

Netrin-1 ve Reseptörlerinin Çeşitli Kanserlerdeki Rolü

The Role of Netrin-1 and Its Receptors in Various Cancers

Hülya KARA¹

ORCID: 0000-0002-7916-853X

Aymelek GÖNENÇ^{2*}

ORCID: 0000-0001-9661-8291

¹ Gazi University, Institute of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry (Pharmacy), Ankara, Turkey

² Gazi University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

Corresponding author:

Aymelek GÖNENÇ

Gazi University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Emniyet Mahallesi, Taç Sokağı No:3, Yenimahalle Ankara, Turkey

E-mail: aymelek@gazi.edu.tr

Tel: +90 312 202 31 52

Received date : 13.07.2023

Accepted date : 13.11.2023

DOI: 10.52794/hujpharm.1327025

ÖZET

Netrin-1 laminin benzeri, salgılanan bir proteindir. Sinir sistemi gelişiminde rolü olan netrin-1, hücre göçü, proliferasyon, anjiyogenez, apoptoz, metastaz, invazyon gibi süreçlerde de yer almaktadır. DCC, neogenin ve UNC5 reseptör ailesi netrin-1' in ana reseptörlerini oluşturmaktadır. Bu reseptörler netrin-1'in varlığına veya yokluğuna bağlı olarak ikili bir rol oynamaktadır. Netrin-1 karsinogenezde PI3K/AKT, ERK/MAPK, NF-kB gibi sinyal yollarını kullanarak etki etmektedir. Kansere hücrenin canlılığında ve karsinogenez mekanizmasında netrin-1 reseptör etkileşimleri etkili olmaktadır. Netrin-1 apoptozda farklı reseptörler aracılığıyla görev almaktadır. Çeşitli tümörlerde ileri evrede bağımlı reseptörlerde ekspresyon kaybı gözlenmektedir. Tümörlerde neogenin migrasyon ve metastaz ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan araştırmalar netrin-1 'in mide kanseri, pankreas duktal adenokarsinomu, kolorektal kanser, glioblastom gibi çeşitli kanserlerde tümör gelişiminde etki gösterdiğini kanıtlamaktadır. Netrin-1'in aşırı ekspresyonu hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmektedir ve genel sağ kalım azalmaktadır. Netrin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksek olduğu ve kemoterapi ile ekspresyonun azaldığı bildirilmektedir. Netrin-1 ve reseptörlerinin tümör gelişimindeki mekanizması farklı etkilerinden dolayı net değildir. Bu makalede netrin-1'in çeşitli kanserlerde yerini ve rolünü sunan araştırma bulguları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Netrin-1, kanser, apoptoz, DCC, UNC5

ABSTRACT

Netrin-1 is a laminin-like protein that is secreted. It plays a role in the development of the nervous system and is also involved in processes such as cell migration, proliferation, angiogenesis, apoptosis, metastasis, and invasion. DCC, neogenin, and UNC5 receptor families form the its main receptors of netrin-1. These receptors have a dual role depending on the presence or absence of netrin-1. Netrin-1 influences carcinogenesis through signaling pathways such as PI3K/AKT, ERK/MAPK, NF-kB. Netrin-1 receptor interactions are effective in cancer cell viability and carcinogenesis mechanisms Netrin-1 is involved in apoptosis through different receptors. Loss of expression in dependent receptors is observed in advanced stages of various tumors. Neogenin is associated with migration and metastasis in tumors. Studies have shown that netrin-1 influences tumor development in various cancers such as gastric, pancreatic ductal adenocarcinoma, colorectal, and glioblastoma. Overexpression of netrin-1 is associated with poor prognosis and decreased overall survival. Its levels are reported to be higher in patient groups compared to healthy control groups and decrease with chemotherapy. The mechanism of netrin-1 and its receptors in tumor development is not clear due to their different effects. This article summarizes research findings presenting the role and position of netrin-1 in various cancers.

Keywords: Netrin-1, cancer, apoptosis, DCC, UNC5

1. Giriş

Kanser kontrolsüz büyümeye neden olan, çevredeki normal dokuları invaze ederek birincil kaynağından farklı bölgelere metastaz yapabilen bir hastalıktır [1]. Kanser hücreleri gelişim ve metastaz yapmak için kan damarlarını, fibroblastı, bağışıklığa katkıda bulunan hücreleri, kemik iliği kaynaklı inflamatuvar hücreleri, lenfositleri, sinyal iletimini ve hücre dışı matrisi içeren tümör mikro çevresini kullanmaktadır [2-4].

Hücre ölüm sinyallerinin etkilerine karşı direnç ve hücre devamlılığı, kanserli hücrelerin en önemli özelliklerinden biridir. Programlanmış hücre ölümü olan apoptoz tümör hücrelerinin devamlılığını belirlemede önemlidir ve kanser tedavisi ile ilgili çalışmalar kanser hücrelerinde apoptozu indüklemeye yollarına odaklanmaktadır [5]. Onkogenler tümör oluşumunu uyararak ve tümör baskılayıcı genler tümör gelişimini engelleyerek karsinogenezi yer almaktadır [6]. Bununla birlikte genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu oluşan kanser hücrelerinin devamlılığı, çoğalmasa gibi anormal metabolik aktiviteler çeşitli sinyal yollarının aktivitesi ile meydana gelmektedir [7].

Netrinler, ilk olarak *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)'ın nöral gelişimi sırasında aksonlara rehberlik eden, aksonal rehberlik ipuçları olarak tanımlanan proteinlerdir [8]. Netrin adı, 'rehber' anlamına gelen Sanskritçe Netr'den türetilmiştir. Omurgalılarda netrin ailesi, dördü salgılanan (Netrin-1, -3, -4 ve -5) ve ikisi plazma zarına sabit (Netrin-G1 ve G2) olmak üzere altı üyeden oluşmaktadır [9,10]. Merkezi sinir sisteminde önemli rol oynayan bu proteinlerin yapılan çalışmalarda merkezi sinir sistemindeki rolleri dışında kanseri de içeren hastalıklarla yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir [11-13]. Özellikle netrin-1'in çeşitli kanserlerde tümör gelişimi ile ilişkisi gösterilmektedir. Bu makalede günümüze kadar yapılan çalışmalar özetlenerek netrin-1'in kanserlerdeki rolü sunulmaktadır.

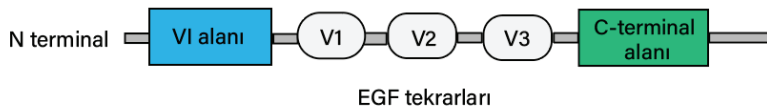
2. Netrin-1'in Yapısı ve Reseptörleri

Netrin proteini, hücre dışı matris proteini laminin ile ilişkilidir. N-terminali, laminin alanları V ve VI'ya benzer iki alandan oluşmaktadır. Netrin-1, globüler bir alan (VI), üç epidermal büyüme faktörü (EGF) tekrar alanı (V1-3) ve pozitif yüklü bir C-terminal alanı (C) içermektedir (Şekil 1) [14].

