Derleme

WNT/Beta-Katenin Sinyal Yolunun Sitoplazmik Biyomolekülleri

CYTOPLASMIC BIOMOLECULES OF WNT/BETA-CATENIN SIGNALING PATHWAY

Hanife Güler DÖNMEZ[1], **Şayeste DEMİREZEN**[1], **Mehmet Sinan BEKSAÇ**[2]

[1]*Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü*
[2]*Hacettepe Üniversitesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı*

ÖZET

Omurgasızlardan omurgalılara kadar evrimsel olarak oldukça korunan Wnt/β-katenin sinyal yolu hem erken embriyonik gelişimin düzenlenmesinde, hem de erişkin dokularda apoptozis, adipogenez, anjiogenez, sinaps oluşumu gibi olaylarda rol almaktadır. Bununla birlikte bu sinyal yolunda meydana gelen bozuklukların kanser başta olmak üzere birçok ciddi hastalığın etiyolojisinde rolü olduğunun düşünülmesi, son yıllarda bu sinyal yolu ile ilgili araştırmaları oldukça arttırmıştır. Wnt/β-katenin sinyal yolunun bu hastalıklardaki rolünü belirlemeye yönelik çalışmalarda çoğunlukla β-katenin, Axin, Adenomatöz Polipozis Koli (APC) gibi biyomoleküller araştırılmaktadır. Ayrıca, bu biyomoleküller sadece hastalıkların oluşum mekanizmalarının belirlenmesinde değil, bu hastalıkların tedavisinde hedef olarak da kullanılmakta-dırlar. Dolayısıyla Wnt/β-katenin sinyal yolunun en önemli basamağı olan sitoplazmik reaksiyonların ve bu reaksiyonlarda görev alan biyomoleküllerin ortaya konulması sinyal yolunun bütünün tam olarak anlaşılması için oldukça önemlidir. Bu sebeple derlememizde hedef hücre sitoplazmasında görev yapan biyomoleküllerin tartışılması ve bu şekilde sinyal yolunun tam olarak aydınlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Wnt, β, -katenin, APC, Axin, Dvl, kanser

SUMMARY

Wnt/β-catenin signaling pathway, which is highly evolutionarily conserved from invertebrates to vertebrates, regulates apoptosis, adipogenesis, angiogenesis, synapse formation in adult tissues, and controls embryonic development in the embryo. Researches related to the signal pathway because of its probable role in the etiology of serious diseases such as cancer are quite increased. In the studies, for determining the role of Wnt/β-catenin signaling pathway in these diseases, are mostly investigated biomolecules such as β-catenin, Axin, Adenomatous Polyposis Coli (APC). In addition, these biomolecules are not only used in determining the mechanisms of diseases, but also used as a target for treatment. Thus, determination of the cytoplasmic reactions, which are the most important step of the Wnt/beta-catenin signaling pathway, and biomolecules of these reactions are very important for understanding of fully signaling

Şayetse DEMİREZEN
Hacettepe Üniversitesi
Fen Fakültesi
Biyoloji Bölümü
06800, ANKARA
e-posta: sayeste@hacettepe.edu.tr

mechanism. Therefore, discussion of biomolecules in the cytoplasm of target cells and identification of the entire mechanism of the signaling pathway were aimed in our review.
Key words: Wnt, β, -catenin, APC, Axin, Dvl, cancer

Wnt/β-katenin sinyal mekanizması Wnt proteininin hedef hücre zarına ulaşarak, burada bulunan reseptörlerine (Fz ve LRP5/6) bağlanması ile başlamaktadır (1). Wnt proteininin reseptörlerine bağlanması ile hücre zarında başlayan sinyalin sitozole aktarılması gerekmektedir. Bu aktarım iki basamakta gerçekleşir. Bu basamaklardan ilki Dvl proteininin fosforillenmesidir (2). Hücre zarında başlayan sinyalin sitozole aktarılmasında ikinci basamak LRP5/6 reseptörünün hücre içi kısmının fosforillenmesidir (3). Reseptörlerdeki konformasyonel değişimler ve bu değişimlerin etkisi ile gerçekleşen fosforilenme reaksiyonları ile hücre zarından sitoplazmaya aktarılan sinyalin hedefi yıkıcı komplekstir (4). β-katenin proteininin yıkılmasından sorumlu olan bu kompleks, Wnt sinyalinin başlaması ile inaktif hale gelir. Sinyalin sitozole aktarılması ile dağılan yıkıcı kompleksin, β-katenin proteinini fosforilleme etkisi de ortadan kalkar (5). Fosforillenemeyen β-katenin proteininin bir kısmı hücre zarına gider ve hücre bağlantılarında görev alır (6). β-katenin proteininin diğer kısmı ise sitoplazmada birikir. Biriken β-katenin proteini çekirdeğe girerek oluşan sinyali sitoplazmadan çekirdeğe kadar ulaştırmış olur (7). Sinyal mekanizması inaktif durumdayken Wnt proteini hücre zarında reseptörlerine bağlanamaz. Dolayısıyla hem sitoplazmada serbest halde bulunan Dvl proteini, hem de hücre zarında bulunan LRP5/6'nın hücre içi kısmı kinazlar tarafından fosforillenemez. Böylece fosforillenme reaksiyonlarının etkisiyle dağılan yıkıcı kompleks de aktif durumda kalır (5-7). "APC-Axin-GSK3β-CKI" biyomoleküllerinden oluşan aktif durumdaki yıkıcı kompleks, pozitif yüklü bir molekül olan β-katenin proteinine kuvvetle bağlanır (8). Yıkıcı komplekse bağlanan β-katenin proteini öncelikle CKIα enzimi tarafından, daha sonra da GSK3β enzimi tarafından fosforillenir (9). β-katenin proteininin fosforillenmesi yıkım için bir etiket olarak görev yapar (10). β-katenin proteini parçalandığından sitoplazmadan çekirdeğe giremez. Bu şekilde, Wnt/β-katenin sinyal yolunun hedef aldığı genlerin transkripsiyonu gerçekleşmez ve sinyal yolu inhibe olmuş olur.

