



## Review article

# Lösemide Wnt Sinyal Yolağı

## Wnt Signaling Pathway In Leukemia

Tuba Özdemir Sancı <sup>a,\*</sup> & H. Meltem Özgüner

<sup>a</sup>Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

<sup>b</sup>Ankara City Children Hospital, Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation Unit, Stem Cell Laboratory, Ankara, Turkey

### Özet

Wnt sinyal yolağının, embriyonik dönemde hematopoezi düzenlediği, hem miyeloid hem de lenfoid hematolojik malignitelerin gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir, ancak kesin rolü hala tartışmalıdır ve yoğun araştırma konusudur. Normal hematopoietik hücrelerin maturasyonu sırasında meydana gelen bozulmalar lösemik hücrelerin oluşmasına neden olur. Maturasyonunu tamamlamamış ve sınırsız bölünme özelliğine sahip lösemik hücrelerin kendilerini yenilemeleri ve çoğalmaları için değişen kemik iliği mikroçevresini ya da çeşitli sinyal yollarını kullandıkları bilinmektedir. Bu yollarda ortaya çıkabilecek anormallikler, malign transformasyon, azalmış apoptozis ve kontrolsüz proliferasyonla sonuçlanmaktadır. Hematolojik malignitelerde regülasyonu bozulan yollardan biri olan Wnt sinyal yolağı, lösemik hücrelerin kemik iliğine yerleşmesinin yanı sıra lösemik kök hücre gelişimi ve kemorezistansını destekler. Bu derlemede değişen Wnt sinyal yolağının kemik iliği mikroçevresini, ve lökomogenezi nasıl etkilediği özetlenerek Wnt sinyal yolağı hedeflenerek yapılan terapötik yaklaşımlar tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoez, Lösemi, Kemik İliği Mikroçevresi, Wnt Sinyal Yolağı.

### Abstract

The Wnt signaling pathway regulates hematopoiesis in the embryonic period and it is known that plays crucial role in the development of both myeloid and lymphoid hematological malignancies, but its precise role is still controversial and is a subject of intensive research. Disruptions that occur during the maturation of normal hematopoietic cells cause the formation of leukemic cells. It is known that leukemic cells, which are unmaturing and capable of unlimited division, use the altered bone marrow microenvironment or various signaling pathways to regenerate and proliferate. Abnormalities that may occur in these pathways result in malignant transformation, decreased apoptosis, and uncontrolled proliferation. The Wnt signaling pathway, one of the dysregulated pathways in hematological malignancies, supports leukemic stem cell development and chemoresistance as well as the settlement of leukemic cells in the bone marrow. In this review, the therapeutic approaches targeting the Wnt signaling pathway are discussed by summarizing how the aberrant Wnt signaling pathway affects the bone marrow microenvironment and leukemogenesis.

**Keywords:** Bone Marrow Microenvironment, Hematopoiesis, Leukemia, Wnt Signaling Pathway.

**Received:** 22 December 2020 \* **Accepted:** 31 December 2020 \* **DOI:** <https://doi.org/10.29329/jiam.2020.299.6>

### \* Corresponding author:

Tuba Özdemir-Sancı is working as a Research Assistant Doctor in the Department of Histology and Embryology at Ankara Yıldırım Beyazıt University in Ankara Turkey. My research interests include Histology, Mesenchymal Stem Cells, Leukemia, Autophagy, Molecular Biology and Genetics. She has lived, worked, and studied in Ankara, Turkey.

Email: : [tozdemir@ybu.edu.tr](mailto:tozdemir@ybu.edu.tr)