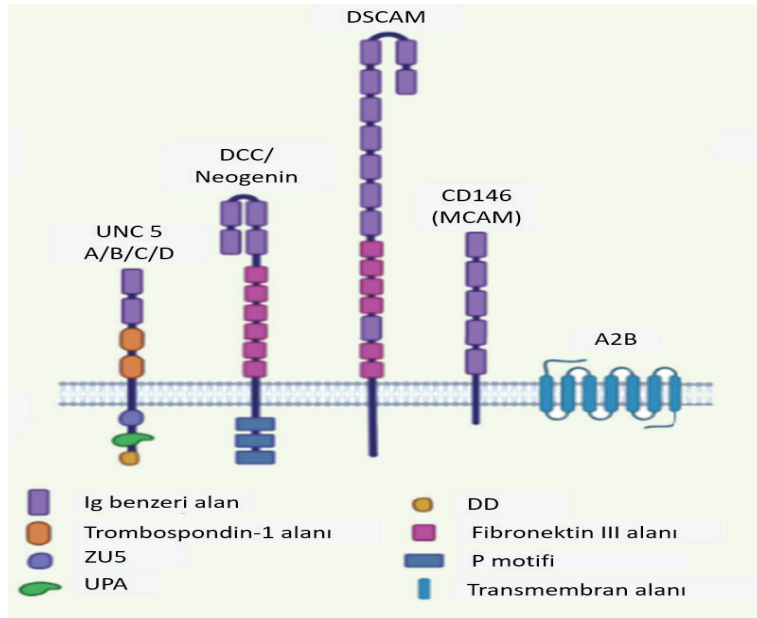
Netrin-1, kemotropik hareketi ve sinyal iletim mekanizmalarını aktive etmek için çeşitli reseptörlere bağlanmaktadır [16]. Netrin-1 reseptörleri Deleted in Colorectal Cancer (DCC), neogenin, Uncoordinated-5 aile üyeleri (UNC5A, UNC5B, UNC5C ve UNC5D), Down sendromu hücre adezyon molekülü (DSCAM), CD146 (veya MCAM [Melanom hücre adezyon molekülü] / Muc18 [müsin 18]) ve adenosin reseptörü A2B (A2BR, Adora2B)'dir (Şekil 2) [17-20].

DCC ve neogenin yaklaşık %50 amino asit özdeşliğine sahiptir ve dört immünglobulin alanından, altı fibronektin tip III (FNIII) tekrarından oluşan hücre dışı bir alana sahip transmembran proteinlerdir [22]. Bununla birlikte, sitozolik kısımda her biri yaklaşık bir düzine amino asitten oluşan, P1, P2 ve P3 olarak adlandırılan yüksek oranda korunmuş üç sekans motifi tanımlanmaktadır [23-25]. DCC'deki dördüncü ve beşinci FNIII tekrarları netrin 1 ile etkileşimlere aracılık etmektedir [26]. UNC5 ailesinin üyeleri, iki trombospondin tip-I modülü ve iki immünglobulin tekrarından oluşan hücre dışı bölgelere sahip tek geçişli transmembran proteinlerdir. Takiben ZU5 alanı, DCC bağlayıcı motif içeren bir alan (UPA) ve bir ölüm alanı (DD) içermektedir. UNC5 proteinlerinin immünglobulin tekrarları, netrin-1'e bağlanmaktadır [27,28].

Down sendromu hücre adezyon molekülü proteininin N-terminal hücre dışı bölgesi on immünglobulin ve altı FNIII tekrarı ayrıca protein, bir transmembran ve sitoplazmik alan içermektedir [29]. Netrin-1 akson yönlendirme işlevini yerine getirirken DSCAM reseptör olarak işlev görmektedir [30,31]. CD146



Şekil 1. Netrin-1'in yapısı (uyarlanmıştır [15]).

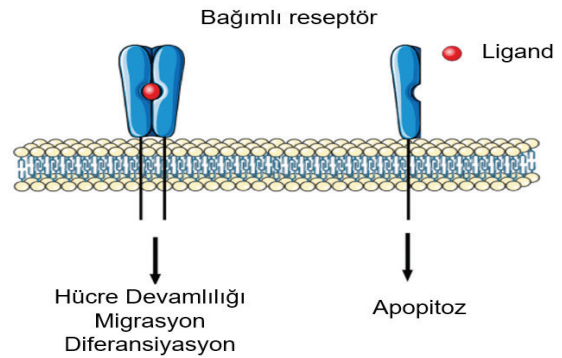


Şekil 2. Netrin-1 reseptörleri ve yapıları ([21]). Ig, İmmünglobulin; ZU5, Zonula okludens-1 (ZO-1)'in bir parçasına homolog etki alanı; UPA, DCC bağlama alanı; DD, ölüm alanı; P motifi, DCC'nin sitoplazmik alanındaki korunmuş bölgeler (P1, P2, P3).

(melanom hücre adezyon molekülü, MCAM) immünglobulin süper ailesinin hücre adezyon moleküllerinin bir üyesidir. Hücre dışı bölgesinde beş immünglobulin alan, bir transmembran alan ve bir sitoplazmik kuyruk içermektedir. Netrin-1 EGF tekrarları CD146'nın hücre dışı Ig4 alanına bağlanmaktadır [19, 32]. Adenozin reseptör ailesinin bir üyesi olarak A2B reseptörü, yedi transmembran alanına sahip bir G-protein bağlı reseptördür [33,34]. A2B'nin bir netrin-1 reseptörü olduğu ve netrin-1'i A2B reseptörünü aktive ederek etkilerini modifiye edebildiği belirtilmektedir [35,36].

UNC5 ailesi ve DCC reseptörleri bağımlı reseptörlerdir [37]. Bu reseptörler, ligand varlığında veya yokluğunda farklı hücresel olayları tetikleyen ikili bir rol oynamaktadır (Şekil 3) [38].

Netrin-1'in yokluğunda hem DCC hem de UNC5H reseptörleri hücre içi alanlarda kaspaz tarafından bölünerek apoptoz indüksiyonu başlatılmaktadır. Bölünme ile DCC'nin hücre içi bölgesindeki bağımlılık alanı (ADD) ayrılır ve böylece kaspaz 9 etkileşimiyle kaspaz 3 aktive edilerek apoptoz indüklenmektedir. Bu süreç klasik mitokondriyal yolaktaki sitokrom c salınımı ve ardından apoptozom (sitokrom c-apaf-1-kaspaz 9) kompleksi oluşumunu



Şekil 3. Bağımlı reseptörlerin ikili sinyalizasyonu [39]

içermemektedir. UNC5H reseptörleri varlığında kaspaz 3 tarafından ZU-5 ve ölüm alanlarını içeren tüm hücre içi alanı kapsayan bir proapoptotik parçanın açığa çıkarılması apoptozu neden olmaktadır [40]. Ayrıca, UNC5B'nin ifadesi doğrudan p53 tarafından düzenlenmektedir ve netrin-1'in yokluğunda UNC5B p53'e bağlı apoptozu aracılık etmektedir [41].

Yeni kan damarlarının ve kılcal damarların oluşumu ve yeniden şekillenmesi, genellikle kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına eşlik eden tümör çekirdeği hipoksisini telafi etmek için gerekmektedir [42].