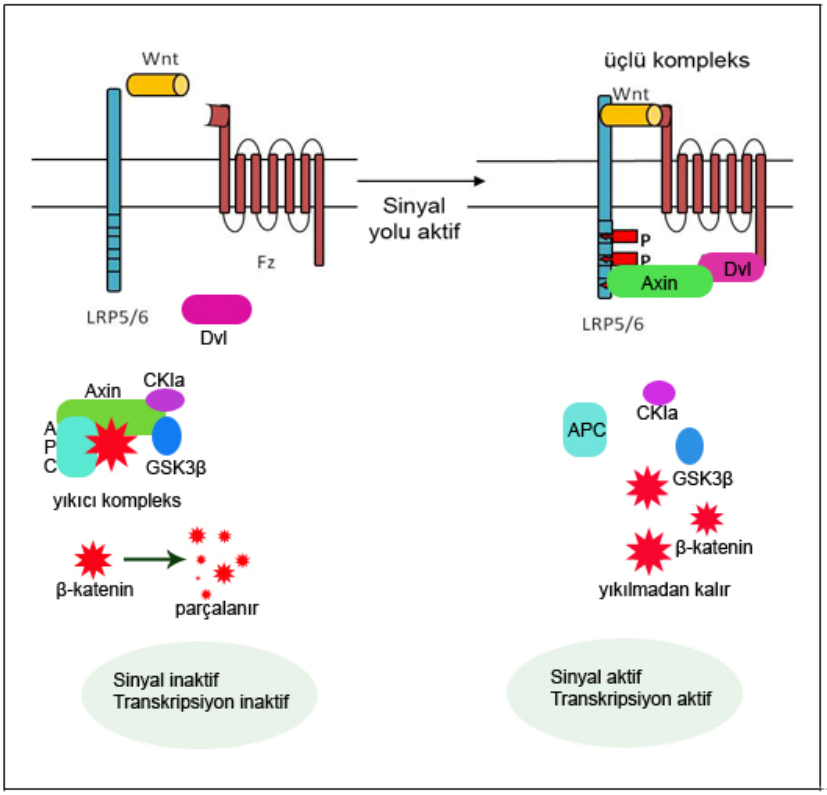
Wnt/β-katenin sinyal mekanizmasının sitoplazmadaki işleyişinde görev alan temel biyomoleküller "Dishevelled (Dvl)", "Kazein kinaz I (CKI)", "Axin", "Glikojen sentaz kinaz (GSK3β)" ve "Adenomatöz poliposis koli (APC)" proteinleridir. Bu moleküllerin Wnt/β-katenin sinyal yolunun hedef molekülü olan β-katenin proteini ile yakın ilişkisi bulunmaktadır. Bu yolda görev alan moleküller açıklanırken sinyal mekanizması daha detaylı olarak verilmiştir (Şekil). Aşağıda bu biyomoleküllerin özellikleri ve β-katenin proteini ile ilişkilerine ise ayrıntılı olarak değinilecektir.

SİTOPLAZMİK BİYOMOLEKÜLLER

Dishevelled (Dvl)

Hücre zarında başlayan Wnt sinyalini sitoplazmada karşılayan ilk moleküllerden biri sitoplazmik bir fosfoprotein olan Dvl'dir (2). Bu proteini kodlayan Dishevelled geni 1959 yılında ilk olarak *Drosophila*'da saptanmıştır (11). Bu genin Wnt/β-katenin sinyal yolu ile ilişkisi ise yine *Drosophila*'da segment polaritesi üzerine yapılan çalışmalar sırasında 1994 yılında keşfedilmiş ve WNT geni gibi *Hydra*'dan insana kadar evrimsel olarak oldukça korunduğu belirlenmiştir (12). Yapılan araştırmalar neticesinde, günümüzde insanda tanımlanmış üç adet DVL geni bulunmuştur. Bunlar DVL-1, DVL-2 ve DVL-3 genleridir (13).

DVL geninin ürünü olan Dvl proteinleri kalp, beyin, iskelet kası, böbrekler ve akciğerler gibi birçok doku ve organda sentezlenir (14). Bu proteinler yaklaşık 500-600 amino asit uzunluğunda ve 78kDa molekül ağırlığındadır. Dvl proteinleri, DIX, PDZ ve DEP olmak üzere üç birimden meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalarda, Dvl proteininin yapısında bulunan bu üç domain ile çok sayıda farklı biyomoleküle bağlandığı saptanmıştır (15).



Şekil. Wnt/β-katenin sinyal mekanizması (21. ve 84. kaynaklardan değiştirilerek yeniden çizilmiştir)

Dvl proteinlerinin N-terminalinde bulunan DIX ve merkezinde bulunan PDZ domaininin Wnt/β-katenin sinyal yolunun aktivasyonunda kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (13,14). Wnt sinyali varlığında, hücre zarında "Wnt-Fz-LRP5/6" üçlü kompleksinin kurulması ile oluşan uyarı sonucu sitozolde serbest halde bulunan Dvl hücre zarına hareket eder ve yapısında bulunan PDZ domaini ile Fz reseptörünün sitozol kısmına bağlanır (16). Kurulan bu "Fz-Dvl kompleksi" Dvl proteininin sitoplazmada bulunan Kazein kinaz 1ϵ (CK1 ϵ) ve Kazein kinaz 2 (CK2) gibi çeşitli enzimler tarafından fosforillenmesini uyarır (17).

Dvl proteininin fosforillenmesinin Wnt/β-katenin sinyal yolunun aktivasyonu için kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir; ancak mekanizma tam olarak ortaya konamamıştır (18). Dvl'nin görevi ile ilgili olarak üç görüş ileri sürülmektedir. İlk görüş, Dvl proteininin yıkıcı kompleksin yapısında bulunan Axin'in hücre zarına hareket etmesini sağladığı şeklindedir. Axin'in Wnt sinyal uyarısı ile hücre zarına yönelmesi bu görüşe kanıt olarak gösterilmektedir (19). Diğer bir görüşte, bir ucu ile Fz reseptörüne bağlanan Dvl proteininin, diğer ucu ile de Axin proteinine tutunduğu ve bu proteinin yıkılmasını uyardığı ifade edilmektedir. Wnt/β-katenin sinyal yolunun uyarılmasından kısa süre sonra Axin'in parçalanıyor olması, Dvl'nin bu proteinin degredasyonunda rol oynadığı fikrini desteklemektedir (20). Son olarak, hücre zarında kurulan "Dvl-Fz" kompleksinin LRP5/6 reseptörünün konformasyonel değişimini etkilediği ve buna bağlı olarak da bu proteininin hücre içi kuyruğunun fosforillenmesini uyardığı öne sürülmektedir. Fosforillenen LRP5/6'nın da Axin proteinini sitoplazmadan membrana doğru yönlendirdiği düşünülmektedir (21).