## GİRİŞ

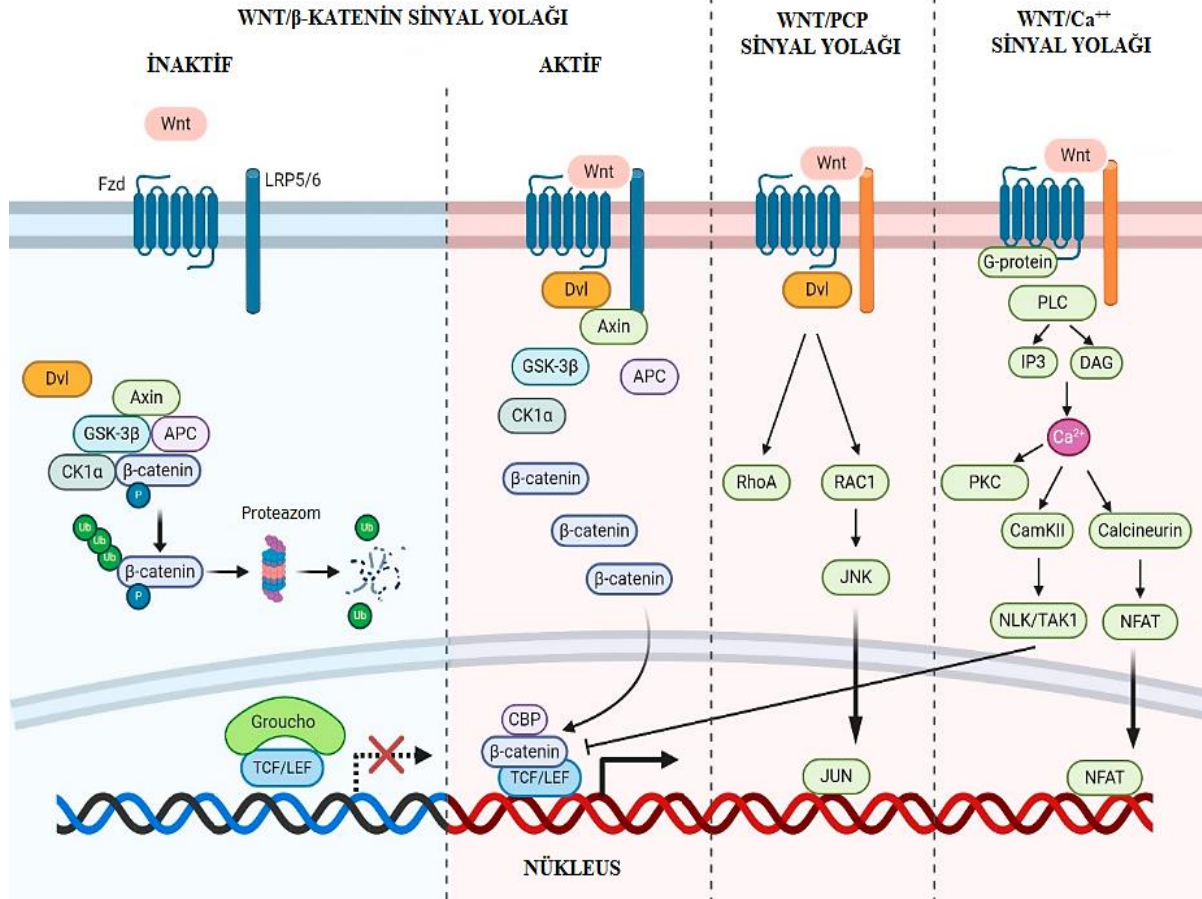
Lösemi, hematopoetik öncül hücrelerin neoplastik dönüşümü sonucu anormal kan hücresi üretim süreci ile karakterize edilen kemik iliğinin malign bir grup hastalığıdır. Köken aldığı öncül hücre tipine ve yaşa göre farklılık gösteren yaygın lösemi alt tipleri arasında akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik miyeloid lösemi (KML) ve kronik lenfoblastik lösemi (KLL) bulunur. Son yirmi yılda, özellikle ALL için önemli terapötik ilerlemeler kaydedilmesine rağmen kemoterapiye direnç ve hastalığın nüksü tüm lösemi tiplerinde sorun olmaya devam etmektedir (Soares-Lima, Pombo-de-Oliveira, & Carneiro, 2020). Normal hematopoietik kök hücrelerin (HKH) hayatta kalması ve sürdürülmesi, aynı zamanda ‘niş’ olarak da bilinen kemik iliği (Kİ) mikroçevresi ile etkileşimlere dayanır. Lösemik hücrelerin mikroçevredeki diğer hücrelerle etkileşimleri ya da lösemik kök hücrelerin varlığı kemoterapiye yanıtızsızlığa ve nükse neden olabilmektedir. Kemik iliği mikroçevresi, mezenkimal kök/stromal hücreler (MKH'ler), endotelial hücreler, osteoblastlar, periferik nöronlar ve bunlarla ilişkili miyelinsiz Schwann hücreleri gibi farklı bileşenlerden oluşan dinamik bir ortamdır (Shafat, Ganeswaran, Bowles, & Rushworth, 2017). Mikroçevredeki sinyal yollarından Wnt sinyal yolağının hematolojik malignitelere dahil birçok kanser türünde temel bir rol oynadığı bilinmektedir (Altınok & Asuman, 2016). Yolakta rol oynayan WNT proteinleri, hematopoez, embriyonik gelişim ve doku homeostazında kritik rollere sahip kısa mesafeli ligandlar olarak hareket eden, bir glikoprotein ailesini oluşturur. Bu proteinler, sinyalleri, daha iyi karakterize edilen  $\beta$ -katenin ilişkili kanonik yol aracılığıyla veya  $\beta$ -kateninden bağımsız olan Wnt/Planar Hücre Polaritesi (PCP) yolu ve WNT/ $Ca^{++}$  yolu gibi kanonik olmayan yollarla iletir (Soares-Lima vd., 2020). Yapılan çalışmalar, Wnt sinyal yolağının bozulmuş regülasyonun kemoterapiye dirençte ve lökomogenezde etkili olduğunu göstermektedir. (Seke Etet vd., 2013). Bu derlemede de Wnt sinyal yolağı ve lösemideki rolünün tartışılması amaçlanmıştır.