Netrin-1' in pro- veya anti-anjiyojenik faktör olup olmadığı uzun süredir tartışılmaktadır. Netrin-1 proliferasyonu uyarmakta, migrasyonu indüklemekte ve endotel hücrelerinin ve vasküler düz kas hücrelerinin adezyonunu desteklemektedir [43]. Ayrıca neovaskülarizasyonda [44] ve vaskülojenik taklitte [45] rol oynamaktadır. Netrin-1'in anjiyogenezi indüklediği mekanizmalardan birine DCC reseptörü aracılık etmektedir. Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK1/2) sinyalini aktive eden netrin-1, endotelial nitrik oksit (NO) üretimini artırarak endotel hücre büyümesi ve göçü için ileri beslemeli bir sinyal kaskadı oluşturmaktadır [46]. Netrin-1'in endotel hücre sağ kalımını arttırdığı diğer bir etki şeklinde UNC5B reseptörü yer almaktadır. Netrin-1 UNC5B'ye bağlandığında endotel hücrelerinin hayatta kalmasını desteklerken, bağlanmadığında endotelial hücreler üzerinde pro-apoptotik bir etki göstermektedir. [47,48]. Aynı zamanda UNC5B'nin, vasküler morfogenezini kontrol eden, kılcal dallanmanın negatif düzenleyicisi olarak işlev gördüğü belirtilmektedir [49]. UNC5B reseptörünün netrin-1 tarafından aktivasyonu endotel hücrelerinde anjiyogenezin inhibisyonuna neden olmaktadır [50].

Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK), protein kinaz C, Src kinaz, fosfoinositid-3 kinaz (PI3K), Rac ve Rho kinaz, fokal adezyon kinaz (FAK) ve diğer pek çok yolun aktivasyonu netrin-1'in farklı reseptörlerle etkileşimi ile indüklenmektedir [12,51-56]. Netrin-1 reseptörleri aracılığı ile akson rehberliği, nöronal migrasyon, hücre adezyonu, anjiyogenez, hücre sağ kalımı, lökosit migrasyonunun inhibisyonu, inflamasyonun baskılanması, vasküler endotel hücre fonksiyonu ve karsinogenezde rol almaktadır [56].

Netrin-1'in birçok kanser türünde rolleri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilirken, çoğu çalışmada tümörü teşvik edici olduğu ileri sürülmektedir. Netrin-1'in up-regülasyonunun kolorektal kanser, nöroblastom, metastatik meme kanseri, glioblastom ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri dahil olmak üzere kanserlerde tümör hücrelerinin hayatta kalma ve invazyonunda avantaj sağladığı ve DCC ve UNC5 ailesi dahil reseptörleri ile netrin-1'in bu role aracılık ettiği düşünülmektedir [57-61].

Netrin-1 ve reseptörlerinin çeşitli kanserlerdeki rolüne ilişkin yapılan çalışmalar aşağıda sunulmuştur.

3. Kolorektal Kanseri

Küresel Kanseri Gözlem (GLOBOCAN) 2020 veritabanına göre kolorektal kanser, dünyada ikinci en ölümcül ve üçüncü en sık teşhis edilen kanserdir [62]. İn vivo çalışmalar, netrin-1 ve reseptörlerinin, iki tamamlayıcı olay yoluyla kolorektal kanserin ilerlemesinde etkili olduğunu göstermektedir [58,63]. Biri tümör hücreleri üzerindeki apoptoza aracılık edebilen bağımlı reseptörlerinin ifadesinin azalmasıdır ve bu da artan tümör hücreleri sağ kalımı ile sonuçlanmaktadır. Diğer netrin-1'in aşırı ekspresyonu yoluyla olmaktadır [64]. UNC5C ve DCC'deki moleküler değişikliklerin zamanlamasının rastgele olmadığı belirtilmektedir. UNC5C inaktivasyonu daha erken neoplastik lezyonlarda meydana gelirken, DCC ekspresyonunun kaybı genellikle geç evre tümörlerde gözlenmektedir [65]. Paradisi ve arkadaşları inflamatuvar barsak hastalığında nükleer faktör kappa B (NFκB) ile indüklenen netrin-1 ekspresyonunun kolorektal karsinogenezi teşvik edebileceğini öne sürmüştür [66,67]. Bununla birlikte netrin-1'in güçlü bir invazyon ve tümör büyümesini teşvik edici ajan olduğu ve DCC'nin kümülatif bir şekilde hem proinvaziv hem de hayatta kalma yollarını hedefleyen bir metastaz baskılayıcı gen olduğu belirtilmiştir [68]. Kolorektal kanserde serum netrin-1'in performansını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada hastalarda kontrollere göre daha yüksek serum netrin-1 düzeyleri bildirilmiştir [69]. Düşük UNC5B ekspresyonu I., II. ve III. evre kolorektal kanser hastalarında postoperatif nüks için bağımsız bir risk faktörü ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [70].

4. Mide Kanseri

Mide kanseri dünya çapında önemli bir kanser olmaya devam etmektedir ve 2020'de bir milyondan fazla yeni vakadan ve tahmini 769.000 ölümden (küresel olarak her 13 ölümden birine eşit) sorumludur [62]. Kefeli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, ileri evre mide kanserinde sağlıklı kontrol grubuna göre serum netrin-1 konsantrasyonlarının yüksek olduğu ve kemoterapi ile azaldığı gösterilmiştir [71]. Netrin-1 ve reseptörü neogeninin, PI3K/AKT sinyal yolu yoluyla mide kanseri hücrelerinin çoğalmasını ve invazyonunu teşvik etmede sinerjik olarak hareket edebileceği savunulmuştur [72]. Ayrıca, netrin-1'in in vivo ve in vitro olarak mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde desteklediğini ve netrin-1 ile indüklenen proliferasyonda FAK ak-

tivasyonu ile ERK/MAPK sinyal yolunun aracılık ettiğini göstermektedir [73]. Gastrik karsinogenezde DCC ve UNC5C metilasyonunun gözlemlendiği, ileri derecedeki karsinogenezde ise UNC5C [74] ve DCC [75] metilasyonunun kaybolduğu bildirilmektedir. Bir diğer çalışmada, netrin-1'in yes-ilişkili protein (YAP) aktivitesini düzenleyerek transmembran reseptörü neogenini aracılığıyla mide kanseri hücrelerinin metastazını arttırdığı gösterilmiştir [76]. Kötü prognozla ilişkili mide kanserinin lokal yayılımının önemli yollarından birinin nöral invazyon olduğu, netrin-1 ve reseptörü neogeninin mide kanseri hücrelerinin nöral hücrelerle etkileşimine aracılık etmede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [77]. Mide kanseri hücre hatlarında yapılan çalışmada neogeninin seviyesinin arttığı ve Rac1/PI3K/AKT sinyal yolunu aktive ederek çinko parmak E-kutu bağlayıcı homeobox 1 (ZEB1)'in up-regülasyonu ile hücre proliferasyonunu, hareketliliğini ve adezyonunu desteklediği bulunmuştur [78].