Dvl proteininde meydana gelen bozukluklar, özellikle

de DVL genindeki ifade artışı, Wnt/β-katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu kontrolsüz aktivasyon hücrelerin onkojenik transformasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bunu gösteren çalışmalardan biri servikal kanser hücreleri ile yapılmıştır. Bu çalışmada kanser hücrelerinde bulunan Dvl proteini miktarının hücre kültürü koşullarında belirgin şekilde artış gösterdiği, bu artışın da DVL-1 geninin aşırı ifadesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (22). Benzer sonuçlar meme, kolon, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve prostat kanseri olgularında da saptanmıştır (23-25).

Çeşitli hastalıklardaki rolü nedeniyle Dvl proteini tedavide kullanılması düşünülen hedef moleküllerden biridir. Bu amaçla mezotelioma hücreleri ile yapılan bir hücre kültürü çalışmasında Dvl-3 geninin ifadesi azaldığında, tümör hücrelerinin büyüme hızının da azaldığı gözlenmiştir (26). Yapılan bir başka çalışmada ise biyokimyasal bir antagonist kullanılarak Wnt sinyali varlığında oluşan "Dvl-Fz kompleksi" oluşumu engellenmiş, bu yöntem ile kanser hücrelerindeki sürekli çoğalmanın bloke edilebileceği düşünülmüştür (27).

Kazein Kinaz I (CKI)

Proteinlerde bulunan serin, treonin, tirozin gibi amino asitlere fosfat gruplarının eklenmesini katalizleyen enzimler protein kinazlar olarak adlandırılmaktadır (28). Kazein kinaz I enzimi de serin ve treonin aminoasitlerinin fosforillenmesinde görev alan bir protein kinazdır ve protozoonlardan insana kadar bütün organizmalarda korunarak aktarılmıştır. İlk olarak sütte bulunan kazein proteinini fosforillediği ortaya konulan bu enzim, o nedenle "kazein kinaz" olarak isimlendirilmiştir (29). Kazein kinaz I enziminin memeli hücrelerinde; alfa (CKIα), beta 1 (CKIβ1), gama 1 (CKIγ1), gama 2 (CKIγ2), gama 3 (CKIγ3), delta (CKIδ) ve epsilon (CKIε) olmak üzere yedi izoformu bulunmaktadır. Bu izoformların kinaz aktivitesine sahip bölgeleri birbirleri ile %53-%97 oranında homoloji gösterir (29,30).

CKI enzimleri bir hücrenin hücre zarı, sitoplazma ve çekirdeğinde yer almaktadır. Tek bir polipeptid zincirinden oluşan (monomerik) bu enzimler yaklaşık 30-60 kDa molekül ağırlığa sahiptir ve organizmalarda gerçekleşen çok sayıda biyolojik süreçte rol oynayan birçok proteinin fosforillenmesinden sorumludur. Bu fosforillenme reaksiyonları ile proteinlerin aktifleşmesini ve buna bağlı olarak da sinyal iletimini sağlarlar (30-32).

CKI enzimlerinin Wnt/β-katenin sinyal yolunda bulunan çeşitli proteinleri de fosforillediği ortaya konmuştur (31). Bu biyomoleküllerden ilki hücre zarında bulunan LRP5/6 proteinidir (9). Sinyal aktivasyonunun başlamasıyla, konformasyonel değişikliğe uğrayan bu transmembran proteininin sitozol içinde kalan kısmı, CKIγ enziminin substratı haline gelir ve bu enzim tarafından fosforillenir. Bu fosforillenme sinyal iletiminin başlaması için kritik öneme sahiptir (33). Fosforillenen diğer bir molekül ise Dvl proteinidir. Yapısında çok sayıda serin ve treonin aminoasit rezidüsü içeren bu protein ise CKIε tarafından fosforillenmektedir (34).

CKI enziminin Wnt/β-katenin sinyal yolundaki en önemli görevi ise, yıkıcı kompleksin yapısına katılarak, hem bu komplekste bulunan Axin ve APC proteinlerini, hem de yıkıcı kompleksin hedef molekülü olan β-katenin proteinini fosforillemesidir (35,36). Bu fosforillenmeler, GSK3β enzimi tarafından gerçekleştirilecek fosforillenme reaksiyonları için adeta bir hazırlık niteliğindedir; çünkü yapılan *in vitro* çalışmalarda CKIα enzimi tarafından fosforillenmemiş proteinleri GSK3β enziminin substratı olarak kabul etmediği ortaya konulmuştur (33). Dolayısıyla GSK3β enziminin kinaz aktivitesi gösterebilmesi için CKIα enzimine ihtiyacı vardır. Bu etki "ikili (dual) kinaz" aktivitesi olarak nitelendirilir (37). Bu ikili kinaz aktivitesi sitoplazmadaki β-katenin miktarının ayarlanmasında büyük öneme sahiptir. Yıkıcı komplekse bağlanan β-katenin proteininin 45. serin rezidüsü CKIα tarafından fosforillenir. Bu fosforillenme, 41. Treonin, 37. Serin ve 33. Serin amino asit rezidülerinin GSK3β enzimi tarafından fosforillenmesini sağlar. Bu fosforillenmeler β-katenin proteininin yıkılmasında etiket görevi gördüğü için proteinin miktarı bu fosforillenme reaksiyonları ile kontrol edilmiş olur (37-39).

CKI enziminin aktivitesi Wnt/β-katenin sinyal yolu için oldukça önemlidir (31). Özellikle sinyal yolunun kontrolsüz şekilde aktifleşmesine bağlı olarak oluşan hastalıkların tedavinde bu enzimin aktivitesinin arttırılması planlanmıştır. Bu şekilde Thorne ve çalışma grubu, küçük moleküler ağırlıklı bir molekül kullanarak CKIα enzimi-

nin aktivitesini indüklemişler ve bu şekilde Wnt/β-katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonunu engellemişlerdir. Sonuçta da bu enzimin tedavide hedef molekül olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür (40).

Axin

Axin proteini ilk defa farelerde bulunan Fused isimli bir genin ürünü olarak tanımlanmıştır (41). Daha sonra memelilerde de saptanan bu proteinin Axin1 (kısaca Axin) ve Axin2 (Conductin, Axil) olmak üzere iki tipi vardır (42). İnsanlarda beyin, kalp, akciğer, karaciğer, dalak, böbrek, timus, testis ve iskelet kaslarında sentezlendiği belirlenen bu proteinler birbirleri ile büyük oranda yapısal ve fonksiyonel homoloji gösterirler (43).

