

Munasarjasyövän kantasolut ja NOTCH-signalointiin kohdistuvat lääkkeet

Aino Nurminen

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

7.5.2026

Kandidaatintutkielma

Koulutusohjelma, oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä(t): Aino Nurminen

Otsikko: Munasarjasyövän kantasolut ja NOTCH-signalointiin kohdistuvat lääkkeet

Ohjaaja(t): Dosentti Elisa Närvä

Sivumäärä: 18 sivua

Päivämäärä: 7.5.2026

Munasarjasyöpä on maailmanlaajuisesti tappavin gynekologinen syöpä, joka johtaa 210 000 potilaan menehtymiseen vuosittain. Sen huonoa ennustetta selittävät myöhäinen diagnosointi johtuen epäspesifisestä oirekuvasta sekä korkea uusiutumisosuus. Munasarjasyövästä, kuten monista muistakin kiinteistä kasvaimista, on löydetty syövän kantasoluja. Kantasolumaisuuden ansiosta niiden uskotaan olevan merkittäviä syöpäsolujen nopealle jakautumiselle, etäpesäkkeiden muodostumiselle, syövän uusiutumiseen ja hoitoresistenssille.

Syövän kantasolujen kantasolumaisuudella tarkoitetaan niiden kykyä uusiutua ja muodostaa kasvaimia erilaistumalla syöpäsoluiksi. Tätä säätelevät muun muassa transkriptiotekijät, joista munasarjasyövän kantasoluille tärkeimpiä ovat SOX2, OCT4 ja NANOG. Toinen merkittävä munasarjasyövän kantasolujen ominaisuus on muovautuvuus, josta on vastuussa epiteeli-mesenkyymsiirtymä ja jota säätelevät kasvaimen olosuhteet, markkerit sekä transkriptiotekijät. Muovautuvuus mahdollistaa erityisesti etäpesäkkeiden muodostumisen sekä lääkeresistenssin kehittymisen. Lääkeresistenssi onkin merkittävä munasarjasyövän kantasolujen ominaisuus, ja niitä pidetäänkin merkittävimpänä tekijänä munasarjasyövän lääkeresistenssin kehittymiselle ja taudin uusiutumiseen. Lääkeresistenssin kehittymistä säätelevät muun muassa transkriptiotekijät ja munasarjasyövän kantasolujen markkerit. Tunnetuimpia markkereita ovat CD24, CD44, CD117, CD133 ja ALDH1.

Munasarjasyöväälle ja sen kantasoluille yksi varteenotettava ominaisuus on NOTCH-signaali. Se osallistuu munasarjasyöväntantasolujen selviytymisen säätelyyn ja muutokset sen reseptoreiden, erityisesti NOTCH1:n ja NOTCH3:n, ilmentymisessä on liitetty lääkeresistenssiin, kasvaimen etenemiseen ja huonoon ennusteeseen. NOTCH-signaalia munasarjasyövän kantasoluissa säätelevät muun muassa hypoksia, glykosylaatio ja pienet tumajyväsien RNA:t. Suorien vaikutusten lisäksi NOTCH-signaalin on näytetty lisäävän munasarjasyövän kantasolujen transkriptiotekijöiden ilmentymistä sekä epiteeli-mesenkyymsiirtymää.

NOTCH-signaalin eston on huomattu vähentävän munasarjasyövän kantasolujen määrää ja palauttavan herkyyden solusalpaajahoidoille, minkä takia sitä pidetään potentiaalisena lääkekehityskohteena. Toistaiseksi kliinisissä kokeissa on tutkittu neljää DLL4-vasta-ainetta, enotsumabia, demsitsumabia, navisitsumabia ja dilpasimabia, sekä kolmea γ -sekretaasi-inhibiittoria, LY90009:ää, RO4929097:ää ja nirogasetattia. Kuitenkin toistaiseksi niiden teho on rajallinen ja ne aiheuttavat melko paljon sivuvaikutuksia. Jatkotutkimukset tulevat näyttämään, voidaanko NOTCH-signaalin estoa käyttää munasarjasyövän hoidossa.

Avainsanat: munasarjasyöpä, syövän kantasolut, NOTCH-signaali

Lyhenneluettelo

ADAM	a disintegrin and metalloprotease, disintegrini ja metalloproteaasi
ALDH1	aldehydidehydrogenaasi 1
CSC	cancer stem cell, syövän kantasolu
CSL	CBF-1/suppressor of hairless/Lag1
DLL (1, 3, 4)	delta like ligand, deltan kaltainen ligandi
EMT	epithelial-mesenchymal transition, epiteeli-mesenkyymisiirtymä
HES	Hairy/Enhancer of Split
HEY	Hairy/Enhancer of Split related to YRPW
JAG (1, 2)	Jagged-ligandi
MAML	mastermind-like protein, mastermindin kaltainen proteiini
miR (93, 130a, 301a)	mikro-RNA
NEXT	NOTCH extracellular truncation, NOTCH:n solunulkopuoleinen katkaisu
NICD	NOTCH intracellular domein, NOTCH:n solunsisäinen domeiini
OCSC	ovarian cancer stem cell, munasarjasyövän kantasolu
OCT4	octamer-binding transcription factor 4, oktameereja sitova transkriptiotekijä 4
PFS	progression-free survival, etenemisvapaa elossaoloaika
SD	stable disease, vakaa tauti
SNORA72	small nucleolar RNA 72, pieni tumajyväsän RNA 72
SOX2	sex determining region Y box 2, sukupuolen määrittävä alue Y laatikko 2
VEGF	vascular endothelial growth factor, verisuonten endoteelinen kasvutekijä

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Munasarjasyövän kantasolut	7
2.1	Kantasolumaisuus	7
2.2	Muovautuvuus	8
2.3	Markkerit	8
2.4	Lääkeresistenssi	9
3	NOTCH-signalointi munasarjasyövässä	11
3.1	NOTCH-signaloinnin toiminta	11
3.2	NOTCH-signaloinnin säätely	13
3.3	NOTCH-signaloinnin vaikutukset	14
4	Terapiamahdollisuudet	16
4.1	Lääkekohteet	16
4.1.1	Gammasekretaasi	17
4.1.2	DLL4	19
4.2	Mono- ja yhdistelmäterapiat	21
5	Yhteenveto ja johtopäätökset	22

1 Johdanto

Munasarjasyöpä on tappavin gynekologinen syöpä: vuonna 2020 maailmassa diagnosoitiin arvioiden mukaan 311 394 uutta tapausta ja 207 252 kuoli munasarjasyöpään ^[1]. Yleisesti viiden vuoden kuluttua diagnoosista vain noin 50 % on elossa, mutta varhaisessa vaiheessa todettujen syöpien vastaava osuus on noin 93 % ja myöhäisessä noin 27 % ^[2,3]. Munasarjasyövän myöhäistä diagnoosia selittävät sairauden epäspesifiset ja hitaasti ilmenevät oireet, kuten turvotus, alavatsa- ja lantiokivut sekä tiheävirtsaisuus ^[2]. Munasarjasyövän tappavuutta selittää myös korkea uusiutumisprosentti: 20 % varhaisessa vaiheessa diagnosoiduilla ja yli 60 % myöhäisessä ^[4]. 90 % munasarjasyövistä on epiteeliperäisiä, ja ne jaotellaan seroosi-, musinoosi-, kirkassolu- ja endometrioidiseen karsinoomaan, joista yleisin on seroosikarsinooma ^[1,3].

Kasvaimet voivat sisältää syövän kantasoluja (CSC, cancer stem cell), jotka pystyvät jakaantumaan uusiksi kantasoluiksi sekä erikoistumaan syöpäsoluiksi. Hierarkkisen mallin mukaan vain CSC:t pystyvät uusimaan itsensä, ja stokastisen mallin mukaan kaikki syövän solut pystyvät kehittämään kantasolumaisuutta, mutta todennäköisesti todellisuus on jotain tältä väliltä. ^[5] CSC:t voivat kehittyä muuntautumalla normaaleista kantasoluista tai epiteeli-mesenkyymisiirtymän (EMT, epithelial-mesenchymal transition) kautta muodostuneen kantasolumaisuuden avulla ^[6]. Kantasolumaisuuden ansiosta ne osallistuvat muun muassa syöpäsolujen nopeaan jakautumiseen, etäpesäkkeiden muodostumiseen, syövän uusiutumiseen ja hoitoresistenssiin, mikä tekee niistä lupaavan lääkekehityskohteen. CSC tunnistettiin ensimmäisenä akuutista myelooisesta leukemiasta, mutta nykyään niitä tiedetään esiintyvän myös suuressa osassa kiinteitä kasvaimia, kuten munasarja-, rinta-, eturauhas-, haima-, keuhko-, paksusuoli- ja maksasyövässä. ^[7]

NOTCH-signaalintireitti on erittäin konservoitunut ja osallistuu moneen elintärkeään toimintoon, kuten elinten kehittymiseen ja kudosten homeostaasin ylläpitämiseen, kontrolloimalla solujen erilaistumista, signaalointia, selviytymistä ja angiogeneesiä. Koska NOTCH-signaali on niin tärkeä, ovat sen virheet yhteydessä moniin sairauksiin, kuten syöpiin, CADASIL-tautiin, nivelrikkoon ja allergiseen astmaan. Sitä yli-ilmennetäänkin munasarjasyövän kantasoluissa (OCSC, ovarian cancer stem cell) ja se säätelee monia niiden ominaisuuksia. ^[8]

Tämän tutkielman tarkoitus on tarkastella OCSC:iden ja NOTCH-signaloinnin välistä yhteyttä sekä merkitystä munasarjasyövässä. Lisäksi tutkielmassa selvitetään NOTCH-signalointiin kohdistuvien lääkkeiden nykytilannetta ja käyttömahdollisuutta munasarjasyövän hoidossa.

