیش‌بینی کند. مهار Notch در این زیرگروه می‌تواند تکثیر و خودنوسازی GICs را کاهش داده و تمایز را القا کند (۶۸).

افزون بر این، آنزیم G9a از طریق محور Fbxw7/Notch موجب تقویت مهاجرت سلولی و افزایش سرکوب ایمنی در TME می‌شود. G9a با

[27] Knockdown
[28] EGF-containing fibulin extracellular matrix protein 1
[29] Polo-like kinase 2
[30] Tenascin-C

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

اتصال به Fbxw7 (یک سرکوب‌کننده Notch)، رونویسی ژن Fbxw7 را از طریق H3K9me2 مهار می‌کند. این مکانیسم می‌تواند ویژگی‌های بنیادی را از طریق فعال‌سازی مسیر Notch در GSCs افزایش دهد و به ایجاد یک TME سرکوب‌کننده ایمنی کمک کند (۵۳).

مطالعات in vivo نیز نقش برجسته مسیر Notch را در ناحیه پیرامون عروقی (PVN)[31] گزارش کرده‌اند (۶۹). سلول‌های گلیوما در PVN مقاومت بیشتری در برابر رادیوتراپی و شیمی‌درمانی نشان می‌دهند. بیان Notch1 برای جمعیت PVN و مقاومت در آن ضروری است (۷۰). فعال‌سازی Notch در PVN می‌تواند ویژگی‌های بنیادی را در سلول‌های گلیوما افزایش دهد (۷۱). سیگنال‌دهی DLL4/Notch می‌تواند رگ‌زایی را مهار کند و منجر به تشکیل عروق غیرمولد شود (۷۲) و فعال‌سازی آن نیز می‌تواند اندازه عروق خونی را افزایش داده و عملکرد عروقی را در تومورها بهبود بخشد (۷۳). این دو نقش ظاهراً متناقض، بازتاب‌دهنده طبیعت پویا و وابسته به بافت سیگنال‌دهی Notch در رگ‌زایی هستند (۷۴). درک این دوگانگی برای طراحی استراتژی‌های درمانی مؤثر علیه رگ‌زایی تومور بسیار مهم است، جایی که هدف نه تنها کاهش چگالی عروق، بلکه بهبود کارایی و عملکرد عروق برای تحویل دارو و مقابله با هیپوکسی است (۷۵).

حفظ بنیادینگی سلولی در GSCs

مسیر Notch نقش کلیدی در حفظ بنیادینگی سلولی و خودتجدیدی GSCs دارد. (۴۶) فعال‌سازی Notch با افزایش بیان فاکتورهای Hes/Hey و تنظیم مثبت SOX2 و OCT4، ظرفیت خودتجدیدی[32] سلول‌ها را تقویت می‌کند (۷۶).

در GSCs، Notch1 و Notch4 بیش‌ازحد بیان می‌شوند و نشانگرهای بنیادینگی سلولی مانند SOX2، Nestin و CD133 را افزایش می‌دهند، که با پیش‌آگهی ضعیف و درجات بالاتر گلیوما همبستگی دارند. برای مثال، بیش‌بیان Notch1 در GSCs تشکیل تومور در موش‌های nude را القا می‌کند (۴۵، ۱۴).

در حالی که GSIs مانند DAPT یا RO4929097 تعداد نوروسفرها[33] را کاهش داده و بیان CD133 و SOX2 را پایین می‌آورد، که نشان‌دهنده کاهش خودتجدیدی است (۷۷). علاوه بر این، Notch با تعامل با مسیرهای دیگر مانند AKT،STAT3 و NF-κB، تکثیر و بقای GSCs را تقویت می‌کند (۷۸) Notch تمایز GSCs به سلول‌های عصبی یا گلیال را مهار می‌کند و آن‌ها را در حالت سکون[34] یا proliferative stem-like نگه می‌دارد (۷۹).

فعال‌سازی Notch1 منجر به گسترش پیش‌سازهای CD133+ و Nestin+ می‌شود، در حالی که مهار Notch با استفاده از GSIs باعث تمایز نورونی در سلول‌های مدولوبلاستوما MDB[35] می‌گردد (۸۰). به طور مشابه، مهار سیگنالینگ Notch در GSCs منجر به افزایش تمایز به انواع سلول‌های عصبی بالغ می‌شود (۸۱). در شرایط هیپوکسیک (کم‌اکسیژن)، فاکتور القاکننده هیپوکسی-۱ (HIF-1α) با NICD تعامل کرده و Notch را فعال می‌کند، که منجر به حفظ بقا و گسترش سلول‌های بنیادی MDB در شرایط هیپوکسیک می‌شود (۸۲، ۸۰). مطالعات نشان داده‌اند که HIF-1α با بیان حداکثری ژن‌های مسیر Notch در GBM و گلیوماسفرها همبستگی دارد و یک محور Notch (شامل Notch1/Dll1/Hes1/Hes6/Hey1/Hey2) در گلیوماسفرهای U87MG تحت هیپوکسی فعال می‌شود (۸۳، ۸۰). درمان با GSIs تمایز GSCs را تقویت می‌کند و منجر به تمایز نورونی و آستروسیتی می‌شود (۶۸). این اثرات در GSCs با کاهش بیان فاکتورهای پایین‌دست مسیر Notch مانند Hes1 و Hes5 همراه است (۸۵، ۸۴).

به طور خاص، مطالعات نشان داده‌اند که درمان با GSI می‌تواند تمایز GSCs را به سلول‌های نورون‌مانند و آستروسیت‌مانند القا کند. به‌عنوان مثال، یک مهارکننده Notch/GSI باعث تمایز GSCs به آستروسیت‌ها و نورون‌ها شده و همزمان بیان Notch1 و Hes1 را در سطح پروتئین و mRNA کاهش می‌دهد (۸۵). همچنین، کاهش بیان Hes1 با افزایش نشانگر نورونی MAP2 همراه است (۸۶).

GSIs بر تمایز سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) و GSCs تأثیر می‌گذارند و بیان ژن‌های Hes را تنظیم می‌کنند. در سلول‌های پیش‌ساز عصبی، فعال‌سازی Notch (که توسط GSI مهار می‌شود) تمایز نورونی را مهار می‌کند و این مهار از طریق Hes1 و Hes5 صورت می‌گیرد (۸۷). این نشان می‌دهد که مهار Notch توسط GSI می‌تواند منجر به افزایش تمایز نورونی شود. یک مطالعه نشان می‌دهد که NSCs تیمار شده با GSI، افزایش تمایز به انواع سلول‌های عصبی بالغ را نشان می‌دهند (۸۱).

در GSCs، مهار مسیر Notch توسط GSI منجر به کاهش تکثیر و خودنوسازی می‌شود و تمایز نورونی و آستروسیتی را القا می‌کند. همچنین، درمان GSCs با GSI باعث کاهش بیان Hes-1، Hes-3 و Hes-5 می‌شود (۸۸). مطالعات دیگر نیز تأیید می‌کنند که GSI تکثیر GSCs را مهار کرده و تمایز آن‌ها را به آستروسیت‌ها و نورون‌ها القا می‌کند، که با کاهش Notch1 و Hes1 همراه است (۸۵).

یک مطالعه به طور مستقیم GSCs و NSCs را مقایسه کرده و نشان داده است که GSCs تیمار شده با GSI، افزایش تمایز به انواع سلول‌های عصبی بالغ را نشان می‌دهند، که مشابه NSCs تیمار شده با GSI است این یافته نشان‌دهنده شباهت کلی در پاسخ تمایزی به مهار Notch بین این دو نوع سلول بنیادی است (۸۱).

GSIs مانند RO4929097، با مسدود کردن فعالیت مسیر Notch، موجب کاهش ویژگی‌های بنیادی و القای تمایز سلولی در GSCs می‌شوند (۸۹). این مهارکننده‌ها خودتجدیدی و تکثیر GSCs را کاهش داده و تمایز نورونی و آستروسیتی را القا می‌کنند (۶۸).

همچنین، درمان با GSI منجر به کاهش نشانگرهای سلول بنیادی

[31] Perivascular Niche
[32] Self-Renewal
[33] Neurospheres
[34] Quiescence
[35] Medulloblastoma

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

مانند CD133 و SOX2 می‌شود (۶۱). در مطالعات in vitro، مهار Notch توسط GSI رشد نوروسفر و کلونوژنیسیته را کاهش می‌دهد (۳۴). مسیرهای Notch، Wnt و Hedgehog به‌عنوان مسیرهای سیگنالینگ حیاتی در GSCs شناخته می‌شوند که در حفظ ویژگی‌های بنیادی، خودتجدیدی و تکثیر نقش دارند (۴۷). فعال‌سازی غیرطبیعی این مسیرها در تعدیل CSCs نقش دارد (۹۰). مهار همزمان مسیرهای Notch و Hedgehog می‌تواند منجر به کاهش ظرفیت کلونوژنیک و کاهش نشانگرهای سلول بنیادی مانند SOX2 و CD133 در نوروسفرهای GBM شود (۹۱). این یافته‌ها به طور غیرمستقیم نشان می‌دهند که تعامل یا فعال‌سازی این مسیرها می‌تواند بیان SOX2 و حفظ ویژگی بنیادی را تقویت کند (۹۲).

سلول‌های گلیوما با مهار سیگنالینگ Notch، جذب سلول‌های ایمنی ضدتومور را کاهش داده و ریزمحیط ایمنی سرکوب‌شده را حفظ می‌کنند (۹۳). در ریزمحیط تومور، سلول‌های اندوتلیال با فراهم کردن لیگاندهای Notch، یک جایگاه (niche) برای GSCs ایجاد می‌کنند که از خودتجدیدی آن‌ها حمایت می‌کند. فعال‌سازی Notch در GSCs توسط سیگنالینگ وابسته به تماس[36] بین سلول‌های تومور و سلول‌های اندوتلیال اطراف در TME هدایت می‌شود (۹۴). لیگاند (JAG1 Jagged1) در بسیاری از انواع سرطان بیش‌بیان می‌شود و فعال‌سازی Notch تحریک‌شده توسط JAG1 مستقیماً در رشد تومور از طریق حفظ جمعیت سلول‌های بنیادی سرطانی، ترویج بقای سلولی و مهار آپوپتوز نقش دارد (۹۵).

در مطالعات sphere-forming assay، مهار Notch موجب کاهش حدود ۴۰ درصد در اندازه کره‌ها شد مهار مسیر Notch در GSCs منجر به کاهش قابل توجهی در تشکیل نوروسفر و خودتجدیدی می‌شود (۱۰). این در حالی‌که در زیرگروه مزانشیمال GSCs، Notch3 نقش غالب‌تری ایفا می‌کند (۹۶). Notch3 می‌تواند در GSCs که مقاومت به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را نشان می‌دهند، نقش داشته باشد (۹۷).

در مجموع، داده‌های موجود ارتباط قوی میان فعالیت Notch و حفظ ویژگی‌های بنیادی، خودنوزایی و مقاومت درمانی در GSCها را نشان می‌دهد. با این حال، بخش عمده این شواهد مبتنی بر مدل‌های in vitro یا زنوگرافت‌های حیوانی است و اعتبارسنجی گسترده در نمونه‌های بالینی انسانی محدود باقی مانده است. بنابراین، اگرچه مبنای زیستی این ارتباط قابل توجه است، قدرت ترجمه بالینی آن هنوز نیازمند مطالعات آینده‌نگر و مبتنی بر نمونه‌های بیمارمحور است.

آپوپتوز

مسیر Notch در تنظیم آپوپتوز از طریق تعامل با p53 و PTEN[37] نقش دارد (۹۸). p53 با فعال‌سازی Bax و مهار Bcl-2 تعادل مرگ و بقای سلولی را تنظیم می‌کند. PTEN نیز با مهار PI3K/Akt حساسیت به آپوپتوز را افزایش می‌دهد. فعال‌سازی Notch بسته به زمینه سلولی می‌تواند اثرات متضاد داشته باشد. در مدل‌های آسیب ایسکمیک، افزایش بیان Bcl-2 و کاهش Bax موجب مهار آپوپتوز نورونی می‌شود (۹۹). در مقابل، در سلول‌های فاقد PTEN، Notch می‌تواند از طریق تقویت فعالیت p53 بیان Puma و Noxa را افزایش داده و آپوپتوز میتوکندریایی را فعال کند (۱۰۰). در این سناریو، NICD به‌عنوان یک کواکتیواتور عمل کرده و بیان ژن‌های هدف p53 مانند Puma و Noxa را تقویت می‌کند، که این امر منجر به تجزیه میتوکندریایی و فعال‌سازی کاسپاز-۹ می‌شود. این دوگانگی Notch – بقا در یک زمینه و مرگ در زمینه دیگر– اهمیت آن را در طراحی درمان‌های هدفمند برجسته می‌سازد، به ویژه در گلیوماها که PTEN اغلب جهش‌یافته یا حذف شده است.

پروتئین‌های Bcl-2 و Bax، به عنوان اعضای کلیدی خانواده Bcl-2، به ترتیب نقش‌های ضدآپوپتوتیک و پیش‌آپوپتوتیک را بر عهده دارند و بیان آن‌ها توسط p53 از طریق سایت‌های پاسخ p53 در پروموترهایشان تنظیم می‌شود (۱۰۱). در گلیوما، اختلال در این تعادل می‌تواند به بقای سلول‌های مقاوم منجر شود و Notch با مداخله در این محور، پتانسیل درمانی خود را به‌عنوان یک هدف دوگانه آشکار می‌سازد. در مقابل این اثرات، DLL3 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی سیگنالینگ Notch عمل می‌کند و سیگنالینگ ناشی از سایر لیگاندهای Notch مانند DLL1 یا Jagged را تضعیف می‌نماید (۱۰۲).