Axin proteini 862 amino asit uzunluğundadır ve 95.6 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Sitozolde bulunan bu proteinin Wnt/β-katenin sinyal yolu ile ilgili olarak etkileşim kurduğu biyomoleküller GSK3β ve CK1 enzimleri ile Dvl, APC ve β-katenin proteinleridir (44). Axin bu biyomoleküllerle birleşerek "Axin-APC-GSK3β-CK1" kompleksi halini alır ve bu komplekse "yıkıcı kompleks" adı verilir. Bu multiprotein kompleks, β-katenin proteininin yıkılmasından sorumludur (4,44).

Sinyal yolu inaktif olduğu durumlarda yıkıcı kompleks aktif haldedir. Bu kompleks aktif olduğunda Axin ve APC proteinleri, CK1 ve GSK3β enzimleri tarafından fosforillenir. Bu fosforillenme sonucu kompleksin negatif yükü artar. Artan bu negatif yükün etkisi ile pozitif yüklü β-katenin yıkıcı kompleksle birleşir. Bu birleşme sonucunda yıkıcı kompleksin yapısında bulunan CK1 ve GSK3β enzimleri β-katenin'i fosforiller. Sonuçta β-katenin bu kompleksten ayrılarak parçalanır (8,9,43)

Sinyal yolu aktif olduğunda ise yıkıcı kompleks inaktif haldedir. Bu durumda Wnt proteini bir ucu ile hücre zarındaki Fz, diğer ucu ile de LRP5/6 reseptörlerine bağlanır ve bir kompleks oluşturur (21,45). Bu kompleks yapının oluşumu ile LRP5/6 reseptöründe konformasyonel bir değişim meydana gelir. Bu değişimin etkisiyle LRP5/6 reseptörünün sitozol içindeki kısmı fosforillenerek yıkıcı kompleksin yapısında bulunan Axin proteinini kuvvetli bir şekilde kendine çeker (45-47). Bu durumda Axin proteini yıkıcı kompleksten ayrılır. Yıkıcı kompleksin dağılması ile β-katenin'in fosforillenmesi ortadan kalkmış olur. Böylece β-katenin yıkılamadığı için sitoplazmada birikir ve çekirdeğe girer. Çekirdeğe giren β-katenin sinyal yolu aktivitesini burada da devam ettirir (48). Yıkıcı kompleksi oluşturan Axin ve diğer biyomoleküller β-katenin'in yıkılmasına neden olduklarından Wnt/β-katenin sinyal yolunun negatif regülatörü olarak nitelendirilmektedir (44).

Axin proteininin sadece Wnt/β-katenin sinyal yolunda değil, apoptozisin strese bağlı indüklenmesinde, sentrozomlarda γ-tübilinle kompleks oluşturarak mikrotübüllerin organizasyonunda ve memeli embriyolarında dorsal eksenin oluşumunda da görev aldığı bildirilmiştir (49,50).

Axin proteininde meydana gelen bozuklukların ise Wnt/β-katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonuna, bunun sonucunda da hepatoselüler karsinoma, ovarian endometriyal adenokarsinoma, kolorektal karsinoma, pankreas ve prostat kanseri, squamoz hücreli özofagus kanserleri, medulloblastoma, nöroepitelyal beyin tümörleri ve renal kanserlere neden olduğu saptanmıştır (51-54). Bu bozukluklar sonucu sinyal yolu uyarılmadığı halde yıkıcı kompleks dağılır. Bu durumda β-katenin'in fosforillenmesi gerçekleşmez. Böylece Wnt/β-katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonu gerçekleşmiş olur.

Axin proteininin sentezinde görülen artışın apoptozisi indüklediği meme ve hepatoselüler karsinoma hücreleri ile yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu proteinin apoptozisi indükleme özelliği nedeniyle tedavi amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir (43,55).

Glikojen Sentaz Kinaz 3-β enzimi (GSK3β)

GSK3 enzimi adını substratı olan glikojen sentaz enziminden alır. Bu enzim erişkin ve embriyonik dönemde birçok sinyal yolunda görev alan bir Serin/Treonin kinazdır. Yani Serin ve Treonin rezidülerini fosforillemektedir. İlk olarak 1980 yılında saptanan bu enzimin α ve β olmak üzere iki izoformu vardır. İlişkili oldukları moleküller birbirinden farklı olmasına rağmen bu iki izoformun kinaz aktivitesine sahip bölgeleri birbirleri ile %97 oranında homoloji gösterir (56,57).

Wnt/β-katenin sinyal yolunda bu enzimin GSK3β izoformu görev yapar. GSK3β yaklaşık 47 kDa molekül

ağırlığında ve 420 amino asit uzunluğundadır (56). Bu enzim sitoplazmada bulunan yıkıcı kompleksin yapısında bulunur ve β-katenin proteininin fosforillenmesinden sorumludur (9).

GSK3β enzimi Wnt/β-katenin sinyal yolundaki bu görevinin yanı sıra inflamasyon, osteogenez, kondrogenez, adipogenez ve mitokondri-bağımlı apoptozis mekanizmalarında rol alan birçok kritik biyomolekülün fosforillenmesinden de sorumludur (57-60). Aynı zamanda bu molekülde meydana gelen bozuklukların diyabet, bipolar mental bozukluklar, Alzheimer hastalığı ve çeşitli kanserlere neden olduğu da son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (61,62). GSK3β enziminin Alzheimer hastalığının oluşumunu uyardığı ve demansı etkilediği öne sürülmektedir. Bu biyomolekülün aktivitesinin ortadan kaldırılması ile Alzheimer hastalığının tedavi edilebileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (61). Bunun yanı sıra GSK3β'nın aktivasyonunun aşırı artışı β-katenin seviyesinin normalden fazla azalmasına neden olduğu için bu enzimin şizofrenik bozukluklarda da rol oynadığı ifade edilmektedir (63).

Adenomatöz polipozis koli proteini (APC)

APC geni insan genomunda ilk defa 1987 yılında, 5. kromozomun (5q 21-22) uzun kolunun ortasında keşfedilmiştir (64). Daha sonra bu gen 1991 yılında bir Familyal adenomatöz polipozis (FAP) hastasının periferik kanından mutasyona uğramış şekilde izole edilmiş ve en geniş tümör baskılayıcı gen ailelerinden biri olarak literatüre geçmiştir (65,66). APC geninin ürünü olan APC proteini, 2843 amino asitten oluşmaktadır ve yaklaşık 310 kD molekül ağırlığına sahiptir. APC hücrede birçok biyomolekül ile etkileşim halinde bulunmaktadır. Bu özelliği nedeniyle "multidomain" bir proteindir. Birçok bağlanma bölgesi içeren (multidomain) bu proteinin Wnt/β-katenin sinyal yolunda görev alan β-katenin ve yıkıcı kompleksi oluşturan GSK3β enzimi ile Axin proteinine bağlandığı belirlenmiştir (67,68). APC proteininin Axin proteinine bağlandığı bölge "serin-alanin-metionin-prolin" amino asitlerinden oluşmuştur ve bu bölgeye kısaca "SAMP domaini" adı verilmiştir. APC proteini, yapısında 3 adet korunmuş SAMP tekrarı içerir ve bu tekrar bölgeleri mutasyonlara oldukça açık bir konumda bulunmaktadır. Bu bölgede oluşan mutasyonların "Axin-APC" etkileşimini ortadan kaldırdığı ve bu durumun da sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (67-69).