2 Munasarjasyövän kantasolut

2.1 Kantasolumaisuus

Syövän kantasolumaisuudella tarkoitetaan CSC:iden kykyä uusiutua ja muodostaa kasvaimia erilaistumalla syöpäsoluiksi, minkä lisäksi se edistää muita CSC:iden ominaisuuksia, kuten muovautuvuutta ja lääkeresistenssiä. Kantasolumaisuutta säätelevät monet tekijät, joista yksi merkittävimmistä on transkriptiotekijät. [7]

SOX2 (sex determining region Y box 2, sukupuolen määrittävä alue Y laatikko 2) on transkriptiotekijä, joka on tärkeä muun muassa alkion ja aikuisen kantasoluille. Kun verrataan OCSC:iden transkriptiotekijöiden ilmentymistä muihin munasarjasyövän soluihin, on se eniten yli-ilmentyvä. SOX2:n on havaittu edistävän syöpäsolujen jakautumista, liikkumista ja lääkeresistenssiä, minkä lisäksi sen ilmentäminen lisää muiden kantasolumaisuuden ja EMT:n markkereiden ilmentymistä. Sen ilmentäminen on myös yhteydessä munasarjasyövän huonontuneeseen ennusteeseen ja uusiutumiseen ainakin osittain lääkeresistenssin takia. [9]

OCT4 (octamer-binding transcription factor 4, oktameereja sitova transkriptiotekijä 4) puolestaan on yksi tärkeimmistä alkion kantasoluja ylläpitävistä transkriptiotekijöistä. Sitä ei havaita aikuisten kudoksissa, joten sen ilmentäminen onkin liitetty syöpiin, myös munasarjasyöpään. [10] OCT4:n yli-ilmentymistä on havaittu munasarjasyövän kantasoluissa, vaikkakaan ei aivan yhtä selkeästi kuin SOX2:ta. OCT4 on välttämätön syöpäsolujen jakautumiselle ja etäpesäkkeiden muodostumiselle, ja sillä on myös näytetty olevan yhteyttä lääkeresistenssiin ja huonompaan ennusteeseen. [11] Lisäksi se osallistuu EMT:hen vähentämällä epiteliaalisen kadheriinin ja lisäämällä neuraalisen kadheriinin ilmentymistä sekä lisää kasvainten muodostukselle merkittävää PI3K/AKT/mTOR-signalointia. [10]

Myös NANOG on alkion kantasoluille tärkeä transkriptiotekijä, jota esiintyy aikuisella vain kasvainten, kuten munasarjasyövän, yhteydessä. Sen ilmentäminen munasarjasyövässä on yleisempää vakavissa histologisissa tyypeissä sekä pitkälle edenneissä sairauksissa, vaikka sen suorasta yhteydestä ennusteeseen löytyykin ristiriitaista tietoa. OCSC:issä NANOG estää AMPK/mTOR-signalointia, mikä mahdollistaa EMT:n. Lisäksi se ylläpitää solujen kantasolumaisuutta ja tuumorigeenisyyttä androgeenireseptorisignaloinnin säätelemänä sekä osallistuu lääkeresistenttyyteen. [12-14]

2.2 Muovautuvuus

EMT on prosessi, jossa epiteelisolut erkanevat epiteelistä ja muuttuvat mesenkyymisoluiksi ja joka on tärkeä alkionkehityksessä esimerkiksi hermostopienen muodostumisen kannalta. EMT:tä havaitaan myös syövässä erityisesti etäpesäkkeiden muodostumisen yhteydessä, sillä suuri osa syövästä on epiteelilähtöisiä. Prosessia säätelevät muun muassa transkriptiotekijät Slug, Snail ja Twist, ja niiden vaikutukset kohdistuvat erityisesti kadheriineihin. Esimerkiksi Twist estää epiteelisoluja yhdessä pitävän epiteliaalisen kadheriinin ilmentymistä. ^[15]

Sen lisäksi, että EMT mahdollistaa CSC:iden syntyminen, se on keskeinen munasarjasyövän kantasolujen toiminnalle. OCSC:t ovat merkittäviä syövän etäpesäkkeiden muodostumisessa, mutta pystyvät siihen jopa huonommin kuin tavalliset syöpäsolut ollessaan epiteelimaaisia. Onkin huomattu, että estämällä EMT:tä säätelevää Snail1:tä OCSC:t menettävät invasiivisuuttaan. Samalla kokeella on myös huomattu, että EMT:n esto vähentää OCSC:iden määrää, eli EMT on myös välttämätön niiden selviämiseksi. ^[16] Lisäksi EMT:llä ja lääkeresistenssillä on havaittu olevan yhteys, joka tosin ainakin osittain liittyy yleisesti kantasolumaisuuteen eikä siis voida puhua suorasta korrelaatiosta. Lääkeresistenssi perustuu todennäköisesti EMT:n mahdollistamaan plastisuuteen, jossa solujen ei tarvitse olla vain yhdessä tilassa, vaan ne pystyvät muuttumaan ääripäiden välillä ja jopa pysymään epiteeli- ja mesenkyymisolun välimaastossa. Transkriptiotekijöiden lisäksi tätä plastisuutta säätelevät kasvaimen olosuhteet, kuten hypoksia. ^[17]

2.3 Markkerit

Markkerit ovat molekyyliä, jotka on yhdistetty johonkin tiettyyn solutyypin tai fysiologiseen tilaan, kuten sairauteen. OCSC:iden markkereiksi on tunnistettu esimerkiksi CD24, CD44, CD117, CD133 ja ALDH1 (aldehydidehydrogenaasi 1) ^[18]. Ne on määritelty markkereiksi, koska ne ovat yhteydessä muun muassa tuumorigeenisyyteen, etäpesäkkeiden muodostamiskykyyn ja lisääntyneeseen kantasolumaisuuteen liittyvien geenien ilmentymiseen ^[18–20]. Markkerit ovat siis merkittävä osa OCSC:iden ominaisuuksien muodostumista, minkä lisäksi niitä voitaisiin mahdollisesti käyttää diagnosoinnissa ja ennusteen määrittämisessä sekä hoitokohteena ^[18,21].

CD24 on glykosyylifosfatidyli-inositoliin kiinnittynyt sialoglykoproteiini, joka liittyy munasarjasyövän aggressiivisuuteen, tuumorigeenisyyteen ja etäpesäkkeiden muodostumiseen [18,22]. Ainakin osa sen vaikutuksista välittyy signaalinvälittäjä ja transkription aktivaattori 3:n fosforylaation ja Janus-kinaasi 2 -signaloinnin kautta [18]. CD44 on transmembraaninen glykoproteiini ja hyaluronihapon reseptori, jolla on näytetty olevan yhteys huonompaan munasarjasyövän ennusteeseen. Se osallistuu mahdollisesti syöpäsolujen invasiivisuuteen ja etäpesäkkeiden muodostumiseen sekä EMT:hen [21]. Kolmas glykoproteiinimarkkeri on CD133, joka on ensimmäinen tunnistettu OCSC:iden markkeri, jota on käytetty niiden erottamiseen muista munasarjasyövän soluista. Se edistää solujen jakaantumista ja tuumorigeenisyyttä sekä lääkeresistenssin kehittymistä. [20,23] CD133 vaikuttaa todennäköisesti muun muassa solujen selviytymistä säätelevien PI3K/AKT- ja Wnt-signalointien välityksellä [23]. Muihin rakennetyyppeihin kuuluvia markkereita ovat CD117 ja ALDH1. CD117 on reseptorityrosiinikinaasi, joka osallistuu kasvaimen muodostukseen, EMT:hen ja mahdollisesti lääkeresistenssiin. Sen on havaittu olevan yhteydessä huonompaan ennusteeseen erityisesti nuorilla ja eurooppalaisilla. [19] ALDH1 puolestaan on aldehydidehydrogenaasiperheeseen kuuluva entsyymi, joka aiheuttaa OCSC:issä lääkeresistenssiä ja lisää kantasolumaisuutta. Lääkeresistenssin syntyminen perustuu ALDH1:n kykyyn säädellä solusykliä ja DNA-vaurioiden korjausta p21- ja Krüppelin kaltainen tekijä 4 -proteiinin välityksellä. [24]

Markkereiden ilmentymisestä ja merkityksestä OCSC:ille löytyy kuitenkin ristiriitaisia tuloksia. Esimerkiksi osassa tutkimuksia CD24:ää ei pidetä niin merkittävänä markkerina, CD44:llä ei näytä olevan vaikutusta kasvaimen kasvuun tai CD117:n ja CD44:n merkitystä munasarjasyövään ennusteelle ei voida todistaa [18-21]. Tämä voi johtua osittain tutkimuksissa käytetyistä soluista ja koe-eläimistä, niiden määrästä sekä käytetyistä menetelmistä, mutta osittain se kuvastaa myös OCSC:iden heterogeenisuutta. OCSC:iden tunnistukseen ei olekaan vielä diagnostisessa käytössä markkeria, vaikka sellaisesta olisi hyötyä [21]. Tämän ja terapiamahdollisuuksien takia markkerien lisätutkimus on tarpeellista.

