DOI: 10.5472/MMJ.2012.01921.1

Wnt/Beta-Katenin Sinyal Yolunda Görev Alan Hedef Hücre Zarı Biyomolekülleri

Biomolecules of Target Cell Membrane Involved in the Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway

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

[1]*Biyoloji Bilim Dalı, Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Fen Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye*

[2]*Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye*

Özet

Wnt/β-katenin sinyal yolu hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücre siklusunun düzenlenmesi, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri, anjiogenez, apoptozis ve adipogenez gibi çeşitli biyolojik olaylarda önemli rol oynar. Wnt/β-katenin sinyal yolu, Wnt proteininin hedef hücre zarındaki reseptörlerine bağlanmasıyla başlar ve bu bağlanma ile ekstraselüler bir sinyal, hücre zarından sitoplazmaya oradan da çekirdeğe kadar iletilir. Sinyal yolunun bu şekildeki aktivasyonu ile birçok genin transkripsiyonu da aktive edilmiş olur. Ancak Wnt, Fz ve LRP5/6 gibi proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar, hem Wnt/β-katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonuna, hem de kanser başta olmak üzere birçok ciddi hastalıkların oluşmasına neden olabilmektedir. Dolayısıyla bu sinyal yolu ve bu yolda görev alan biyomoleküllerin aydınlatılması hem oluşumlarında rol oynadıkları hastalıkların etiyolojilerinin ayrıntılı biçimde ortaya konulmasında hem de bu hastalıkların tedavisi için yeni hedef moleküllerin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Bu sebeple Wnt/β-katenin sinyalinin hedef hücre zarındaki başlangıç mekanizması ve bu mekanizmada görev yapan biyomoleküllerin tartışılması ve bu şekilde sinyal yolunun tam olarak aydınlatılması amaçlanmıştır. *(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;25:53-7)*

Anahtar Kelimeler: Wnt proteinleri, Beta-katenin, Fz, LRP5/6, Erişkin kök hücreler, Kanser

Abstract

The Wnt/β-catenin signaling pathway plays crucial roles in various biological processes, including; cell proliferation and differentiation, regulation of cell cycle, cell-cell and cell-matrix interactions, angiogenesis, apoptosis and adipogenesis. The Wnt/β-catenin signaling pathway starts with the binding of the Wnt protein to its cell surface receptors, and an extracellular signal is transferred to the cytoplasm and nucleus from the cell membrane. Transcription of various genes is activated by the activation of the signaling pathway in the nucleus. However, mutations of genes, which encode Wnts, Fz and LRP5/6 proteins, may cause aberrant activation of Wnt/β-catenin signaling and also many severe diseases, especially cancer. Therefore, clarifying this pathway and its biomolecules is quite important for determining both the etiologies of the diseases, and novel target molecules that can be used for treatment. Thus, we aimed to discuss the initial step of the Wnt/β-catenin signaling mechanism on the target cell membrane, and biomolecules such as Wnt, Fz and LRP5/6 involved in this mechanism, and in this manner we intended to clarify fully the signaling mechanism. *(Marmara Medical Journal 2012;25:53-7)*

Key Words: Wnt proteins, Beta-catenin, Fz, LRP5/6, Adult stem cells, Cancer

Giriş

Organizmalarda hem embriyonik hem de erişkin dönemdeki birçok önemli biyolojik süreçte aktivite gösteren üç adet Wnt sinyal yolu tanımlanmıştır[1]. Bu yollardan ilki embriyonik dönemde hücre iskeletinin düzenlenmesinde ve dolayısıyla hücre polaritesinin sağlanmasında görev alır. O nedenle bu Wnt sinyal yoluna "Hücre polaritesinin sağlanmasında görev alan sinyal yolu [The Planar Cell

İletişim/Correspondence to: Dr. Şayeste Demirezen, Biyoloji Bilim Dalı, Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Fen Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye
E-posta: sayeste@hacettepe.edu.tr

Başvuru Tarihi/Submitted: 20.11.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.01.2012

© Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Marmara Medical Journal, Published by Galenos Publishing.