5. Pankreas Duktal Adenokarsinomu

Pankreas kanseri olarak da bilinen pankreas duktal adenokarsinomu en ölümcül kanserlerden biridir ve çevre dokuları invazyonu, erken metastaz oluşumu ve kötü prognozu ile bilinir [79]. Araştırmalar netrin-1'in pankreas duktal adenokarsinomunda rol aldığını, netrin-1 ekspresyonu hiç olmayan veya çok az olan hastalarda sağ kalımın netrin-1 ekspresyonu yüksek olan hastalara göre daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, netrin-1 ve reseptörlerinden UNC5H3'ün ekspresyonunun kötü diferansiye pankreas adenokarsinomlarında hastaların genel sağ kalımı üzerinde önemli rolünün olduğu belirtilmektedir [80]. Bir diğer çalışmada netrin-1'in in vitro olarak tümöre ve endotelial hücrelere apoptoz direnci kazandırdığı, invazyonlarını indüklediği ve tümör hücreleri için adeziv substrat sağladığı bulunmuştur [81]. Ramesh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma, dolaşımdaki netrin-1 düzeylerinin böbrek, karaciğer, prostat, beyin menenjiyomu, hipofiz adenomu, glioblastoma ve meme kanserinde önemli ölçüde arttığını, ancak kolon, pankreas ve akciğer adenokarsinomunda netrin-1 düzeylerinde artışın olmadığını göstermektedir [82]. Netrin-1'in murine double minute 2'nin (Mdm2) up-regülasyonu yoluyla hücre çoğalmasını desteklediği ve netrin-1'i aşırı eksprese eden hücrelerde p53 protein içeriğinin azaldığı bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar, netrin-1/Mdm2/p53 yolunun pankreas kanserinde rol oynadığını

göstermektedir [83]. Pankreas duktal adenokarsinomunda MUC4'ün HER2/AKT/NF-κB yolu ile netrin-1 ekspresyonunu modüle ettiği öne sürülmektedir [84]. Evre I/II pankreas duktal adenokarsinomu örneklerinde netrin-1 ekspresyonunun azaldığı ve netrin-1'in pankreas duktal adenokarsinomu hücrelerinin tümör oluşturma yeteneğini baskıladığı bulunmuştur. Netrin-1'in, UNC5B/FAK sinyalinin aktivasyonuna bağlı olan ve NO aracılı protein fosfataz 2A (PP2A) aktivasyonunu ve Mek/Erk/c-Jun sinyal yolunu inhibe ederek integrin β4 ekspresyonuna etki ettiği, pankreas duktal adenokarsinomu hücrelerinin in vivo büyümesinin durdurulmasını kolaylaştırdığı belirtilmiştir [85].

6. Glioblastom

Glioblastom merkezi sinir sisteminin en agresif ve yaygın primer tümörüdür. Bu tümör infiltratif bir büyümeye sahip olması, aşırı ve anormal bir vaskülatür varlığı ile karakterizedir [86]. Glioblastoma multiforme'de (GBM) netrin-1'in ekspresyonunun arttığı ve insan GBM hücrelerinin invazyonunu teşvik ettiği bildirilmektedir. Ayrıca, netrin-1'in Notch sinyal kompleksiyle fiziksel olarak ilişkili olduğu ve bu kompleksin GBM hücrelerinin artan invazyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir [87]. Netrin-1'in RhoA-, CREB- ve CatB'ye bağlı bir şekilde hücre invazyonunu ve anjiyogenezi teşvik ederek glioblastomun ilerlemesinde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır [88]. Netrin-1 ekspresyonunun inhibisyonu ile GBM-SC'lerin (glioblastoma kök hücreleri) proliferasyonu, hayatta kalması, invazyonu ve proanjiyogenik özelliği önemli ölçüde azalmıştır [89]. Netrin-1'in II-III. derece gliomlarda kötü hasta prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca netrin-1'in ekspresyonunun kök hücre markeri olan nestin ile korele olduğu bulunmuştur. Hücre kültüründe netrin-1'in aşırı ekspresyonun kök hücre sferoidlerinin oluşumunda artışa neden olduğu belirtilmektedir [90]. Netrin-1'in reseptörü UNC5A ile etkileşiminin NF-κB'nin fosforilasyonunu ve c-Myc ekspresyonunun aktivasyonunu tetikleyebildiği ve gliom hücre proliferasyonunu desteklediği öne sürülmektedir [91].

7. Nöroblastom

Nöroblastom (NB) çocuklarda sık görülen solid tümördür ve çocuklarda kanser ölümünün önde gelen nedenidir [92]. NB hücreleri kullanılarak yapılan

çalışmada, DCC kaynaklı nörit büyümesi için hem Rac1 hem de Cdc42 aktivitelerinin gerekli olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, RhoA ve onun efektörü Rho kinazının aşağı regülasyonunun DCC'nin nörit büyümesini indükleyebileceği gösterilmiştir [55]. Diğer bir çalışmada UNC5A'nın da nörit büyümesini indükleyebildiği ve nörit uzaması sırasında RhoA ve Rac1'i farklı şekilde aktive edebileceği bildirilmiştir [93]. Ayrıca netrin-1'in NB 4. evre tanısı konmuş bebeklerde kötü prognoz için potansiyel bir belirteç olabileceği belirtilirken, netrin-1 ekspresyonunun azalmasının fare ve tavuk NB karsinogenez modellerinde metastazi inhibe ettiği gösterilmiştir [59]. Doğrudan p53 ailesi üyeleri tarafından hedeflenen bağımlı reseptörü olan UNC5D'nin NB'lerde yüksek oranda ifade edildiği gösterilmiştir. NB regresyonunda UNC5D'nin sinir büyüme faktörü (NGF) bağımlı-aracılı apoptozu teşvik etmek için p53 ve E2F1 ile pozitif geri besleme döngüsü oluşturduğu belirtilmektedir [94]. Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmadan elde edilen veriler UNC5D'nin nöroblastomda tümör baskılayıcı olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir [95]. Diğer netrin-1 reseptörü neogeninin nöroblastomda hücre göçü ile de ilgili olduğu belirtilmektedir [96]. Netrin-1-Neogenin-1 sinyal ekseninin, integrin-β1 ve fokal adezyon kinaz aktivasyonu yoluyla nöroblastom hücre göçünü kontrol edebileceği gösterilmiştir [97].

8. Meme Kanseri

En sık görülen malignitelerden biri olan meme kanseri 2020 yılında tahmini 2,3 milyon yeni vakayla (%11,7) küresel kanser insidansının önde gelen nedeni olan akciğer kanserini geride bırakmıştır [62]. Fitamant ve ark. yaptıkları çalışmada metastatik meme tümörlerinin büyük kısmında netrin-1'in artan ekspresyonunu göstermiştir. Ayrıca, netrin-1 ekspresyonu yapan metastatik meme tümör hücrelerinin deneysel olarak netrin-1 ekspresyonu azaltıldığında veya çözünür reseptörü eklendiğinde apoptoza uğradığı bulunmuştur. Bu nedenle, insan metastatik meme tümörlerinin büyük bir bölümünde gözlemlenen netrin-1 ekspresyonu tümör hücresinin hayatta kalması için seçici bir avantaj sağlamaktadır [60]. Meme tümörlerinin önemli bir bölümünün netrin-1 ve ölüm ilişkili protein kinazın (DAPK1) eş zamanlı DNA metilasyonuna bağlı ekspresyon kaybı sergilediği görülmüştür. Desitabin veya anti-netrin-1 nötralize edici antikor ile kombinasyonu tümör hücresi ölümünü güçlendirmiş ve farklı hayvan modellerin-

de tümör büyümesini etkili bir şekilde bloke etmiştir [98]. Meme tümörlerinde UNC5A ekspresyonunun epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterdiği ve düşük UNC5A ekspresyonunun özellikle ERα+/PR+/HER2- tümörlerinde zayıf ilişkili olduğu bildirilmiştir [99]. Meme kanseri hücre hatlarında UNC5C yıkımı integrin α6/β4 sinyal yolunu güçlendirerek meme kanseri hücrelerinin büyümesini ve metastazını arttırmıştır. Bu durum kısmen netrin-1/integrin α6β4 sinyal yolu yoluyla matris metalloproteinaz (MMP9) ekspresyonunun up-regülasyonuna dayanmaktadır [100].