2.4 Lääkeresistenssi

Munasarjasyövän ensilinjan hoito koostuu leikkauksesta, jossa pyritään poistamaan kaikki kasvainkudos, sekä solunsalpaajahoidoista. Solunsalpaajahoidoissa yhdistetään usein platinaa ja taksaania ja yleisin yhdistelmä on karboplatiini ja paklitakseli. Karboplatiini voidaan

kuitenkin korvata sisplatiinilla lääkeyliherkkyyden ja paklitakseli sodetakselilla vaikean neuropatian vuoksi. Erityisesti epiteliaalisissa munasarjasyövissä saavutetaan usein aluksi hyvä hoitovaste, mutta resistenssin kehittyminen joko hoidon aikana tai syövän uusiutuessa on yleistä. Jos tauti uusiutuu alle kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, puhutaan platinaresistentistä taudista ja yli kuuden kuukauden kuluttua platinasensitiivisestä taudista. [25]

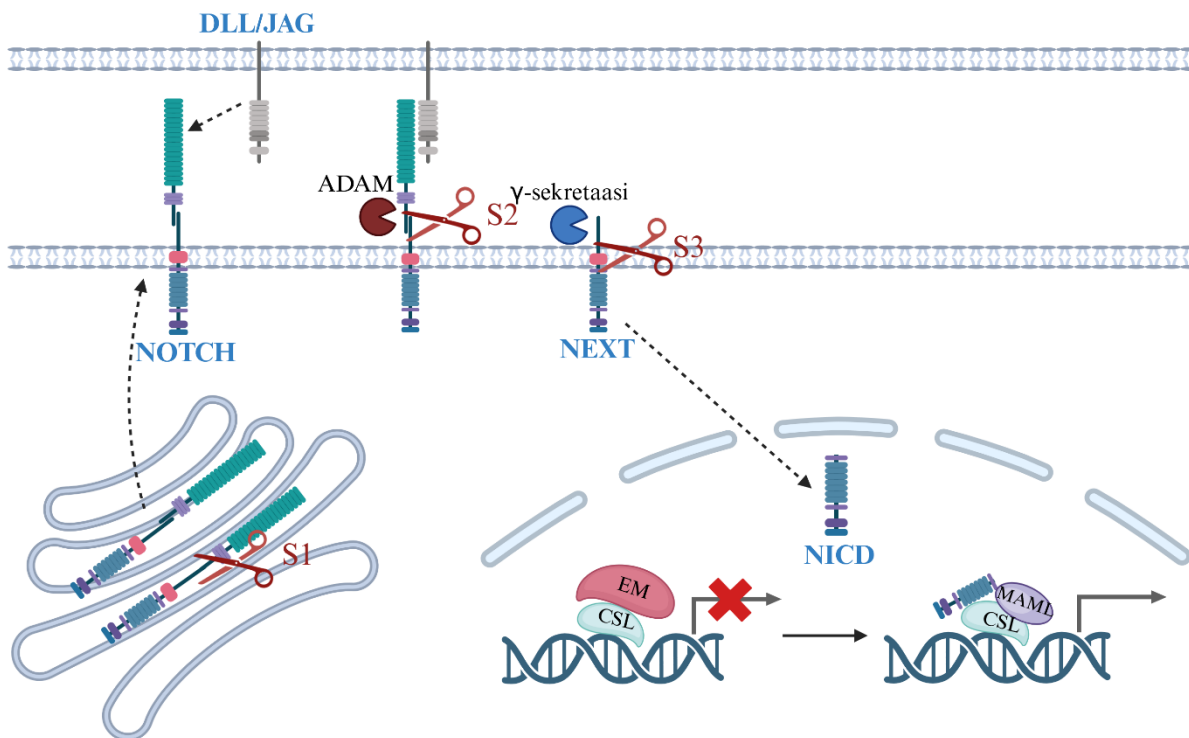
OCSC:illä on monia mekanismeja välttää solunsalpaajien vaikutuksia, kuten solujen uinumisen eli solusyklin pysähtyminen, lisääntynyt kyky poistaa lääkettä soluista, tehostunut DNA:n korjaus, oksidatiivisen stressin kesto ja vähentynyt apoptoosi [26,27]. Näitä mekanismeja säätelevät jo aiemmin mainittujen transkriptiotekijöiden ja markkereiden lisäksi useat tekijät. On esimerkiksi osoitettu, että OCSC:t yli-ilmentävät DNA-polymeraasi η :aa, mikä estää sisplatiinin aiheuttamien DNA-vaurioiden syntymisen. Polymeraasi η :n ilmentymistä säätelee miR-93 (mikroRNA), jonka lisääminen vähentää polymeraasi η :n määrää ja siten herkistää OCSC:t sisplatiinille. [28] Uinumista puolestaan voivat aiheuttaa miR-130a ja -301a, jotka estävät solusykliä säätelevän sykliinistä riippuvan kinaasi 19:n ilmentymistä. Niiden ilmentymistä lisäävät transkriptiotekijät signaalinvälittäjä ja transkription aktivaattori 4 sekä Yin Yang 1, joita puolestaan säätelee OCSC-markkeri CD24. [29] Myös epigeneettiseen säätelyyn osallistuva zeste-homologi 2 -proteiinin vahvistaja edistää OCSC:iden lääkeresistenssiä. Se sitoutuu checkpoint kinaasi 1:n promoottoriin lisäten kyseisen kinaasin ilmentymistä, mikä mahdollistaa tehostuneen solusyklin säätelyn sekä DNA:n korjauksen. [30]

Lääkeresistenssi ei ole pelkästään OCSC:iden ominaisuus, mutta niiden suhteellinen määrä kasvaa hoitojen aikana ja lääkeresistenssin kehittyessä, ja niitä pidetäänkin yhtenä merkittävimmistä syistä resistenssin synnylle. Koska OCSC:t ovat lääkeresistentejä ja hyvin tuumorigeenisiiä, ovat ne myös yksi suurimmista syistä munasarjasyövän uusiutumisen yleisyydelle. [26] OCSC:illä on myös havaittu olevan samoja piirteitä jäännösolujen (eng. persister cells) kanssa, kuten kantasolumaisuusmarkkereiden ja glutationiperoksidaasi-4:n ilmentäminen. Myös säilyvät solut on yhdistetty lääkeresistenssiin ja syövän uusiutumiseen, ja onkin mahdollista, että kyse on ainakin osittain samoista soluista. [27]

3 NOTCH-signalointi munasarjasyövässä

3.1 NOTCH-signaloinnin toiminta

Ihmisellä on neljä NOTCH-reseptoria (NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ja NOTCH4), jotka esiintyvät solukalvolla heterodimeereinä Golgin laitteessa tapahtuvan S1-halkaisun takia. Kanonisessa NOTCH-signaloinnissa ligandin sitoutuminen reseptoriin aiheuttaa konformaatiomuutoksen, mikä mahdollistaa S2-halkaisun ADAM-entsyymien (a disintegrin and metalloprotease, disintegrini ja metalloproteaasi) katalysoimana, jolloin muodostuu NEXT-molekyylit (NOTCH extracellular truncation, NOTCH:n solunulkopuoleinen katkaisu). NOTCH-reseptorin ligandit ovat transmembraanisia proteiineja, ja ihmiseltä niitä on tunnistettu viisi: deltan kaltaiset ligandit 1, 3 ja 4 (DLL1, DLL3 ja DLL4, delta like ligand) sekä Jagged-ligandit 1 ja 2 (JAG1 ja JAG2). NEXT-molekyylit irtoaa transmembraaninen osa S3-halkaisussa γ -sekretaasin katalysoimana. Tällöin muodostuu NICD (NOTCH intracellular domain, NOTCH:n solunsisäinen domeini), joka kulkeutuu tumaan ja säätelee kohdegeenien transkriptiota. Ilman NICD:tä geenien transkriptiota estää CSL (CBF-1/suppressor of hairless/Lag1), joka mahdollistaa estävien molekyylit sitoutumisen ja histonien deasetylaation. NICD:n sitoutuminen saa CSL:ssä aikaan konformaatiomuutoksen, jolloin estävät molekyylit irtoavat ja tilalle saadaan transkriptiota edistäviä molekyylejä, kuten MAML (mastermind-like protein, mastermindin kaltainen proteiini). Kanonista NOTCH-signaloitua havainnollistetaan kuvassa 1. NOTCH:n kanonisia kohdegeenejä ovat HES- (Hairy/Enhancer of Split) ja HEY-geeniperheet (Hairy/Enhancer of Split related to YRPW).^[8]



Kuva 1: Kanoninen NOTCH-signaali. NOTCH-reseptorin halkaisut heterodimeeriksi Golgin laitteessa ja NEXT:ksi ja NICD:ksi solukalvolla (S1, S2 ja S3) on merkitty saksilla. Halkaisuja katalysoivat entsyymit on merkitty punaisella (ADAM) ja sinisellä (γ -sekretaasi). Tumassa näkyvät NOTCH-signaloinnin kohdegeenien transkriptiota säätelevä CSL, estävät molekyylit ja edistävä molekyyli MAML. Kuva on tehty BioRenderillä. DLL: deltan kaltainen ligandi, JAG: Jagged-ligandi, ADAM: disintegrointi ja metalloproteaasi entsyymi, NEXT: NOTCH:n solunulkopuoleinen katkaisu, NICD: NOTCH:n solunsisäinen domeeni, EM: estävät molekyylit, CSL: CBF-1/suppressor of hairless/Lag1, MAML: mastermindin kaltainen proteiini.

NOTCH-signaloinnista on tunnistettu myös ei-kanonisia reittejä. Näistä merkittävä on ligandista riippumaton reseptorin aktivaatio, joka tapahtuu endosomissa. Reseptoreja endosytoidaan uusiutumista varten, minkä seurauksena ne voidaan palauttaa solukalvolla, hajottaa lysosomeissa tai aktivoida. Tätä säätelee muun muassa NOTCH-signaali itse. Endosomien on todettu sisältävän ADAM-entsyymejä ja γ -sekretaasia, ja signaali välittyykin ligandin sitoutumista lukuun ottamatta samalla tavalla kuin kanonisessa signaloinnissa. Tämän lisäksi NOTCH:n on huomattu pystyvän vaikuttamaan muuten kuin CSL:n välityksellä. NICD pystyy vaikuttamaan muiden signaalintireittien, kuten NF- κ B:n, mTORC:n, PTEN:n, AKT:n, Wnt:n, Hippon ja TGF- β :n, kohdegeenien transkriptioon sekä sytoplasmassa että tumassa, ja NEXT puolestaan pystyy aktivoimaan PI3K-AKT-reittiä. Myös ainakin NOTCH3:n on huomattu vaikuttavan apoptoosiin ja JAG1:n kasvaimen kasvuun ja EMT:hen itsenäisesti. [8]

3.2 NOTCH-signaloinnin säätely

Hypoksia on kasvaimille yleinen tila ja se vaikuttaa moneen syövän ja syövän kantasolujen ominaisuuteen, kuten muovautuvuuteen ja signaalintireitteihin. NOTCH-signaloinnin kannalta merkittävä on transkriptiotekijä HIF-1 α , jonka ilmentyminen lisääntyy hypoksiassa vähentyneen ubikitinaation takia. HIF-1 α sitoutuu kohdegeeniensä promoottoreissa ja tehostajajaksoissa sijaitseviin hypoksiavaste-elementteihin, mikä lisää kohdegeenin ilmentymistä. NOTCH-signalointiin se vaikuttaa sitoutumalla NICD:hen, mikä stabiloi sitä, sekä NOTCH:n kohdegeenin *Hey-2*:n promoottoriin. Nämä molemmat lisäävät NOTCH-signalointia. ^[31] Hypoksia vaikuttaa lisäävän erityisesti NOTCH1:tä, minkä on huomattu lisäävän SOX2:n ilmentymistä OCSC:issä ^[32].

