

WNT- β KATENİN YOLAĞI

Ebru Işık ALTURFAN

34.1. Giriş

Embriyogenezdeki önemli olayları kontrol eden sinyal yolları ve molekülleri gelişim biyolojisi açısından büyük önem taşımaktadır. Son 20-30 yıl içinde, kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler), fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) ve Wnt'ler gibi çeşitli sinyal molekül aileleri tanımlanmış ve bunların sinyal mekanizmaları aydınlatılmıştır. Wnt ismi, *Drosophila*'daki *wingless* adlı gen ile omurgalı homoloğu olan *integrated* veya *int-1* isminlerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Bu sinyal yolları genellikle hastalıklar, özellikle de kanser ile ilişkilendirilmekte ve kanserin bozulmuş gelişimsel bir süreç olduğu kavramını güçlendirmektedir. Wnt sinyal yolağı, hücre yüzey reseptörleri yoluyla hücreye sinyal ileten proteinlerden oluşan, embriyonik gelişim sırasında hücrenin akıbetini tayin eden, hücre göçü, polaritesi, nöral oluşum ve organogenezin önemli yönlerini düzenleyen evrimsel olarak korunmuş bir yoldur. Wnt'ler, parakrin etkili glikoproteinlerdir ve insanlarda sinyal iletiminin düzenlenmesi, fonksiyonu ve biyolojik sonuçları ile ilişkili on dokuz proteinden oluşur (WNT1, WNT2, WNT2B/13, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16). β katenin bağımlı olan ve klasik, doğal anlamına genel kanonik veya Wnt/ β katenin yolağı, nonkanonik düzlemsel hücre kutuplaşması yolağı ve nonkanonik Wnt / kalsiyum yolağı olmak üzere üç Wnt sinyal yolağı karakterize edilmiştir. Kanonik olmayan yollarda β katenin görev almaz. Nonkanonik düzlemsel hücre kutuplaşması yolağı, sitoskeleton (hücre iskeleti) düzenlenmelerinde görev alır. Nonkanonik Wnt / kalsiyum yolağı ise endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını düzenleyerek, hücre içi kalsiyum düzeylerini

kontrol eder. Bu bölümde β katenin bağımlı klasik yolak olan Wnt / β -katenin yolağı hakkında bilgi verilmektedir.

34.2. Kanonik veya Wnt / β -katenin Yolağı

Yetişkinlerde doku homeostazı ile ilişkili olan Wnt sinyal proteinleri ailesi, embriyogenez sırasında çoklu gelişim olaylarına katılır. Wnt sinyalleri pleiotropiktir, yani genlerin farklı yollarla etkilerini göstermesine neden olur. Mitojenik uyarıyı, hücre akıbetini ve farklılaşmasını etkiler. Wnt proteinleri, hücre yüzeyindeki Frizzled (Fz) / düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör ile ilişkili protein kompleksine bağlanarak Wnt / β - katenin yolağını aktive eder ve hedef hücrelerde etkisini gösterir. Wnt sinyal iletim modeli basit bir şekilde Şekil 34.1'de şematize edilmiştir. Bu reseptörler, Disheveled (Dsh), glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3), Axin, Adenomatöz Polipozis Coli (APC) ve transkripsiyonel regülatör β -katenini içeren bir takım hücre içi proteine sinyal gönderirler. Sitoplazmik β -katenin seviyeleri normal olarak, GSK-3 / APC / Axin içeren bir kompleks tarafından kontrol edilen proteazom aracılı degradasyon yoluyla düşük tutulur. Hücreler Wnt sinyalleri aldığı anda bu degradasyon yolağı engellenir ve dolayısıyla β -katenin, sitoplazmada ve çekirdekte birikir.

β -katenin, nükleusta lenfoid arttırıcıyı bağlayan faktör 1 ve T hücresine spesifik transkripsiyon faktörü (lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF) ve T cell-specific transcription factor, (TCF)) gibi transkripsiyon faktörleri ile etkileşir. Wnt sinyal yolağında feed back kontrolü sağlayan Wnt sinyal

Hematopoetik sistemde, aşırı ifade edilen Axin, transplante edilebilir kök hücrelerin sayısını azaltmıştır. Tersine, Wnt sinyalinin, mutant β -katenin formlarının kullanımı ile aktive edilmesi hem hematopoietik hem de kıl folikül sistemlerinde kök hücrelerin genişlemesine yol açmıştır.