APC geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu sentezlenen bozuk APC proteinine β-katenin bağlanamaz. Böylece sinyal yolu inaktif durumda olmasına rağmen yıkıcı kompleks dağılarak inhibe olur ve bunun sonucunda da β-katenin'in sitoplazmadaki miktarında artış meydana gelir. Sitoplazmada miktarı artan β-katenin çekirdeğe girerek hedef genlerin kontrolsüz transkripsiyonuna neden olur (9,43,48). Sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonuyla sitoplazmada birikerek çekirdeğe giren β-katenin proteini ile sitoplazmadan çekirdeğe giren APC proteininin birleşerek birlikte tekrar sitoplazmaya taşındığı hipotezi öne sürülmektedir (70). Böylece APC tarafından β-katenin proteininin fazlası çekirdekten dışarı çıkarıldığı için bu sinyal yolunun hedef aldığı genlerin kontrolsüz transkripsiyonunun da önlendiği bildirilmektedir.

APC proteininin, Wnt/β-katenin sinyal yolunda üstlendiği görevlerin yanı sıra *in vitro* koşullarda sitoplazmadaki hücre iskeleti elemanlarından mikrotübüllere bağlandığı ve tübülin polimerizasyonunu uyardığı gözlenmiştir. Ayrıca embriyonik kök hücrelerle yapılan deneylerde APC proteininin mitotik iğ iplikleri ve kinetokorlar ile ilişkili olduğu ve bu proteinin fonksiyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonlarda, kromozomların ayrılmasında da çeşitli bozukluklar meydana geldiği ifade edilmiştir (68,71). APC'nin ayrıca nörogenez ve ostogenezde de önemli roller üstlendiği bildirilmiştir (72,73).

Tümör baskılayıcı bir gen olan APC geninin mutasyon sonucu hastalık oluşturabilmesi için her iki allelde de bozukluk olması gerektiği ifade edilmektedir (74). Bu bozuklukların sonucu olarak da kolorektal kanser (65,68), gastrik kanserler (75), asiner hücre karsinomları (76), endometriyal ve ovarian karsinomlar (77,78), sinoviyal sarkomlar (79), prostat kanseri (80), gibi birçok kanserin meydana geldiği literatürde geniş yer almaktadır. Bu mutasyonlar sonucu APC proteini işlev yapamadığı için yıkıcı kompleksin β-katenin'i fosforilleme etkisi ortadan kalkmakta ve sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonu gerçekleşmektedir.

β-katenin (beta katenin)

β-katenin proteini CTNNB1 geni tarafından kodlanmaktadır ve ilk olarak 1989 yılında hücreler arası etkileşimde rol oynayan temel moleküllerden biri olarak tanımlanmıştır (81). β-katenin hücre zarına yerleşmiş şekilde bulunan ve hücre adezyonunda görev yapan E-kaderin'in sitoplazma içindeki kısmı ile sitozolde bulunan hücre iskelet elemanlarından α-aktin arasında köprü görevi yapmaktadır. β-katenin proteininin *Drosophila*'da bulunan Armadillo (Arm) isimli protein ile homolojisinin belirlenmesi bu proteinin aynı zamanda bir transkripsiyon faktörü olarak da görev yaptığını ortaya çıkarmıştır (82,83).

β-katenin proteini 782 amino asitten oluşan 92 kDa ağırlığında bir proteindir. Bu proteinin yapısında 42 rezidüden oluşan 12 adet korunmuş tekrar bölgesi bulunmaktadır (84). Bu tekrar bölgesi, ilk olarak *Drosophila*'daki Arm proteininde saptandığı için "Arm tekrarı" olarak adlandırılmıştır (83). β-katenin proteininin 3 boyutlu konformasyonu artı yüklü oluklardan oluşan α-heliks şeklindedir ve birçok biyomolekül için de bağlanma bölgesi içerir. β-katenin proteininin yapısında bulunan bu artı yüklü oluklara APC, Axin ve TCF/LEF-1 gibi birçok molekül bağlanır (84,85). Etkileşim halinde bulunduğu bu biyomoleküllerin belirlenmesiyle β-katenin proteininin sadece hücre adezyonunda değil, Wnt/β-katenin sinyal yolunda da önemli görevler üstlendiği ortaya konulmuştur.

β-katenin proteininin yapısında bulunan diğer bir önemli bölge ise N-terminal ucunda bulunan ve bu proteinin stabilizasyonu için oldukça önemli olan fosforillenme domainleridir (38,39). Wnt/β-katenin sinyal yolunun hedefi hücre zarı, sitoplazma ve çekirdekteki β-katenin seviyesinin ayarlanmasıdır. Bu seviye sitozolde bulunan yıkıcı kompleks tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Sinyal yolu inaktif olduğu durumda β-katenin proteininin yapısında bulunan ve serin aminoasitlerinde zengin bölgelerin fosforillenmesi β-katenin proteinin yıkımı için bir etiket görevi görür. Sinyal yolu aktif olduğu durumda ise yıkıcı kompleks dağılır, β-katenin fosforillenemez ve β-katenin'in sitoplazmadaki düzeyi artar. β-katenin proteinini kodlayan CTNNB-1 geninde özellikle bu proteinin N-terminal kısmındaki bozulma ile sonuçlanan mutasyonlar meydana geldiğinde over ve kolon kanseri başta olmak üzere birçok kanser tipinin oluşumu gerçekleşebilmektedir (86,87). Wnt/β-katenin sinyal yolu inaktifken bu proteinin N-terminalinde fosforillenmesini engelleyecek herhangi bir mutasyon, yıkılması gerekirken bu proteinin birikimiyle sonuçlanmaktadır. Bu durum kontrolsüz sinyal aktivasyonunu ve çeşitli hastalıkları da beraberinde getirmektedir.