Toinen OCSC:iden NOTCH-signalointia säätelevä tekijä on glykosylaatio. Glykosylaatiota säätelevistä entsyymeistä munasarjasyövälle, erityisesti seroosille alatyypille, merkittävä on glykosyyli transferaasi GnT-III, jonka ilmentyminen on lisääntynyt ja joka on yhteydessä huonompaan ennusteeseen. GnT-III saa aikaan β 1,4-linkittyneen *N*-asetyyli glukosamiinin siirtymisen *N*-linkitetyn glykaanin mannosylylytimeen, jolloin muodostuu puolittava glykaani, joka säätelee muiden glykolipidien ja -proteiinien konformaatiota ja toimintaa. Ainakaan toistaiseksi NOTCH:ia ei ole tunnistettu GnT-III:n glykosylaation substraatiksi, mutta puolittavien glykaanien on havaittu vuorovaikuttavan NOTCH-reseptorien kanssa. GnT-III:n merkitys NOTCH-aktivaatiolle on osoitettu estämällä sitä, jolloin sekä NOTCH1:n ja NOTCH3:n että niiden signaalia välittävien Hes-1:n ja Hey-1:n ilmentyminen vähenee. Näitä vaikutuksia selittää mahdollisesti GnT-III:n kyky tehostaa S3-halkaisua. Lisäksi GnT-III:n ilmentymisen on osoitettu vaikuttavan NOTCH-reseptorien sijaintiin, sillä ne sijaitsevat lähinnä endosomeissa ja lysosomeissa, kun ilmentymistä estetään, ja niiden ulkopuolella normaalitilassa. ^[33]

Lisäksi pienen tumajyväsän RNA:n SNORA72:n (small nucleolar RNA 72) on havaittu säätelevän NOTCH-signalointia. Yleisesti pienet tumajyväsän RNA:t osallistuvat syövässä apoptoosin, tumorigenisyyden ja CSC:iden ominaisuuksien säätelyyn. Kun verrataan pienten tumajyväsän RNA:itten ilmentymistä OCSC:issä ja muissa munasarjasyövän soluissa, on huomattu, että useiden ilmentyminen on muuttunut ja erityisesti SNORA72:n ilmentyminen on lisääntynyt runsaasti. SNORA72:n ilmentyminen onkin yhteydessä huonontuneeseen ennusteeseen. Sen vaikutusmekanismeihin kuuluu NOTCH-signaloinnin aktivaatio, joka

puolestaan aktivoi apoptoosia säätelevää c-Myc:ä. Mekanismi on todistettu mittaamalla NOTCH:n ja c-Myc:n ilmentymistä erilaisilla SNORA72:n ilmentymisen tasoilla, sekä havainnoimalla NOTCH:n eston vaikutuksia SNORA72:n mahdollistamille ominaisuuksille. [34]

3.3 NOTCH-signaloinnin vaikutukset

Monet NOTCH-signaloinnin geenit, kuten *NOTCH1*, *NOTCH3*, *JAG1*, *JAG2*, *DLL3* ja *Hes1*, yli-ilmentyvät munasarjasyövässä [35–37]. Erityisesti *NOTCH3*:n yli-ilmentyminen on yleistä, ja sitä onkin havaittu 22–60 % potilaista tutkimuksesta ja syövän histologisesta tyypistä riippuen ja jopa yli 70 %:ssa uusiutuvista seroosikarsinoomista [37–39]. NOTCH-signaloinnin on havaittu olevan erityisen merkittävää OCSC:ille. Koska se säätelee normaalifysiologiassa solujen erilaistumista, signalointia, selviytymistä ja angiogeneesiä, on se myös kantasolujen säätelylle ja selviytymiselle välttämätöntä, ja sen eston onkin osoitettu suoraan vähentävän OCSC:iden määrää sekä kantasolumaisuutta *in vitro* -kokeissa [8,34]. NOTCH:n kohdegeeneistä erityisesti *Hes1*:n on osoitettu olevan merkittävä kasvaimen kasvulle ja kantasolumaisuuden ylläpitämiselle [40].

NOTCH-signaloinnin suorien kantasolujen selviytymistä säätelevien vaikutusten lisäksi sillä on muitakin mekanismeja OCSC:iden ylläpitämiseksi. Näistä parhaiten tunnistettu on NOTCH:n kyky lisätä OCSC:iden markkerien ja transkriptiotekijöiden ilmentymistä ja siten niiden OCSC:itä edistäviä vaikutuksia [32,34,38,41]. Lisäksi ainakin NOTCH3 aktivoi OCSC:iden merkittävää ominaisuutta, EMT:tä. Tämä on huomattu *in vitro* -kokeessa solujen morfologiasta ja lisääntyneestä Slug:n, Snail:n ja α -aktiinin sekä vähentyneestä epiteliaalisen kadheriinin ilmentymisestä. [42]

Yksi merkittävimmistä NOTCH-signaloinnin vaikutuksista on lääkeresistenssi. NOTCH:n merkittävydestä lääkeresistenssille ja siten uusiutumiseen kertoo sen lisääntynyt ilmentyminen uusiutuneissa seroosikarsinoomissa. NOTCH3:n aktivaatio onkin suoraan yhdistetty vielä normaalia huonompaan uusiutuneen syövän ennusteeseen. [38] Lisäksi sen vaikutuksia on osoitettu *in vivo* -kokeissa lisäämällä NICD:n ilmentymistä, jolloin on saatu aikaan yli kaksinkertainen resistenssi kontrollisoluihin verrattuna [41]. Mahdollinen mekanismi tälle on NOTCH:n aikaansaama ATP:tä sitovan kasettikuljettajan alatyypin B1:n yli-

ilmentäminen. Se kuuluu monilääkeresistenssiproteiineihin ja pystyy vähentämään soluun kertyvän lääkkeen määrää. ^[38]NOTCH:ia on onnistuttu estämään monella mekanismilla, minkä on havaittu palauttavan kasvaimen herkkyyttä solunsalpaajahoidoille *in vivo* - ja *in vitro* - kokeissa, ja sitä pidetäänkin potentiaalisena lääkekehityskohteena niin mono- kuin yhdistelmäterapioihin ^[38,40,41].

4 Terapiamahdollisuudet

4.1 Lääkekohteet

NOTCH-signaali on siis merkittävä ominaisuus munasarjasyövälle, erityisesti sen kantasoluille, ja sitä estämällä voidaan suoraan vähentää OCSC:iden määrää ja toimintakykyä sekä tehostaa perinteisten hoitojen toimivuutta. Toistaiseksi NOTCH-signaalin estämiseksi on kehitetty γ -sekretaasia ja DLL4:ää estäviä lääkkeitä munasarjasyövän hoitoon. Estämällä γ -sekretaasia estetään NICD:n muodostuminen ja siten NOTCH-signaalin eteneminen. γ -sekretaasi-inhibiittorit ovat jo yleisesti käytössä munasarjasyövän ja OCSC:iden perustutkimuksessa ja niiden toimivuudesta on vahvaa näyttöä *in vitro* ja *in vivo* [38,43]. Estämällä NOTCH-signaalin ligandin toiminta pyritään puolestaan estämään signaalin aktivoituminen. DLL4:ää pidetään erityisen lupaavana lääkekohteena, koska se osallistuu myös kasvainten verisuonituksen säätelyyn [44]. Kasvainten verisuonitusta onkin pystytty estämään muilla hoidoilla, kuten anti-VEGF-vasta-aineilla (vascular endothelial growth factor, verisuonten endoteelin kasvutekijä), myös munasarjasyövässä, ja osa NOTCH-signaalia estävistä hoidoista kohdistuukin sekä DLL4:ään että VEGF:ään [44,45]. Vaikka NOTCH-signaali on aktiivisimmillaan yksilönkehityksessä, osallistuu se myös aikuisuudessa elimistön toimintojen säätelyyn, mikä selittää ainakin osittain siihen kohdistuvien hoitojen sivuoireita. Esimerkiksi DLL4 ilmenee myös normaalifysiologiassa erityisesti pienten verisuonten endoteelisoluissa, mikä voisi selittää verenkiertoelimistön sivuoireiden yleisyyden sitä estettäessä [8,45,46]. NOTCH-signaaliin kohdistuvien lääkkeiden tutkimustilanne on esitetty tiivistetysti taulukossa 1.