### WNT Sinyal Yolağı

Sekrete ettikleri glikoproteinlerle, hücre büyümesini, hücre adezyonu ve hareketliliğini, hücre polaritesini ve hücre farklılaşmasını düzenleyen Wnt genleri oldukça korunmuş bir gen ailesi içerisinde yer alırlar. Wnt ailesinin yaklaşık 40 yıl önce ilk defa keşfedilen üyesi; int-1 olarak adlandırılan Wnt geni, farenin tümörlü meme dokusundan klonlanmış olan bir genidir. Daha sonra, Drosophila’da bulunan ‘‘wingless’’ geninin int-1 geni ile homoloji gösterdiği saptanarak, bu iki gen ismi birleştirilmiş ve Wnt geni olarak adlandırılmıştır (Rijsewijk et al., 1987; Prunier, Hocevar, & Howe, 2004) .

Gelişim sırasında, memelilerde salgılanan 19 glikoprotein ailesini içeren WNT proteinleri, doku homeostazını düzenledikleri ilk zigot bölünmeleri gibi erken aşamalardan yetişkin döneme kadar gereklidir. Bu proteinler, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanır ve sinyal yollarını tetikleyerek hücre kaderinin belirlenmesini, proliferasyonunu, göçünü, polaritesini ve gen ekspresyonunu kontrol eder. Wnt proteinleri, kanonik olmayan ( $\beta$ -katenin bağımsız) ve kanonik ( $\beta$ -katenin bağımlı) yolları

etkinleştirebilir. Kanonik olmayan Wnt sinyal yolağı, Wnt/Planar Hücre Polaritesi (PCP) yolunu ve Wnt/Ca<sup>2+</sup> yolunu içerir. Wnt-1, -3a, -8a, -8b ve 10b, kanonik yolağa ait üyeler iken, Wnt-5a, -5b, -11 ve -16 kanonik olmayan yolağa aittir (Malhotra & Kincade, 2009; Seke Etet vd., 2013; Lien & Fuchs, 2014; Ahmadzadeh, Norozi, Shahrabi, Shahjahani, & Saki, 2016).



Şekil 1. WNT Sinyal İleti Yolakları (Ruan, Kim, Ogana, & Kim, 2020)

Wnt sinyallerinin yokluğunda, glikojen sentaz kinaz 3β (GSK3β), Axin, kazein kinaz 1α (CK1α), adenomatöz polipoz koli (APC) ve YAP/TAZ gibi çeşitli proteinleri içeren yıkıcı kompleksler, β-kateninin fosforilasyonuna yol açar. E3-ligaz proteini daha sonra fosforile β-katenini ubiquitinle işaretleyerek 26s proteazom tarafından parçalanmasını sağlar ve Wnt/β-katenin sinyal yolağının aktivasyonunu engeller (Valenta, Hausmann, & Basler, 2012). Wnt ligandlarının salgılanması (Wnt1, Wnt3a, Wnt7a ve Wnt8), bunların Frizzled reseptörlere ve lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 5/6'ya bağlanması, hücre yüzeyi üzerinde Wnt-Fzd-Lrp5/6 komplekslerinin oluşumuna yol açar. Bu kompleks daha sonra Disheveled (Dvl) proteinini kullanarak yıkıcı kompleksi ortadan kaldırır, böylece sitoplazmada β-katenin'i stabilize eder ve yeni sentezlenen β-kateninlerin bozulmasını önler. Stabilize edilmiş β-katenin, Nup62, Nup153 ve RanBP2 gibi nükleoproteinlerine bağlanır ve transkripsiyon kofaktörleri de dahil olmak üzere bazal transkripsiyonel mekanizmalarla ilişkili olduğu nükleusa aktarılır. Daha sonra β-katenin, hedef genlerin transkripsiyonunu uyaran, TCF (T Cell Factor)/LEF

(Lymphocyte Enhancer Factor) ile etkileşerek  $\beta$ -katenin/TCF/LEF kompleksini oluşturur. C-myc, siklin D1 ve Axin2,  $\beta$ -katenin/TCF/LEF kompleksi tarafından aktive edilen hedef genler arasındadır. Bu genler, proliferasyon ve apoptoz gibi hücrel mekanizmaları düzenleyerek büyüme faktörlerinin ekspresyonunu etkiler (Clevers & Nusse, 2012; Nusse, 2005; Wiese, Nusse, & van Amerongen, 2018).