DLL3، که یک لیگاند غیرکانونی است، به جای فعال‌سازی کلاسیک، اغلب در کمپلکس‌های سرکوب‌کننده شرکت می‌کند و از طریق جذب گیرنده‌های Notch به غشای سلولی بدون برش پروتئولیتیک، سیگنالینگ را مهار می‌نماید. در گلیوماهای جهش‌یافته IDH، که زیرنوعی از گلیوماها با پیش‌آگهی نسبتاً بهتر اما همچنان تهاجمی هستند، بیان DLL3 در سطوح RNA و پروتئین به طور قابل توجهی بالاتر است (۱۰۳). این افزایش بیان نه تنها با کاهش فعالیت Notch مرتبط است، بلکه DLL3 را به‌عنوان یک مارکر تشخیصی و درمانی بالقوه معرفی می‌کند. DLL3 در فرآیندهای سلولی متنوعی از جمله آپوپتوز نقش دارد و با القای تجمع ROS[38] (گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر) و فعال‌سازی مسیرهای وابسته به JNK، آپوپتوز را افزایش می‌دهد (۱۰۴). در زمینه گلیوما، این اثر می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم خودتنظیمی عمل کند، جایی که افزایش DLL3 در پاسخ به استرس‌های توموری، آپوپتوز را ترویج می‌دهد و از پیشرفت تومور جلوگیری می‌نماید، هرچند در مراحل پیشرفته، این مکانیسم ممکن است ناکارآمد شود.

داروهایی نظیر آرسنیک تری‌اکسید[39] (ATO)، با تخریب PML[40] مسیر Notch را مهار کرده و میزان آپوپتوز را تا ۶۰ درصد افزایش می‌دهند (۱۰۵). PML با NICD تعامل کرده و پایداری آن را افزایش می‌دهد؛ ATO با اکسیداسیون PML، این تعامل را مختل می‌کند و NICD را به تخریب می‌کشاند. در گلیوما، ATO رشد سلولی را مهار کرده و آپوپتوز را از طریق غیرفعال کردن Notch و کاهش بیان Bcl-2 و NF-κB- فاکتور کلیدی التهابی – القا می‌کند (۱۰۶). در نوروسفرهای GBM، که مدل‌های سه‌بعدی برای شبیه‌سازی GSCها هستند، ATO تکثیر را سرکوب کرده و آپوپتوز را ترویج می‌دهد، در حالی که ژن‌های هدف Notch (مانند HES1) و Hedgehog (مانند GLI1) را مهار می‌کند (۹۱). ATO همچنین PML/RARα را در لوسمی پرومیلوسیتیک حاد تخریب کرده و آپوپتوز را القا می‌کند، که این مکانیسم را به‌عنوان الگویی برای کاربرد در گلیوما گسترش می‌دهد (۱۰۷).

ترکیبات طبیعی مانند honokiol، مشتق از Magnolia officinalis، با حذف CSCs حساسیت به TMZ را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد. Honokiol، با مهار Stat3 و NF-κB، تکثیر

[36] Juxtracrine
[37] Phosphatase and Tensin Homolog
[38] Reactive Oxygen Species
[39] Arsenic Trioxide
[40] Promyelocytic Leukemia Protein
[41] Side Population Cells

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

SP cells[41]- زیرجمعیتی با بیان بالای ABC transporters و MGMT - را سرکوب کرده و نسبت آن‌ها را کاهش می‌دهد. این سلول‌ها به TMZ مقاوم‌ترند، اما Honokiol با القای آپوپتوز وابسته به ROS و کاهش Notch3، این مقاومت را معکوس می‌سازد. Honokiol همچنین سیگنالینگ Notch را در سلول‌های بنیادی سرطان روده بزرگ هدف قرار می‌دهد، که شباهت‌های مکانیسمی با گلیوما را نشان می‌دهد. این ترکیب، با پروفایل ایمنی بالا و توانایی عبور BBB، پتانسیل بالینی گسترده‌ای دارد (۱۰۹، ۱۰۸).

مقاومت دارویی

این مکانیسم نه تنها بقای سلول‌های آسیب‌دیده را تضمین می‌کند، بلکه در زمینه توموری، می‌تواند به بقای سلول‌های سرطانی در برابر استرس‌های درمانی کمک کند، جایی که Bcl-2 به‌عنوان یک عامل مقاومت دارویی عمل می‌نماید و در اختلال در تعادل Bcl-2 و Bax می‌تواند به بقای سلول‌های مقاوم منجر شود و Notch با مداخله در این محور، پتانسیل درمانی خود را به‌عنوان یک هدف دوگانه آشکار می‌سازد (۱۱۰) فعال‌سازی Notch از طریق سرکوب FBXW7 می‌تواند به مقاومت دارویی کمک کند. FBXW7، یک جزء کلیدی در کمپلکس یوبی‌کویتین لیگاز (E3 SCF Skp1-Cul1-F-box)، مسئول شناسایی و تخریب پروتئومی پروتئین‌های انکوژنیک مانند Notch، c-Myc و Cyclin E است. جهش‌ها یا غیرفعال شدن FBXW7، که در بیش از ۱۰ درصد گلیوماها مشاهده می‌شود، منجر به تثبیت Notch و انباشت NICD در سیتوپلاسم و هسته می‌گردد، که این امر بیان ژن‌های هدف مانند HES1 را افزایش داده و آپوپتوز را مهار می‌کند. در تومورهای گلیال کودکان، که اغلب با پیش‌آگهی متفاوت اما همچنان چالش‌برانگیز همراه هستند، کاهش تنظیم FBXW7- به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی Notch– مشاهده شده است، که این امر با افزایش تهاجم و مقاومت به پرتودرمانی مرتبط است (۱۱۲، ۱۱۱). نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک و مولکولی نشان داده‌اند که افزایش بیان Notch با نسبت شانس OR[42] حدود ۲/۵ برای بروز مقاومت دارویی همراه است (۱۱۳). این ارتباط، به ویژه در GBM های عودکننده[43]، با تغییر فنوتیپ به نوع مزانشیمی[44] ارتباط مستقیم دارد (۱۱۴). افزایش بیان Notch با مقاومت دارویی و تغییر فنوتیپ مزانشیمی در GBM مرتبط است. سیگنالینگ Notch در بسیاری از سرطان‌ها از جمله GBM نقش محوری دارد (۱۱۵). در GBM عودکننده، افزایش Notch با mesenchymal shift مرتبط است، که این تغییر با افزایش مهاجرت از طریق ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ MMP9[45] و کاهش E-cadherin همراه است (۱۱۶). مهار (Notch) می‌تواند مهاجرت و تهاجم را کاهش دهد و حساسیت به داروهای ضدسرطان مانند ایرینوتکان را افزایش دهد (۱۱۷).

در گلیوما، مسیر Notch ارتباط نزدیکی با GSCs دارد؛ زیرجمعیتی از سلول‌های توموری که با توانایی خودنوسازی، چندتوانی و نقش مهم در آغاز، پیشرفت و مقاومت در برابر درمان‌های متداول شناخته می‌شوند(۱۱۸). GSCs، که اغلب CD133+ یا Nestin هستند، از Notch+ برای حفظ وضعیت بنیادی و تنظیم تمایز استفاده می‌کنند، که این سوءاستفاده منجر به بقای مقاوم در برابر TMZ می‌شود (۱۱۹). اختلال در Notch می‌تواند به EMT در سلول‌های گلیوما منجر شود، پدیده‌ای که با افزایش Vimentin و N-cadherin و کاهش Occludin همراه است و تهاجم‌پذیری و مقاومت دارویی را تشدید می‌کند (۱۲۰). بیان (Tenascin-C TNC)، یک ماتریکس خارج‌سلولی مرتبط با بدخیمی در گلیوما، توسط Notch2 از طریق RBPJκ فعال می‌شود (۶۷). هیپوکسی، با فعال‌سازی TREM1 در ماکروفاژهای مرتبط با تومور، حالت شبه- مزانشیمی را در GSCs القا می‌کند و تعامل مسیرهای تهاجمی را برجسته می‌سازد (۱۲۰، ۴۹). این میکرو محیط، با سطوح پایین اکسیژن (کمتر از ۱ درصد)، HIF-1α را فعال کرده و هم افزایی VEGF و Notch را فعال می‌سازد. راهبردهای درمانی هدف‌گیری Notch در گلیوما بر مهار تومورزایی تمرکز دارند. GSIs، مانند RO4929097، با جلوگیری از برش توسط GSI، NICD را مهار می‌کنند (۱۲۱). مطالعات پیش‌بالینی نشان می‌دهند GSIs بازسازی نوروسفر و عود زنوگرافت در گلیوم انسانی را مهار می‌کنند، به ویژه با TMZ که DNA alkylation را القا می‌کند (۶۷). TMZ تشکیل نوروسفر را کاهش می‌دهد، اما GSIs سلول‌های باقی‌مانده را هدف قرار می‌دهند. علاوه بر GSIs، رویکردهای دیگر در هدف‌گیری Notch شامل عوامل مداخله‌گر در تعامل لیگاند–گیرنده، مهار انتقال هسته‌ای NICD، یا تعدیل ژن‌های هدف پایین‌دستی Notch نیز دخیل هستند (۱۲۲). FLI-06، یک مهارکننده جدید، ترشح Notch را مسدود کرده و در کارسینوم مری آپوپتوز را القا می‌کند (۱۲۳). اهمیت Notch از تعامل با Ras (فعال‌سازی MAPK)، PI3K/ Akt (بقا)، mTOR (تجزیه پروتئین)، Wnt (خودنوسازی) و Hedgehog (تمایز) ناشی می‌شود. Notch همچنین HIF-1 و VEGF را برای آنژیوژنز تنظیم می‌کند (۱۲۴). BBB و سد خونی–تومور مغزی (BBTB)[46] ، رسانش دارو به گلیوما را محدود می‌کنند. نانوحامل‌های بیومیمتیک، مانند لیپوزوم‌های هدف‌گیرنده GRP78 (که در گلیوما بیش‌بیان است) و D2R، کارایی را افزایش می‌دهند (۱۲۵). اگزوزوم‌های نوتروفیلی حامل دوکسوروبیسین، با شیمی‌تاکسی، از BBB عبور می‌کنند (۱۲۶). در مجموع، هدف‌گیری Notch در گلیوما، با مهار GSCs، EMT و مقاومت، چشم‌انداز درمانی دارد. GSIs پایه اصلی هستند، اما ncRNAها و نانوحامل‌ها به موانع غلبه می‌کنند (۱۲۶، ۶۷). این رویکردها کارایی TMZ را ارتقا می‌دهند و تهاجم را کاهش می‌دهند. هدف‌گیری مسیر Notch به‌عنوان رویکردی نویدبخش برای غلبه بر مقاومت در گلیوما مطرح است. GSCs نقش اصلی در مقاومت به پرتو و TMZ دارند، و Notch حفظ بنیادی آن‌ها را کنترل می‌کند (۱۱۹، ۶۷). تبدیل فنوتیپ مزانشیمی در سلولهای گلیوما که با افزایش CD44 و ALDH1 همراه است، تهاجم را افزایش می‌دهد و Notch تنظیم‌کننده آن است. مهار Notch در مدل‌های موشی، EMT را مهار کرده و بقا را افزایش می‌دهد (۱۲۷). در مطالعات پیش‌بالینی، مهارکننده‌های GSI با آزادسازی NICD موجب مهار مسیر Notch می‌شوند. ترکیب این مهارکننده‌ها با TMZ در گلیوما اثربخشی درمان را افزایش داده است؛ به‌ویژه اینکه GSIs با جلوگیری از باززایی نوروسفیر، توان ضدتوموری TMZ را تقویت می‌کنند (۶۷). عامل Notch با مسیرهای مهم دیگر مانند PI3K/Akt، Ras، mTOR، Wnt و Hedgehog نیز نشان می‌دهد که هدف‌گیری آن می‌تواند رویکردی چندوجهی برای مقابله با مقاومت باشد. مهار این

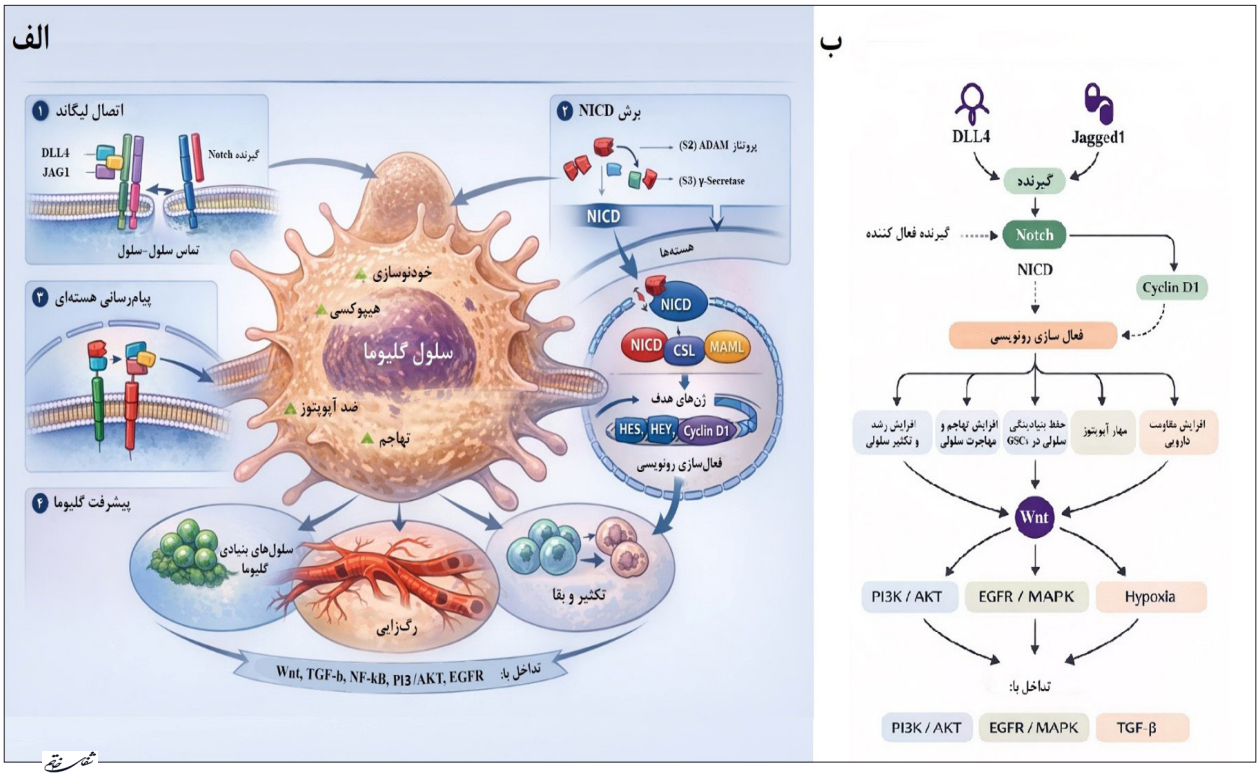
[42] Odds Ratio
[43] Recurrent GBM
[44] Mesenchymal shift
[45] Matrix metalloproteinase-9
[46] Blood-Tumor Barrier