Taulukko 1: NOTCH-signalointiin kohdistuvat munasarjasyöpälääkkeet. Taulukossa on esitetty lääkkeen nimi, kohdemolekyyli, tuorein kliininen faasi, vasteet sekä yleisimmät vähintään luokan III sivuoireet. Vaste-sarakkeessa on sulkeissa munasarjasyöpöpotilaitten vastaava prosentti, jos tutkimuksessa on ollut useita syöpätyyppejä. PFS: etenemisvapaa elossaoloaika, DLL4: deltan kaltainen ligandi 4, VEGF: verisuonten endoteelinen kasvutekijä. [46-52]

Lääke	Kohde	Faasi	Vaste	Sivuoireet (≥luokka III)
LY900009	γ-sekretaasi	1	Vakaa tauti 14 % (0 %)	Ripuli, hypofosfatemia, hypokalemia
RO4929097	γ-sekretaasi	2	Vakaa tauti 35 %	
Nirogasetat	γ-sekretaasi	2	Vakaa tauti 58 %, yli kuuden kuukauden PFS 21 %	
Enotisumabi	DLL4	1	Osittainen vaste 5 % (12,5 %), vakaa tauti 36 % (62,5 %), yli kuuden kuukauden PFS 7 % (25 %)	Kohonnut verenpaine, vatsakipu, neutropenia
Demsitsumabi (+paklitakseli)	DLL4	1	Osittainen vaste 21 %, vakaa tauti 21 %	
Navisiksitsumabi (+paklitakseli)	DLL4/VEGF	1	Täysi vaste 2,3 %, osittainen vaste 40,9 %, vakaa tauti 34,1 %	
Dilpasimabi	DLL4/VEGF	1	Osittainen vaste 10,9 % (25 %), vakaa tauti 52,7 % (62,5 %)	

4.1.1 Gammasekretaasi

LY900009 on γ-sekretaasi-inhibiittori, jota on toistaiseksi tutkittu vain faasin 1 kliinisessä kokeessa edennyttä syöpää sairastavilla. Koe sisälsi nousevan annoksen osuuden, johon kuului 27 potilasta, joista kolmella oli munasarjasyöpä, sekä annoksen vahvistavan osuuden, johon kuului 8 potilasta, joista kaikilla oli munasarjasyöpä. Inhibiittorin aiheuttamia yleisimpiä sivuoireita olivat ripuli (46 %), oksentaminen (35 %), anoreksia ja pahoinvointi (31 %) sekä väsymys (23 %) ja yleisimpiä luokan III sivuoireita ripuli (11 %) sekä oksentaminen, väsymys ja hypofosfatemia (9 %). Neljä potilasta lopettivat hoidot sivuvaikutusten takia. 35 potilaasta 21 radiokuvannettiin kasvaimen vasteen selvittämiseksi Täyttä tai osittaista vastetta ei havaittu kenelläkään ja viidellä havaittiin vakaa tauti (stable disease, SD), eli kasvaimen eteneminen oli saatu pysäytettyä, mutta tätä ei havaittu munasarjasyöpöpotilailla. Vähäisestä vasteesta huolimatta LY900009 oli suhteellisen hyvin siedetty ja Pant ym. mukaan jatkotutkimukset, erityisesti yhdistelmäterapiat, voivat vielä osoittaa sen olevan toimiva syöpälääke. [47]

Myös faasissa 2 on tutkittu γ -sekretaasi-inhibiittoreita. Diaz-Padillan ym. kokeessa tutkittiin RO4929097:n tehoa ja turvallisuutta 45 munasarjasyöpäpotilaalla, joiden tauti oli muodostanut etäpesäkkeitä tai uusiutunut. Lääke on pyritty kohdistamaan erityisesti OCSC:iin. Yleisimpiä sivuoireita olivat pahoinvointi (34 %) ja väsymys (27 %), luokan III oireita ripuli, päänsärky ja hypofosfatemia ja yhdellä potilaalla ilmeni luokan IV kohonneet maksaentsyymi-arvot. Neljä potilasta lopettivat hoidot sivuvaikutusten takia. RO4929097:ää voidaan kuitenkin pitää suhteellisen hyvin siedettynä. Tutkittavista potilaista 40:ltä voitiin arvioida vastetta ja havaittiin, että 38 % saavutti SD:n. Syövän etenemismatkaa elossaoloaika (PFS, progression-free survival) oli pidempi niillä, joilla oli korkeampi NICD:n ilmentyminen, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Riittämätöntä vastetta voivat selittää lääkkeen annostelu, OCSC:iden heterogeenisyys, NOTCH-reseptorien väliset erot ja potilaitten NOTCH-signalointivirheiden määrä. [48]

Lisäksi Grisham ym. ovat tutkineet nirogasetattia faasin 2 kliinisessä kokeessa 53 potilaalla, joilla oli uusiutunut munasarjan granuloosolukasvain. Granuloosolukasvain on sukupienen strooman kasvain, joka kattaa noin 5–7 % munasarjasyövistä. Myös nirogasetat aiheutti sivuoireita, joista yleisimpiä ylipäätään olivat ripuli (70 %), pahoinvointi (51 %), väsymys (34 %), makulopapulaarinen ihottuma (32 %), oksentaminen (28 %) ja hypofosfatemia (28 %) ja vähintään luokan III oireista ripuli, hypokalemia, makulopapulaarinen ihottuma, akuutti munuaisvaurio, vähentynyt ruokahalu ja nestehukka. 10 potilasta lopettivat hoidot sivuoireiden takia. 58 % potilaista saavutti SD:n ja 21 % vähintään kuuden kuukauden PFS:n. Tarkasteltaessa potilaitten *NOTCH*-geenimutaatioita, huomattiin, että kaikki *NOTCH1*-mutaatiota kantavat saavuttivat kuuden kuukauden PFS:n. Muilla *NOTCH*-mutaatioilla ei ollut selkeää yhteyttä hoidon tehoon. Nirogasetatin aiheuttama teho oli vielä suhteellisen matala, mutta sitä voidaan kuitenkin pitää lupaavana erityisesti *NOTCH1*-mutaatiota kantaville. [49]

NOTCH-signalointi ei ole lupaava kohde vain munasarjasyövässä vaan myös monissa muissa kiinteiden kasvaimien syövässä. LY3039478 eli krenigasetat onkin γ -sekretaasi-inhibiittori, jota on tutkittu faasin 1 kliinisissä kokeissa moneen edenneeseen tai etäpesäkkeitä muodostaneeseen kasvaimen. Ensimmäisessä tutkimuksessa vuodelta 2019 oli 55 potilaista, joista 7:llä oli munasarjasyöpä, mutta myöhemmin vuoden 2021 tutkimuksessa, jossa oli 28 potilasta, ja vuoden 2022 tutkimuksessa, jossa oli 31 potilasta, ei ollut munasarjasyöpäpotilaita [53–55]. Ensimmäisessä kokeessa ja yhdistelmähoitokokeessa gemsitabini ja sisplatiini tai karboplatiini kanssa krenigasetat aiheutti paljon myös annostusta rajoittavia sivuoireita, jotka

kohdistuivat erityisesti ruansulatuselimistöön [53,55]. Oireiden vähentämiseksi hoitoon kokeiltiin lisätä prednisonia, ja tässä onnistuttiinkin jossain määrin, vaikka muita sivuoireita esiintyi silti [54]. Krenigasetatilla on saatu aikaan lupaaviakin tuloksia ensimmäisessä, yhdistelmähoito- sekä prednisonitutkimuksessa: osittainen vaste eli kasvaimen koon pieneneminen 1, 5 ja 0 potilaalla sekä SD 65, 45 ja 60 %:lla [53–55]. Haasteistaan huolimatta Azaron ym. mukaan sitä kannattaakin tutkia myös munasarjasyövän hoidossa, erityisesti *NOTCH1*-mutaatiota kantavilla [54].

4.1.2 DLL4

Enotisumabi on DLL4:n monoklonaalinen vasta-aine, jota Chiorean ym. ovat tutkineet faasin I kliinisessä kokeessa. Kokeeseen osallistui 53 potilasta, joilla oli edennyt kiinteä kasvain ja joista 8:lla oli munasarjasyöpä. Enotisumabin aiheuttamia sivuoireita olivat päänsärky (23 %), väsymys ja pahoinvointi (19 %), kohonnut keuhkoverenpaine (19 %) ja verenpaine (10 %) sekä lisääntynyt aivojen natriureettinen peptidi, ripuli ja oksentaminen (10 %). 9 potilasta lopettivat hoidot sivuvaikutusten takia ja näistä yleisimpiä olivat kardiovaskulaarioireet. Yhdellä potilaalla havaittiin anti-enotisumabi-vasta-ainetta hoitojen lopettamisen jälkeen. Kaksi potilasta, joista toisella oli munasarjasyöpä, saavuttivat osittaisen vasteen ja 16, joista viidellä oli munasarjasyöpä, SD:n. Yli kuuden kuukauden PFS:n saavuttivat kolme potilasta, joista kahdella oli munasarjasyöpä. Potilaitten vasteen ja NOTCH-markkerien ilmentämisen välillä ei havaittu korrelaatiota. Enotisumabin vaikutukset ja siedettävyys vaikuttavat lupaavilta ja Chiorean ym. mukaan jatkotutkimuksia munasarjasyöpäpotilailla on käynnissä, mutta niiden tuloksia ei ole vielä julkaistu. [46]

Toinen kliinisissä kokeissa tutkittu DLL4:n monoklonaalinen vasta-aine on demsitsumabi. Ensimmäisessä tutkimuksessa 55 kiinteän kasvaimen potilasta, joista yhdellä oli munasarjasyöpä, sai demsitsumabia. Yleisimpiä hoidon aiheuttamia sivuoireita olivat kohonnut verenpaine (47 %), väsymys (31 %), anemia (22 %), päänsärky (20 %), pahoinvointi (13 %), hypoalbuminemia (11 %), huimaus ja hengenahdistus (11 %). Annostusta rajoittavia sivuvaikutuksia oli kolmella potilaalla, ja niihin kuuluivat luokan III anemia, hengenahdistus ja paksusuolitulehdus sekä luokan 4 kohonnut verenpaine. Lisäksi sydämen vajaatoimintaa havaittiin viidellä potilaalla. Kuudella potilaalla havaittiin anti-demsitsumabi-vasta-ainetta, mutta sitä kehittyi vasta melko pitkän ajan kuluttua, viidellä vasta hoitojen päätyttyä. Kaikista

potilaista 21 saavuttivat SD:n ja 10 mg/kg joka toinen viikko saaneista 16 (64 %). Munasarjasyöpöpotilaan SD kesti melkein puolitoista vuotta. [56]