Polarity pathway, (PCP pathway)]" denir[2]. İkinci yol kalsiyum (Ca^{+2}) metabolizmasında görev alan biyomolekülleri uyararak hücre içindeki Ca^{+2} miktarını arttıran sinyal yoludur. Bu yola da "Wnt/Ca^{+2} sinyal yolu" denir[3]. Bazı araştırıcılar bu iki yolu birlikte tanımlayarak "standart olmayan (non-canonical pathway)" veya "β-katenin bağımsız sinyal yolu" olarak da adlandırmaktadırlar[1,4]. Üçüncü sinyal yolu ise "Wnt/β-katenin sinyal yoludur". Bu sinyal yolu "standart (canonical)" ya da "klasik yol" olarak da literatürde yer almaktadır[1]. Wnt/β-katenin sinyal yolu tümör oluşumu ve birçok ciddi hastalıklarla olan sıkı ilişkisi nedeniyle araştırıcılar tarafından en çok çalışılan Wnt sinyal yoludur[5,6]. Wnt/β-katenin sinyal yolunun tanımlandığı ilk yıllarda hücre siklusunun düzenlenmesinde, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve adezyonunda önemli görevler üstlendiği ortaya konulmuştur[7,8]. Son yıllarda ise bu görevlerinin yanı sıra tümör oluşumunda, sinaps oluşumu, adipogenez ve anjiogenez gibi önemli biyolojik olaylarda da rol oynadığı saptanmıştır[5,8-11].

Wnt/β-katenin sinyal yolu mekanizması bir hücrenin hücre zarında, sitoplazmasında ve çekirdeğinde olmak üzere üç ayrı bölgesinde gerçekleşir. Sinyal mekanizması hücre zarında başlar ve ekstrasellüler bir uyarı intrasellüler hale gelmiş olur. Wnt/β-katenin sinyal yolunun hedef hücre zarındaki reaksiyonlarının ayrıntılı olarak ortaya konulması sinyal mekanizmasının tam olarak anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu nedenle sinyal yolunun başlangıç basamağında görev alan Wnt, Frizzled (Fz) ve düşük yoğunluklu lipoprotein ilişkili protein-5/6 (LRP5/6) biyomoleküllerin yapıları aşağıda ayrıntılı olarak incelenecektir.

Wnt/β-katenin Sinyal Yolunun Hücre Zarındaki Mekanizması

Wnt/β-katenin sinyal yolu adını Wnt proteininden alır[12]. Bu protein ergin dönemde hematopoietik hücreler, epitel dokusunun en alt tabasındaki bazal hücreler, kan damarları, beyin, karaciğer, akciğer, prostat gibi doku ve organlarda bulunan erişkin kök hücreler tarafından sentezlenir[6,12]. Sentezlenen Wnt proteini çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar geçirerek bu hücreler tarafından ekstraselüler matrikse salınır[13]. Ekstraselüler matriksde difüzyon ile hedef hücre zarına gelen Wnt proteini hedef hücre zarında bulunan Fz ve LRP5/6 isimli reseptörlerine bağlanır[14,15]. Wnt proteininin reseptörlerine bağlanması ile oluşan "Wnt-Fz-LRP5/6" üçlü kompleksi sinyal yolunun başlaması için oluşmuş olan esas yapıdır[14-16] (Şekil). Bu nedenle, Wnt/β-katenin sinyal mekanizmasının hücre zarındaki aktivasyonunda görev alan biyomoleküllerden Wnt proteini ile hücre zarı reseptör proteinlerinden Fz ve LRP5/6 proteinlerinin özelliklerine ve klinikteki önemine aşağıda detaylı olarak değinilecektir.