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

مسیرهای درهم‌تنیده می‌تواند حساسیت تومور به درمان‌های موجود را افزایش دهد. در مجموع هدف‌گیری مسیر Notch می‌تواند مقاومت درمانی در گلیوما را کاهش می‌دهد (۱۲۸، ۱۲۷). فعال‌سازی غیرطبیعی مسیر Notch، به‌ویژه از طریق گیرنده‌هایی مانند Notch1 و Notch3 نقش مهمی در پیشرفت تومور دارد. در گلیوما، گیرنده‌های Notch1 و Notch3 پروتئین‌های تراغشایی هستند که پس از اتصال به لیگاندهای خود مانند Delta-like یا Jagged، دچار شکافت پروتئولیتیک می‌شوند و بخش درون‌سلولی خود یعنی NICD را آزاد می‌کنند. NICD به هسته سلول منتقل شده و با فاکتورهای CSL و MAML کمپلکسی تشکیل می‌دهد که بیان ژن‌های هدف مانند HES-1 و c-MYC را تنظیم می‌کند، این ژن‌ها در کنترل بقا، تکثیر و حفظ حالت بنیادی سلول‌های سرطانی نقشی اساسی دارند (۶۳). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مسیر Notch1 به‌طور خاص در تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مغزی انسانی نقش دارد. این اختلال در تنظیم مسیر Notch موجب بقای بیشتر GSC ها و در نتیجه عود تومور و پیش‌آگهی ضعیف بیماران می‌شود (۱۱۹، ۱۱۸) بیان (Tenascin-C TNC)- یک گلیکوپروتئین مرتبط با بدخیمی GBM - توسط Notch2 و به‌صورت وابسته به RBPJκ فعال می‌شود، که نشان‌دهنده‌ی گستره اثر گیرنده‌های مختلف خانواده Notch است. علاوه بر این، میکرومحیط هیپوکسیک تومور نیز با تحریک حالت‌های شبه‌مزانشیمی در GSCها و تعامل با سایر مسیرها و سلول‌های ایمنی، به این پدیده کمک می‌کند (۱۲۷). استفاده از GSIs در هدف‌گیری مسیر سیگنالینگ Notch برای درمان در گلیوما نتایج امیدبخشی را نشان می‌دهد. Notch حفظ GSCs و EMT را تنظیم می‌کند (۱۲۹). GSIs، با مهار مرحله نهایی شکافت پروتئولیتیک گیرنده Notch توسط GSI، آزادسازی NICD را مهار می‌کنند. این اقدام بیان ژن‌های هدف Notch مانند HES1 و HEY1 را، که مسئول بقا، تکثیر و خودنوسازی سلول‌های سرطانی هستند، سرکوب می‌کند. در مجموع، GSIs راهبردی امیدبخش برای عودکننده‌ها هستند، با مهار GSCs، معکوس کردن EMT و اختلال در مسیرهای تومورزا، که اثربخشی درمان‌های استاندارد را ارتقا می‌بخشد (۱۳۰).

تنظیم مسیر سیگنالینگ Notch در گلیوما توسط RNAهای غیرکدکننده (ncRNAs)

میکروRNAها (miRNAs) به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های پس از رونویسی، لایه مهمی از تنظیم مسیر Notch در گلیوما را تشکیل می‌دهند. در این میان، miR-34a به‌عنوان یک سرکوب‌کننده تومور در تومورهای مغزی و به‌ویژه سلول‌های بنیادی گلیوما (GSCs) شناخته می‌شود (۱۳۱). این miRNA با هدف‌گیری مستقیم Notch1 و Notch2 در سلول‌های گلیوما، موجب مهار تکثیر سلولی، القای آپوپتوز و افزایش حساسیت به TMZ می‌شود (۱۳۲، ۱۶). کاهش بیان miR-34a در نمونه‌های GBM نسبت به بافت مغزی طبیعی گزارش شده است و بیان اجباری رونوشت‌های Notch1/Notch2 فاقد ناحیه ۳'-UTR تا حدی اثرات مهاری miR-34a بر توقف چرخه سلولی و مرگ سلولی را معکوس می‌کند، که نشان‌دهنده نقش مستقیم آن در مهار محور Notch است (۱۳۲، ۱۶). علاوه بر این، miR-34a-5p با هدف‌گیری CDK4 و Bcl-2 نیز آپوپتوز



تصویر ۲- نقش مسیر سیگنالینگ Notch در گلیوما (الف) سازوکار فعال‌سازی و پیامدهای رونویسی؛ (ب) برهم‌کنش‌های شبکه‌ای و پیامدهای تومورزایی.
الف: اتصال لیگاندهای خانواده DLL یا Jagged به گیرنده‌های Notch در تماس مستقیم سلول– سلول، منجر به برش پروتئولیتیک گیرنده و آزادسازی دومین داخل‌سلولی (Notch NICD) می‌شود، NICD از انتقال به هسته، با کمپلکس CSL/RBPJ–MAML تعامل کرده و ژن‌های هدفی مانند HES و HEY را فعال می‌کند. فعال‌سازی نابجای این محور در گلیوما با حفظ فنوتیپ سلول‌های بنیادی شبه‌توموری (GSCs)، افزایش تکثیر، القای آنژیوژنز و تقویت مقاومت به درمان همراه است.
ب: در سطح شبکه‌ای، مسیر Notch با مسیرهای انکوژنیک دیگر از جمله Wnt و PI3K/AKT برهم‌کنش داشته و بیان ژن‌هایی مانند Cyclin D1 را افزایش می‌دهد که به پیشرفت تومور و بقای سلولی کمک می‌کنند. این تعاملات شبکه‌ای می‌توانند ناهمگنی تومور و سازوکارهای مقاومت درمانی را تقویت کنند. فلش‌های پیوسته نشان‌دهنده فعال‌سازی مستقیم و فلش‌های مقطع‌شده بیانگر تعاملات تنظیمی غیرمستقیم یا شواهد تجربی با پشتوانه محدودتر هستند.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

را تقویت می‌کند (۱۱۷). در مقابل، circNFIX با عمل به‌عنوان «اسفنج» برای miR-34a-5p، بیان NOTCH1 را افزایش داده و پیشرفت گلیوما را تسهیل می‌کند (۱۳۳). circNFIX، بیان Notch1 را افزایش می‌دهد و با تنظیم غیرمستقیم مسیر Notch به رشد تومور کمک می‌کنند در نتیجه نقش حیاتی Notch1 و Notch3 در این فرایندها، آن‌ها را به اهداف درمانی جذابی تبدیل کرده است (۱۰۷، ۴۱). miR-128-3p نیز یکی دیگر از تنظیم‌کننده‌های منفی مسیر Notch است که با هدف‌گیری مستقیم Notch1 و c-Met، تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های GBM را مهار می‌کند (۱۳۴). این miRNA با اتصال به نواحی UTR'-۳ ژن‌های Notch1 و c-Met، بیان پروتئین‌های پایین‌دستی مانند HES1 و Hes5 را کاهش داده و از طریق فعال‌سازی کاسپاز-۳ و PARP cleavage[47]، آپوپتوز را تقویت می‌کند (۱۳۳). همچنین miR-128-3p با تنظیم منفی RUNX1 و در نتیجه کاهش MRP1[48]، حساسیت سلول‌های GBM به TMZ را افزایش می‌دهد (۱۳۵). در سطح RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNAs)، مولکول‌هایی مانند HOTAIR و MALAT1 از طریق سازوکارهای اپی‌ژنتیکی موجب فعال‌سازی مسیر Notch می‌شوند (۱۳۶). به‌طور مشابه، lncRNA LINC00021 با سرکوب اپی‌ژنتیکی p21 و فعال‌سازی محور Notch، مقاومت دارویی را تقویت می‌کند (۱۳۷). همچنین برخی circRNAها نظیر circCDR1as با جذب miR-7، بیان Notch1 را افزایش داده و در بازبرنامه‌ریزی متابولیک سلول‌های توموری، از جمله افزایش گلیکولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب در ریزمحیط تومور (TME)، نقش دارند (۱۳۹، ۱۳۸، ۳۵). علاوه بر تنظیمات درون‌سلولی، انتقال اگزوزومی miR-25-3p از سلول‌های استرومایی می‌تواند با هدف‌گیری FBXW7، موجب تثبیت Notch و افزایش تکثیر و مقاومت به TMZ در سلول‌های GBM شود (۱۳۶). این miRNA با اتصال به FBXW7 UTR'-۳ ترجمه آن را مهار کرده و از تجزیه NICD جلوگیری می‌کند، که این مکانیسم نقش مهمی در میکرومحیط تومور ایفا می‌کند. lncRNA HOTAIR نیز در GBM بیش‌بیان می‌شود و با پیش‌آگهی ضعیف بیماران مرتبط است (۱۴۰). HOTAIR می‌تواند با کمپلکس PRC2[49] و به ویژه EZH2 تعامل داشته باشد (۱۴۱). این تعامل منجر به تغییر در وضعیت کروماتین و تنظیم ژن می‌شود که به ترویج پیشرفت چرخه سلولی و ویژگی‌های بنیادی در سلول‌های گلیوما کمک می‌کند (۱۴۲). مهار HOTAIR می‌تواند خودتجدیدی و تومورزایی GSCs را کاهش دهد (۱۴۳). همچنین، HOTAIR می‌تواند از طریق فعال‌سازی Notch سیگنالینگ GLI2 را القا کند (۱۴۴). در مجموع، ncRNAها از طریق مکانیسم‌های مستقیم (هدف‌گیری Notch1/2) یا غیرمستقیم (تنظیم miRNAها، مسیرهای EMT و محورهای مقاومت دارویی) به‌صورت دوگانه در مهار یا فعال‌سازی مسیر Notch در گلیوما نقش دارند. اگرچه بیشتر این شواهد مبتنی بر مطالعات پیش‌بالینی است، اما این تنظیم‌کننده‌های مولکولی می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی بالقوه، به‌ویژه در قالب سامانه‌های انتقال مبتنی بر نانوذرات یا راهبردهای هدف‌گیری اگزوزومی، مورد توجه قرار گیرند. این شواهد نشان می‌دهد که تنظیم مسیر Notch توسط ncRNAها ماهیتی چندلایه و وابسته به زمینه مولکولی تومور دارد و می‌تواند هم به‌عنوان نشانگر زیستی و هم هدف درمانی بالقوه مطرح شود.

جدول ۱- RNAهای غیرکدکننده درگیر در تنظیم مسیر Notch در گلیوما و پیامدهای زیستی آن‌ها.
*اکثر داده‌های ارائه‌شده مبتنی بر مطالعات پیش‌بالینی بوده و نیازمند اعتبارسنجی بالینی گسترده‌تر هستند.

منبع	پیامد زیستی در گلیوما	اثر بر سیگنالینگ Notch	هدف/مکانیسم مرتبط با Notch	نوع	ncRNA
(۱۳۲، ۱۳۱، ۱۶)	کاهش تکثیر، القای آپوپتوز، افزایش حساسیت به TMZ	↓مهار	هدف‌گیری مستقیم Notch1 و Notch2	miRNA	miR-34a
(۱۱۷)	تقویت آپوپتوز	↓غیرمستقیم	هدف‌گیری CDK4 و Bcl-2	miRNA	miR-34a-5p
(۱۳۴، ۱۳۵)	مهار EMT، افزایش حساسیت به TMZ، القای آپوپتوز	↓مهار	هدف‌گیری Notch1 و c-Met، مهار محور RUNX1/MRP1	miRNA	miR-128-3p
(۱۴۵)	افزایش تکثیر و مقاومت به TMZ	↑فعال‌سازی	هدف‌گیری FBXW7 و تثبیت NICD	miRNA (اگزوزومی)	miR-25-3p
(۱۳۶)	افزایش پیشرفت تومور و مقاومت درمانی	↑فعال‌سازی	تنظیم اپی‌ژنتیک و تقویت بیان اجزای Notch	lncRNA	HOTAIR
(۱۳۶)	تقویت بقا و تهاجم	↑فعال‌سازی	تعدیل اپی‌ژنتیک مسیر Notch	lncRNA	MALAT1
(۱۳۷)	افزایش مقاومت دارویی	↑فعال‌سازی	سرکوب اپی‌ژنتیکی p21 و فعال‌سازی Notch	lncRNA	LINC00021
(۱۳۳)	افزایش تکثیر و پیشرفت تومور	↑فعال‌سازی	اسفنج miR-34a-5p و افزایش NOTCH1	circRNA	circNFIX
(۱۳۹، ۱۳۸، ۳۵)	بازبرنامه‌ریزی متابولیک و حمایت از بقا در TME	↑فعال‌سازی	جذب miR-7 و افزایش Notch1	circRNA	circCDR1as

[47] Poly (ADP-ribose) Polymerase
[48] Multidrug Resistance-Associated Protein 1
[49] Polycomb Repressive Complex 2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

کاربردهای درمانی و پیشرفت‌های اخیر در هدف‌گیری مسیر Notch در گلیوما

بر اساس تحقیقات انجام شده، هدف‌گیری مسیر سیگنال‌دهی Notch یک استراتژی درمانی امیدوارکننده برای گلیوما، به ویژه GBM، به شمار می‌رود. این مسیر در تکثیر، بقا، تهاجم، خودنوزایی GSCs و مقاومت به درمان‌های رایج مانند شیمی‌درمانی (TMZ) و رادیوتراپی نقش حیاتی دارد. کاربردهای درمانی اصلی شامل استفاده از GSIs و داروهای مبتنی بر آنتی‌بادی است. GSIs مانند RO4929097 در مطالعات پیش‌بالینی و بالینی اولیه، توانایی کاهش تکثیر GSCs و افزایش حساسیت آن‌ها به درمان را نشان داده‌اند، با این حال، در کارآزمایی‌های بالینی اولیه، فعالیت درمانی این ترکیبات محدود بوده و در بسیاری از مطالعات، به دلیل بروز سمیت‌های گوارشی وابسته به مهار Notch و یا عدم دستیابی به اثربخشی معنی‌دار، توسعه بالینی آن‌ها متوقف شده است (۱۴۶، ۱۴). بنابراین، داده‌های بالینی موجود را باید به‌عنوان شواهد اولیه و اثبات مفهوم[50] در نظر گرفت، نه موفقیت درمانی تثبیت‌شده در بیماران مبتلا به گلیوما. داروهای آنتی‌بادی، مانند ROVA-T[51] که لیگاند DLL3 را هدف قرار می‌دهد و Brontic-tuzumab که گیرنده Notch1 را مهار می‌کند نیز پتانسیل درمانی از خود نشان داده‌اند، اما با چالش‌هایی نظیر مقاومت درمانی (از طریق فعال‌سازی مسیرهای جایگزین مانند Wnt) و نتایج نامطلوب در کارآزمایی‌های پیشرفته‌تر روبرو شده‌اند (۱۴۸، ۱۴۷، ۱۴).