Myöhemmin demsitsumabia on tutkittu yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa lääkeresistenssin kehittäneillä munasarja- (15), primaarisilla vatsakalvo- (3) ja munanjohdinsyöpöpotilailla (1). Yleisimpiä hoidon aiheuttamia sivuoireita olivat väsymys (42 %), kohonnut verenpaine (37 %), ripuli (32 %) ja päänsärky (32 %). Hoitoa rajoittavia sivuoireita ei havaittu, mutta yleisimpiä vähintään luokan III oireita olivat kohonnut verenpaine (26 %) sekä vatsakipu, anemia, neutropenia ja urosepsis (11 %). 21 % potilaista saavutti osittaisen vasteen ja 21 % SD:n parhaana vasteenaan. Suotuisat tulokset olivat yleisempiä potilailla, joita oli aiemmin hoidettu bevasitsumabilla, eli anti-VEGF-vasta-aineella. Tämä osoittaa, että peräkkäiset verisuonitukseen vaikuttavat hoidot eivät ole välttämättä este toistensa toiminnalle, vaan ne voivat jopa tukea toisiaan. [50]

NOTCH-signaalointia varten onkin kehitetty myös bispesifisiä DLL4-VEGF-vasta-aineita. Näistä navisiksitsumabia on tutkittu faasin 1 kliinisissä tutkimuksissa ensin 66:lla aiemmin hoidetulla kiinteän kasvaimen syöpöpotilaalla, joista 12:lla oli munasarjasyöpä, ja myöhemmin lääkeresistenssin kehittäneillä munasarja- (34), primaarisilla vatsakalvo- (3) ja munanjohdinsyöpöpotilailla (7) yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa [45,51]. Ensimmäisessä tutkimuksessa havaituista sivuvaikutuksista yleisimpiä olivat kohonnut verenpaine (58 %), päänsärky (29 %), väsymys (26 %) ja kohonnut keuhkoverenpaine (18 %). 19 potilasta lopettivat hoidot kesken sivuoireiden takia. Lisäksi 19 potilaalla havaittiin anti-navisiksitsumabi-vasta-ainetta ja ilmentyminen oli yleisempää pienempää annosta saaneilla. Parhaana vasteena neljä potilasta, joista kolmella oli munasarjasyöpä, saavuttivat osittaisen vasteen ja 17 potilasta, joista neljällä oli munasarjasyöpä, saavuttivat SD:n. Tämän perusteella navisiksitsumabia voidaan pitää hyvin siedettynä ja potentiaalisena hoitona erityisesti munasarjasyövälle. [45]

Myöhemmässä, syöpätyypispesifimmässä yhdistelmähoitotutkimuksessa navisiksitsumabin yleisimpiä sivuoireita olivat kohonnut verenpaine, väsymys ja päänsärky ja vähintään luokan III oireita kohonnut verenpaine (41 %), neutropenia (7 %) ja trombositopenia (5 %). Sivuoireet johtivat kolmen potilaan hoitojen keskeyttämiseen, minkä lisäksi kahden potilaan hoito keskeytettiin lääkeinfusiosta johtuvien haittavaikutusten takia. Näiltä kahdelta ja neljältä muulta potilaalta löydettiin anti-navisiksitsumabi-vasta-ainetta. Parhaana vasteena yksi potilas

saavutti täyden vasteen, 18 osittaisen vasteen ja 15 SD:n, ja SD:n saavuttaneista potilaista 53 %:lla oli yli neljän kuukauden PFS. Tulokset olivat parempia potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu bevasitsumabilla ja joilla oli angiogeeninen tai immunosuppressiivinen tuumorin mikroympäristö. Fu ym. mukaan navisiksitsumabia voidaan pitää yhdistelmäterapiana paklitakselin kanssa lupaavana erityisesti, kun muut hoidot, kuten bevasitsumabi, eivät enää toimi, ja suunnitteilla onkin faasin 3 kokeita. ^[51]

Toinen bispesifinen DLL4-VEGF-vasta-aine on dilpasimabi, jota on tutkittu faasin 1 kliinisessä kokeessa 55 potilaalla, joilla oli edennyt kiinteä syöpä ja joista 17:llä oli munasarjasyöpä. Yleisimpiä hoidon aiheuttamia sivuoireita olivat kohonnut verenpaine (64 %), väsymys (49 %), päänsärky (44 %) ja pahoinvointi (42 %) ja vähintään luokan III oireita kohonnut verenpaine (38 %). Lisäksi dilpasimabi mahdollisesti aiheutti kaksi ruoansulatuskanavan perforaatiota, joista toinen johti potilaan kuolemaan. Yhdeksän potilasta lopettivat hoidot sivuoireiden takia. Kuusi potilasta, joista neljällä oli munasarjasyöpä, saavuttivat osittaisen vasteen ja 29, joista kymmenellä oli munasarjasyöpä, saavuttivat SD:n parhaana vasteenaan. ^[52]

4.2 Mono- ja yhdistelmäterapiat

Faasin 1 kliiniset kokeet keskittyvät uuden lääkkeen turvallisuuden tutkimiseen ja tämän takia ensimmäisessä ihmiskokeessa annostelu tapahtuukin yleensä monoterapiana. Myöhemmissä faasin 1 kokeissa voidaan tarkastella myös yhdistelmäterapioiden turvallisuutta ja muissa faaseissa tehokkuutta. NOTCH-signaalointiin, erityisesti DLL4:ään, kohdistuvat lääkkeet ovat saavuttaneet monoterapioissakin lupaavia tuloksia. Taudin eteneminen on saatu hidastumaan ja kasvaimet pienenemään. Kuitenkin sekä demsitsumabilla että navisiksitsumabilla on saatu munasarjasyöpäpotilailla paremmat vasteet yhdistelmä- kuin monoterapiassa ^[45,50,51,56]. Monoterapioiden huonompaa vastetta voisi selittää se, että niiden teho ei riitä tappamaan OCSC:itä vaan ehkä vain häiritsemään niiden toimintaa, sekä niiden mahdollinen tehottomuus munasarjasyövän muita soluja kohtaan. Yhdistelmäterapioiden taas puoltaa NOTCH-signaaloinnin merkitys lääkeresistenssin kehittymiselle ensilinjan sytostaatteja vastaan ^[41]. Lisätutkimukset tulevatkin näyttämään, millaisissa hoidoissa, jos missään, NOTCH-signaalointiin kohdistuvat lääkkeet olisivat kliinisessä käytössä. Tässä taatusti merkittävää olisi potilaan fenotyypin selvittäminen NOTCH-signaaloinnin osalta, kuten erityisesti nirogasetatin kohdalla on huomattu ^[49].

5 Yhteenveto ja johtopäätökset

Munasarjasyöpä on huonoennusteinen syöpä, jolle olisi tärkeää kehittää uusia hoitoja. Yksi näkökulma tähän on OCSC:t sekä niissä yli-ilmentyvä NOTCH-signaali. OCSC:iden merkittäviä ominaisuuksia ovat etäpesäkkeiden muodostaminen, lääkeresistenttiys sekä taudin uusiutumisen mahdollistaminen, joten niiden tappaminen tai toiminnan estäminen voisi parantaa munasarjasyöpöpotilaitten ennustetta. Toistaiseksi kehitetyt NOTCH-signaali estävät lääkkeet voidaan jakaa signaaloinnin etenemistä estäviin γ -sekretaasi-inhibiittoreihin sekä signaaloinnin aktivoitumista estäviin DLL4-vasta-aineisiin. γ -sekretaasi-inhibiittoreiden vasteet rajoittuvat vakaaseen tautiin ja niiden yleisimpiin sivuvaikotuksiin kuuluvat ripuli, hypofosfatemia ja hypokalemia [47–49]. DLL4- ja DLL4-VEGF-vasta-aineet ovat olleet tehokkaampia munasarjasyövän hoidossa ja niillä on saavutettu vakaan taudin lisäksi kasvaimen pienenemistä ja navisiksitsumabilla jopa yhden potilaan remissio. DLL4 ei kuitenkaan ole munasarjasyöpäspesifinen, joten vasta-aineillakin on havaittu sivuvaikutuksia, kuten kohonnut verenpaine, vatsakipu ja neutropenia. [46,50–52] Suurin osa NOTCH-inhibiittoreiden aiheuttamista sivuvaikutuksista on kuitenkin ollut hoidettavissa ja lääkkeitä on voitu pitää syöpälääkkeiksi melko hyvin siedettyinä.

NOTCH-inhibiittoreita voidaan siis pitää lupaavana hoitomenetelmänä munasarjasyövälle, mutta lisätutkimusta tarvitaan. Olisi tärkeä selvittää mahdollisuutta kehittää vielä tehokkaampia ja vähemmän sivuvaikutuksia aiheuttava lääkkeitä. Kuitenkin jo nykyisessä muodossaan inhibiittorit voisivat olla hyödyllisiä potilaitten elinajan pidentämisessä, vaikkei niillä pystyttäisikään parantamaan munasarjasyöpää. Lisäksi yhdistelmäterapioiden mahdollisuutta pitäisi tutkia tarkemmin. Ensinnäkin NOTCH-signaali estämällä voitaisiin mahdollisesti palauttaa teho perinteisille sytostaattihoidoille [41]. Toiseksi pitäisi selvittää muiden uudempien hoitojen, kuten VEGF-vasta-aineiden, yhteiskäyttöä, sillä toistaiseksi tulokset eivät ole olleet yhteneviä peräkkäisten hoitojen aiheuttamista hyödyistä tai haitoista [50,51]. NOTCH-inhibiittoreiden tulevaisuuden kannalta olisi myös tärkeää selvittää vielä tarkemmin NOTCH-signaaliin osallistuvien geenien ja proteiinien ilmentämisen merkitys lääkkeiden toimimiselle ja mahdollisesti myös kehittää tehokkaampia menetelmiä tämän fenotyypin selvittämiseen hoitopäätöksiä tehdessä. Lisäksi vaikka tutkittujen lääkkeiden vaikutusmekanismit perustuvat ymmärrykseen OCSC:istä, ei kliinisten kokeiden yhteydessä ole toistaiseksi tutkittu lääkkeiden vaikutusta OCSC:iden määrään. Tämä tieto olisi kiinnostavaa sekä hoidon seuraamisen että tehokkaampien lääkkeiden kehittämisen kannalta.