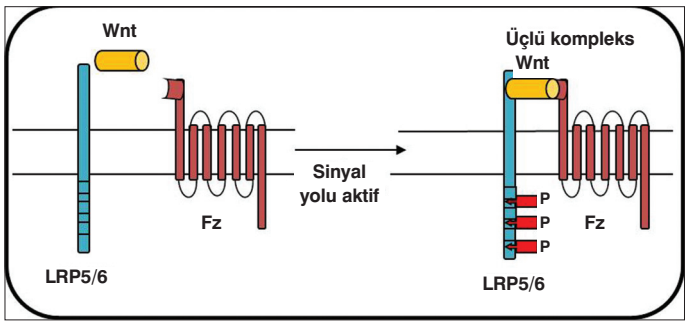
Wnt Proteinleri

Wnt proteinini kodlayan Wnt geni 1982 yılında ilk olarak farenin meme tümörü ile yapılan viral insersiyon mutasyonu çalışmaları sırasında protoonkogen olarak bulunmuş ve int-1 adını almıştır[17]. Daha sonra bu genin Drosophila'daki segment polaritesinden sorumlu wingless geni ile homolog olduğu saptanmış ve iki gen ismi birleştirilerek 1991 yılında Wnt geni literatüre geçmiştir[18]. Wnt genleri omurgalı ve omurgasız birçok canlıda saptanmış; ancak tek hücreli bir ökaryot olan Saccharomyces cerevisiae'de ve prokaryotlarda bulunamamıştır[12,19,20]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bitkilerde de Wnt sinyal mekanizmasında görev alan biyomoleküllerin homologları tespit edilmiştir[21,22]. Bu proteinin evrimsel geçmişini ortaya koymaya yönelik yapılan bu çalışmalar, bu gen ailesinin Sölenterlerden (Hydra) insana kadar oldukça korunarak aktarıldığını göstermiştir. Günümüzde Drosophila'da tanımlanmış 7 ve C. elegans'da 5 ve insanda 19 adet Wnt geni bulunmaktadır[1,23].

Wnt genlerinin ürünü olan Wnt proteinleri 36-40 kD molekül ağırlığında ve yaklaşık 350 amino asit uzunluğundadır[23]. Bu proteinler 23-25 adet korunmuş sistein rezidülerine sahiptir[12,23]. Bu sistein rezidüleri Wnt proteinlerinin hedef hücre zarındaki reseptörlerine bağlanması için gereklidir. Ayrıca bu rezidüler arasında oluşan molekül içi disülfit bağları, proteinlerin üç boyutlu konformasyonunun sağlanmasında ve buna bağlı olarak da fonksiyonel bir sinyal molekül haline gelmesinde önemli rol oynar[24].

Wnt proteinleri uzun yıllar boyunca hücreden izole edilememiştir[12,13]. Yapılan deneylerde Wnt proteinleri hücre zarı ve ekstraselüler matriks bileşenlerinden heparan sülfat glikozaminoglikanlarla bağlı olarak izole edilmiş ve in vitro koşullarda aktivite göstermemiştir[13]. İlk defa 2003 yılında Willert ve araştırma grubu kütle spektrometresi kullanarak yaptıkları çalışmada aktif Wnt3A proteinini izole etmeyi başarmışlardır. Ayrıca bu çalışmada Wnt'nin sentezlendikten sonra geçirdiği post translasyonel lipit modifikasyonları da ortaya çıkarılmıştır. Bu bilgi Wnt proteinlerinin primer amino asit yapısından beklenenden daha hidrofobik yapıda olduğunu ve bu özelliğin proteinin aktif halde izole edilmesini zorlaştırdığını da göstermiştir[25].

Son yıllarda bir yandan proteinin özelliklerini saptamaya yönelik çalışmalar yapılırken bir yandan da Wnt geninin anormal ekspresyonu ve mutant Wnt proteinlerinin olası etkileri ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda WNT-1, WNT-3A ve WNT-16 genlerinin güçlü onkojenik etkiye sahip olduğu, WNT-5A ve WNT-7A genlerinin ise tümör baskılayıcı özellikleri gösterilmiştir[12,23,26]. Elde edilen bu bulgular birçok hastalığın oluşumunun Wnt proteinleri ve bu proteinlerin görev aldığı sinyal yolu ile bağlantılı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Örneğin WNT3 geninde meydana gelen mutasyonların embriyonik dönemde dört uzuv kaybıyla sonuçlanan tetra-amelia hastalığı ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir[26]. Ayrıca WNT4 geninin anlatımında meydana gelen değişikliklerin de over ve meme kanserlerinin yanı sıra polikistik böbrek hastalıklarında rolü olduğu ifade edilmektedir[27].



Şekil 1. Wnt/β-katenin sinyal yolunun hedef hücre zarındaki mekanizması (p=Fosfat) (43. referanstan değiştirilerek çizilmiştir).