پیشرفت‌های اخیر (۲۰۲۰-۲۰۲۵) بر شناسایی اهداف مولکولی جدیدی که مسیر Notch را تنظیم می‌کنند، متمرکز شده است. عواملی مانند KIF18B،NR5A2 و METTL3 به‌عنوان فعال‌کننده‌های مسیر Notch در گلیوما شناسایی شده‌اند و مهار آن‌ها می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی درمانی جدید عمل کند (۱۵۱-۱۴۹).

علاوه بر این، توسعه روش‌های غیرتهاجمی مانند رادیومیک مبتنی بر MRI برای ارزیابی وضعیت مسیر Notch از دیگر دستاوردهای مهم این دوره هستند (۱۵۳، ۱۵۲). درمان‌های ترکیبی، که مهارکننده‌های Notch را با شیمی‌درمانی، رادیوتراپی یا سایر عوامل هدفمند ترکیب می‌کنند، به‌عنوان یک راهکار امیدوارکننده برای غلبه بر مقاومت و بهبود نتایج درمانی در نظر گرفته می‌شوند. هدف‌گیری مسیر Notch به دلیل نقش محوری آن در بیولوژی GSCs و مقاومت درمانی، به‌عنوان یک استراتژی درمانی امیدوارکننده برای گلیوما مطرح شده است (۱۵۴، ۱۴۹، ۱۴۶) چندین رویکرد برای تعدیل این مسیر درمانی در حال بررسی است که در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. در سال‌های اخیر (از ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۵)، پیشرفت‌ها در هدف‌گیری مسیر Notch در گلیوما شامل شناسایی اهداف مولکولی جدید،

جدول ۲- مهم‌ترین رویکردها و عوامل درمانی هدف‌گیرنده مسیر Notch در درمان گلیوما.

دسته درمانی	داروی نمونه	مکانیسم عمل	نتایج و وضعیت بالینی در گلیوما
مهار کننده‌های GSIs	RO4929097 ،DAPT ،MRK003	جلوگیری از برش نهایی گیرنده Notch و آزادسازی NICD	پیش‌بالینی: کاهش تکثیر GSCs، القای تمایز، افزایش حساسیت به رادیوتراپی. بالینی: RO4929097 در ترکیب با TMZ و رادیوتراپی تحمل‌پذیری خوبی داشت اما اثربخشی محدود و نفوذ متغیر به BBB منجر به توقف توسعه آن شد (۱۴، ۷۶، ۱۴۶، ۱۴۹، ۱۵۴).
آنتی‌بادی‌های هدف‌گیرنده لیگاند	Rovalpituzumab tesirine (ROVA-T)	کونژوگه آنتی‌بادی-دارو (ADC) که لیگاندDLL3 را هدف قرار می‌دهد.	پیش‌بالینی: حساسیت در تومواسفرهای گلیومای جهش‌یافته IDH2 بالینی: در کارآزمایی فاز I/II فعالیت ضدتوموری در GBM نشان داد اما کارآزمایی‌های فاز III بعدی (در SCLC) به نقاط پایانی خود نرسیدند (۱۴، ۱۴۷).
آنتی‌بادی‌های هدف‌گیرنده گیرنده	Brontictuzumab (BRON)	آنتی‌بادی مونوکلونال مسدودکننده اختصاصی گیرنده Notch1.	پیش‌بالینی: مهار تهاجم سلولی در GSCs، اما ممکن است مسیر WNTرا به‌عنوان مکانیسم مقاومت فعال کند (۱۴۸).
مهارکننده‌های مولکولی جدید	NR5A2 ، مهارکننده‌های KIF18B،METTL3	مهار غیرمستقیم مسیر Notch از طریق هدف قرار دادن تنظیم‌کننده‌های بالادستی.	پیش‌بالینی: مهار NR5A2 مقاومت به TMZ را کاهش می‌دهد. مهار KIF18Bتکثیر و متاستاز را سرکوب می‌کند. مهار METTL3 تکثیر سلول‌های GBM را مهار می‌کند (۱۵۱-۱۴۹).
روش‌های نوین تحویل دارو	نانوذرات، لیپوزوم‌ها، اگزوزوم‌ها	افزایش نفوذپذیری به BBB و تحویل هدفمند داروها	پیش‌بالینی: افزایش جذب سلولی و کارایی درمانی عوامل شیمی‌درمانی و مهارکننده‌های Notch در مدل‌های گلیوما (۱۵۵، ۱۵۳).

[50] Proof-of-concept
[51] Rovalpituzumab Tesirine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

توسعه روش‌های نوین تشخیص و بهبود سیستم‌های تحویل دارو بوده است. مطالعاتی که در این بازه زمانی منتشر شده‌اند، بر شناسایی تنظیم‌کننده‌های بالادستی جدید مسیر Notch تمرکز کرده‌اند. به‌عنوان مثال، NR5A2، یک گیرنده هسته‌ای است که در بافت‌های گلیوما به شدت بیان می‌شود و با فعال‌سازی مسیر Notch، رشد سلول‌های گلیوما را ترویج داده و مقاومت به TMZ را افزایش می‌دهد. مهار NR5A2 تکثیر، مهاجرت و تهاجم را کاهش داده، آپوپتوز را القا کرده و حساسیت به TMZ را افزایش می‌دهد، بنابراین NR5A2 یک هدف درمانی جدید و امیدوارکننده است (۱۵۱). به طور مشابه، KIF18B به‌عنوان عاملی شناسایی شده است که از طریق فعال‌سازی مسیر Notch، پیشرفت بدخیم گلیوما را هدایت می‌کند و مهار آن می‌تواند یک استراتژی درمانی بالقوه باشد (۱۵۰). تنظیم‌کننده متیلاسیون RNA، METTL3، نیز با فعال‌سازی مسیر Notch از طریق تنظیم Notch3، DLL3 و HES1 به بروز گلیوما کمک می‌کند و مهار آن تکثیر سلول‌های GBM را مهار می‌نماید (۱۴۹). FAM3C و ITGB1 نیز به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مثبت مسیر Notch شناسایی شده‌اند که با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط هستند و می‌توانند اهداف درمانی جدیدی باشند (۱۵۷، ۱۵۶). یکی دیگر از پیشرفت‌های مهم، توسعه مدل‌های رادیومیک مبتنی بر MRI چندپارامتری (mpMRI) برای پیش‌بینی غیرتهاجمی وضعیت مسیر سیگنال‌دهی Notch در بیماران گلیوما است. این مدل‌ها با ترکیب ویژگی‌های رادیومیک از توالی‌های مختلف MRI و اطلاعات بالینی، قادر به پیش‌بینی وضعیت Notch با دقت بالا هستند و می‌توانند به پزشکان در انتخاب بیماران مناسب برای درمان‌های هدفمند Notch کمک کنند (۱۵۲). برای غلبه بر چالش‌های نفوذ به BBB، فناوری نانو به طور فزاینده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۵۳). نانوحامل‌هایی مانند نانوذرات پلی‌مری، لیپیدی و هیبریدی برای تحویل هدفمند داروهای مهارکننده Notch در حال توسعه هستند. این سیستم‌ها می‌توانند جذب سلولی را افزایش داده و سمیت خارج از هدف را کاهش دهند (۱۵۵). با وجود نتایج امیدوارکننده پیش‌بالینی، ترجمه مهار مسیر Notch به سود بالینی پایدار با چالش‌های جدی مواجه بوده است. اختلاف میان اثربخشی آزمایشگاهی و نتایج کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد که مهار سیستمیک این مسیر ممکن است از نظر پنجره درمانی محدود بوده یا نیازمند راهبردهای ترکیبی باشد. این مسئله پیچیدگی هدف‌گیری مسیرهای تکوینی در تومورهای ناهمگن مانند گلیوما را برجسته می‌کند.

چالش‌ها و چشم‌انداز آینده

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، چالش‌های مهمی در هدف‌گیری مسیر Notch در گلیوما وجود دارد. سمیت خارج از هدف مهارکننده‌های پان Notch به دلیل نقش گسترده Notch در فیزیولوژی طبیعی، یک مانع بزرگ است (۱۵۸). ناهمگونی گسترده ژنتیکی و مولکولی گلیوما باعث می‌شود که یک رویکرد درمانی واحد برای همه بیماران مؤثر نباشد و نیاز به رویکردهای شخصی‌سازی شده و استفاده از نشانگرهای زیستی پیش‌بینی‌کننده را برجسته می‌کند (۱۰). مقاومت دارویی، که اغلب از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی جایگزین مانند مسیر Wnt (در پاسخ به مهار Notch1) ایجاد می‌شود، چالش مهم دیگری است (۱۴۸). چشم‌انداز آینده شامل تحقیقات عمیق‌تر بر روی مکانیسم‌های عمل اختصاصی مسیر Notch در زیرگروه‌های مختلف گلیوما، توسعه داروهای نسل جدید با اختصاصیت و سمیت کمتر، و طراحی کارآزمایی‌های بالینی هوشمندانه‌تر با معیارهای انتخاب دقیق بیمار است. درمان‌های ترکیبی، که مهارکننده‌های Notch را با ایمونوتراپی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی ترکیب می‌کنند، به‌عنوان یک راهکار امیدوارکننده برای افزایش اثربخشی درمانی و بهبود پیش‌آگهی بیماران گلیوما در نظر گرفته می‌شوند (۱۴، ۹).

هدف‌گیری مسیر Notch در گلیوما: چالش‌ها، تنظیم‌کننده‌های نوین و چشم‌اندازهای درمانی

مسیر سیگنالینگ Notch یک مسیر ارتباطی بین‌سلولی به‌شدت حفاظت‌شده است که نقش حیاتی در تنظیم فرآیندهای بنیادی سلولی از جمله رشد، تکثیر، خودنوسازی، مهاجرت، آپوپتوز و متابولیسم ایفا می‌کند (۱۵۹). این مسیر شامل چهار گیرنده تراغشایی Notch1-4 و لیگاندهای خانواده‌های Jagged و DLL است. فعال‌سازی مسیر زمانی آغاز می‌شود که یک لیگاند به گیرنده در سلول مجاور متصل شود و در پی آن، شکاف‌های پروتئولیتیک متوالی توسط آنزیم‌هایی نظیر GSI رخ دهد. در نتیجه، NICD آزاد شده و به هسته منتقل می‌شود، جایی که با فاکتور رونویسی CSL (CBF1/Su(H)/Lag-1) کمپلکس تشکیل داده و بیان ژن‌های هدف از جمله خانواده‌های HES و HEY را فعال می‌کند (۷۶، ۱۴). در GBM، که تهاجمی‌ترین و شایع‌ترین تومور اولیه سیستم عصبی مرکزی است، مسیر Notch اغلب بیش‌فعال است و در شروع، پیشرفت و مقاومت درمانی نقش تعیین‌کننده‌ای دارد (۱۴). با این حال، نقش آن وابسته به زمینه بوده و ممکن است دوگانه باشد؛ به‌گونه‌ای که در برخی انواع به‌صورت انکوژنیک و در برخی دیگر به‌صورت سرکوب‌کننده تومور عمل می‌کند. مشاهده جهش‌های غیرفعال‌کننده در زیرگروه‌های خاص گلیوما مؤید عملکرد دوگانه این مسیر است که هدف‌گیری درمانی آن را به چالشی پیچیده بدل می‌سازد (۱۶۱، ۱۶۰، ۷۶، ۱۰). در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی در شناسایی اهداف مولکولی و تنظیم‌کننده‌های جدید مسیر Notch در گلیوما حاصل شده است. مطالعات نشان داده‌اند که بیان Notch1 و Notch3 در GBM به‌طور چشمگیری افزایش یافته و از طریق فعال‌سازی مسیر NF-κB رشد تومور را تحریک می‌کند. در کنار این مولکول‌ها، چندین تنظیم‌کننده نوین شناسایی شده‌اند که فعالیت مسیر را تعدیل می‌کنند. پروتئین KIF18B با فعال‌سازی Notch موجب پیشرفت بدخیم گلیوما می‌شود و مهار آن تکثیر، تهاجم و متاستاز سلولی را کاهش داده و حساسیت به عوامل شیمی‌درمانی را افزایش می‌دهد (۱۵۰) به‌طور مشابه، FAM3C فرآیندهای تکثیر، آپوپتوز،

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

EMT و تهاجم سلولی را از طریق Notch تنظیم می‌کند (۱۵۷). افزون بر این، NR5A2 با فعال‌سازی مسیر Notch موجب رشد تومور و مقاومت به TMZ می‌شود و بیان بالای آن با پیش‌آگهی ضعیف بیماران همبستگی دارد (۱۵۱). همچنین، G9a با هدف‌گیری محور Fbxw7/Notch در سلول‌های بنیادی گلیوما، سرکوب ایمنی را افزایش داده و مهار آن می‌تواند یک رویکرد درمانی مؤثر باشد (۵۳). FBXO42 نیز با پلی‌یوبیکوئیتیناسیون RBPJ، فعال‌سازی مسیر Notch را تسهیل می‌کند (۱۶۱)، در حالی که (Integrin Beta 1 IfB1) از طریق بازخورد مثبت مسیر Notch، تکثیر سلول‌های گلیوما را افزایش می‌دهد در کنار این عوامل، برخی lncRNAها مانند ZFAS1 نیز با فعال‌سازی Notch به پیشرفت گلیوما کمک می‌کنند (۱۶۲، ۱۵۶).