Lähteet

1. Wang, M., Bi, Y., Jin, Y., & Zheng, Z.-J. (2024). Global Incidence of Ovarian Cancer According to Histologic Subtype: A Population-Based Cancer Registry Study. *JCO Global Oncology*, (10), e2300393. <https://doi.org/10.1200/GO.23.00393>
2. Radu, C., Matos de Melo Fernandes, N., Khalfe, S., & Stordal, B. (2023). Awareness of ovarian cancer symptoms and risk factors in a young ethnically diverse British population. *Cancer Medicine*, 12(8), 9879–9892. <https://doi.org/10.1002/cam4.5670>
3. Torre, L. A., Trabert, B., DeSantis, C. E., Miller, K. D., Samimi, G., Runowicz, C. D., Gaudet, M. M., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2018). Ovarian cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(4), 284–296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>
4. Amate, P., Huchon, C., Dessapt, A. L., Bensaid, C., Medioni, J., Belda, M.-A. L. F., Bats, A.-S., & Lécuru, F. R. (2013). Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23(9), 1590–1596. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000007>
5. Wang, W., Quan, Y., Fu, Q., Liu, Y., Liang, Y., Wu, J., Yang, G., Luo, C., Ouyang, Q., & Wang, Y. (2014). Dynamics between Cancer Cell Subpopulations Reveals a Model Coordinating with Both Hierarchical and Stochastic Concepts. *PLoS ONE*, 9(1), e84654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084654>
6. Mani, S. A., Guo, W., Liao, M.-J., Eaton, E. Ng., Ayyanan, A., Zhou, A. Y., Brooks, M., Reinhard, F., Zhang, C. C., Shipitsin, M., Campbell, L. L., Polyak, K., Brisken, C., Yang, J., & Weinberg, R. A. (2008). The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell*, 133(4), 704–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>
7. Barbato, L., Bocchetti, M., Di Biase, A., & Regad, T. (2019). Cancer Stem Cells and Targeting Strategies. *Cells*, 8(8), 926. <https://doi.org/10.3390/cells8080926>
8. Zhou, B., Lin, W., Long, Y., Yang, Y., Zhang, H., Wu, K., & Chu, Q. (2022). Notch signaling pathway: Architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 95. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00934-y>
9. Wen, Y., Hou, Y., Huang, Z., Cai, J., & Wang, Z. (2017). SOX 2 is required to maintain cancer stem cells in ovarian cancer. *Cancer Science*, 108(4), 719–731. <https://doi.org/10.1111/cas.13186>

10. Xie, W., Yu, J., Yin, Y., Zhang, X., Zheng, X., & Wang, X. (2022). OCT4 induces EMT and promotes ovarian cancer progression by regulating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Frontiers in Oncology*, *12*, 876257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.876257>
11. Robinson, M., Gilbert, S. F., Waters, J. A., Lujano-Olazaba, O., Lara, J., Alexander, L. J., Green, S. E., Burkeen, G. A., Patrus, O., Sarwar, Z., Holmberg, R., Wang, C., & House, C. D. (2021). Characterization of SOX2, OCT4 and NANOG in Ovarian Cancer Tumor-Initiating Cells. *Cancers*, *13*(2), 262. <https://doi.org/10.3390/cancers13020262>
12. Ling, K., Jiang, L., Liang, S., Kwong, J., Yang, L., Li, Y., PingYin, Deng, Q., & Liang, Z. (2018). Nanog interaction with the androgen receptor signaling axis induce ovarian cancer stem cell regulation: Studies based on the CRISPR/Cas9 system. *Journal of Ovarian Research*, *11*(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0403-2>
13. Yun, H., Han, G. H., Kim, J., Chung, J., Kim, J., & Cho, H. (2022). NANOG regulates epithelial–mesenchymal transition via AMPK / MTOR signalling pathway in ovarian cancer SKOV -3 and A2780 cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *26*(20), 5277–5291. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17557>
14. Šuster, N. K., Grazio, S. F., Virant-Klun, I., Verdenik, I., & Smrkolj, Š. (2017). Cancer Stem Cell–Related Marker NANOG Expression in Ovarian Serous Tumors. *International Journal of Gynecological Cancer*, *27*(9), 2006–2013. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001105>
15. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). Cell Junctions and the Extracellular Matrix. Teoksessa *Molecular Biology of the Cell* (6. painos, s. 1035–1090). Garland Science, Taylor & Francis Group.
16. Jiang, H., Lin, X., Liu, Y., Gong, W., Ma, X., Yu, Y., Xie, Y., Sun, X., Feng, Y., Janzen, V., & Chen, T. (2012). Transformation of Epithelial Ovarian Cancer Stemlike Cells into Mesenchymal Lineage via EMT Results in Cellular Heterogeneity and Supports Tumor Engraftment. *Molecular Medicine*, *18*(8), 1197–1208. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00075>
17. Mrkvicova, A., Slavickova, M., Peterova, E., Melounkova, L., Parova, H., Havelek, R., Krejcova, A., Kohlerova, R., Nekvindova, J., Kazimirova, P., Hajzlerova, M., Rozkoš, T., & Rezacova, M. (2026). Stemness and EMT profiles shift in xenografts derived from cisplatin-sensitive and

- cisplatin-tolerant ovarian cancer cells. *PLOS One*, *21*(2), e0342326.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0342326>
18. Burgos-Ojeda, D., Wu, R., McLean, K., Chen, Y.-C., Talpaz, M., Yoon, E., Cho, K. R., & Buckanovich, R. J. (2015). CD24⁺ Ovarian Cancer Cells Are Enriched for Cancer-Initiating Cells and Dependent on JAK2 Signaling for Growth and Metastasis. *Molecular Cancer Therapeutics*, *14*(7), 1717–1727. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0607>
 19. Yang, B., Yan, X., Liu, L., Jiang, C., & Hou, S. (2017). Overexpression of the cancer stem cell marker CD117 predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients: Evidence from meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, *Volume 10*, 2951–2961.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S136549>
 20. Sun, Y., Yoshida, T., Okabe, M., Zhou, K., Wang, F., Soko, C., Saito, S., & Nikaido, T. (2017). Isolation of Stem-Like Cancer Cells in Primary Endometrial Cancer Using Cell Surface Markers CD133 and CXCR4. *Translational Oncology*, *10*(6), 976–987.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.07.007>
 21. Lin, J., & Ding, D. (2017). The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: A meta-analysis. *Cancer Cell International*, *17*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12935-016-0376-4>
 22. Kang, K. S., Choi, Y. P., Gao, M.-Q., Kang, S., Kim, B. G., Lee, J. H., Kwon, M. J., Shin, Y. K., & Cho, N. H. (2013). CD24⁺ ovary cancer cells exhibit an invasive mesenchymal phenotype. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *432*(2), 333–338.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.102>
 23. Liu, C. L., Chen, Y. J., Fan, M. H., Liao, Y. J., & Mao, T. L. (2020). Characteristics of CD133-Sustained Chemoresistant Cancer Stem-Like Cells in Human Ovarian Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(18), 6467. <https://doi.org/10.3390/ijms21186467>
 24. Meng, E., Mitra, A., Tripathi, K., Finan, M. A., Scalici, J., McClellan, S., Da Silva, L. M., Reed, E., Shevde, L. A., Palle, K., & Rocconi, R. P. (2014). ALDH1A1 Maintains Ovarian Cancer Stem Cell-Like Properties by Altered Regulation of Cell Cycle Checkpoint and DNA Repair Network Signaling. *PLoS ONE*, *9*(9), e107142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107142>

25. Puistola, U., & Leminen, A. (2013). Munasarjasyövän hoito. *Duodecim*, (129), 1917–1924.
26. Sun, Y., Yao, L., Wang, C., Xiong, B., Guo, J., Wang, L., Zhu, J., Cheng, Z., & Liu, S. (2022). Involvement of Cancer Stem Cells in Chemoresistant Relapse of Epithelial Ovarian Cancer Identified by Transcriptome Analysis. *Journal of Oncology*, 2022, 6406122.
<https://doi.org/10.1155/2022/6406122>
27. Wang, Y., Zhao, G., Condello, S., Huang, H., Cardenas, H., Tanner, E. J., Wei, J., Ji, Y., Li, J., Tan, Y., Davuluri, R. V., Peter, M. E., Cheng, J.-X., & Matei, D. (2021). Frizzled-7 Identifies Platinum-Tolerant Ovarian Cancer Cells Susceptible to Ferroptosis. *Cancer Research*, 81(2), 384–399. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1488>
28. Srivastava, A. K., Han, C., Zhao, R., Cui, T., Dai, Y., Mao, C., Zhao, W., Zhang, X., Yu, J., & Wang, Q.-E. (2015). Enhanced expression of DNA polymerase eta contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(14), 4411–4416. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421365112>
29. Jang, Y., Kang, S., Han, H. H., Kim, B. G., & Cho, N. H. (2024). CD24 induced cellular quiescence-like state and chemoresistance in ovarian cancer cells via miR-130a/301a-dependent CDK19 downregulation. *Cell Death Discovery*, 10(1), 81. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01858-y>
30. Wen, Y., Hou, Y., Yi, X., Sun, S., Guo, J., He, X., Li, T., Cai, J., & Wang, Z. (2021). EZH2 activates CHK1 signaling to promote ovarian cancer chemoresistance by maintaining the properties of cancer stem cells. *Theranostics*, 11(4), 1795–1813.
<https://doi.org/10.7150/thno.48101>
31. Gustafsson, M. V., Zheng, X., Pereira, T., Gradin, K., Jin, S., Lundkvist, J., Ruas, J. L., Poellinger, L., Lendahl, U., & Bondesson, M. (2005). Hypoxia requires notch signaling to maintain the undifferentiated cell state. *Developmental Cell*, 9(5), 617–628.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.09.010>
32. Seo, E. J., Kim, D. K., Jang, I. H., Choi, E. J., Shin, S. H., Lee, S. I., Kwon, S.-M., Kim, K.-H., Suh, D.-S., & Kim, J. H. (2016). Hypoxia-NOTCH1-SOX2 signaling is important for maintaining