Wnt/β-katenin sinyal yolunun bilime olan önemli bir katkısı da son yıllarda yapılan birçok çalışmada da gösterildiği gibi bu sinyal yolunda görev alan biyomoleküllerin çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmasıdır[28-30]. Örneğin Wnt1 ve Wnt2 proteinlerini kodlayan genlerdeki herhangi bir mutasyon nedeniyle Wnt proteini gereğinden fazla sentezlenecek olursa normal Wnt/β-katenin sinyal yolu aktivasyonu gerçekleşmez. Bu da meme adenokarsinomu, melanoma, mezotelioma, sarkoma ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olmaktadır[28,29]. Araştırıcılar bu hastalıkların oluşumunda rol oynayan fazla sentezlenmiş olan Wnt1 ve Wnt2 proteinlerine gidip bağlanarak onların aktivitesini durdurmayı hedeflemişler ve bu amaçla Wnt-1 ve Wnt-2 proteinlerine özgül olarak bağlanan monoklonal antikorlar kullanmışlardır. Bu monoklonal antikorlar Wnt1 ve Wnt2 proteinlerine bağlanarak onların hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanmasını engellemektedir. Bu şekilde Wnt/β-katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonu da önlenmiş olmaktadır. Monoklonal antikorların kullanıldığı bu yöntem ile farelerde yapılan deneylerde yukarıda sayılan kanser tümörlerinin büyümesinde azalma olduğu kaydedilmiştir. Bu da Wnt/β-katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivitesine bağlı olarak oluşmuş kanserlerin devam etmesini ve yayılmasını önlemede tedavi amaçlı büyük yararlar sağlamıştır[28-30].

Hücre Zarı Reseptör Proteinleri

a. Frizzled (Fz)

Wnt/β-katenin sinyal yolu Wnt proteininin hücre zarındaki reseptörlerine bağlanmasıyla başlamaktadır[16]. Sinyal yolunun başlamasında görev alan bu reseptörlerden ilk olarak "Frizzled proteini" tanımlanmıştır[5]. Bu proteini kodlayan FRIZZLED (FZ, FZD) geni 1996 yılında Drosophila ile yapılan epidermal hücre polaritesi çalışmaları sırasında saptanmıştır[31]. Daha sonra yapılan araştırmalarla insan genomunda da 10 adet FZD geni (FZD1-FZD10) bulunmuştur[11,31,32].

FZD genlerinin ürünü olan Fz proteinleri yaklaşık 500-700 amino asit uzunluğunda, 63-80 kDa molekül ağırlığında olan transmembran proteinlerdir[33]. Bu proteinlerin hücre dışı kısmında kalan bir amino terminal (N-terminal) ucu, bir de sitozol içinde kalan karboksi terminal (C-terminal) ucu vardır. Bu C-terminal ucu hücre zarı içinde 7 kıvrım oluşturarak bir bütün halinde transmembran proteini olarak görev yapar. Bu nedenle bu proteine literatürde "7 kıvrımlı reseptör proteinleri (seven-span membrane receptor)" denir[34]. Bu proteinlerin hücre içinde yer alan C-terminal ucu 7 adet hidrofobik domain içerir. Bu 7 domainin bitiminde bulunan son 2 amino asit oldukça korunmuştur ve yapılan çalışmalarda bu amino asitlerde meydana gelen nokta mutasyonların Wnt/β-katenin sinyal yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir[34,35]. Bu da, bu amino asit dizisinin sinyal yolunun sitoplazma içindeki işleyişinde önemli rol oynadığını göstermektedir[36].

Fz reseptörünün N-terminal ucu ise ekstrasellüler matrikse uzanır ve 10 adet sistein rezidüsünden oluşan, korunmuş "sisteince zengin bölge [cystein-rich domain (CRD)]" içerir[37]. Fz reseptörünün hücre dışında bulunan bu CRD bölgesinin Wnt proteinine yüksek affinite ile bağlandığı ortaya konulmuştur. Wnt sinyali varlığında, Wnt proteini ile ilk ilişki kuran Fz reseptörünün N-terminalinde bulunan bu CRD bölgesidir. Bu bağlanmanın ardından reseptörde meydana gelen konformasyonel değişimler sonucu, reseptörün C-terminal ucu sitoplazmadaki biyomoleküllerle ilişki kurar. Bu nedenle bu bölge Wnt/β-katenin sinyal yolunun başlamasında ve sinyalin hücre zarından sitoplazmaya aktarılmasında çok önemli bir rol oynamaktadır[16,38].