با وجود پیشرفت‌ها، هدف‌گیری درمانی مسیر Notch در گلیوما همچنان با چالش‌های متعددی روبه‌رو است. یکی از مهم‌ترین آن‌ها، نقش دوگانه و پیچیده این مسیر است که بسته به زمینه مولکولی، می‌تواند اثرات متضادی بر رشد یا سرکوب تومور داشته باشد (۱۵۹، ۷۶، ۱۰) مطالعاتی گزارش کرده‌اند که کاهش فعالیت Notch در برخی زیرگروه‌های گلیوما با پیش‌آگهی نامطلوب همراه است (۱۶۳). افزون بر این، GSIs که شایع‌ترین داروهای ضد Notch محسوب می‌شوند، به‌دلیل مهار همزمان بیش از صد پروتئین دیگر، عوارض جانبی شدید و دوز- محدودکننده‌ای از جمله سمیت گوارشی، واکنش‌های پوستی و سرکوب ایمنی ایجاد می‌کنند (۱۵۹، ۱۴۸، ۱۴). آنتی‌بادی‌های ضد DLL4 نیز با عوارض قلبی و افزایش فشار خون همراه بوده‌اند (۱۴). به همین دلیل، ترجمه بالینی این داروها با محدودیت جدی مواجه است (۱۶۸، ۱۴۸) از دیگر چالش‌های مهم، بروز مقاومت دارویی است. مسیر Notch و تنظیم‌کننده‌های آن در مقاومت به TMZ و سایر درمان‌ها نقش کلیدی دارند؛ برای نمونه، NR5A2 و lncRNA LINC00021 با فعال‌سازی Notch مقاومت به TMZ را تقویت می‌کنند (۱۵۱، ۱۴). همچنین، EFEMP1 از طریق همین مسیر موجب کاهش حساسیت تومور به درمان می‌شود و فعال‌سازی Notch در سلول‌های GBM با مقاومت نسبت به رادیوتراپی نیز ارتباط دارد (۱۴، ۱۵۹). مطالعات نشان داده‌اند که فعال‌سازی ثانویه Notch پس از ویروس‌درمانی می‌تواند به رشد مجدد تومور و جذب سلول‌های MDSC مونوسیتی به ناحیه تومور منجر شود و پاسخ ایمنی ضدتومور را محدود سازد (۱۶۵). افزون بر این، احتمال بروز مقاومت ثانویه از طریق فعال‌سازی مسیر Wnt نیز مطرح شده است (۱۴۸).

از منظر ایمنی، مهار Notch در گلیوماهای پرونورال می‌تواند اثرات غیرمنتظره‌ای بر ریزمحیط تومور داشته باشد. کاهش فعالیت این مسیر سبب تضعیف پاسخ IFNγ، افزایش ماکروفاژهای مرتبط با تومور و کاهش لنفوسیت‌های T می‌شود و در نهایت، ریزمحیطی سرکوبگر ایجاد می‌کند که مقاومت به درمان‌های هدفمند را افزایش می‌دهد (۱۶۳). در همین راستا، شواهد اخیر نشان داده‌اند که مسیر Notch از طریق تعامل با سلول‌های ایمنی، نقش دوگانه‌ای در تنظیم پاسخ‌های ضدتومور یا پروتومور ایفا می‌کند (۷۶، ۱۴). در جهت غلبه بر این محدودیت‌ها، راهبردهای متنوعی شامل فناوری نانو، مهندسی ژنتیک، ایمونوتراپی و طراحی آنتی‌بادی‌های اختصاصی توسعه یافته‌اند. در حوزه نانوپزشکی، استفاده از نانوذرات بیومیمتیک پوشیده‌شده با غشای سلولی یا نانوذرات پلیمری PLGA توانسته است انتقال هدفمند دارو یا ژن‌های مرتبط با Notch به سلول‌های گلیوما را تسهیل کند و از سد خونی–مغزی عبور دهد (۱۶۸-۱۶۶). در سطح ژنتیکی، فناوری CRISPR-Cas9 به بررسی جهش‌های هیستونی در گلیومای کودکان کمک کرده و حساسیت سلول‌های دارای جهش H3.3 به مهارکننده‌های Notch را نشان داده است (۱۶۹) در بعد مولکولی، توسعه آنتی‌بادی‌های اختصاصی مانند برونتیکتوزوماب (BRON) علیه گیرنده Notch1، موجب کاهش NICD و اختلال در تهاجم سلول‌های بنیادی شبه‌گلیوما شده و نتایج امیدوارکننده‌ای در کارآزمایی‌های اولیه نشان داده است (۱۴۸).

همچنین، آنتی‌بادی‌های دواختصاصی که همزمان مسیرهای DLL/Notch و VEGF/VEGFR را مسدود می‌کنند، می‌توانند با حفظ تعادل بین ایمنی و اثربخشی، رویکردی ایمن‌تر نسبت به مسدودکننده‌های گسترده ارائه دهند (۱۶۴). افزون بر این، یک ویروس هرپس سیمپلکس انکولیتیک[52] (oHSV) مهندسی‌شده برای بیان لیگاند درون‌سلولی مداخله‌گر Notch[53] (NIIL) توانسته است رشد تومور را در مدل‌های داخل‌جمجمه‌ای کاهش دهد. کشف NIIL و مکانیسم بازخورد مثبت بین Notch1 و Sox2 نیز افق‌های تازه‌ای برای کنترل درون‌سلولی مسیر Notch گشوده است (۱۷۰، ۱۶۵).

علاوه بر این، مسیرهای سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR، Shh، Wnt/β-Catenin و HIF-1α با مسیر Notch برهم‌کنش دارند و مهار همزمان آن‌ها می‌تواند مقاومت دارویی و تهاجم را در گلیوما کاهش دهد. شواهد نشان می‌دهد Notch4 می‌تواند به‌عنوان شاخصی برای پیش‌بینی درجه بدخیمی تومور عمل کند و برخی miRNAها نیز با تنظیم بیان اجزای این مسیر، اهداف درمانی جدیدی ارائه می‌دهند (۱۷۱، ۱۷۰) در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که مسیر Notch در گلیوما به‌صورت یک مسیر منفرد عمل نمی‌کند، بلکه به‌عنوان یک گره تنظیمی در شبکه پیچیده سیگنالینگ تومور ایفای نقش می‌کند. این معماری شبکه‌ای می‌تواند توجیه‌کننده مقاومت درمانی و اثرات وابسته به زمینه مشاهده‌شده در مدل‌های مختلف گلیوما باشد. از این‌رو، رویکردهای درمانی آینده احتمالاً باید مبتنی بر هدف‌گیری شبکه‌های سیگنالینگ و نه یک مسیر منفرد طراحی شوند. در نهایت، Notch به دلیل نقش محوری خود در حفظ خصوصیات شبه‌بنیادی سلول‌های سرطانی، افزایش تهاجم، و القای مقاومت چندداروی، یکی از مسیرهای کلیدی در طراحی درمان‌های آینده‌نگر گلیوما محسوب می‌شود (۱۷۲). هدف‌گیری GSCs از طریق مهار اختصاصی مسیر Notch یا ترکیب آن با مهار مسیرهای مکمل، می‌تواند درک عمیق‌تری از تومورزایی و توسعه درمان‌های شخصی‌سازی‌شده فراهم کند (۷۶، ۱۷۳، ۱۴). به نظر می‌رسد که یک رویکرد درمانی چندوجهی که

[52] Oncolytic Herpes Simplex Virus
[53] Notch Intracellular Interfering Ligand

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

هم‌زمان چند مسیر و مولکول را هدف قرار دهد، برای غلبه بر سازوکارهای مقاومت تومور ضروری خواهد بود (۱۷۳). در این مقاله مروری، از ابزارهای مبتنی بر هوش مصنوعی صرفاً به‌منظور طراحی اولیه تصاویر شماتیک و مفهومی استفاده شده است. تمامی تصاویر پس از تولید اولیه، توسط نویسندگان به‌صورت کامل بازبینی، اصلاح و از نظر علمی با منابع معتبر تطبیق داده شده‌اند. مسئولیت صحت علمی، دقت محتوایی و تفسیر مفاهیم ارائه‌شده در تصاویر به‌طور کامل بر عهده نویسندگان مقاله است و تصاویر صرفاً با هدف تسهیل درک مفاهیم علمی ارائه شده‌اند.

نتیجه‌گیری

مسیر سیگنال‌دهی Notch در سال‌های اخیر به‌عنوان یکی از محورهای بنیادین در درک پاتوژنز گلیوما، به‌ویژه GBM، مورد توجه گسترده قرار گرفته است. فعال‌سازی غیرطبیعی این مسیر، که اغلب از طریق افزایش بیان گیرنده‌هایی مانند Notch1 و Notch3 و نیز لیگاندهای DLL1، DLL4 و Jagged1 صورت می‌گیرد، مجموعه‌ای از فرآیندهای کلیدی تومورزایی شامل تکثیر، مهاجرت، بقای سلولی، تهاجم و حفظ ویژگی‌های بنیادی GSCs را هدایت می‌کند. Notch با مهار تمایز و تحریک خودنوسازی، به GSCها اجازه می‌دهد در شرایط نامساعد محیطی- شامل هیپوکسی، التهاب و فشار درمانی - به بقای طولانی‌مدت رسیده و به منبع عود تومور تبدیل شوند. افزون بر این، Notch با مسیرهای سیگنال‌دهی مهم دیگری همچون PI3K/AKT/mTOR، NF-κB، Wnt/β-catenin، Hedgehog و HIF-1α تعامل تنگاتنگ داشته و از طریق این هم‌تنیدگی شبکه‌ای، فرایندهایی مانند EMT، آنژیوژنز، متابولیسم تومور و مقاومت دارویی را تقویت می‌کند. نقش Notch در ریزمحیط PVN نیز برجسته است، جایی که سیگنال‌دهی وابسته به تماس از سوی سلول‌های اندوتلیال موجب حفظ حالت بنیادی و مقاومت درمانی می‌شود.

اگرچه GSIs و آنتی‌بادی‌های هدف‌گیرنده Notch در مطالعات پیش‌بالینی نتایج قابل‌توجهی نظیر کاهش خودنوسازی GSC ها، القای تمایز و افزایش حساسیت به TMZ و رادیوتراپی نشان داده‌اند، اما چالش‌هایی مانند سمیت غیرهدفمند، افت نفوذ به BBB، ناهمگونی مولکولی گلیوما و بروز مقاومت از طریق فعال‌سازی مسیرهای جایگزین (به‌ویژه Wnt) مانع اثربخشی مطلوب این رویکردها شده است. در همین راستا، شناسایی تنظیم‌کننده‌های بالادستی جدید مانند METTL3، NR5A2 و KIF18B و همچنین نقش ncRNAها و circRNAها در تعدیل مسیر، افق‌های تازه‌ای برای مداخله درمانی گشوده است. از سوی دیگر، توسعه فناوری‌های نانودرمانی و اگزوزوم‌محور، که توانایی عبور از BBB و تحویل هدفمند دارو را فراهم می‌کنند، می‌تواند محدودیت‌های دارورسانی در تومورهای مغزی را برطرف نماید.

هدف‌گیری مسیر Notch، به‌ویژه در سلول‌های بنیادی گلیوما، رویکردی زیست‌شناختی جذاب است که در مراحل اولیه ارزیابی بالینی قرار دارد. با وجود نتایج امیدوارکننده پیش‌بالینی، شواهد بالینی موجود هنوز برای تأیید اثربخشی قطعی کافی نیستند و انجام مطالعات تصادفی‌سازی‌شده بزرگ‌تر با طراحی بهینه و راهبردهای کاهش سمیت ضروری به نظر می‌رسد.

مسیر Notch نه‌تنها در تنظیم فرآیندهای مولکولی و سلولی مرتبط با آغاز، پیشرفت و تداوم گلیوما نقش محوری ایفا می‌کند، بلکه به‌عنوان یکی از اهداف کلیدی درمان‌های نوین نیز مطرح است. با این حال، به‌دلیل ناهمگونی ژنتیکی و فنوتیپی تومور، پویایی ریزمحیط توموری و بروز مسیرهای جبرانی مقاومت، انتظار می‌رود اثربخشی این رویکرد در قالب راهبردهای چندوجهی، ترکیبی و مبتنی بر طبقه‌بندی مولکولی بیماران بهینه شود. شواهد ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و مولکولی انباشته‌شده نشان می‌دهد که هدف‌گیری انتخابی Notch به‌ویژه در سطح GSCها و تنظیم‌کننده‌های بالادستی آن - می‌تواند زمینه‌ساز بهبود پاسخ درمانی و ارتقای کارایی درمان‌های استاندارد در گلیوما باشد، هرچند تحقق این ظرفیت مستلزم تأیید بالینی بیشتر است.