9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) en sık görülen histolojik tiptir ve çoğu hasta ileri evrede teşhis edildiğinden kötü prognoza sahiptir [101]. KHDAK doku örneklerinin yaklaşık yarısında yüksek düzeyde netrin-1'in ifade edildiği ve netrin-1 ile UNC5H arasındaki etkileşimin hücre dışı hedeflenmesinin netrin-1 eksprese eden KHDAK'nde terapötik yaklaşım olabileceği bildirilmiştir [61]. İlerlemiş KHDAK'da netrin-1 konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu ve netrin-1 konsantrasyonlarında kemoterapi ile azalma olduğu gösterilmiştir [102]. KHDAK dokularında özellikle yüksek metastatik gruplarda yüksek netrin-1 ekspresyonu bildirilmiştir. Ayrıca netrin-1, PI3K/AKT-ve ERK-aracılı epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) yoluyla hücre invazyonunu, hücre göçünü ve vasküler lenjenik taklidi teşvik ederek KHDAK'ın metastatik potansiyelini güçlendirmiştir [45]. Jin ve ark.'nın çalışmasında KHDAK hastalarında serum netrin-1 konsantrasyonu sağlıklı donörlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu, netrin-1'in akciğer kanseri hücrelerinde in vitro PI3K/AKT yolunu aktive ederek hipoksi ile indüklenen EMT'yi desteklediği ortaya konulmuştur [103].

10. Diğer Kanseler

Medulloblastomda netrin-1 ile neogenin veya UNC5B arasındaki etkileşimin tümör invazyonunun güçlü bir indükleyicisi olduğu gösterilmiştir [104]. Melanomda netrin-1'in hücre invazyonunu ve göçünü desteklediğini ve bu nedenle malign melanomun ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir [105]. Netrin-1 ve UNC5B

sinyal yolunun, artan netrin-1 düzeyleri ve azalan UNC5B ekspresyonu ile ilişkili olan prostat kansinomu hücrelerinin hayatta kalması ve apoptozunda yer aldığı belirtilmiştir [106]. Netrin-1'in kötü huylu over tümörlerinin büyük çoğunluğunda anormal şekilde aşırı eksprese edildiği bulunmuştur. Ayrıca, yüksek netrin-1 ekspresyonunun hem tümör evresi hem de derecesi ile arttığı bildirilmiştir [107]. Hepatosellüler karsinomda doku ve hücre hatlarında netrin-1 ifadesinin arttığı [108] ve PI3K/AKT sinyali aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir [109].

11. Sonuç

Bu derlemede netrin-1 ve reseptörlerinin kolorektal, mide, pankreas, glioblastoma, nöroblastoma, meme ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ve diğer kanserlerdeki ekspresyonu, sinyal mekanizması ve etkisi ortaya konmaktadır. Notch, NF- κ B ve PI3K/AKT dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarını aktive eden netrin-1 tümör gelişimine dahil edilmektedir. Karsinogenezde bağımlı reseptörleri DCC ve UNC5H genellikle tümör baskılayıcı olarak rol almaktadır. Birbiri ile çelişen sonuçlar olmasına rağmen netrin-1 ekspresyonu artarken, reseptörleri DCC ve UNC5H ifadesi birçok çalışmada azalmaktadır. Bu çerçevede netrin-1 ve reseptörlerinin tümör gelişimindeki rolleri ve mekanizması ile ilgili daha ileri in vivo, in vitro ve klinik çalışmalar yapılmasına gerek duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarların herhangi bir kişi, kurum ve kuruluş ile potansiyel bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Beyanı

Kavram – H. K., A. G.; Tasarım – H. K., A. G.; Literatür taraması – H. K., A. G.; Analiz/Yorum – H. K., A. G.; Makale Yazımı – H. K., A. G.; Eleştirel İncelemeler – A. G.

Kaynaklar

1. Martins ML, Ferreira SC, Vilela MJ. Multiscale models for the growth of avascular tumors. *Physics of Life Reviews*. 2007;4(2):128-56. <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2007.04.002>
2. Wang JJ, Lei KF, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3855-64. https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15270
3. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*. 2015;348(6230):74-80. <https://doi.org/10.1126/science.aaa6204>
4. Spill F, Reynolds DS, Kamm RD, Zaman MH. Impact of the physical microenvironment on tumor progression and metastasis. *Curr Opin Biotechnol*. 2016;40:41-8. <https://doi.org/10.1016/j.cobio.2016.02.007>
5. Vaghari-Tabari M, Ferns GA, Qujeq D, Andevani AN, Sabahi Z, Moein S. Signaling, metabolism, and cancer: An important relationship for therapeutic intervention. *J Cell Physiol*. 2021;236(8):5512 - 32. <https://doi.org/10.1002/jcp.30276>
6. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmis P, et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: A review. *Anticancer Res*. 2020;40(11):6009-15. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14622>
7. Park JH, Pyun WY, Park HW. Cancer metabolism: Phenotype, signaling and therapeutic targets. *Cells*. 2020;9(10):2308. <https://doi.org/10.3390/cells9102308>
8. Ishii N, Wadsworth WG, Stern BD, Culotti JG, Hedgecock EM. UNC-6, a laminin-related protein, guides cell and pioneer axon migrations in *C. elegans*. *Neuron*. 1992;9(5):873-81. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90240-e](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90240-e)
9. Rajasekharan S, Kennedy TE. The netrin protein family. *Genome Biol*. 2009;10(9):239. <https://doi.org/10.1186/gb-2009-10-9-239>
10. Yamagishi S, Yamada K, Sawada M, Nakano S, Mori N, Sawamoto K, et al. Netrin-5 is highly expressed in neurogenic regions of the adult brain. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:146. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00146>
11. Layne K, Ferro A, Passacuale G. Netrin-1 as a novel therapeutic target in cardiovascular disease: to activate or inhibit? *Cardiovasc Res*. 2015;107(4):410-9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv201>
12. Arakawa H. Netrin-1 and its receptors in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(12):978-87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nrc1504>
13. Bruikman CS, Zhang H, Kemper AM, van Gils JM. Netrin family: Role for protein isoforms in cancer. *J Nucleic Acids*. 2019;2019:3947123. <https://doi.org/10.1155/2019/3947123>