Fz reseptörünün CRD bölgesinde meydana gelen mutasyonlar Wnt proteininin bu bölgeye bağlanmasını engellemektedir. Buna bağlı olarak da aktifleşmesi gerektiği durumda Wnt/β-katenin sinyal yolu inaktif halde kalmaktadır. Böylece bu mutasyon Fz reseptöründe fonksiyon kaybına neden olmaktadır[37,38]. Bunun yanı sıra Fz reseptör geninin aşırı anlatımına neden olan mutasyonlar da bulunmaktadır. Bu mutasyonlarla ilgili bir hücre kültürü çalışmasında Fz2, Fz7, Fz8 ve Fz9 reseptörünün gereğinden fazla sentezlenmesinin, gastrointestinal epitel hücrelerinin onkojenik transformasyonuna neden olduğu gösterilmiş ve bu dönüşümde kontrolsüz şekilde aktifleşmiş Wnt/β-katenin sinyal yolunun rol oynadığı ifade edilmiştir[39]. Fz reseptöründe meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan bu kontrolsüz aktivasyonun özellikle karaciğer kökenli kanser olgularında, akut ve kronik lenfoblastik lösemilerde ve sinoviyal sarkomlarda görüldüğü saptanmıştır[40,41].

Fz reseptörü de Wnt proteini gibi tedavide kullanılması düşünülen hedef moleküllerden biridir. Fz reseptörünün tedavide kullanılabileceğinin gösterilmesi amacıyla sinoviyal sarkoma hücreleri ile yapılan bir çalışmada özgül poliklonal antikorlar kullanılarak bu poliklonal antikorların gereğinden fazla sentezlenmiş olan Fz reseptörüne bağlandığı ve Wnt proteininin bu reseptörlerle etkileşim kurmasını engellediği gösterilmiştir. Bu şekilde Fz reseptör geninin aşırı anlatımına bağlı olarak meydana gelen kontrolsüz Wnt/β-katenin sinyal yolu aktivitesi ortadan kaldırılmış ve bu kontrolsüz aktivitenin engellenmesi ile tümör büyümesinde de belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir[42].

b. LRP5/6

LRP düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ailesinin bir üyesidir ve Wnt/β-katenin sinyal yolunun diğer bir reseptörü olan Fz reseptörü gibi hücre zarına yerleşmiştir. LRP reseptörü hem metabolizmanın düzenlenmesinde görev alırken hem de Wnt ve Fz ile birlikte sinyalin başlaması için gerekli olan üçlü kompleksin içinde yer alır[43,44].

Yaklaşık 1615 amino asitten oluşan ve büyük bir ekstraselüler domain ile kısa bir sitoplazmik kuyruğa sahip olan LRP reseptörleri, 180 kDa molelüler ağırlığa sahiptir ve basit transmembran proteinleri sınıfına girer[43]. Memeli hücrelerde bu reseptör sınıfının LRP5 ve LRP6 olmak üzere iki üyesi vardır. Hem embriyonik hem de erişkin dokularda sentezlenen bu iki reseptör birbirleri ile homoloji gösterirler. Bu reseptörlerin hücre dışında kalan kısımları %73 oranında benzerlik gösterirken hücre içi kısımlarında bu oran %64'tür. Bu yüksek homoloji nedeniyle Wnt/β-katenin sinyal mekanizmasından bahsedilirken LRP5/6 şeklinde bir adlandırma kullanılmaktadır[43,44].

LRP5/6 reseptörünün sinyal yolundaki asıl görevi Wnt proteininin Fz reseptörüne tutunması sonucu oluşan ikili komplekse gidip bağlanarak üçlü bir kompleks oluşturması ve bu şekilde "Wnt-Fz" ikilisinin ko-reseptörü olarak davranmasıdır[45]. Bu

kompleksin yapısında bulunan LRP5/6 reseptörünün sitozol içinde kalan kısmı 207-218 amino asitten oluşur ve prolin ile serin amino asitleri bakımından zengindir. Bu kısım 5 adet korunmuş "PPPSPXS (Prolin-prolin-prolin-serin-prolin)" motifi içerir[43,45]. Wnt proteini reseptörlerine bağlanır bağlanmaz, LRP5/6 reseptöründe konformasyonel bir değişim meydana geldiği ve bu değişimin etkisi ile reseptörün yapısında bulunan bu motifin çeşitli kinazlar tarafından fosforillenerek sinyal mekanizmasının sitoplazmaya aktarılmasında çok önemli bir basamağı oluşturduğu öne sürülmektedir[43-45].