در مجموع، مسیر Notch از منظر زیست‌شناختی در پاتوژنز گلیوما جایگاهی برجسته دارد، اما ترجمه بالینی آن همچنان با عدم قطعیت همراه است. گرچه شواهد تجربی از نقش این مسیر در حفظ ویژگی‌های بنیادی، پیشرفت تومور و مقاومت درمانی حمایت می‌کند، داده‌های بالینی کافی برای اثبات سودمندی قطعی مهار آن در دسترس نیست. توسعه رویکردهای مبتنی بر زیرگروه‌های مولکولی، طراحی درمان‌های ترکیبی هدفمند و اجرای کارآزمایی‌های بالینی دقیق‌تر می‌تواند مسیر تحقیقات آینده را در این حوزه ترسیم کند.

منابع

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncol. 2021; 23(8): 1231–51.

2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van Den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009; 10(5): 459–66.

3. Li M, Deng H, Peng H, Wang Q. Functional Nanoparticles in Targeting Glioma Diagnosis and Therapies. J Nanosci Nanotechnol. 2014; 14(1): 415–32.

4. Masoomabadi N, Ebrahimi S, Noorbakhsh F, Tabibkhooei A, Mohaddes G, SadighEteghad S, et al. Expression of toll-like receptors and inflammatory mediators in primary human glioma cells low- and high-grade) compared to primary cells from epileptic human brain. Iran J Basic Med Sci [Internet]. 2025; 28(9).

5. Lathia JD, Mack SC, Mulkearns-Hubert EE, Valentim CLL, Rich JN. Cancer stem cells in glioblastoma. Genes Dev. 2015; 29(12): 1203–17.

6. Eshaghadadi arezou, Foroutan taereh, Gorji ali, Meshkinkhood noormohammad. Identifying Mechanisms of Radiation Resistance in Glioblastoma Using Bioinformatic and Molecular-Cellular Approaches. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2025; 14(1): 51 EP –63.

7. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch Signaling: Cell Fate Control and Signal Integration in Development. Science. 1999; 284(5415): 770–6.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

8. Henrique D, Schweisguth F. Mechanisms of Notch signaling: a simple logic deployed in time and space. Development. 2019; 146(3): 172148.

9. Zhou B, Lin W, Long Y, Yang Y, Zhang H, Wu K, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022; 7(1): 95.

10. Parmigiani E, Taylor V, Giachino C. Oncogenic and Tumor-Suppressive Functions of NOTCH Signaling in Glioma. Cells. 2020; 9(10): 2304.

11. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. N Engl J Med. 2015; 372(26): 2481–98.

12. Wang SS, Lv HL, Nie RZ, Liu YP, Hou YJ, Chen C, et al. Notch signaling in cancer: metabolic reprogramming and therapeutic implications. Front Immunol. 2025; 16: 1656370.

13. Nie RZ, Wang H, Wang SS, Chen C, Luo HM, Zhang HK, et al. The role of notch signaling pathway and non-coding RNAs in cancer and inflammation: progress, therapeutic insights, and future directions. Front Immunol. 2025; 16: 1567040.

14. Wang S, Gu S, Chen J, Yuan Z, Liang P, Cui H. Mechanism of Notch Signaling Pathway in Malignant Progression of Glioblastoma and Targeted Therapy. Biomolecules. 2024; 14(4): 480.

15. Yi L, Zhou X, Li T, Liu P, Hai L, Tong L, et al. Notch1 signaling pathway promotes invasion, self-renewal and growth of glioma initiating cells via modulating chemokine system CXCL12/CXCR4. J Exp Clin Cancer Res. 2019; 38(1): 339.

16. Li Y, Guessous F, Zhang Y, DiPierro C, Kefas B, Johnson E, et al. MicroRNA-34a Inhibits Glioblastoma Growth by Targeting Multiple Oncogenes. Cancer Res. 2009; 69(19): 7569–76.

17. Sahlgren C, Gustafsson MV, Jin S, Poellinger L, Lendahl U. Notch signaling mediates hypoxia-induced tumor cell migration and invasion. Proc Natl Acad Sci. 2008; 105(17): 6392–7.

18. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature. 2008; 455(7216): 1061–8.

19. Palomero T, Lim WK, Odom DT, Sulis ML, Real PJ, Margolin A, et al. NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. Proc Natl Acad Sci. 2006; 103(48): 18261–6.

20. Xu R, Shimizu F, Hovinga K, Beal K, Karimi S, Droms L, et al. Molecular and Clinical Effects of Notch Inhibition in Glioma Patients: A Phase 0/I Trial. Clin Cancer Res. 2016; 22(19): 4786–96.

21. Majumder S, Crabtree JS, Golde TE, Minter LM, Osborne BA, Miele L. Targeting Notch in oncology: the path forward. Nat Rev Drug Discov. 2021; 20(2): 125–44.

22. 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): 228–41.

23. Deatherage CL, Lu Z, Kroncke BM, Ma S, Smith JA, Voehler MW, et al. Structural and biochemical differences between the Notch and the amyloid precursor protein transmembrane domains. Sci Adv. 2017; 3(4): e1602794.

24. Chillakuri CR, Sheppard D, Lea SM, Handford PA. Notch receptor–ligand binding and activation: Insights from molecular studies. Semin Cell Dev Biol. 2012; 23(4): 421–8.

25. Bray SJ. Notch signalling: a simple pathway becomes complex. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(9):678–89.

26. Kopan R, Ilagan MaXG. The Canonical Notch Signaling Pathway: Unfolding the Activation Mechanism. Cell. 2009; 137(2): 216–33.

27. Fortini ME. Notch Signaling: The Core Pathway and Its Posttranslational Regulation. Dev Cell. 2009; 16(5): 633–47.

28. Ilagan MaXG, Lim S, Fulbright M, Piwnica-Worms D, Kopan R. Real-Time Imaging of Notch Activation with a Luciferase Complementation-Based Reporter. Sci Signal [Internet]. 2011; 4(181).

29. Edelmann J, Holzmann K, Tausch E, Saunderson EA, Jebaraj BMC, Steinbrecher D, et al. Genomic alterations in high-risk chronic lymphocytic leukemia frequently affect cell cycle key regulators and NOTCH1-regulated transcription. Haematologica. 2020; 105(5): 1379–90.

30. Spriano F, Tarantelli C, Arribas AJ, Gaudio E,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

Cascione L, Aresu L, et al. In vitro anti-lymphoma activity of the first-in-class pan-NOTCH transcription inhibitor CB -103. Br J Haematol. 2023; 200(5): 669–72.

31. Portela M, Parsons LM, Grzeschik NA, Richardson HE. Regulation of Notch signaling and endocytosis by the Lgl neoplastic tumor suppressor. Cell Cycle. 2015; 14(10): 1496–506.

32. Katoh M, Katoh M. Notch signaling in gastrointestinal tract (Review). Int J Oncol [Internet]. 2007.

33. Ridgway J, Zhang G, Wu Y, Stawicki S, Liang WC, Chanthery Y, et al. Inhibition of Dll4 signalling inhibits tumour growth by deregulating angiogenesis. Nature. 2006; 444(7122): 1083–7.

34. Lathia JD, Gallagher J, Heddleston JM, Wang J, Eyler CE, MacSwords J, et al. Integrin Alpha 6 Regulates Glioblastoma Stem Cells. Cell Stem Cell. 2010; 6(5): 421–32.

35. Chen C, Du Y, Nie R, Wang S, Wang H, Li P. Notch signaling in cancers: mechanism and potential therapy. Front Cell Dev Biol. 2025; 13: 1542967.

36. Poonaki E, Kahlert UD, Meuth SG, Gorji A. The role of the ZEB1–neuroinflammation axis in CNS disorders. J Neuroinflammation. 2022; 19(1): 275.

37. Nieszporek A, Skrzypek K, Adamek G, Majka M. Molecular mechanisms of epithelial to mesenchymal transition in tumor metastasis. Acta Biochim Pol [Internet]. 2019.

38. Saiki W, Ma C, Okajima T, Takeuchi H. Current Views on the Roles of O-Glycosylation in Controlling Notch-Ligand Interactions. Biomolecules. 2021; 11(2): 309.

39. Cordle J, RedfieldZ C, Stacey M, Van Der Merwe PA, Willis AC, Champion BR, et al. Localization of the Delta-like-1-binding Site in Human Notch-1 and Its Modulation by Calcium Affinity. J Biol Chem. 2008; 283(17): 11785–93.

40. Luca VC, Kim BC, Ge C, Kakuda S, Wu D, Roein-Peikar M, et al. Notch-Jagged complex structure implicates a catch bond in tuning ligand sensitivity. Science. 2017; 355(6331): 1320–4.

41. Taylor P, Takeuchi H, Sheppard D, Chillakuri C, Lea SM, Haltiwanger RS, et al. Fringe-mediated extension of O -linked fucose in the ligand-binding region of Notch1 increases binding to mammalian Notch ligands. Proc Natl Acad Sci. 2014; 111(20): 7290–5.

42. Gordon WR, Vardar-Ulu D, L'Heureux S, Ashworth T, Malecki MJ, Sanchez-Irizarry C, et al. Effects of S1 Cleavage on the Structure, Surface Export, and Signaling Activity of Human Notch1 and Notch2. Bergmann A, editor. PLoS ONE. 2009; 4(8): e6613.

43. Rand MD, Grimm LM, Artavanis-Tsakonas S, Patriub V, Blacklow SC, Sklar J, et al. Calcium Depletion Dissociates and Activates Heterodimeric Notch Receptors. Mol Cell Biol. 2000; 20(5): 1825–35.

44. De Strooper B, Annaert W, Cupers P, Saftig P, Craessaerts K, Mumm JS, et al. A presenilin-1-dependent γ-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. Nature. 1999; 398(6727): 518–22.

45. Yi L, Zhou X, Li T, Liu P, Hai L, Tong L, et al. Notch1 signaling pathway promotes invasion, self-renewal and growth of glioma initiating cells via modulating chemokine system CXCL12/CXCR4. J Exp Clin Cancer Res. 2019; 38(1): 339.

46. Tang J, Amin MA, Campian JL. Glioblastoma Stem Cells at the Nexus of Tumor Heterogeneity, Immune Evasion, and Therapeutic Resistance. Cells. 2025; 14(8): 562.

47. Shin HM, Minter LM, Cho OH, Gottipati S, Fauq AH, Golde TE, et al. Notch1 augments NF-κB activity by facilitating its nuclear retention. EMBO J. 2006; 25(1): 129–38.

48. Wongchana W, Kongkavitoon P, Tangtanatakul P, Sittplangkoon C, Butta P, Chawalitpong S, et al. Notch signaling regulates the responses of lipopolysaccharide-stimulated macrophages in the presence of immune complexes. Karpurapu M, editor. PLOS ONE. 2018; 13(6): e0198609.

49. Previs RA, Coleman RL, Harris AL, Sood AK. Molecular Pathways: Translational and Therapeutic Implications of the Notch Signaling Pathway in Cancer. Clin Cancer Res. 2015; 21(5): 955–61.

50. Agosti E, Antonietti S, Ius T, Fontanella MM, Zeppieri M, Panciani PP. Glioma Stem Cells as Promoter of Glioma Progression: A Systematic Review of Molecular Pathways and Targeted Therapies. Int J Mol Sci. 2024; 25(14): 7979.

51. Zheng. Akt-mTOR signaling is involved in Notch-1-mediated glioma cell survival and proliferation. Oncol Rep [Internet]. 2010.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

52. Wang J, Wakeman TP, Lathia JD, Hjelmeland AB, Wang XF, White RR, et al. Notch Promotes Radioresistance of Glioma Stem Cells. Stem Cells. 2010; 28(1): 17–28.

53. Cao Y, Liu B, Cai L, Li Y, Huang Y, Zhou Y, et al. G9a promotes immune suppression by targeting the Fbxw7/Notch pathway in glioma stem cells. CNS Neurosci Ther. 2023; 29(9): 2508–21.

54. Panza S, Russo U, Giordano F, Leggio A, Barone I, Bonofiglio D, et al. Leptin and Notch Signaling Cooperate in Sustaining Glioblastoma Multiforme Progression. Biomolecules. 2020; 10(6): 886.

55. Hiddingh L, Tannous BA, Teng J, Tops B, Jeuken J, Hulleman E, et al. EFEMP1 induces γ-secretase/Notch-mediated temozolomide resistance in glioblastoma. Oncotarget. 2014; 5(2): 363–74.

56. Alafate W, Xu D, Wu W, Xiang J, Ma X, Xie W, et al. Loss of PLK2 induces acquired resistance to temozolomide in GBM via activation of notch signaling. J Exp Clin Cancer Res. 2020; 39(1): 239.

57. Inocencio J, Asad M, Aguilan J, Behnan J, Sidoli S, Himes B. STEM-16. Promoting The Cancer Stem Cell Subpopulation And Phenotype In Glioblastoma Via Extracellular Vesicle Cross-Talk.

58. Hiddingh L, Tannous BA, Teng J, Tops B, Jeuken J, Hulleman E, et al. EFEMP1 induces γ-secretase/Notch-mediated temozolomide resistance in glioblastoma. Oncotarget. 2014; 5(2): 363–74.

59. Shih AH, Holland EC. Notch Signaling Enhances Nestin Expression in Gliomas. Neoplasia. 2006; 8(12): 1072-IN1.

60. Kanamori M, Kawaguchi T, Nigro JM, Feuerstein BG, Berger MS, Miele L, et al. Contribution of Notch signaling activation to human glioblastoma multiforme. J Neurosurg. 2007; 106(3): 417–27.

61. Yahyanejad S, King H, Iglesias VS, Granton PV, Barbeau LMO, Van Hoof SJ, et al. NOTCH blockade combined with radiation therapy and temozolomide prolongs survival of orthotopic glioblastoma. Oncotarget. 2106; 7(27): 41251–64.

62. Hassanpourezatti M, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran, Nikookar Z, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran. Stem Cells and their Applications for the Treatment of Injuries to the Central Nervous System. Neurosci J Shefaye Khatam. 2021; 9(3): 116–29.

63. Qiu K, Ma C, Lu L, Wang J, Chen B, Mao H, et al. DAPT suppresses proliferation and migration of hepatocellular carcinoma by regulating the extracellular matrix and inhibiting the Hes1/PTEN/AKT/mTOR signaling pathway. J Gastrointest Oncol. 2021; 12(3): 1101–16.