Wnt/β-katenin sinyal yolunun hedef molekülü olması nedeniyle bu sinyal yolunun rol oynadığı birçok hastalığın oluşum mekanizmasının belirlenmesi aşamasında β-katenin molekülünden yararlanılmaktadır. Sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonu ile sonuçlanan mutasyonlar bu mekanizmada görev alan hangi biyomolekülde meydana gelirse gelsin, çoğunlukla β-katenin molekülünün sitoplazmada birikimi ile sonuçlanmaktadır. Bu birikim çekirdekteki genlerin anormal transkripsiyonuna neden olur. Wnt/β-katenin sinyal yolunun bu hastalıklardaki rolünü belirlemeye yönelik çalışmalarda ilk olarak çoğunlukla sitoplazma ve çekirdekte β-katenin birikimi olup olmadığı immünohistokimya ve immünoflorasan gibi çeşitli yöntemler ile değerlendirilmektedir. Sonuçlar sinyal yolunun aktif ya da inaktif olmasına göre aşağıdaki şekilde yorumlanmaktadır:

1) Sinyal yolu inaktif durumdayken ve bu sinyal yolunda görev alan biyomoleküllerde herhangi bir mutasyon yokken β-katenin'in bir kısmı hücre-hücre bağlantılarında görev yapmak üzere hücre zarında bulunur. Geri kalan kısım ise sitozolde aktif halde bulunan yıkıcı kompleksin etkisi ile parçalanır. Yani sitoplazmada ve çekirdekte β-katenin birikimi gözlenmez (7).

2) Sinyal yolu aktif durumda iken veya bu sinyal yolunda görev alan biyomoleküllerde meydana gelen bir mutasyonun etkisi ile oluşan kontrolsüz aktivasyon durumunda β-katenin parçalanamaz. Parçalanamayan β-katenin öncelikle sitoplazmada birikir, daha sonra da çekirdeğe girerek hedef genlerin transkripsiyonu sağlar. Dolayısıyla bu durumda hücre zarının yanı sıra sitoplazma ve çekirdekte de β-katenin birikimi gözlenecektir (48).

Sitoplazma ve çekirdekteki β-katenin seviyelerinin belirlenmesinin ardından hem β-katenin proteinini kodlayan CTNNB1 geni hem de bu sinyal yolunda görev yapan diğer biyomolekülleri kodlayan genlerde mutasyon analizleri de yapılabilmektedir. Literatürde Wnt/β-katenin sinyal yolunun hedef molekülü olan β-katenin proteininin yıkıcı komplekse bağlanarak yıkılmasını engelleyen mutasyonların başta kolorektal kanser olmak üzere hepatoselüler karsinoma, prostat kanseri, akut ve kronik miyeloid lösemiler, over ve uterus kanserleri, beyin tümörleri, melanoma ve medulloblastoma oluşumlarında rol oynadığı bilinmektedir (54, 88-92).

SONUÇ

Wnt/β-katenin sinyal mekanizmasında görev alan biyomoleküllerin görevleri ile ilgili olarak başta kanser olmak üzere birçok ciddi hastalığın oluşumunda rol oynayan bu sinyal yolunun mekanizması yapılmış birçok çalışma ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Buna rağmen, sitoplazmada gerçekleşen mekanizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle, derlememizde, Wnt sinyalinin aktif ve inaktif olduğu durumlarda bir hücrenin sitoplazmasında gerçekleşen reaksiyonlar ve bu reaksiyonlarda görev alan biyomoleküllerin detaylı olarak tanımlanması amaçlanmıştır. Bu biyomoleküllerin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonuna bağlı olarak oluşan hastalıklarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılması kuşkusuz ki bu sinyal yolunun önemini daha da arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Kikuchi A, Yamamoto H, Kishida S. Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors. Cell Signal 2007;19:659-671.
2. Rothbächer U, Laurent MN, Deardorff MA, Klein PS, Cho KW, Fraser SE. Dishevelled phosphorylation, subcellular localization and multimerization regulate its role in early embryogenesis. EMBO J 2000;19:1010-1022.
3. Zeng X, Tamai K, Doble B et al. A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. Nature 2005;438:873-877.
4. Xing Y, Clements WK, Kimelman D, Xu W. Crystal structure of a beta-catenin/axin complex suggests a mechanism for the beta-catenin destruction complex. Genes Dev 2003;17:2753-2764.
5. Wu G, Huang H, Garcia Abreu J, He X. Inhibition of GSK3 phosphorylation of beta-catenin via phosphorylated PPPSPXS motifs of Wnt coreceptor LRP6. PLoS One 2009;4:4926.
6. Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. Trends Genet 1993;9:317-321.
7. Brembeck FH, Rosário M, Birchmeier W. Balancing cell adhesion and Wnt signaling, the key role of beta-catenin. Curr Opin Genet Dev 2006;16:51-59.
8. Maher MT, Flozak AS, Stocker AM, Chenn A, Gottardi CJ. Activity of the β-catenin phosphodestruction complex at cell-cell contacts is enhanced by cadherin-based adhesion. J Cell Biol 2009;186:219-228.
9. Verheyen EM, Gottardi CJ. Regulation of Wnt/beta-catenin signaling by protein kinases. Dev Dyn 2010; 239: 34-44.
10. Aberle H, Bauer A, Stappert J, Kispert A, Kemler R. Beta-catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. EMBO J 1997;16:3797-3804.
11. Fahmy OG, Fahmy M. New mutant report. Dros Inf Serv 1959;33:85.
12. Klingensmith J, Nusse R, Perrimon N. The Drosophila segment polarity gene dishevelled encodes a novel protein required for response to the wingless signal. Genes Dev 1994;8:118-130.
13. Lee YN, Gao Y, Wang HY. Differential mediation of the Wnt canonical pathway by mammalian Dishevelleds-1, -2, and -3. Cell Signal 2008;20:443-452.
14. Tsang M, Lijam N, Yang Y, Beier DR, Wynshaw-Boris A, Sussman DJ. Isolation and characterization of mouse dishevelled-3. Dev Dyn 1996;207:253-262.
15. Pan WJ, Pang SZ, Huang T, Guo HY, Wu D, Li L. Characterization of function of three domains in dishevelled-1: DEP domain is responsible for membrane translocation of dishevelled-1. Cell Res 2004;14:324-330.
16. Wong HC, Bourdelas A, Krauss A et al. Direct binding of the PDZ domain of Dishevelled to a conserved internal sequence in the C-terminal region of Frizzled. Mol Cell 2003;12:1251-1260.
17. Klimowski LK, Garcia BA, Shabanowitz J, Hunt DF, Virshup DM. Site-specific casein kinase 1epsilon-dependent phosphorylation of Dishevelled modulates beta-catenin signaling. FEBS J 2006;273:4594-4602.