Yapılan biyokimyasal ve genetik çalışmalarda LRP5/6 reseptöründe meydana gelen fonksiyon bozukluklarının diyabet, kalıtsal göz bozuklukları, meme kanseri ve Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalığın oluşum mekanizmasında görev aldığı gösterilmiştir. Ayrıca LRP5/6'nın kemik yoğunluğu üzerine olan etkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. LRP5/6 geninde fonksiyon kaybıyla sonuçlanan bir mutasyon sonucu osteoblast proliferasyonunda ve kemik yoğunluğunda azalma meydana geldiği gösterilmiştir[10,46]. Gereğinden fazla anlatılan LRP5/6 geninin ise kemik kütlesinin artışına yol açtığı bildirilmiştir. Tüm bu bulgular, bu reseptörün görev aldığı Wnt/β-katenin sinyal yolunun osteogenezde önemli rol üstlendiğini göstermektedir[47].

Son yıllarda yapılan çalışmalar LRP5/6 antikorlarının tedavide kullanılabileceğini göstermektedir[48]. Örneğin, meme tümör hücreleri ile yapılan bir çalışmada ortama eklenen LRP5/6 antikorlarının ve antagonistlerinin meme tümör hücrelerinde apoptozisi indüklediği ve hücre proliferasyonunu azalttığı gözlenmiştir[49]. Ayrıca, osteosarkoma ve prostat kanser hücrelerinde LRP5 dominat- negatif plasmid sistemi kullanılmış, bu şekilde bu kanserlerin oluşumunda etkisi olduğu düşünülen kontrolsüz Wnt/β-katenin sinyal yolu aktivitesi ortadan kaldırılmıştır[50].