Kanonik olmayan Wnt sinyal yollarından Wnt/PCP yolunda, Wnt5a, Wnt7a ve Wnt11 dahil olmak üzere Wnt ligandları, Fzd reseptörlerine bağlanır ve küçük GTPazlar RhoA ve RAC1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)'i Dvl aracılığıyla aktive eder. RhoA, Rho-kinaz ekspresyonunu, aktive edilmiş RAC1, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ekspresyonunu artırarak, hedef genlerin ekspresyonunu tetikler. Wnt/PCP yolu ayrıca hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini ve aktin polimerizasyonunu düzenleyerek hücre göçünü mümkün kılar. Kanonik olmayan Wnt/Ca<sup>++</sup> yolu sırasında, Wnt ligandları Fzd reseptörüne bağlanır ve daha sonra koreseptör Ror1/2 ile etkileşime girerek G-proteinlerini çalıştırır ve bu da fosfolipaz C'nin (PLC) aktivasyonu ile sonuçlanır. PLC tarafından indüklenen IP3 (inozitol trifosfat) ve DAG (diasilgliserol) üretimi endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasına neden olur. Kalsiyum, ikincil bir haberci görevi görür ve ayrıca kalmoduline bağımlı kinaz II (CamKII), kalsinörin ve protein kinaz C (PKC) gibi proteinleri aktive eder. CamKII, NLK/TAK1 faktörlerini aktive eder ve NLK, TCF/LEF'i fosforile ederek,  $\beta$ -katenin/TCF/LEF kompleksinin oluşumunu inhibe eder. Kalsinörin, aktive T hücrelerinin nükleer faktörünün (NFAT) defosforilasyonu ve çekirdeğe aktarılması yoluyla hedef genlerin transkripsiyonunu tetikleyebilir. PKC, Cdc42'nin aktivasyonu yoluyla PCP yolunda yer alır. Bununla birlikte, kanonik olmayan Wnt sinyalinin lösemik mikroçevredeki rolü büyük ölçüde keşfedilmemiştir (Babayeva, Zilber, & Torban, 2011; Kohn & Moon, 2005; Ruan et al., 2020).

Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunu kontrol eden birçok mekanizma, bu yolu negatif olarak düzenleyen ve sinyal kaskadlarının aktivasyonunu ve hedef genlerin transkripsiyonunu önleyen hücre dışı proteinleri içerir. SFRP'ler (Secreted Frizzled Receptor Protein) ve Wnt inhibitör faktör (WIF-1) Wnt'nin hücre dışı antagonistleridir ve doğrudan Wnt ligandlarını bağlarlar. Böylece  $\beta$ -katenin ve kanonik olmayan yollardan herhangi bir sinyalleme önlerler (Clevers, 2006). Dickkopf (Dkk) ve WISE/SOST ailesi proteinleri, Lrp5/6 ve Wnt ligandlarına bağlanarak Wnt ligandlarının bu koreseptörlere ulaşılabilirliğini ve hücre yüzeyi üzerinde yer alan Wnt/Fzd/Lrp5/6 kompleksinin oluşumunu engelleyerek ve Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalinin inhibisyonuna sebep olarak sınırlayan hücre dışı inhibitörlerdir. Tersine, Wnt proteinlerinin agonistleri olarak R-spondin (Rspo) ve Norrin proteinlerinin salgılanması, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağının aktivasyonunu artırır (Conidi, van den Berghe, & Huylebroeck, 2013).

Wnt yolu ayrıca diğer hücre içi sinyal yollarıyla da ilişkilidir. Bazı çalışmalarda, AKT sinyal yolunda bulunan  $\beta$ -katenindeki serin rezidülerinin fosforilasyonunun,  $\beta$ -katenini açığa çıkardığı ve sitosol ve nükleusta birikmesine neden olduğu; bunun da hedef genlerin transkripsiyonunda bir artışa sebep olduğu bildirilmiştir. Wnt sinyal yolağı agonistlerinin ve antagonistlerinin saptanması, bu sinyal

yolağındaki bozuklukların neden olduğu hastalıklarda uygun terapötik hedefler sağlayabilir. Çeşitli çalışmalar, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağıının, kendi kendini yenileme ve soy süreci dahil olmak üzere, kök hücrelerin çeşitli işlevlerinin pozitif bir düzenleyicisi olarak önemini göstermiştir. Genetik mutasyonların ve epigenetik değişikliklerin, Wnt sinyal yolağıında defektlere neden olduğu, insanda kanseri artırdığı ve kemik homeostazını bozduğu gösterilmiştir (Li, Xu, & Li, 2012; Ahmadzadeh vd., 2016).