64. Wang Y, Song W, Kan P, Huang C, Ma Z, Wu Q, et al. Overexpression of Epsin3 enhances migration and invasion of glioma cells by inducing epithelial-mesenchymal transition. Oncol Rep [Internet]. 2018.

65. Sivasankaran B, Degen M, Ghaffari A, Hegi ME, Hamou MF, Ionescu MCS, et al. Tenascin-C is a novel RBPJkappa-induced target gene for Notch signaling in gliomas. Cancer Res. 2009; 69(2): 458–65.

66. Ping Y, Yao X, Jiang J, Zhao L, Yu S, Jiang T, et al. The chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 promote glioma stem cell-mediated VEGF production and tumour angiogenesis via PI3K/AKT signalling. J Pathol. 2011; 224(3): 344–54.

67. Gilbert CA, Daou MC, Moser RP, Ross AH. Gamma-secretase inhibitors enhance temozolomide treatment of human gliomas by inhibiting neurosphere repopulation and xenograft recurrence. Cancer Res. 2010; 70(17): 6870–9.

68. Saito N, Fu J, Zheng S, Yao J, Wang S, Liu DD, et al. A High Notch Pathway Activation Predicts Response to γ Secretase Inhibitors in Proneural Subtype of Glioma Tumor-Initiating Cells. Stem Cells. 2014; 32(1): 301–12.

69. Yahyanejad S, King H, Iglesias VS, Granton PV, Barbeau LMO, van Hoof SJ, et al. NOTCH blockade combined with radiation therapy and temozolomide prolongs survival of orthotopic glioblastoma. Oncotarget. 2016; 7(27): 41251–64.

70. Jung E, Osswald M, Ratliff M, Dogan H, Xie R, Weil S, et al. Tumor cell plasticity, heterogeneity, and resistance in crucial microenvironmental niches in glioma. Nat Commun. 2021; 12(1): 1014.

71. Charles N, Ozawa T, Squatrito M, Bleau AM, Brennan CW, Hambardzumyan D, et al. Perivascular Nitric Oxide Activates Notch Signaling and Promotes Stem-like Character in PDGF-Induced Glioma Cells. Cell Stem Cell. 2010; 6(2): 141–52.

72. Noguera-Troise I, Daly C, Papadopoulos NJ

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

Coetzee S, Boland P, Gale NW, et al. Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. Nature. 2006; 444(7122): 1032–7.

73. Li JL, Sainson RCA, Shi W, Leek R, Harrington LS, Preusser M, et al. Delta-like 4 Notch ligand regulates tumor angiogenesis, improves tumor vascular function, and promotes tumor growth in vivo. Cancer Res. 2007;67(23):11244–53.

74. Akil A, Gutiérrez-García AK, Guenter R, Rose JB, Beck AW, Chen H, et al. Notch Signaling in Vascular Endothelial Cells, Angiogenesis, and Tumor Progression: An Update and Prospective. Front Cell Dev Biol. 2021; 9: 642352.

75. Guelfi S, Hodivala-Dilke K, Bergers G. Targeting the tumour vasculature: from vessel destruction to promotion. Nat Rev Cancer. 2024; 24(10): 655–75.

76. Shi Q, Xue C, Zeng Y, Yuan X, Chu Q, Jiang S, et al. Notch signaling pathway in cancer: from mechanistic insights to targeted therapies. Signal Transduct Target Ther. 2024; 9(1): 128.

77. Fan X. γ-Secretase inhibitor–resistant glioblastoma stem cells require RBPJ to propagate. J Clin Invest. 2016; 126(7): 2415–8.

78. Liebelt BD, Shingu T, Zhou X, Ren J, Shin SA, Hu J. Glioma Stem Cells: Signaling, Microenvironment, and Therapy. Ulasov IV, editor. Stem Cells Int. 2016; 2016(1): 7849890.

79. Jin J, Grigore F, Chen C, Li M. Self-renewal signaling pathways and differentiation therapies of glioblastoma stem cells (Review). Int J Oncol. 2021; 59(1): 45.

80. Pistollato F, Rampazzo E, Persano L, Abbadi S, Frasson C, Denaro L, et al. Interaction of Hypoxia-Inducible Factor-1α and Notch Signaling Regulates Medulloblastoma Precursor Proliferation and Fate. Stem Cells. 2010; 28(11): 1918–29.

81. Hu YY, Zheng MH, Cheng G, Li L, Liang L, Gao F, et al. Notch signaling contributes to the maintenance of both normal neural stem cells and patient-derived glioma stem cells. BMC Cancer. 2011; 11(1): 82.

82. Zheng X, Linke S, Dias JM, Zheng X, Gradin K, Wallis TP, et al. Interaction with factor inhibiting HIF-1 defines an additional mode of cross-coupling between the Notch and hypoxia signaling pathways. Proc Natl Acad Sci. 2008; 105(9): 3368–73.

83. Irshad K, Mohapatra SK, Srivastava C, Garg H, Mishra S, Dikshit B, et al. A Combined Gene Signature of Hypoxia and Notch Pathway in Human Glioblastoma and Its Prognostic Relevance. Alonso MM, editor. PLOS ONE. 2015; 10(3): e0118201.

84. Ben-Shushan E, Feldman E, Reubinoff BE. Notch Signaling Regulates Motor Neuron Differentiation of Human Embryonic Stem Cells. Stem Cells. 2015; 33(2): 403–15.

85. Lin Y, Sun H, Dang Y, Li Z. Isoliquiritigenin inhibits the proliferation and induces the differentiation of human glioma stem cells. Oncol Rep [Internet]. 2017.

86. Cenciarelli C, Marei HE, Zonfrillo M, Casalbore P, Felsani A, Giannetti S, et al. The interference of Notch1 target Hes1 affects cell growth, differentiation and invasiveness of glioblastoma stem cells through modulation of multiple oncogenic targets. Oncotarget. 2017; 8(11): 17873–86.

87. Ohtsuka T. Hes1 and Hes5 as Notch effectors in mammalian neuronal differentiation. EMBO J. 1999; 18(8): 2196–207.

88. Saito N, Hirai N, Aoki K, Suzuki R, Fujita S, Nakayama H, et al. The Oncogene Addiction Switch from NOTCH to PI3K Requires Simultaneous Targeting of NOTCH and PI3K Pathway Inhibition in Glioblastoma. Cancers. 2019; 11(1): 121.

89. Giordano F, D'Amico M, Montalto FI, Malivindi R, Chimento A, Conforti FL, et al. Cdk4 Regulates Glioblastoma Cell Invasion and Stemness and Is Target of a Notch Inhibitor Plus Resveratrol Combined Treatment. Int J Mol Sci. 2023; 24(12): 10094.

90. Koury J, Zhong L, Hao J. Targeting Signaling Pathways in Cancer Stem Cells for Cancer Treatment. Stem Cells Int. 2017; 2017: 1–10.

91. Ding D, Lim KS, Eberhart CG. Arsenic trioxide inhibits Hedgehog, Notch and stem cell properties in glioblastoma neurospheres. Acta Neuropathol Commun. 2014; 2(1): 31.

92. Krop I, Demuth T, Guthrie T, Wen PY, Mason WP, Chinnaiyan P, et al. Phase I Pharmacologic and Pharmacodynamic Study of the Gamma Secretase (Notch) Inhibitor MK-0752 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. J Clin Oncol. 2012; 30(19): 2307–13.

93. Behzad Basirat AM, Behzad Basirat Z,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

Rezaei Kia F, Ebrahimi S, Gorji A. Microglia: Structure, Function, and Role in the CNS. Neurosci J Shefaye Khatam. 2025; 13(4): 91–111.

94. Zhu TS, Costello MA, Talsma CE, Flack CG, Crowley JG, Hamm LL, et al. Endothelial Cells Create a Stem Cell Niche in Glioblastoma by Providing NOTCH Ligands That Nurture Self-Renewal of Cancer Stem-Like Cells. Cancer Res. 2011; 71(18): 6061–72.

95. Li D, Masiero M, Banham AH, Harris AL. The notch ligand JAGGED1 as a target for anti-tumor therapy. Front Oncol. 2014; 4: 254.

96. Neftel C, Laffy J, Filbin MG, Hara T, Shore ME, Rahme GJ, et al. An Integrative Model of Cellular States, Plasticity, and Genetics for Glioblastoma. Cell. 2019; 178(4): 835-849.

97. Wang Z, Zhang H, Xu S, Liu Z, Cheng Q. The adaptive transition of glioblastoma stem cells and its implications on treatments. Signal Transduct Target Ther. 2021; 6(1): 124.

98. Gao F, Yao M, Shi Y, Hao J, Ren Y, Liu Q, et al. Notch pathway is involved in high glucose-induced apoptosis in podocytes via Bcl-2 and p53 pathways. J Cell Biochem. 2013; 114(5): 1029–38.

99. Zhao Y, Deng B, Li Y, Zhou L, Yang L, Gou X, et al. Electroacupuncture Pretreatment Attenuates Cerebral Ischemic Injury via Notch Pathway-Mediated Up-Regulation of Hypoxia Inducible Factor-1α in Rats. Cell Mol Neurobiol. 2015; 35(8): 1093–103.

100. Kwon OJ, Zhang L, Wang J, Su Q, Feng Q, Zhang XHF, et al. Notch promotes tumor metastasis in a prostate-specific Pten-null mouse model. J Clin Invest. 2016; 126(7): 2626–41.

101. Drakos E, Singh RR, Rassidakis GZ, Schlette E, Li J, Claret FX, et al. Activation of the p53 pathway by the MDM2 inhibitor nutlin-3a overcomes BCL2 overexpression in a preclinical model of diffuse large B-cell lymphoma associated with t(14;18) (q32;q21). Leukemia. 2011; 25(5): 856–67.

102. Ladi E, Nichols JT, Ge W, Miyamoto A, Yao C, Yang LT, et al. The divergent DSL ligand Dll3 does not activate Notch signaling but cell autonomously attenuates signaling induced by other DSL ligands. J Cell Biol. 2005; 170(6): 983–92.

103. Spino M, Kurz SC, Chiriboga L, Serrano J, Zeck B, Sen N, et al. Cell Surface Notch Ligand DLL3 is a Therapeutic Target in Isocitrate Dehydrogenase–mutant Glioma. Clin Cancer Res. 2019; 25(4): 1261–71.

104. Matsuo K, Taniguchi K, Hamamoto H, Inomata Y, Komura K, Tanaka T, et al. Delta-like canonical Notch ligand 3 as a potential therapeutic target in malignancies: A brief overview. Cancer Sci. 2021; 112(8): 2984–92.

105. Zhou W, Cheng L, Shi Y, Ke SQ, Huang Z, Fang X, et al. Arsenic trioxide disrupts glioma stem cells via promoting PML degradation to inhibit tumor growth. Oncotarget. 2015; 6(35): 37300–15.

106. Xia J, Li Y, Yang Q, Mei C, Chen Z, Bao B, et al. Arsenic Trioxide Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis through Inactivation of Notch Signaling Pathway in Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2012; 13(8): 9627–41.

107. Shao W, Fanelli M, Ferrara FF, Riccioni R, Rosenauer A, Davison K, et al. Arsenic trioxide as an inducer of apoptosis and loss of PML/RAR alpha protein in acute promyelocytic leukemia cells. J Natl Cancer Inst. 1998; 90(2): 124–33.

108. Lai IC, Shih PH, Yao CJ, Yeh CT, Wang-Peng J, Lui TN, et al. Elimination of Cancer Stem-Like Cells and Potentiation of Temozolomide Sensitivity by Honokiol in Glioblastoma Multiforme Cells. Debinski W, editor. PLOS ONE. 2015; 10(3): e0114830.

109. Ponnurangam S, Mammen JMV, Ramalingam S, He Z, Zhang Y, Umar S, et al. Honokiol in Combination with Radiation Targets Notch Signaling to Inhibit Colon Cancer Stem Cells. Mol Cancer Ther. 2012; 11(4): 963–72.

110. Li M, Chen F, Clifton N, Sullivan DM, Dalton WS, Gabrilovich DI, et al. Combined Inhibition of Notch Signaling and Bcl-2/Bcl-xL Results in Synergistic Antimyeloma Effect. Mol Cancer Ther. 2010; 9(12): 3200–9.

111. Li X, Liu B. FBXW7 in leukemia: A critical regulator of oncogenic stability and a potential therapeutic target. Tumor Discov. 2025; 4(3): 1.

112. Berghtold G, Dantas Barbosa C, Dieffenbach G, Daudigeos-Dubus E, Blokus H, Ferreira C, et al. NOTCH1 inhibition by the gamma-secretase inhibitor RO4929097 in pediatric glial tumors. J Clin Oncol. 2011; 29: 9555.

113. Deng J, Liu AD, Hou GQ, Zhang X, Ren K, Chen XZ, et al. N-acetylcysteine decreases malignant characteristics of glioblastoma cells by inhibiting Notch2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

signaling. J Exp Clin Cancer Res. 2019; 38(1): 2.

114. Opačak-Bernardi T, Ryu JS, Raucher D. Effects of cell penetrating Notch inhibitory peptide conjugated to elastin-like polypeptide on glioblastoma cells. J Drug Target. 2017; 25(6): 523–31.

115. Zhang G, Tanaka S, Jiapaer S, Sabit H, Tamai S, Kinoshita M, et al. RBPJ contributes to the malignancy of glioblastoma and induction of proneural-mesenchymal transition via IL-6-STAT3 pathway. Cancer Sci. 2020; 111(11): 4166–76.

116. Iser IC, Pereira MB, Lenz G, Wink MR. The Epithelial-to-Mesenchymal Transition-Like Process in Glioblastoma: An Updated Systematic Review and In Silico Investigation. Med Res Rev. 2017; 37(2): 271–313.

117. Xie M, Zhang L, He C, Xu F, Liu J, Hu Z, et al. Activation of notch-1 enhances epithelial–mesenchymal transition in gefitinib-acquired resistant lung cancer cells. J Cell Biochem. 2012; 113(5): 1501–13.