Sonuç olarak, Fz, LRP5/6 ve Wnt proteinlerinin Wnt/β-katenin sinyal yolundaki rolleri birçok çalışmayla aydınlatılmaya çalışılmasına rağmen, sinyal mekanizmasının başlangıç reaksiyonları tam olarak ortaya konulamamıştır. Sinyal yolunun hedef hücre zarındaki reaksiyonları ile ilgili olarak yanıt aranan en önemli sorular; Wnt proteinlerinin reseptörleri ile nasıl ilişki kurduğu, reseptörlerini nasıl seçtiği, Wnt-Fz-LRP5/6 üçlü kompleksinin nasıl bir araya geldiği ve sinyalin sitoplazmaya nasıl aktarıldığıdır. Dolayısıyla, Wnt/β-katenin sinyal mekanizmasını aydınlatmak amacıyla yapılan tüm katkılar, mekanizmanın bütününün anlaşılmasında oldukça önemlidir. Ayrıca, kontrolsüz şekilde aktifleşmiş olan Wnt/β-katenin sinyal yolunun inhibitörler, antikorlar ve antagonistler gibi çeşitli biyomoleküllerle bloke edilmesi, bu sinyal yolunun oluşumunda rol oynadığı hastalıkların tedavisinde yeni seçenekler sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. Development 2009; 136:3205-14. doi:10.1242/dev.033910
2. Veeman MT, Axelrod JD, Moon RT. A second canon: functions and mechanisms of β-catenin-independent Wnt signaling. Dev Cell 2003; 5:367-77. doi: 10.1007/978-1-59745-249-6_10]
3. Kühl M, Sheldahl LC, Park M, et al. The Wnt/Ca2+ pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape. Trends Genet 2000; 16:279-83. doi:10.1016/S0168-9525(00)02028-X
4. Kikuchi A, Yamamoto H. Tumor formation due to abnormalities in the beta-catenin-independent pathway of Wnt signalling. Cancer Sci 2008; 99:202-8. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00675.x
5. Lustig B, Behrens J. The Wnt signaling pathway and its role in tumor development. J Cancer Res Clin Oncol 2003; 129: 199-21. doi: 10.1007/s00432-003-0431-0
6. Donma MM, Donma O. Wnt signaling pathway in cardiovascular and other clinical diseases: Review. Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2010;22:93-103.
7. Kaldis P, Pagano M. Wnt signaling in mitosis. Dev Cell 2009; 17:749-50. doi: 10.1016/j.devcel.2009.12.001
8. Yamada S, Pokutta S, Drees F, et al. Deconstructing the cadherin-catenin-actin complex. Cell 2005; 123:889-901. doi:10.1016/j.cell.2005.09.020
9. Klassen MP, Shen K. Wnt signaling positions neuromuscular connectivity by inhibiting synapse formation in C. elegans. Cell 2007; 130:704-16. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.046
10. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. Nat Rev Rheumatol 2009; 5:442-7. doi:10.1038/nrrheum.2009.137
11. Hu J, Dong A, Fernandez-Ruiz V, et al. Blockade of Wnt signaling inhibits angiogenesis and tumor growth in hepatocellular carcinoma. Cancer Res 2009; 69:6951-9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0541
12. Nusse R, Varmus H. Wnt genes. Cell 1992; 69:1073-87.
13. Bradley RS, Brown AM. The proto-oncogene int-1 encodes a secreted protein associated with the extracellular matrix. EMBO J 1990; 9:1569-75.
14. Lorenowicz MJ, Korswagen HC. Sailing with the Wnt: charting the Wnt processing and secretion route. Exp Cell Res 2009; 315:2683-9. doi:10.1016/j.yexcr.2009.06.015
15. Tamai K, Semenov M, Kato Y, et al. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction. Nature 2000; 407(6803):530-5. doi:10.1038/35035117
16. Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. J Cell Sci 2006; 119(Pt 3):395-402.
17. Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. Cell 1982; 31:99-109.
18. Nusse R, Brown A, Papkoff J, et al. A new nomenclature for int-l and related genes: the Wnt gene family. Cell 1991; 64:231.
19. Adell T, Thakur AN, Müller WE. Isolation and characterization of Wnt pathway-related genes from Porifera. Cell Biol Int 2007; 31:939-49.
20. Kusserow A, Pang K, Sturm C, et al. Unexpected complexity of the Wnt gene family in a sea anemone. Nature 2005; 433(7022):156-60.
21. Li J, Nam KH. Regulation of brassinosteroid signaling by a GSK3/SHAGGY-like kinase. Science 2002; 295(5558):1299-301.
22. Vert G, Nemhauser JL, Geldner N, et al. Molecular mechanisms of steroid hormone signaling in plants. Annu Rev Cell Dev Biol 2005; 21:177-201.
23. Miller JR. The Wnts. Genome Biol 2001;3:reviews3001.1-3001.15.
24. Kikuchi A, Yamamoto H, Kishida S. Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors. Cell Signal 2007; 19:659-71.
25. Willert K, Brown JD, Danenberg E, et al. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. Nature 2003; 423(6938):448-52.
26. Niemann S, Zhao C, Pascu F, et al. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. Am J Hum Genet 2004; 74:558-63. doi:10.1086/382196
27. Peltoketo H, Allinen M, Vuosku J, et al. Characterization and expression of the human WNT4; lack of associated germline mutations in high--to moderate--risk breast and ovarian cancer. Cancer Lett 2004; 213:83-90. doi:10.1016/j.canlet.2004.02.024
28. He B, You L, Uematsu K, et al. A monoclonal antibody against Wnt-1 induces apoptosis in human cancer cells. Neoplasia 2004; 6:7-14.
29. You L, He B, Xu Z, et al. An anti-Wnt-2 monoclonal antibody induces apoptosis in malignant melanoma cells and inhibits tumor growth. Cancer Res 2004; 64:5385-9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-1227
30. Wei W, Chua MS, Grepper S, et al. Blockade of Wnt-1 signaling leads to anti-tumor effects in hepatocellular carcinoma cells. Mol Cancer 2009; 8:76-86. doi:10.1186/1476-4598-8-76