14. Bradford D, Cole SJ, Cooper HM. Netrin-1: diversity in development. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(3):487-93. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.03.014>
15. Xia X, Hu Z, Wang S, Yin K. Netrin-1: An emerging player in inflammatory diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;64:46-56. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.01.003>
16. Moore SW, Tessier-Lavigne M, Kennedy TE. Netrins and their receptors. *Adv Exp Med Biol.* 2007;621:17-31. https://doi.org/10.1007/978-0-387-76715-4_2
17. Lai Wing Sun K, Correia JP, Kennedy TE. Netrins: versatile extracellular cues with diverse functions. *Development.* 2011;138(11):2153-69. <https://doi.org/10.1242/dev.044529>
18. Ly A, Nikolaev A, Suresh G, Zheng Y, Tessier-Lavigne M, Stein E. DSCAM is a netrin receptor that collaborates with DCC in mediating turning responses to netrin-1. *Cell.* 2008;133(7):1241-54. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.030>
19. Tu T, Zhang C, Yan H, Luo Y, Kong R, Wen P, et al. CD146 acts as a novel receptor for netrin-1 in promoting angiogenesis and vascular development. *Cell Res.* 2015;25(3):275-87. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.15>
20. Dun XP, Parkinson DB. Role of netrin-1 signaling in nerve regeneration. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):491. <https://doi.org/10.3390/ijms18030491>
21. Bellina M, Bernet A. La nétrine-1, une nouvelle cible antitumorale. *médecine/sciences.* 2022;38(4):351-8. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022038>
22. Keino-Masu K, Masu M, Hinck L, Leonardo ED, Chan SS, Culotti JG, et al. Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a netrin receptor. *Cell.* 1996;87(2):175-85. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81336-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81336-7)
23. Kolodziej PA, Timpe LC, Mitchell KJ, Fried SR, Goodman CS, Jan LY, et al. *frazzled* encodes a Drosophila member of the DCC immunoglobulin subfamily and is required for CNS and motor axon guidance. *Cell.* 1996;87(2):197-204. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81338-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81338-0)
24. Hong K, Hinck L, Nishiyama M, Poo MM, Tessier-Lavigne M, Stein E. A ligand-gated association between cytoplasmic domains of UNC5 and DCC family receptors converts netrin-induced growth cone attraction to repulsion. *Cell.* 1999;97(7):927-41. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80804-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80804-1)
25. Xu S, Liu Y, Li X, Liu Y, Meijers R, Zhang Y, et al. The binding of DCC-P3 motif and FAK-FAT domain mediates the initial step of netrin-1/DCC signaling for axon attraction. *Cell Discov.* 2018;4:8. <https://doi.org/10.1038/s41421-017-0008-8>
26. Xu K, Wu Z, Renier N, Antipenko A, Tzvetkova-Robev D, Xu Y, et al. Neural migration. Structures of netrin-1 bound to two receptors provide insight into its axon guidance mechanism. *Science.* 2014;344(6189):1275-9. <https://doi.org/10.1126/science.1255149>
27. Wang R, Wei Z, Jin H, Wu H, Yu C, Wen W, et al. Autoinhibition of UNC5b revealed by the cytoplasmic domain structure of the receptor. *Mol Cell.* 2009;33(6):692-703. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.02.016>
28. Geisbrecht BV, Dowd KA, Barfield RW, Longo PA, Leahy DJ. Netrin binds discrete subdomains of DCC and UNC5 and mediates interactions between DCC and heparin. *J Biol Chem.* 2003;278(35):32561-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302943200>
29. Montesinos ML. Roles for DSCAM and DSCAML1 in central nervous system development and disease. *Adv Neurobiol.* 2014;8:249-70. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8090-7_11
30. Liu G, Li W, Wang L, Kar A, Guan KL, Rao Y, et al. DSCAM functions as a netrin receptor in commissural axon pathfinding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(8):2951-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811083106>
31. Lemieux M, Thiry L, Laflamme OD, Bretzner F. Role of DSCAM in the development of neural control of movement and locomotion. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8511. <https://doi.org/10.3390/ijms22168511>
32. Lehmann JM, Holzmann B, Breitbart EW, Schmiegelow P, Riethmüller G, Johnson JP. Discrimination between benign and malignant cells of melanocytic lineage by two novel antigens, a glycoprotein with a molecular weight of 113,000 and a protein with a molecular weight of 76,000. *Cancer Res.* 1987;47(3):841-5.
33. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of adenosine receptors: The state of the art. *Physiol Rev.* 2018;98(3):1591-625. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2017>
34. Zhao N, Xia G, Cai J, Li Z, Lv XW. Adenosine receptor A2B mediates alcoholic hepatitis by regulating cAMP levels and the NF-KB pathway. *Toxicol Lett.* 2022;359:84-95. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.01.012>
35. Corset V, Nguyen-Ba-Charvet KT, Forcet C, Moysse E, Chédotal A, Mehlen P. Netrin-1-mediated axon outgrowth and cAMP production requires interaction with adenosine A2b receptor. *Nature.* 2000;407(6805):747-50. <https://doi.org/10.1038/35037600>
36. McKenna WL, Wong-Staal C, Kim GC, Macias H, Hinck L, Bartoe JL. Netrin-1-independent adenosine A2b receptor activation regulates the response of axons to netrin-1 by controlling cell surface levels of UNC5A receptors. *J Neurochem.* 2008;104(4):1081-90. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05040.x>

37. Mehlen P, Tauszig-Delamasure S. Dependence receptors and colorectal cancer. *Gut*. 2014;63(11):1821-9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306704>
38. Boyer NP, Gupton SL. Revisiting netrin-1: One who guides (axons). *Front Cell Neurosci*. 2018;12:221. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00221>
39. Zhu Y, Li Y, Nakagawara A. UNC5 dependence receptor family in human cancer: A controllable double-edged sword. *Cancer Lett*. 2021;516:28-35. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.05.034>
40. Mehlen P, Guenebeaud C. Netrin-1 and its dependence receptors as original targets for cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(1):46-54. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328333dcd1>
41. Arakawa H. p53, apoptosis and axon-guidance molecules. *Cell Death Differ*. 2005;12(8):1057-65. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401601>
42. Brisset M, Grandin M, Bernet A, Mehlen P, Hollande F. Dependence receptors: new targets for cancer therapy. *EMBO Mol Med*. 2021;13(11):e14495. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114495>
43. Park KW, Crouse D, Lee M, Karnik SK, Sorensen LK, Murphy KJ, et al. The axonal attractant netrin-1 is an angiogenic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(46):16210-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405984101>
44. Wilson BD, Ii M, Park KW, Suli A, Sorensen LK, Larrieu-Lahargue F, et al. Netrins promote developmental and therapeutic angiogenesis. *Science*. 2006;313(5787):640-4. <https://doi.org/10.1126/science.1124704>
45. Zhang X, Cui P, Ding B, Guo Y, Han K, Li J, et al. Netrin-1 elicits metastatic potential of non-small cell lung carcinoma cell by enhancing cell invasion, migration and vasculogenic mimicry via EMT induction. *Cancer Gene Ther*. 2018;25(1-2):18-26. <https://doi.org/10.1038/s41417-017-0008-8>
46. Nguyen A, Cai H. Netrin-1 induces angiogenesis via a DCC-dependent ERK1/2-eNOS feed-forward mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(17):6530-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511011103>
47. Castets M, Coissieux MM, Delloye-Bourgeois C, Bernard L, Delcros JG, Bernet A, et al. Inhibition of endothelial cell apoptosis by netrin-1 during angiogenesis. *Dev Cell*. 2009;16(4):614-20. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.02.006>
48. Kefeli U, Ucuncu Kefeli A, Cabuk D, Isik U, Sonkaya A, Acikgoz O, et al. Netrin-1 in cancer: Potential biomarker and therapeutic target? *Tumour Biol*. 2017;39(4):1-7. <https://doi.org/10.1177/1010428317698388>
49. Lu X, Le Noble F, Yuan L, Jiang Q, De Lafarge B, Sugiyama D, et al. The netrin receptor UNC5B mediates guidance events controlling morphogenesis of the vascular system. *Nature*. 2004;432(7014):179-86. <https://doi.org/10.1038/nature03800>
50. Larrivée B, Freitas C, Trombe M, Lv X, Delafarge B, Yuan L, et al. Activation of the UNC5B receptor by netrin-1 inhibits sprouting angiogenesis. *Genes Dev*. 2007;21(19):2433-47. <https://doi.org/10.1101/gad.437807>
51. Barallobre MJ, Pascual M, Del Río JA, Soriano E. The netrin family of guidance factors: emphasis on netrin-1 signalling. *Brain Res Rev*. 2005;49(1):22-47. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.11.003>
52. Ming GL, Wong ST, Henley J, Yuan XB, Song HJ, Spitzer NC, et al. Adaptation in the chemotactic guidance of nerve growth cones. *Nature*. 2002;417(6887):411-8. <https://doi.org/10.1038/nature745>
53. Liu G, Beggs H, Jürgensen C, Park HT, Tang H, Gorski J, et al. Netrin requires focal adhesion kinase and Src family kinases for axon outgrowth and attraction. *Nat Neurosci*. 2004;7(11):1222-32. <https://doi.org/10.1038/nn1331>
54. Shekarabi M, Kennedy TE. The netrin-1 receptor DCC promotes filopodia formation and cell spreading by activating Cdc42 and Rac1. *Mol Cell Neurosci*. 2002;19(1):1-17. <https://doi.org/10.1006/mcne.2001.1075>
55. Li X, Saint-Cyr-Proulx E, Aktories K, Lamarche-Vane N. Rac1 and Cdc42 but not RhoA or Rho kinase activities are required for neurite outgrowth induced by the netrin-1 receptor DCC (deleted in colorectal cancer) in N1E-115 neuroblastoma cells. *J Biol Chem*. 2002;277(17):15207-14. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109913200>
56. Ranganathan P, Mohamed R, Jayakumar C, Ramesh G. Guidance cue netrin-1 and the regulation of inflammation in acute and chronic kidney disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:525891. <https://doi.org/10.1155/2014/525891>
57. Ylivinkka I, Keski-Oja J, Hyytiäinen M. Netrin-1: A regulator of cancer cell motility? *Eur J Cell Biol*. 2016;95(11):513-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2016.10.002>
58. Mazelin L, Bernet A, Bonod-Bidaud C, Pays L, Arnaud S, Gispach C, et al. Netrin-1 controls colorectal tumorigenesis by regulating apoptosis. *Nature*. 2004;431(7004):80-4. <https://doi.org/10.1038/nature02788>
59. Delloye-Bourgeois C, Fitamant J, Paradisi A, Cappellet D, Douc-Rasy S, Raquin M-A, et al. Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma. *J Exp Med*. 2009;206(4):833-47. <https://doi.org/10.1084/jem.20082299>
60. Fitamant J, Guenebeaud C, Coissieux M-M, Guix C, Treilleux I, Scoazec J-Y, et al. Netrin-1 expression confers a selective advantage for tumor cell survival in metastatic breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(12):4850-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709810105>