### **Kemik İliği Mikroçevresinde WNT Sinyal Yolağı**

Hematopoez, kemik iliği progenitör hücrelerinin olgun periferik kan hücrelerine dönüştüğü sürekli bir süreçtir. Hematopoietik organlarda progenitör hücreler, hücre dışı matris moleküllerini, büyüme faktörlerini, adezyon moleküllerini ve sitokinleri sağlayan stromal hücre mikroçevresi sayesinde kendi kendini yenileyebilir veya olgun kan hücrelerine dönüşebilirler. Kemik iliği ana hematopoietik alan olup hem miyeloid hem de lenfoid hücre gelişimini destekler. Kemik iliği stroması, hematopoietik kök hücrelerin ve kanser kök hücrelerinin korunmasını ve yerleşimini (engrafmanı) destekleyen kemik iliği nişinin önemli bileşenleri olan mezenkimal kök hücrelerden oluşur. MKH'ler, osteoblastlar, fibroblastlar, adipositler ve kondrositler dahil olmak üzere çeşitli mezodermal hücre soylarına kendi kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahiptir. Ayrıca HKH'lerin ve embriyonik kök hücrelerin (EKH) gelişimi için bazı sitokin ve büyüme faktörlerini üretebilirler (Ahmadzadeh, Norozi, Shahrabi, Shahjahani, & Saki, 2016). Wnt sinyal yolağı MKH'lerin proliferasyonu ve farklılaşması için önemlidir, ancak kesin rolü henüz aydınlatılmamıştır (de Boer, Wang, & van Blitterswijk, 2004). MKH'ler Wnt2, Wnt4, Wnt5a, Wnt11 ve Wnt16 dahil olmak üzere bir dizi Wnt ligandını ve bunların FZD2, 3, 4, 5 ve 6, ko-reseptörleri ve Wnt inhibitörleri dahil olmak üzere reseptörlerini eksprese eder (Ling, Nurcombe, & Cool, 2009). Wnt3a, her ikisi de hücre döngüsü ilerlemesinde bir rol oynayan artmış siklin D1 ve c-Myc ekspresyonu yoluyla hücre büyümesini artırır. Aksine, Wnt5a, kanonik olmayan yolu aktive ederek,  $\beta$ -katenin/TCF sinyalinin bastırılmasına ve azalan siklin D1 ve MKH proliferasyonuna yol açar (Baksh & Tuan, 2007).

Kanser kök hücreleri ve lösemik kök hücreler (LKH), lösemik hücrelere benzer kendi kendini yenileme özelliklerine sahip olan ve tümör proliferasyonu, invazyon ve metastazında önemli bir rol oynayan uzun süreli hücre popülasyonunu oluştururlar. Bu hücreler genellikle bir farklılaşma sürecine maruz kalırlar ve agresif bir şekilde çoğalırlar (Iwasaki & Suda, 2009). Niş olarak bilinen işlevsel mikroçevre, LKH'lerini destekler. Kanser kök hücreleri ve normal kök hücreler, nişlerinde Wnt sinyal yolağı gibi çeşitli faktörler ve yolaklar tarafından kontrol edilir (Jin, Hope, Zhai, Smadja-Joffe, & Dick, 2006).

Wnt ve BMI-1(B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1) dahil olmak üzere bu hücrelerdeki aşırı aktif sinyal yolakları kanser kök hücrelerinin neoplastik proliferasyonunu artırır. Wnt sinyal yolağı ve lökomogenez arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmasa da, Wnt

proteinlerinin anormal ekspresyonundan, Wnt genlerindeki mutasyonlardan veya Wnt-sinyal moleküllerinde ve Wnt moleküllerinde meydana gelen epigenetik değişikliklerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Artan Wnt3a ligandı veya HKH'lerde  $\beta$ -kateninin sürekli aktivasyonu, farklılaşmanın artması ve HKH'lerin azalması ile ilişkilidir. Hematopoetik progenitör hücrelerde bu yolun regülasyonunun bozulması, kronik miyeloid lösemide KKH'lerini oluşturabileceği veya  $\beta$ -katenin bağımlı MLL-AF9 onkogeninin ekspresyonu yoluyla LKH'leri oluşturabileceği bildirilmiştir. T(9; 22) olan KML hastalarında, özellikle açıklanamayan blast krizlerinde Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağının artmış aktivitesi gözlenmiştir. Bu hastalarda,  $\beta$ -katenin/TCF-LEF kompleksinin oluşumu artar ve, Wnt / $\beta$ -katenin sinyal yolağı hedef genlerinin transkripsiyonuna yol açar. İmmatinib'e dirençli KML hastalarında  $\beta$ -kateninin aşırı ekspresyonu, blastik fazda ve KML'nin blastik fazında hastaların miyeloid progenitörlerinde, Wnt sinyal yolağının aktivitesinin artması, hastalığın ilerlemesi ve hastaların sağkalım oranının düşük olması arasında bir ilişki olduğu olasılığını arttırmaktadır (Anastas & Moon, 2013; Konopleva & Jordan, 2011; Wend, Holland, Ziebold, & Birchmeier, 2010).