118. Zeng Z, Fu M, Hu Y, Wei Y, Wei X, Luo M. Regulation and signaling pathways in cancer stem cells: implications for targeted therapy for cancer. Mol Cancer. 2023; 22(1): 172.

119. Qin HY, Fu LA, Han H. Regulation of Glioma Stem Cells by the Notch Signaling Pathway: Mechanisms and Therapeutic Implications. In: Shostak S, editor. Cancer Stem Cells - The Cutting Edge [Internet]. London: IntechOpen; 2011.

120. Dong M, Zhang X, Peng P, Chen Z, Zhang Y, Wan L, et al. Hypoxia-induced TREM1 promotes mesenchymal-like states of glioma stem cells via alternatively activating tumor-associated macrophages. Cancer Lett. 2024; 590: 216801.

121. Braune EB, Geist F, Tang X, Kalari K, Bougheyj, Wang L, et al. Identification of a Notch transcriptomic signature for breast cancer. Breast Cancer Res. 2024; 26(1): 4.

122. Sorrentino C, Cuneo A, Roti G. Therapeutic Targeting of Notch Signaling Pathway in Hematological Malignancies. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019; 11(1): e2019037.

123. Lu Z, Ren Y, Zhang M, Fan T, Wang Y, Zhao Q, et al. FLI-06 suppresses proliferation, induces apoptosis and cell cycle arrest by targeting LSD1 and Notch pathway in esophageal squamous cell carcinoma cells. Biomed Pharmacother. 2018; 107: 1370–6.

124. Giovannini C, Bolondi L, Gramantieri L. Targeting Notch3 in Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Perspectives. Int J Mol Sci. 2016; 18(1): 56.

125. Zhou J, Meng N, Lu L, Lu J, Wu S, Ding Y, et al. A novel peptide-drug conjugate for glioma-targeted drug delivery. J Control Release Off J Control Release Soc. 2024; 369: 722–33.

126. Liao J, Fan L, Li Y, Xu QQ, Xiong LY, Zhang SS, et al. Recent advances in biomimetic nanodelivery systems: New brain-targeting strategies. J Control Release Off J Control Release Soc. 2023; 358: 439–64.

127. Mizoguchi A, Takayama A, Arai T, Kida Y, Kawauchi J, Sudo H. Abstract 510: MicroRNA-8073 as a tumor suppressor and a potential diagnostic and therapeutic target. Cancer Res. 2018; 78: 510–510.

128. Yuan X, Wu H, Xu H, Xiong H, Chu Q, Yu S, et al. Notch signaling: an emerging therapeutic target for cancer treatment. Cancer Lett. 2015; 369(1): 20–7.

129. Banu MA, Dovas A, Cuervo H, Pereira B, Mahajan A, Ding H, et al. Abstract 5103: Notch is a master regulator of mesenchymal transformation and therapeutic resistance in glioma. Cancer Res. 2018; 78: 5103–5103.

130. Cai J, Qiao Y, Chen L, Lu Y, Zheng D. Regulation of the Notch signaling pathway by natural products for cancer therapy. J Nutr Biochem. 2024; 123: 109483.

131. Guessous F, Zhang Y, Kofman A, Catania A, Li Y, Schiff D, et al. microRNA-34a is tumor suppressive in brain tumors and glioma stem cells. Cell Cycle. 2010; 9(6): 1031–6.

132. Li WB, Ma MW, Dong LJ, Wang F, Chen LX, Li XR. MicroRNA-34a targets notch1 and inhibits cell proliferation in glioblastoma multiforme. Cancer Biol Ther. 2011; 12(6): 477–83.

133. Xu H, Zhang Y, Qi L, Ding L, Jiang H, Yu H. NFIX Circular RNA Promotes Glioma Progression by Regulating miR-34a-5p via Notch Signaling Pathway. Front Mol Neurosci. 2018; 11: 225.

134. Zhao C, Guo R, Guan F, Ma S, Li M, Wu J, et al. MicroRNA-128-3p Enhances the Chemosensitivity of Temozolomide in Glioblastoma by Targeting c-Met and EMT. Sci Rep. 2020; 10(1): 9471.

135. Xu J, Song J, Xiao M, Wang C, Zhang Q, Yuan

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

X, et al. RUNX1 (RUNX family transcription factor 1), a target of microRNA miR-128-3p, promotes temozolomide resistance in glioblastoma multiform by upregulating multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1). Bioengineered. 2021; 12(2): 11768–81.

136. Yi Q, Yue J, Liu Y, Shi H, Sun W, Feng J, et al. Recent advances of exosomal circRNAs in cancer and their potential clinical applications. J Transl Med. 2023; 21(1): 516.

137. Zhang S, Guo S, Liang C, Lian M. Long intergenic noncoding RNA 00021 promotes glioblastoma temozolomide resistance by epigenetically silencing p21 through Notch pathway. IUBMB Life. 2020; 72(8): 1747–56.

138. He Z, Zhong Y, Regmi P, Lv T, Ma W, Wang J, et al. Exosomal long non-coding RNA TRPM2-AS promotes angiogenesis in gallbladder cancer through interacting with PABPC1 to activate NOTCH1 signaling pathway. Mol Cancer. 2024; 23(1): 65.

139. Masoomabadi N, Gorji A, Ghadiri T, Ebrahimi S. Regulatory role of circular RNAs in the development of therapeutic resistance in the glioma: A double-edged sword. Iran J Basic Med Sci [Internet]. 2025; 28(1).

140. Golabi F, Malekpour M, Midjani F, Kashkooli M, Behrouzi B. Correlation between computational insights into non-coding RNA regulatory networks and glioblastoma survival. J Clin Oncol [Internet]. 2025;43(16_suppl).

141. Li Y, Ren Y, Wang Y, Tan Y, Wang Q, Cai J, et al. A Compound AC1Q3QWB Selectively Disrupts HOTAIR-Mediated Recruitment of PRC2 and Enhances Cancer Therapy of DZNep. Theranostics. 2019; 9(16): 4608–23.

142. Wang W, Zhou Y, Wang J, Zhang S, Ozes A, Gao H, et al. Targeting Ovarian Cancer Stem Cells by Dual Inhibition of the Long Noncoding RNA HOTAIR and Lysine Methyltransferase EZH2. Mol Cancer Ther. 2024; 23(11): 1666–79.

143. Fang K, Liu P, Dong S, Guo Y, Cui X, Zhu X, et al. Magnetofection based on superparamagnetic iron oxide nanoparticle-mediated low lncRNA HOTAIR expression decreases the proliferation and invasion of glioma stem cells. Int J Oncol. 2016; 49(2): 509–18.

144. Wasson CW, Ross RL, Wells R, Corinaldesi C, Georgiou ICh, Riobo-Del Galdo NA, et al. Long non-coding RNA HOTAIR induces GLI2 expression through Notch signalling in systemic sclerosis dermal fibroblasts. Arthritis Res Ther. 2020; 22(1): 286.

145. Wang J, Li T, Wang B. Exosomal transfer of miR-25-3p promotes the proliferation and temozolomide resistance of glioblastoma cells by targeting FBXW7. Int J Oncol. 2021; 59(2): 64.

146. Vieira de Castro J, Gonçalves CS, Hormigo A, Costa BM. Exploiting the Complexities of Glioblastoma Stem Cells: Insights for Cancer Initiation and Therapeutic Targeting. Int J Mol Sci. 2020; 21(15): 5278.

147. Huang X, Shi S, Wang H, Zhao T, Wang Y, Huang S, et al. Advances in antibody-based drugs and their delivery through the blood-brain barrier for targeted therapy and immunotherapy of gliomas. Int Immunopharmacol. 2023; 117: 109990.

148. Herrera-Rios D, Li G, Khan D, Tsiampali J, Nickel AC, Aretz P, et al. A computational guided, functional validation of a novel therapeutic antibody proposes Notch signaling as a clinical relevant and druggable target in glioma. Sci Rep. 2020; 10(1): 16218.

149. Cong P, Wu T, Huang X, Liang H, Gao X, Tian L, et al. Identification of the Role and Clinical Prognostic Value of Target Genes of m6A RNA Methylation Regulators in Glioma. Front Cell Dev Biol. 2021; 9: 709022.

150.ZhangL,LiF,ZhangL,ZhouY,LiuY,LiuJ,etal.KIF18B drives the malignant progression of gliomas by activating the Notch pathway. Cell Signal. 2025; 134: 111888.

151. Yang Q, Deng L, Li J, Miao P, Liu W, Huang Q. NR5A2 Promotes Cell Growth and Resistance to Temozolomide Through Regulating Notch Signal Pathway in Glioma. OncoTargets Ther. 2020; 13: 10231–44.

152. Shen N, Lv W, Li S, Liu D, Xie Y, Zhang J, et al. Noninvasive Evaluation of the Notch Signaling Pathway via Radiomic Signatures Based on Multiparametric MRI in Association With Biological Functions of Patients With Glioma: A Multi-institutional Study. J Magn Reson Imaging. 2023; 57(3): 884–96.

153. Patel D, Wairkar S, Yergeri MC. Current Developments in Targeted Drug Delivery Systems for Glioma. Curr Pharm Des. 2020; 26(32): 3973–84.

154. Akbar Samadani A, Keymoradzdeh A, Shams S, Soleymanpour A, Elham Norollahi S, Vahidi S, et al. Mechanisms of cancer stem cell therapy. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2020; 510: 581–92.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]

155. Rani V, Venkatesan J, Prabhu A. Nanotherapeutics in glioma management: Advances and future perspectives. J Drug Deliv Sci Technol. 2020; 57: 101626.

156. Min W, Zou C, Dai D, Zuo Q, Chen C, Xu J, et al. Integrin Beta 1 Promotes Glioma Cell Proliferation by Negatively Regulating the Notch Pathway. J Oncol. 2020; 2020: 8297017.

157. Xia X, Wang Z, Song L, Cheng Y, Xiong P, Li S. FAM3C Regulates Glioma Cell Proliferation, Invasion, Apoptosis, and Epithelial Mesenchymal Transition via the Notch Pathway. Cancer Med. 2024; 13(23): e70412.

158. Aggarwal V, Tuli HS, Varol M, Tuorkey M, Sak K, Parashar NC, et al. NOTCH signaling: Journey of an evolutionarily conserved pathway in driving tumor progression and its modulation as a therapeutic target. Crit Rev Oncol Hematol. 2021; 164: 103403.

159. Ferreira A, Aster JC. Notch signaling in cancer: Complexity and challenges on the path to clinical translation. Semin Cancer Biol. 2022; 85: 95–106.

160. Casili G, Lanza M, Filippone A, Caffo M, Paterniti I, Campolo M, et al. Overview on Common Genes Involved in the Onset of Glioma and on the Role of Migraine as Risk Factor: Predictive Biomarkers or Therapeutic Targets? J Pers Med. 2022; 12(12): 1969.

161. Jiang H, Bian W, Sui Y, Li H, Zhao H, Wang W, et al. FBXO42 facilitates Notch signaling activation and global chromatin relaxation by promoting K63-linked polyubiquitination of RBPJ. Sci Adv. 2022; 8(38): eabq4831.

162. Hong J, Gu R, Cheng W, Lu C, Wang X. LncRNA MACC1-AS1 facilitates the cell growth of small cell lung cancer by sequestering miR-579-3p and mediating NOTCH1-pathway. Int J Biol Macromol. 2024; 281: 136579.

163. Parmigiani E, Ivanek R, Rolando C, Hafen K, Turchinovich G, Lehmann FM, et al. Interferon-γ resistance and immune evasion in glioma develop via Notch-regulated co-evolution of malignant and immune cells. Dev Cell. 2022; 57(15): 1847-1865.

164. You WK, Schuetz TJ, Lee SH. Targeting the DLL/Notch Signaling Pathway in Cancer: Challenges and Advances in Clinical Development. Mol Cancer Ther. 2023; 22(1): 3–11.

165. Vazquez-Arreguin K, Otani Y, Rivera-Caraballo K, Kaur B. TMIC-61. DEVELOPMENT OF A NOVEL NOTCH-TARGETING ONCOLYTIC HSV FOR GBM TUMORS. Neuro-Oncol. 2024; 26.

166. Messerschmidt VL, Chintapula U, Kuriakose AE, Laboy S, Truong TTD, Kydd LA, et al. Notch Intracellular Domain Plasmid Delivery via Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Nanoparticles to Upregulate Notch Pathway Molecules. Front Cardiovasc Med. 2021; 8: 707897.

167. Zhang G, Yao M, Ma S, Zhang K, Wang Y, Wang Z, et al. Application of cell membrane-functionalized biomimetic nanoparticles in the treatment of glioma. J Mater Chem B. 2023; 11(30): 7055–68.

168. Zhang F, Wen C, Peng Y, Hu Z, Zheng S, Chen W, et al. Biomimetic lipid nanoparticles for homologous-targeting and enhanced photodynamic therapy against glioma. Eur J Pharm Sci. 2023; 190: 106574.

169. Chen KY, Bush K, Klein RH, Cervantes V, Lewis N, Naqvi A, et al. Reciprocal H3.3 gene editing identifies K27M and G34R mechanisms in pediatric glioma including NOTCH signaling. Commun Biol. 2020; 3(1): 363.

170. Wu H, Wei M, Li Y, Ma Q, Zhang H. Research Progress on the Regulation Mechanism of Key Signal Pathways Affecting the Prognosis of Glioma. Front Mol Neurosci. 2022; 15: 910543.

171. Ghaffarian Zirak R, Tajik H, Asadi J, Hashemian P, Javid H. The Role of Micro RNAs in Regulating PI3K/AKT Signaling Pathways in Glioblastoma. Iran J Pathol. 2022; 17(2): 122–36.

172. D'Amico M, De Amicis F. Aberrant Notch signaling in gliomas: a potential landscape of actionable converging targets for combination approach in therapies resistance. Cancer Drug Resist. 2022; 5: 939–53.

173. Hersh AM, Gaitsch H, Alomari S, Lubelski D, Tyler BM. Molecular Pathways and Genomic Landscape of Glioblastoma Stem Cells: Opportunities for Targeted Therapy. Cancers. 2022; 14(15): 3743.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.67]