61. Delloye-Bourgeois C, Brambilla E, Coissieux MM, Guenebaud C, Pedoux R, Firlej V, et al. Interference with netrin-1 and tumor cell death in non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(4):237-47. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn491>
62. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
63. Castets M, Broutier L, Molin Y, Brevet M, Chazot G, Gadot N, et al. DCC constrains tumour progression via its dependence receptor activity. *Nature.* 2011;482(7386):534-7. <https://doi.org/10.1038/nature10708>
64. Ko SY, Blatch GL, Dass CR. Netrin-1 as a potential target for metastatic cancer: focus on colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(1):101-13. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9459-z>
65. Shin SK, Nagasaka T, Jung BH, Matsubara N, Kim WH, Carthers JM, et al. Epigenetic and genetic alterations in netrin-1 receptors UNC5C and DCC in human colon cancer. *Gastroenterology.* 2007;133(6):1849-57. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.074>
66. Paradisi A, Maise C, Coissieux M-M, Gadot N, Lépinasse F, Delloye-Bourgeois C, et al. Netrin-1 up-regulation in inflammatory bowel diseases is required for colorectal cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(40):17146-51. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901767106>
67. Paradisi A, Maise C, Bernet A, Coissieux MM, Maccarrone M, Scoazec JY, et al. NF-kappaB regulates netrin-1 expression and affects the conditional tumor suppressive activity of the netrin-1 receptors. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1248-57. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.080>
68. Rodrigues S, De Wever O, Bruyneel E, Rooney RJ, Gerspach C. Opposing roles of netrin-1 and the dependence receptor DCC in cancer cell invasion, tumor growth and metastasis. *Oncogene.* 2007;26(38):5615-25. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210347>
69. Li B, Shen K, Zhang J, Jiang Y, Yang T, Sun X, et al. Serum netrin-1 as a biomarker for colorectal cancer detection. *Cancer Biomark.* 2020;28(3):391-6. <https://doi.org/10.3233/cbm-190340>
70. Okazaki S, Ishikawa T, Iida S, Ishiguro M, Kobayashi H, Higuchi T, et al. Clinical significance of UNC5B expression in colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2012;40(1):209-16. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1201>
71. Kefeli U, Yildirim ME, Aydin D, Madenci OC, Yasar N, Sener N, et al. Netrin-1 concentrations in patients with advanced gastric cancer and its relation with treatment. *Biomarkers.* 2012;17(7):663-7. <https://doi.org/10.3109/13547570x.2012.709882>
72. Yin K, Wang L, Zhang X, He Z, Xia Y, Xu J, et al. Netrin-1 promotes gastric cancer cell proliferation and invasion via the receptor neogenin through PI3K/AKT signaling pathway. *Oncotarget.* 2017;8(31):51177-89. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17750>
73. Yin K, Shang M, Dang S, Wang L, Xia Y, Cui L, et al. Netrin-1 induces the proliferation of gastric cancer cells via the ERK/MAPK signaling pathway and FAK activation. *Oncol Rep.* 2018;40(4):2325-33. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6614>
74. Hibi K, Sakata M, Sakuraba K, Kitamura YH, Shirahata A, Goto T, et al. Changes in UNC5C gene methylation during human gastric carcinogenesis. *Anticancer Res.* 2009;29(11):4397-9.
75. Hibi K, Sakata M, Sakuraba K, Kitamura YH, Shirahata A, Goto T, et al. Methylation of the DCC gene is lost in advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(1):107-9.
76. Yin K, Dang S, Cui L, Fan X, Wang L, Xie R, et al. Netrin-1 promotes metastasis of gastric cancer by regulating YAP activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;496(1):76-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.170>
77. Yin K, Wang L, Xia Y, Dang S, Zhang X, He Z, et al. Netrin-1 promotes cell neural invasion in gastric cancer via its receptor neogenin. *J Cancer.* 2019;10(14):3197-207. <https://doi.org/10.7150/jca.30230>
78. Qu H, Sun H, Wang X. Neogenin-1 Promotes Cell Proliferation, Motility, and Adhesion by Up-Regulation of Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1 Via Activating the Rac1/PI3K/AKT Pathway in Gastric Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(4):1457-67. <https://doi.org/10.1159/000492255>
79. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1605-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMr-a0901557>
80. Link BC, Reichelt U, Schreiber M, Kaifi JT, Wachowiak R, Bogoevski D, et al. Prognostic implications of netrin-1 expression and its receptors in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2591-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9469-6>
81. Dumartin L, Quemener C, Laklai H, Herbert J, Bicknell R, Bousquet C, et al. Netrin-1 mediates early events in pancreatic adenocarcinoma progression, acting on tumor and endothelial cells. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1595-606. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.061>
82. Ramesh G, Berg A, Jayakumar C. Plasma netrin-1 is a diagnostic biomarker of human cancers. *Biomarkers.* 2011;16(2):172-80. <https://doi.org/10.3109/13547570x.2010.541564>
83. Huang Q, Hua HW, Jiang F, Liu DH, Ding G. Netrin-1 promoted pancreatic cancer cell proliferation by upregulation of Mdm2. *Tumour Biol.* 2014;35(10):9927-34. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2195-3>