18. Boutros M, Mlodzik M. Dishevelled: at the crossroads of divergent intracellular signaling pathways. Mech Dev 1999; 83:27-37.
19. Cliffe A, Hamada F, Bienz M. A role of Dishevelled in relocating Axin to the plasma membrane during wingless signaling. Curr Biol 2003;13:960-966.
20. Kishida S, Yamamoto H, Hino S, Ikeda S, Kishida M, Kikuchi A. DIX domains of Dvl and axin are necessary for protein interactions and their ability to regulate beta-catenin stability. Mol Cell Bio 1999;19:4414-4422.
21. Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: Complexity at the surface. J Cell Sci 2006;119:395-402.
22. Okino K, Nagai H, Hatta M et al. Up-regulation and overproduction of DVL-1, the human counterpart of the Drosophila dishevelled gene, in cervical squamous cell carcinoma. Oncol Rep 2003;10:1219-1223.
23. Bui TD, Beier DR, Jonssen M et al. cDNA cloning of a human dishevelled DVL-3 gene, mapping to 3q27, and expression in human breast and colon carcinomas. Biochem Biophys Res Commun 1997;239:510-516.
24. Mizutani K, Miyamoto S, Nagahata T, Konishi N, Emi M, Onda M. Upregulation and overexpression of DVL1, the human counterpart of the Drosophila dishevelled gene, in prostate cancer. Tumori 2005;91:546-551.
25. Wei Q, Zhao Y, Yang ZQ et al. Dishevelled family proteins are expressed in non-small cell lung cancer and function differentially on tumor progression. Lung Cancer 2008;62:181-192.
26. Uematsu K, Seki N, Seto T et al. Targeting the Wnt signaling pathway with dishevelled and cisplatin synergistically suppresses mesothelioma cell growth. Anticancer Res 2007;27:4239-4242.
27. Mahindroo N, Punchihewa C, Bail AM, Fujii N. Indole-2-amide based biochemical antagonist of Dishevelled PDZ domain interaction down-regulates Dishevelled-driven Tcf transcriptional activity. Bioorg Med Chem Lett 2008;18:946-949.
28. Hunter T. Protein kinases and phosphatases: the yin and yang of protein phosphorylation and signaling. Cell 1995;80:225-236.
29. Vielhaber E, Virshup DM. Casein kinase I: from obscurity to center stage. IUBMB Life 2001;51:73-78.
30. Mckay RM, Peters JM, Graff JM. The casein Kinase I family in Wnt signaling. Dev Biol 2001;235:388-396.
31. Peters JM, McKay RM, McKay JP, Graff JM. Casein kinase I transduces Wnt signals. Nature 1999;401:345-350.
32. Knippschild U, Gocht A, Wolff S, Huber N, Löhler J, Stöter M. The casein kinase 1 family: participation in multiple cellular processes in eukaryotes. Cell Signal 2005; 17:675-689.
33. Davidson G, Wu W, Shen J et al. Casein kinase 1γ couples Wnt receptor activation to cytoplasmic signal transduction. Nature 2005;438:867-872.
34. Kishida M., Hino S, Michiue T et al. Synergistic activation of the Wnt signaling pathway by Dvl and casein kinase I□. J Biol Chem 2001;276:33147-33155.
35. Gao ZH, Seeling JM, Hill V, Yochum A, Virshup DM. Casein kinase I phosphorylates and destabilizes the β-catenin degradation complex. Proc Natl Acad Sci 2002;99:1182-1187.
36. Nyati S, Ranga R, Ross BD, Rehemtulla A, Bhojani MS. Molecular imaging of glycogen synthase kinase-3beta and casein kinase-1alpha kinases. Anal Biochem 2010;405: 246-254.
37. Zeng X, Tamai K, Doble B et al. A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. Nature 2005;438:873-877.
38. Hagen T, Vidal-Puig A. Characterization of the phosphorylation of beta-catenin at the GSK-3 priming site Ser45. Biochem Biophys Res Commun 2002;294:324-328.
39. van Noort M, van de Wetering M, Clevers H. Identification of two novel regulated serines in the N terminus of beta-catenin. Exp Cell Res 2002;276:264-272.
40. Thorne CA, Hanson AJ, Schneider J et al. Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1α. Nat Chem Biol 2010;6:829-836.
41. Zeng L, Fagotto F, Zhang T et al. The mouse Fused locus encodes Axin, an inhibitor of the Wnt signaling pathway that regulates embryonic axis formation. Cell 1997;90: 181-192.
42. Salahshor S, Woodgett JR. The links between Axin and carcinogenesis. J Clin Pathol 2005;58:225-236.
43. Kikuchi A. Roles of Axin in the Wnt signalling pathway. Cell Signal 1999;11:777-788.
44. Ikeda S, Kishida S, Yamamoto H, Murai H, Koyama S, Kikuchi A. Axin, a negative regulator of the Wnt signal-