- cancer stem cells in ovarian cancer. *Oncotarget*, 7(34), 55624–55638.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.10954>
33. Allam, H., Johnson, B. P., Zhang, M., Lu, Z., Cannon, M. J., & Abbott, K. L. (2017). The glycosyltransferase GnT-III activates Notch signaling and drives stem cell expansion to promote the growth and invasion of ovarian cancer. *The Journal of Biological Chemistry*, 292(39), 16351–16359. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.783936>
34. Zhang, L., Ma, R., Gao, M., Zhao, Y., Lv, X., Zhu, W., Han, L., Su, P., Fan, Y., Yan, Y., Zhao, L., Ma, H., Wei, M., & He, M. (2020). SNORA72 Activates the Notch1/c-Myc Pathway to Promote Stemness Transformation of Ovarian Cancer Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 583087. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.583087>
35. Choi, J.-H., Park, J. T., Davidson, B., Morin, P. J., Shih, I.-M., & Wang, T.-L. (2008). Jagged-1 and Notch3 juxtacrine loop regulates ovarian tumor growth and adhesion. *Cancer Research*, 68(14), 5716–5723. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0001>
36. Chen, B., Jiang, K., Wang, H., Miao, L., Lin, X., Chen, Q., Jing, L., & Lu, X. (2023). NOTCH Pathway Genes in Ovarian Cancer: Clinical Significance and Associations with Immune Cell Infiltration. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 28(9), 220. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2809220>
37. Park, J. T., Li, M., Nakayama, K., Mao, T.-L., Davidson, B., Zhang, Z., Kurman, R. J., Eberhart, C. G., Shih, I.-M., & Wang, T.-L. (2006). *Notch3* Gene Amplification in Ovarian Cancer. *Cancer Research*, 66(12), 6312–6318. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3610>
38. Park, J. T., Chen, X., Tropè, C. G., Davidson, B., Shih, I.-M., & Wang, T.-L. (2010). Notch3 overexpression is related to the recurrence of ovarian cancer and confers resistance to carboplatin. *The American Journal of Pathology*, 177(3), 1087–1094.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100316>
39. Cancer Genome Atlas Research Network. (2011). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 474(7353), 609–615. <https://doi.org/10.1038/nature10166>
40. Islam, S. S., & Aboussekhra, A. (2019). Sequential combination of cisplatin with eugenol targets ovarian cancer stem cells through the Notch-Hes1 signalling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 38(1), 382. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1360-3>

41. McAuliffe, S. M., Morgan, S. L., Wyant, G. A., Tran, L. T., Muto, K. W., Chen, Y. S., Chin, K. T., Partridge, J. C., Poole, B. B., Cheng, K.-H., Daggett, J., Cullen, K., Kantoff, E., Hasselbatt, K., Berkowitz, J., Muto, M. G., Berkowitz, R. S., Aster, J. C., Matulonis, U. A., & Dinulescu, D. M. (2012). Targeting Notch, a key pathway for ovarian cancer stem cells, sensitizes tumors to platinum therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(43), E2939-2948. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206400109>
42. Gupta, N., Xu, Z., El-Sehemy, A., Steed, H., & Fu, Y. (2013). Notch3 induces epithelial–mesenchymal transition and attenuates carboplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells. *Gynecologic Oncology*, *130*(1), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.019>
43. Chen, X., Gong, L., Ou, R., Zheng, Z., Chen, J., Xie, F., Huang, X., Qiu, J., Zhang, W., Jiang, Q., Yang, Y., Zhu, H., Shi, Z., & Yan, X. (2016). Sequential combination therapy of ovarian cancer with cisplatin and γ -secretase inhibitor MK-0752. *Gynecologic Oncology*, *140*(3), 537–544. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.011>
44. Noguera-Troise, I., Daly, C., Papadopoulos, N. J., Coetsee, S., Boland, P., Gale, N. W., Lin, H. C., Yancopoulos, G. D., & Thurston, G. (2006). Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Nature*, *444*(7122), 1032–1037. <https://doi.org/10.1038/nature05355>
45. Jimeno, A., Moore, K. N., Gordon, M., Chugh, R., Diamond, J. R., Aljumaily, R., Mendelson, D., Kapoun, A. M., Xu, L., Stagg, R., & Smith, D. C. (2019). A first-in-human phase 1a study of the bispecific anti-DLL4/anti-VEGF antibody navicixizumab (OMP-305B83) in patients with previously treated solid tumors. *Investigational New Drugs*, *37*(3), 461–472. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0665-y>
46. Chiorean, E. G., LoRusso, P., Strother, R. M., Diamond, J. R., Younger, A., Messersmith, W. A., Adriaens, L., Liu, L., Kao, R. J., DiCioccio, A. T., Kostic, A., Leek, R., Harris, A., & Jimeno, A. (2015). A Phase I First-in-Human Study of Enoticumab (REGN421), a Fully Human Delta-like Ligand 4 (Dll4) Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*, *21*(12), 2695–2703. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2797>

47. Pant, S., Jones, S. F., Kurkjian, C. D., Infante, J. R., Moore, K. N., Burris, H. A., McMeekin, D. S., Benhadji, K. A., Patel, B. K. R., Frenzel, M. J., Kursar, J. D., Zamek-Gliszczyński, M. J., Yuen, E. S. M., Chan, E. M., & Bendell, J. C. (2016). A first-in-human phase I study of the oral Notch inhibitor, LY900009, in patients with advanced cancer. *European Journal of Cancer*, *56*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.021>
48. Diaz-Padilla, I., Wilson, M. K., Clarke, B. A., Hirte, H. W., Welch, S. A., Mackay, H. J., Biagi, J. J., Reedijk, M., Weberpals, J. I., Fleming, G. F., Wang, L., Liu, G., Zhou, C., Blattler, C., Ivy, S. P., & Oza, A. M. (2015). A phase II study of single-agent RO4929097, a gamma-secretase inhibitor of Notch signaling, in patients with recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer: A study of the Princess Margaret, Chicago and California phase II consortia. *Gynecologic Oncology*, *137*(2), 216–222. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.005>
49. Grisham, R. N., Hopp, E., Pennington, K., Holloway, R., Wenham, R. M., Blecharz, P., Dockery, L., Matsuo, K., Salani, R., Bidzinski, M., Braly, P., Celano, P., Reid, T., Seward, S., Lewis, J., Johnson, M., DuBose, R., Ahn, S., Cheng, S., ... Konstantinopoulos, P. A. (2026). Phase II clinical trial of nirogacestat in patients with relapsed ovarian granulosa cell tumours. *Clinical and Translational Medicine*, *16*(1), e70568. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70568>
50. Coleman, R. L., Handley, K. F., Burger, R., Molin, G. Z. D., Stagg, R., Sood, A. K., & Moore, K. N. (2020). Demcizumab combined with paclitaxel for platinum-resistant ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: The SIERRA open-label phase Ib trial. *Gynecologic Oncology*, *157*(2), 386–391. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.042>
51. Fu, S., Corr, B. R., Culm-Merdek, K., Mockbee, C., Youssoufian, H., Stagg, R., Naumann, R. W., Wenham, R. M., Rosengarten, R. D., Benjamin, L., Hamilton, E. P., & Moore, K. N. (2022). Phase Ib Study of Navicixizumab Plus Paclitaxel in Patients With Platinum-Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *40*(23), 2568–2577. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01801>
52. Gordon, M. S., Nemunaitis, J., Barve, M., Wainberg, Z. A., Hamilton, E. P., Ramanathan, R. K., Sledge, G. W., Yue, H., Morgan-Lappe, S. E., Blaney, M., Kasichayanula, S., Motwani, M.,

- Wang, L., Naumovski, L., & Strickler, J. H. (2021). Phase I Open-Label Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Dilpacimab in Patients with Advanced Solid Tumors. *Molecular Cancer Therapeutics*, 20(10), 1988–1995. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0985>
53. Massard, C., Azaro, A., Soria, J.-C., Lassen, U., Le Tourneau, C., Sarker, D., Smith, C., Ohnmacht, U., Oakley, G., Patel, B. K. R., Yuen, E. S. M., Benhadji, K. A., & Rodon, J. (2018). First-in-human study of LY3039478, an oral Notch signaling inhibitor in advanced or metastatic cancer. *Annals of Oncology*, 29(9), 1911–1917. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy244>
54. Azaro, A., Baldini, C., Rodon, J., Soria, J.-C., Yuen, E., Lithio, A., Oakley, G., Benhadji, K. A., & Massard, C. (2021). Phase 1 study of 2 high dose intensity schedules of the pan-Notch inhibitor crenigacestat (LY3039478) in combination with prednisone in patients with advanced or metastatic cancer. *Investigational New Drugs*, 39(1), 193–201. <https://doi.org/10.1007/s10637-020-00944-z>
55. Massard, C., Cassier, P. A., Azaro, A., Anderson, B., Yuen, E., Yu, D., Oakley, G., Benhadji, K. A., & Pant, S. (2022). A phase 1b study of crenigacestat (LY3039478) in combination with gemcitabine and cisplatin or gemcitabine and carboplatin in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 90(4), 335–344. <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04461-z>
56. Smith, D., Eisenberg, P., Manikhas, G., Chugh, R., Gubens, M., Stagg, R., Kapoun, A., Xu, L., Dupont, J., & Sikic, B. (2014). A phase I dose escalation and expansion study of the anticancer stem cell agent demcizumab (anti-DLL4) in patients with previously treated solid tumors. *Clinical Cancer Research*, 20(24), 6295–6303. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1373>