84. Wang L, Zhi X, Zhu Y, Zhang Q, Wang W, Li Z, et al. MUC4-promoted neural invasion is mediated by the axon guidance factor netrin-1 in PDAC. *Oncotarget*. 2015;6(32):33805-22. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5668>
85. An XZ, Zhao ZG, Luo YX, Zhang R, Tang XQ, Hao D, et al. Netrin-1 suppresses the MEK/ERK pathway and ITGB4 in pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016;7(17):24719-33. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8348>
86. Vásquez X, Sánchez-Gómez P, Palma V. Netrin-1 in glioblastoma neovascularization: The new partner in crime? *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8248. <https://doi.org/10.3390/ijms22158248>
87. Ylivinkka I, Hu Y, Chen P, Rantanen V, Hautaniemi S, Nyman TA, et al. Netrin-1-induced activation of Notch signaling mediates glioblastoma cell invasion. *J Cell Sci*. 2013;126(11):2459-69. <https://doi.org/10.1242/jcs.120022>
88. Shimizu A, Nakayama H, Wang P, König C, Akino T, Sandlund J, et al. Netrin-1 promotes glioblastoma cell invasiveness and angiogenesis by multiple pathways including activation of RhoA, cathepsin B, and cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem*. 2013;288(4):2210-22. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.397398>
89. Sanvoranart T, Supokawej A, Kheolamai P, Y UP, Pongvarin N, Sathornsumetee S, et al. Targeting netrin-1 in glioblastoma stem-like cells inhibits growth, invasion, and angiogenesis. *Tumour Biol*. 2016;37(11):14949-60. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5314-5>
90. Ylivinkka I, Sihto H, Tynnenen O, Hu Y, Laakso A, Kivisaari R, et al. Motility of glioblastoma cells is driven by netrin-1 induced gain of stemness. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(9). <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0482-0>
91. Chen J-Y, He X-X, Ma C, Wu X-M, Wan X-L, Xing Z-K, et al. Netrin-1 promotes glioma growth by activating NF- κ B via UNC5A. *Sci Rep*. 2017;7:5454. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05707-0>
92. Lin L, Miao L, Lin H, Cheng J, Li M, Zhuo Z, et al. Targeting RAS in neuroblastoma: Is it possible? *Pharmacol Ther*. 2022;236:108054. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108054>
93. Picard M, Petrie RJ, Antoine-Bertrand J, Saint-Cyr-Proulx E, Villemure JF, Lamarche-Vane N. Spatial and temporal activation of the small GTPases RhoA and Rac1 by the netrin-1 receptor UNC5a during neurite outgrowth. *Cell Signal*. 2009;21(12):1961-73. <https://doi.org/10.1016/j.cell-sig.2009.09.004>
94. Zhu Y, Li Y, Haraguchi S, Yu M, Ohira M, Ozaki T, et al. Dependence receptor UNC5D mediates nerve growth factor depletion-induced neuroblastoma regression. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2935-47. <https://doi.org/10.1172/jci65988>
95. Wang H, Zhang B, Gu M, Li S, Chi Z, Hao L. Overexpression of the dependence receptor UNC5H4 inhibits cell migration and invasion, and triggers apoptosis in neuroblastoma cell. *Tumour Biol*. 2014;35(6):5417-25. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1706-6>
96. Villanueva AA, Falcón P, Espinoza N, R LS, Milla LA, Hernandez-SanMiguel E, et al. The Netrin-4/ Neogenin-1 axis promotes neuroblastoma cell survival and migration. *Oncotarget*. 2017;8(6):9767-82. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14213>
97. Villanueva AA, Sanchez-Gomez P, Muñoz-Palma E, Puvogel S, Casas BS, Arriagada C, et al. The Netrin-1-Neogenin-1 signaling axis controls neuroblastoma cell migration via integrin- β 1 and focal adhesion kinase activation. *Cell Adh Migr*. 2021;15(1):58-73. <https://doi.org/10.1080/19336918.2021.1892397>
98. Grandin M, Mathot P, Devailly G, Bidet Y, Ghantous A, Favrot C, et al. Inhibition of DNA methylation promotes breast tumor sensitivity to netrin-1 interference. *EMBO Mol Med*. 2016;8(8):863-77. <https://doi.org/10.15252/emmm.201505945>
99. Padua MB, Bhat-Nakshatri P, Anjanappa M, Prasad MS, Hao Y, Rao X, et al. Dependence receptor UNC5A restricts luminal to basal breast cancer plasticity and metastasis. *Breast Cancer Res*. 2018;20:35. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0963-5>
100. Yuan M, Xie F, Xia X, Zhong K, Lian L, Zhang S, et al. UNC5C-knockdown enhances the growth and metastasis of breast cancer cells by potentiating the integrin α 6/ β 4 signaling pathway. *Int J Oncol*. 2020;56(1):139-50. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4931>
101. Zhai X, Zhang J, Tian Y, Li J, Jing W, Guo H, et al. The mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Biol Med*. 2020;17(3):599-611. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0102>
102. Yıldırım ME, Kefeli U, Aydın D, Sener N, Gümüş M. The value of plasma netrin-1 in non-small cell lung cancer patients as diagnostic and prognostic biomarker. *Tumour Biol*. 2016;37(9):11903-7. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5025-y>
103. Jin X, Luan H, Chai H, Yan L, Zhang J, Wang Q, et al. Netrin-1 interference potentiates epithelial-to-mesenchymal transition through the PI3K/AKT pathway under the hypoxic microenvironment conditions of non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*. 2019;54(4):1457-65. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4716>
104. Akino T, Han X, Nakayama H, McNeish B, Zurakowski D, Mammoto A, et al. Netrin-1 promotes medulloblastoma cell invasiveness and angiogenesis, and demonstrates elevated expression in tumor tissue and urine of patients with pediatric

- medulloblastoma. *Cancer Res.* 2014;74(14):3716-26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3116>
105. Kaufmann S, Kuphal S, Schubert T, Bosserhoff AK. Functional implication of netrin expression in malignant melanoma. *Cell Oncol.* 2009;31(6):415-22. <https://doi.org/10.3233/clo-2009-0491>
106. Kong CZ, Liu J, Liu L, Zhang Z, Guo KF. Interactional expression of netrin-1 and its dependence receptor UNC5B in prostate carcinoma. *Tumour Biol.* 2013;34(5):2765-72. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0834-8>
107. Papanastasiou AD, Pampalakis G, Katsaros D, Sotiropoulou G. Netrin-1 overexpression is predictive of ovarian malignancies. *Oncotarget.* 2011;2(5):363-7. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.258>
108. Yan W, Han P, Zhou Z, Tu W, Liao J, Li P, et al. Netrin-1 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1213-21. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-3016-z>
109. Han P, Fu Y, Liu J, Wang Y, He J, Gong J, et al. Netrin-1 promotes cell migration and invasion by down-regulation of BVES expression in human hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2015;5(4):1396-409.