Lösemik bozukluklara ek olarak, Wnt yolunun aktivasyonu, sırasıyla, kolorektal kanser, pilomatrikat, medulloblastoma ve gliomlar olan hastalarda intestinal epitelyal kök hücreler, keratinosit kök hücreleri, serebellar granül hücre progenitörleri ve CNS kök hücrelerinde bildirilmiştir. Bu, malign hücrelerin göçünü ve proliferasyonunu ve kemoterapiye direncini düzenleyerek kendini yenilemenin desteklenmesinde bu yolun rolünü gösterir (Vermeulen et al., 2010). Özetle, Wnt sinyalinin sürekli aktivitesi kök hücreleri LKH veya KKH'lerine dönüştürebilir. Bu nedenle, diyabetik Wnt sinyalinin hedeflenmesi, geleneksel kemoterapiye dirençli LKH'lerin aktivitesini ortadan kaldırmak veya azaltmak için yeni bir tedavi stratejisi olabilir.

### **Akut ve Kronik Lösemilerde WNT Sinyal Yolağı**

Wnt/ $\beta$ -katenin yolağının hematopoietik hücrelerin proliferasyonunu, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını kontrol ettiği bilinmektedir. Wnt sinyal yolağının sürekli uyarılması, miyeloid ve lenfoid hücrelerin neoplastik dönüşümü ile sonuçlanır. Sağlıklı hücrelerde  $\beta$ -katenin seviyeleri, salgılanan veya hücre içi yerleşik inhibitör proteinler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilirken, Wnt sinyal yolağında meydana gelen epigenetik anormallikler ve yolağın baskılayıcıları,  $\beta$ -katenin seviyelerinin artışını tetikleyerek Wnt sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonuna yol açar. Geçtiğimiz yıllarda yapılan araştırmalar, Wnt sinyal yolağının hematopoietik sistemin kök hücrelerinin kendini yenilemesi ve farklılaşmasının kritik bir düzenleyicisi olduğunu anlamamıza yol açmıştır. Öte yandan, kanonik olmayan Wnt sinyali de HKH fizyolojisinde önemli bir rol oynar. Kanonik olmayan Wnt sinyalinin, kemik iliği nişinde yer alan LT (Long term)-HKH'leri koruduğu ve HKH'lerin yaşlanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Florian vd., 2013).

Hematolojik maligniteler alanındaki araştırmacılar şu anda lösemi patogenezinde anormal Wnt sinyallemeinin tam rolünü aydınlatmayı amaçlamaktadır. Wnt sinyallerinin lösemilerdeki potansiyel

rolünü tartışmadan önce, farklı hematolojik malignitelerin farklı anatomik lokasyonlarda ortaya çıktığına dikkat etmek önemlidir. Maligniteler farklı progenitör hücrelerden veya HKH'lerden kaynaklanmaktadır. Hem mikroçevre (kemik iliği, timus) hem de kaynak hücrenin kendisi (kök hücre, pro/pre-B hücre, plazma hücresi, olgunlaşmamış T hücresi), bu hücrelerdeki normal Wnt sinyalinin nasıl düzensizleştirildiğini ve sonunda nasıl malign hale dönüştüğünü büyük ölçüde etkileyecektir. Bu nedenle, çevresel etkileşimlerle beraber lösemik hücrelerin analizi, lösemi gelişimi sırasında Wnt sinyal yolağının tam rolüne ışık tutacaktır (Staal, Famili, Garcia Perez, & Pike-Overzet, 2016).

Lösemilerin farklı alt tiplerinde, kemik iliği mikroçevresinde WNT ekspresyonu ve sinyal iletimi, genellikle WNT bileşen genlerinde doğrudan bir mutasyon olmasa da bozulabilir. Örneğin, kronik lenfositik lösemi B hücrelerinde, WNT sinyali ve WNT3'ün ve transkripsiyon faktörü LEF1'in ekspresyonu, normal B hücrelerine kıyasla artmıştır. Yine KLL B hücrelerinde WNT3, WNT4, WNT5B, WNT6, WNT7B, WNT9A, WNT10A, WNT14 ve WNT16'nın ekspresyonlarının arttığı görülmüştür (Lu vd., 2004). Benzer şekilde, E2A-Pbx1 akut lenfoblastik lösemi hücrelerinde, WNT16 yüksek ekspresyon gösterirken normal pre-B hücrelerinde ekspresyonun az olduğu gösterilmiştir (McWhirter et al., 1999).