ing pathway, forms a complex with GSK-3beta and beta-catenin and promotes GSK-3beta-dependent phosphorylation of beta-catenin. EMBO J 1998;17:1371-1384.
45. Tolwinski NS, Wehrli M, Rives A, Erdeniz N, DiNardo S, Wieschaus E. Wg/Wnt signal can be transmitted through arrow/LRP5,6 and Axin independently of Zw3/Gsk3beta activity. Dev Cell 2003;4:407-418.
46. Mao J, Wang J, Liu B et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. Mol Cell 2001; 7:801-809.
47. Tamai K, Zeng X, Liu C et al. A mechanism for Wnt Coreceptor Activation. Mol Cell 2004;13:149-156.
48. Willert K, Jones KA. Wnt signaling: is the party in the nucleus? Genes Dev 2006;20:1394-1404.
49. Fumoto K, Kadono M, Izumi N, Kikuchi A. Axin localizes to the centrosome and is involved in microtubule nucleation. EMBO Rep 2009;10:606-613.
50. Choi EJ, Kim SM, Song KJ, Lee JM, Kee SH. Axin1 expression facilitates cell death induced by Aurora kinase inhibition through PARP activation. J Cell Biochem 2011 doi: 10.1002/jcb.23162. [Epub ahead of print]
51. Webster MT, Rozycka M, Sara E et al. Sequence variants of the axin gene in breast, colon, and other cancers: an analysis of mutations that interfere with GSK3 binding. Genes Chromosomes Cancer 2000;28:443-453.
52. Li AF, Hsu PK, Tzao C et al. Reduced axin protein expression is associated with a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of esophagus. Ann Surg Oncol 2009;16:2486-2493.
53. Yardy GW, Bicknell DC, Wilding JL et al. Mutations in the AXIN1 gene in advanced prostate cancer. Eur Urol 2009;56:486-494.
54. Nikuseva Martić T, Pećina-Slaus N, Kusec V et al. Changes of AXIN-1 and beta-catenin in neuroepithelial brain tumors. Pathol Oncol Res 2010;16:75-79.
55. Satoh S, Daigo Y, Furukawa Y et al. AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. Nat Genet 2000;24:245-250.
56. Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. J Cell Sci 2003;116:1175-1186.
57. Wu D, Pan W. GSK3: a multifaceted kinase in Wnt signaling. Trends Biochem Sci 2010;35:161-168.
58. Yun SI, Yoon HY, Chung YS. Glycogen synthase kinase-3β regulates etoposide-induced apoptosis via Bcl-2 mediated caspase-3 activation in C3H10T1/2 cells. Apoptosis 2009;14:771-777.
59. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. Neurochem Res 2007;32:577-595.
60. Hofmann C, Dunger N, Schölmerich J, Falk W, Obermeier F. Glycogen synthase kinase 3-β: a master regulator of toll-like receptor-mediated chronic intestinal inflammation. Inflamm Bowel Dis 2010;16:1850-1858.
61. Boonen RA, van Tijn P, Zivkovic D. Wnt signaling in Alzheimer's disease: up or down, that is the question. Ageing Res Rev 2009;8:71-82.
62. Lee J, Kim MS. The role of GSK3 in glucose homeostasis and the development of insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:49-57.
63. Jope RS, Roh MS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. Curr Drug Targets 2006;7:1421-1434.
64. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature 1987;328:614-616.
65. Nakamura Y, Nishisho I, Kinzler KW et al. Mutations of the adenomatous polyposis coli gene in familial polyposis coli patients and sporadic colorectal tumors. Princess Takamatsu Symp 1991;22:285-292.
66. Groden J, Thliveris A, Samowitz W et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991;66:589-600.
67. Spink KE, Polakis P, Weis WI. Structural basis of the Axin-adenomatous polyposis coli interaction. EMBO J 2000;19:2270-2279.
68. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. Hum Mol Genet 2001;10:721-733.
69. Behrens J, Jerchow BA, Würtele M et al. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. Science 1998;280:596-599.
70. Brocardo M, Henderson BR. APC shuttling to the membrane, nucleus and beyond. Trends Cell Biol 2008;18:587-596.
71. Hanson CA, Miller JR. Non-traditional roles for the Ade-

nomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor protein. Gene 2005;361:1-12.

72. Imura T, Wang X, Noda T et al. Adenomatous polyposis coli is essential for both neuronal differentiation and maintenance of adult neural stem cells in subventricular zone and hippocampus. Stem Cells 2010;28:2053-2064.
73. Miclea RL, Karperien M, Langers AM et al. APC mutations are associated with increased bone mineral density in patients with familial adenomatous polyposis. J Bone Miner Res 2010;25:2348-2356.
74. Segditsas S, Rowan AJ, Howarth K et al. APC and the three-hit hypothesis. Oncogene 2009;28:146-155.
75. Fang DC, Luo YH, Yang SM, Li XA, Ling XL, Fang L. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. World J Gastroenterol 2002;8: 787-791.
76. Abraham SC, Wu TT, Hruban RH. Genetic and immunohistochemical analysis of pancreatic acinar cell carcinoma: frequent allelic loss on chromosome 11p and alterations in the APC/beta-catenin pathway. Am J Pathol 2002;160:953-962.
77. Tanwar PS, Zhang L, Roberts DJ, Teixeira JM. Stromal deletion of the APC tumor suppressor in mice triggers development of endometrial cancer. Cancer Res 2011; 71: 1584-1596.
78. Karbova E, Davidson B, Metodiev K, Tropé CG, Nesland JM. Adenomatous polyposis coli (APC) protein expression in primary and metastatic serous ovarian carcinoma. Int J Surg Pathol 2002;10:175-180.
79. Saito T, Oda Y, Sakamoto A et al. APC mutations in synovial sarcoma. J Pathol 2002;196:445-449.
80. Kharaishvili G, Simkova D, Makharoblidze E et al. Wnt signaling in prostate development and carcinogenesis. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2011;155:11-18.
81. Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. EMBO J 1989;8:1711-1717.
82. McCrea PD, Turck CW, Gumbiner B. A homolog of the armadillo protein in Drosophila (plakoglobin) associated with E-cadherin. Science 1991;254:1359-1361.
83. Peifer M, McCrea PD, Green KJ, Wieschaus E, Gumbiner BM. The vertebrate adhesive junction proteins beta-catenin and plakoglobin and the Drosophila segment polarity gene armadillo form a multigene family with similar properties. J Cell Biol 1992;118:681-691.
84. Xu W, Kimelman D. Mechanistic insights from structural studies of beta-catenin and its binding part-ners. J Cell Sci 2007;120:3337-3344.
85. Xing Y, Takemaru K, Liu J et al. Crystal structure of a full-length beta-catenin. Structure 2008;16:478-487.
86. Gamallo C, Palacios J, Moreno G, Calvo de Mora J, Suárez A, Armas A. Beta-catenin expression pattern in stage I and II ovarian carcinomas: relationship with beta-catenin gene mutations, clinicopathological features, and clinical outcome. Am J Pathol 1999;155:527-536.
87. Akisik E, Buğra D, Yamaner S, Dalay N. Analysis of β-catenin alterations in colon tumors: a novel exon 3 mutation. Tumour Biol 2011;32:71-76.
88. Rubinfeld B, Robbins P, El-Gamil M, Albert I, Porfiri E, Polakis P. Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines. Science 1997;275:1790-1792.
89. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda H, Maruyama K, Nozawa S, Hirohashi S. Beta catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. Cancer Res 1998; 58:3526-3528.
90. Wong CM, Fan ST, Ng IO. Beta-catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma: clinico-pathologic and prognostic significance. Cancer 2001; 92:136-145.
91. Fattet S, Haberler C, Legoix P et al. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. J Pathol 2009; 218: 86-94.
92. Ysebaert L, Chicanne G, Demur C et al. Expression of beta-catenin by acute myeloid leukemia cells predicts enhanced clonogenic capacities and poor prognosis. Leukemia 2006;20:1211-1216.