Wnt sinyallerinin kök hücrelerin korunması üzerine etkisinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak kök hücreler içsel olarak farklılaşmaya hedeflenmişlerdir. Wnt sinyalleri ise farklılaşma ile ilgili spesifik genleri baskılayarak hücrelerin farklılaşmasını bloke edebilir. Bu şekilde Wnt aktivasyonu sonucu aktive olmayıp inhibe olan bazı genler bulunmaktadır. Gen ifadesinin kontrolünde epigenetik mekanizmalar da etkilidir. Kök hücre biyolojisi ve kolon kanseri arasındaki bağlantı son yıllardaki Wnt sinyali, kök hücresi ve kanser kök hücresi ilişkili araştırmalar ile güçlenmiştir.

Ayrıca Wnt proteinlerinin veya Wnt yolağı agonistlerinin kültürdeki kök hücrelerinin muhafaza edilmesinde kullanılması, Wnt sinyal yolağı ve kök hücreler arasındaki bağlantının uygulanma alanlarından birisidir.

34.12. Kaynaklar

- Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 2012 8;149(6):1192-205.
- Eryılmaz O, Ateş PS, Ünal İ, Üstündağ ÜV, Bay S, Alturfan AA, Yiğitbaşı T, Emekli-Alturfan E, Akalın M. Evaluation of the interaction between proliferation, oxidant-antioxidant status, Wnt pathway, and apoptosis in zebrafish embryos exposed to silver nanoparticles used in textile industry. *J Biochem Mol Toxicol* 2018;32(1).
- Kuldeep K, Gosens R. Wnt-5A: Signaling and functions in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 2016;567-587.

34.11. Sonuç

Son yıllarda Wnt sinyal yolağının gelişim ve yetişkin doku sağlığındaki rolüne dair birçok veri elde edilmiştir. Bildirilen Wnt genleri ve fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda bir organizmanın gelişim sürecinde Wnt sinyalinin etkisinin oldukça fazla olduğu görülmektedir. Wnt sinyalinin kanserdeki rolü günümüzde detayları ile ortaya konmuştur. Dolayısıyla böyle önemli bir yolun yanlış düzenlenmesinin hastalıklara yol açması şaşırtıcı değildir. Wnt yolağı hakkındaki mevcut verilerin hastalıklarla ilişkilendirilmesindeki zorluklar güçlü ve yeni deneysel yöntemler ile Wnt yolağı için geliştirilen immünolojik ve moleküler ajanlar sayesinde aşılabilmektedir.

Wnt sinyalinin karmaşık ve sıkıca düzenlenmiş bir yolak olarak oldukça detaylandırılmış olmasına rağmen, Wnt sinyal iletimi sırasında gelişen çözülmesi gereken mekanizmalar vardır. Bunlar arasında, Wnt'lerin nasıl salgılandığı, hücrelere nasıl sunulduğu, Wnt'nin Fz / LRP kompleksine bağlanması, Wnt'nin Dsh'ye nasıl iletilmesi, β -katenin yıkım kompleksindeki proteinlerin nasıl düzenlendiği ile pozitif ve negatif düzenleyicilerin transkripsiyonu nasıl etkiledikleri bulunmaktadır.

- Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20:781-810.
- Sharan S, Verheyen EM. Wnt/ Wingless signaling in *Drosophila*. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4,6.
- Üstündağ ÜV, Ünal İ, Ateş PS, Alturfan AA, Yiğitbaşı T, Emekli-Alturfan E. Bisphenol A and di(2-ethylhexyl) phthalate exert divergent effects on apoptosis and the Wnt/ β -catenin pathway in zebrafish embryos: A possible mechanism of endocrine disrupting chemical action. *Toxicol Ind Health* 2017;33(12):901-910.