Özellikle WNT5a, WNT11, WNT16b, ROR1 ve RYK gibi kanonik olmayan sinyallerde yer alan bazı WNT proteinlerinin ve reseptörlerinin rolünün gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır. WNT5A'nın, AML, pre-B ALL ve T-ALL'da ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. WNT5A hipermetilasyonunun, tek başına veya bazı kanonik yol inhibitörlerinin (SFRP1, SFRP2, SFRP4, SFRP5, WIF1, DKK3 ve HDPR1 gibi) susturulması halinde zayıf prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Hatırnaz Ng vd., 2015; Martín vd., 2010). Bununla birlikte, TCF3-PBX1 Pre B-ALL, WNT5a ve ROR1'de RhoA/Rac1 GTPazlar aracılığıyla kanonik olmayan Wnt sinyalinin aktivasyonu TCF3-PBX1 hücrelerinin proliferasyonunu artırmıştır. Ayrıca TCF3-PBX1 Pre B-ALL'de ROR1'in ekspresyonu baskılandığında hücre büyümesinin azaldığı ve apoptozun arttığı görülmüştür (Bicocca vd., 2012). Wnt/Ca<sup>++</sup> sinyal yolunu düzenleyen Wnt5a için yapılan bir çalışmada Wnt5a hemizigot farelerde B hücre proliferasyonunun arttığı ve sonrasında spontan myeloid lösemi ve B hücreli lenfoma geliştiği görülmüştür. Bu durum Wnt5a'nın  $\beta$ -katenin sinyal yolağının antagonisti olarak çalıştığını düşündürmüştür. Ayrıca Wnt5a'nın primer insan lösemi hücrelerinde tümör süpresör olarak görev aldığı bununda Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağını baskılayarak gerçekleştiği tahmin edilmektedir (Liang vd., 2003; Ying vd., 2007; Grainger, Traver, & Willert, 2016).

Lösemilerde WNT sinyal yolağının terapötik olarak hedeflenmesi mümkündür. Kanonik olmayan Wnt sinyal yolağı koreseptörü ROR1, KLL lösemik hücrelerinde eksprese edilir, ancak lösemik olmayan lökositlerde ifade edilmez. Bu durum hücrelerin bir anti-ROR1 monoklonal antikoru (cirtmzumab) ile hedeflenmesine izin verir. Yüksek ROR1 seviyeleri, hızla ilerleyen bir KLL formuyla ilişkilidir. Wnt5a'nın eklenmesi, KLL hücrelerinin RhoA / Rac1 yoluyla çoğalmasını ve göçünü artırır; bu etki

cirmtuzumab ile bloke edilebilir. Klinik olarak, cirmtuzumabın bir B hücresi reseptör bloke edici ajan ile birleştirilmesi, lösemik hücrelerin in vivo ortamda temizlenmesinde, önemli ölçüde etkili olacaktır. Bu çalışmalar lösemik hücrelerini öldürmek amacıyla Wnt sinyal yolağının hedeflenebileceğinin göstergesidir (Cui vd., 2016; J. Yu vd., 2017; Jian Yu vd., 2016).

## SONUÇ

Wnt sinyalizasyonu hem kök hücreleri hem de kanser hücrelerini koruyabildiğinden, Wnt yolunu pozitif veya negatif olarak modüle etme yeteneği terapötik öneme sahiptir. Bu nedenle, bu yolun kontrollü aktivasyonu, rejenerasyon gerektiğinde gelişmiş kök ve progenitor hücre aktivitesini etkinleştirebilir. Öte yandan, Wnt sinyalinin inhibisyonu, kanser gelişimi için itici güç olarak kontrolsüz kendini yenilemeyi inhibe etmek için etkili bir yol olabilir (Ahmadzadeh vd., 2016). Son olarak, deneysel kanıtlar, hematolojik malignitelerin patogeneğinde, özellikle de kemik iliğinde HKH'lerin LKH'lere dönüşümünde, kemoterapötik ajanlara karşı kanser hücresi direncinde önemli bir oyuncu olarak kanonik Wnt sinyal yolağını işaret etmektedir. Bu bulguların klinik etkileri göz önüne alındığında, kanonik Wnt sinyal yolağının normal ve malign hematopoezdeki etkileri daha fazla araştırılmalıdır.

## KAYNAKÇA

- Ahmadzadeh, A., Norozi, F., Shahrabi, S., Shahjahani, M., & Saki, N. (2016). Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in bone marrow niche. *Cell and Tissue Research*, 363(2), 321–335. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2300-y>
- Altınok, B., & Asuman, S. (2016). WNT Sinyal Yolağı ve Kanser. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 15(2), 27–38.
- Anastas, J. N., & Moon, R. T. (2013). WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13(1), 11–26.
- Babayeva, S., Zilber, Y., & Torban, E. (2011). Planar cell polarity pathway regulates actin rearrangement, cell shape, motility, and nephrin distribution in podocytes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 300(2), F549–F560.
- Baksh, D., & Tuan, R. S. (2007). Canonical and non-canonical wnts differentially affect the development potential of primary isolate of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular Physiology*, 212(3), 817–826.
- Bicocca, V. T., Chang, B. H., Masouleh, B. K., Muschen, M., Loriaux, M. M., Druker, B. J., & Tyner, J. W. (2012). Crosstalk between ROR1 and the Pre-B Cell Receptor Promotes Survival of t(1;19) Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*, 22(5), 656–667.
- Clevers, H. (2006). Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in Development and Disease. *Cell*, 127(3), 469–480.
- Clevers, H., & Nusse, R. (2012). Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling and Disease. *Cell*, 149(6), 1192–1205.
- Conidi, A., van den Berghe, V., & Huylebroeck, D. (2013). Aptamers and Their Potential to Selectively Target Aspects of EGF, Wnt/ $\beta$ -Catenin and TGF $\beta$ –Smad Family Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(4), 6690–6719.