31. Bhanot P, Brink M, Samos CH, et al. A new member of the frizzled family from Drosophila functions as a Wingless receptor. Nature 1996; 382(6588):225-30. doi:10.1038/382225a0
32. Wang YK, Samos CH, Peoples R, et al. A novel human homologue of the Drosophila frizzled wnt receptor gene binds wingless protein and is in the Williams syndrome deletion at 7q11.23. Hum Mol Genet 1997; 6:465-72.
33. Huang HC, Klein PS. The Frizzled family: receptors for multiple signal transduction pathways. Genome Biol 2004; 5:234-41. doi:10.1186/gb-2004-5-7-234
34. Wawrzak D, Luyten A, Lambaerts K, et al. Frizzled–PDZ scaffold interactions in the control of Wnt signaling. Adv Enzyme Regul 2009; 49:98-106.
35. Punchihewa C, Ferreira AM, Cassell R, et al. Sequence requirement and subtype specificity in the high-affinity interaction between human frizzled and dishevelled proteins. Protein Sci 2009; 18:994-1002. doi:10.1002/pro.109
36. Umbhauer M, Djiane A, Goisset C, et al. The C-terminal cytoplasmic Lys-thr-X-X-X-Trp motif in frizzled receptors mediates Wnt/beta-catenin signalling. EMBO J 2000; 19:4944-54. doi:10.1093/emboj/19.18.4944
37. Dann CE, Hsieh JC, Rattner A, et al. Insights into Wnt binding and signalling from the structures of two Frizzled cysteine-rich domains. Nature 2001; 412(6842):86-90. doi:10.1038/35083601
38. Povelones M, Nusse R. The role of the cysteine-rich domain of Frizzled in Wingless-Armadillo signaling. EMBO J 2005; 24:3493-503. doi:10.1038/sj.emboj.7600817
39. Kirikoshi H, Sekihara H, Katoh M. Expression profiles of 10 members of Frizzled gene family in human gastric cancer. Int J Oncol 2001; 19:767-71.
40. Nagayama S, Fukukawa C, Katagiri T, et al. Therapeutic potential of antibodies against FZD 10, a cell-surface protein, for synovial sarcomas. Oncogene 2005; 24:6201-12. doi:10.1038/sj.onc.1208780
41. Wu QL, Zierold C, Ranheim EA. Dysregulation of Frizzled 6 is a critical component of B-cell leukemogenesis in a mouse model of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009; 113:3031-9. doi:10.1182/blood-2008-6-163303
42. Fukukawa C, Hanaoka H, Nagayama S, et al. Radioimmunotherapy of human synovial sarcoma using a monoclonal antibody against FZD10. Cancer Sci 2008; 99:432-40.
43. He X, Semenov M, Tamai K, et al. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/b-catenin signaling: arrows point the way. Development 2004; 131:1663-77.
44. Schweizer L, Varmus H. Wnt/Wingless signaling through beta-catenin requires the function of both LRP/Arrow and frizzled classes of receptors. BMC Cell Biol 2003; 4:4-15. doi:10.1186/1471-2121-4-4
45. MacDonald BT, Yokota C, Tamai K, et al. Wnt signal amplification via activity, cooperativity, and regulation of multiple intracellular PPPSP motifs in the Wnt co-receptor LRP6. J Biol Chem 2008; 283:16115-23. doi.10.1074/jbc.M8003272200
46. Cuzzo LM, Ross-Cisneros FN, Yee KM, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein is decreased in optic neuropathy of Alzheimer disease. J Neuroophthalmol 2011;31:139-46. doi:10.1097/WNO.0b013e31821b602c
47. Milat F, Ng KW. Is Wnt signalling the final common pathway leading to bone formation? Mol Cell Endocrinol 2009; 310:52-62.
48. Ettenberg SA, Charlat O, Daley MP, et al. Inhibition of tumorigenesis driven by different Wnt proteins requires blockade of distinct ligand-binding regions by LRP6 antibodies. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107:15473-8. doi:10.1073/pnas.1007428107
49. Liu CC, Prior J, Piwnica-Worms D, et al. LRP6 overexpression defines a class of breast cancer subtype and is a target for therapy. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107:5136-41. doi:10.1073/pnas.0911220107
50. Guo Y, Rubin EM, Xie J, et al. Dominant negative LRP5 decreases tumorigenicity and metastasis of osteosarcoma in an animal model. Clin Orthop Relat Res 2008; 466:2039-45. doi:10.1007/s11999-008-0344-y