- Cui, B., Ghia, E. M., Chen, L., Rassenti, L. Z., DeBoever, C., Widhopf, G. F., Kipps, T. J. (2016). High-level ROR1 associates with accelerated disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 128(25), 2931–2940.
- De Boer, J., Wang, H. J., & van Blitterswijk, C. (2004). Effects of Wnt Signaling on Proliferation and Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Engineering*, 10(3–4), 393–401.
- Florian, M. C., Nattamai, K. J., Dörr, K., Marka, G., Überle, B., Vas, V., Geiger, H. (2013). A canonical to non-canonical Wnt signalling switch in haematopoietic stem-cell ageing. *Nature*, 503(7476), 392–396.
- Grainger, S., Traver, D., & Willert, K. (2016). Wnt Signaling in Hematological Malignancies, 33(8), 839–841.
- Hatırnaz Ng, Ö., Firtına, S., Can, İ., Karakaş, Z., Ağaoğlu, L., Doğru, Ö., Sayitoğlu, M. (2015). A possible role for WNT5A hypermethylation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Turkish Journal of Hematology*, 32(2), 127–135.
- Iwasaki, H., & Suda, T. (2009). Cancer stem cells and their niche. *Cancer Science*, 100(7), 1166–1172.
- Jin, L., Hope, K. J., Zhai, Q., Smadja-Joffe, F., & Dick, J. E. (2006). Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nature Medicine*, 12(10), 1167–1174.
- Kohn, A. D., & Moon, R. T. (2005). Wnt and calcium signaling:  $\beta$ -Catenin-independent pathways. *Cell Calcium*, 38(3–4), 439–446. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.06.022>
- Konopleva, M. Y., & Jordan, C. T. (2011). Leukemia Stem Cells and Microenvironment: Biology and Therapeutic Targeting. *Journal of Clinical Oncology*, 29(5), 591–599.
- Li, G., Xu, J., & Li, Z. (2012). Receptor for advanced glycation end products inhibits proliferation in osteoblast through suppression of Wnt, PI3K and ERK signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 423(4), 684–689.
- Liang, H., Chen, Q., Coles, A. H., Anderson, S. J., Pihan, G., Bradley, A., Jones, S. N. (2003). Wnt5a inhibits B cell proliferation and functions as a tumor suppressor in hematopoietic tissue. *Cancer Cell*, 4(5), 349–360.
- Lien, W. H., & Fuchs, E. (2014). Wnt some lose some: Transcriptional governance of stem cells by Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Genes and Development*, 28(14), 1517–1532.
- Ling, L., Nurcombe, V., & Cool, S. M. (2009). Wnt signaling controls the fate of mesenchymal stem cells. *Gene*, 433(1–2), 1–7.
- Lu, D., Zhao, Y., Tawatao, R., Cottam, H. B., Sen, M., Leoni, L. M., ... Carson, D. A. (2004). Activation of the Wnt signaling pathway in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(9), 3118–3123.
- Malhotra, S., & Kincade, P. W. (2009). Wnt-Related Molecules and Signaling Pathway Equilibrium in Hematopoiesis. *Cell Stem Cell*, 4(1), 27–36.
- Martín, V., Valencia, A., Agirre, X., Cervera, J., Jose-Eneriz, E. S., Vilas-Zornoza, A., Román-Gómez, J. (2010). Epigenetic regulation of the non-canonical Wnt pathway in acute myeloid leukemia. *Cancer Science*, 101(2), 425–432.

- McWhirter, J. R., Neuteboom, S. T. C., Wancewicz, E. V., Monia, B. P., Downing, J. R., & Murre, C. (1999). Oncogenic homeodomain transcription factor E2A-Pbx1 activates a novel WNT gene in pre-B acute lymphoblastoid leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(20), 11464–11469.
- Nusse, R. (2005). Wnt signaling in disease and in development. *Cell Research*, 15(1), 28–32.
- Prunier, C., Hocevar, B. A., & Howe, P. H. (2004). Wnt Signaling: Physiology and Pathology. *Growth Factors*, 22(3), 141–150.
- Rijsewijk, F., Schuermann, M., Wagenaar, E., Parren, P., Weigel, D., & Nusse, R. (1987). The Drosophila homology of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless. *Cell*, 50(4), 649–657.
- Ruan, Y., Kim, H. N., Ogana, H., & Kim, Y.-M. (2020). Wnt Signaling in Leukemia and Its Bone Marrow Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6247.
- Seke Etet, P. F., Vecchio, L., Bogne Kamga, P., Nchiwan Nukene, E., Krampera, M., & Nwabo Kamdje, A. H. (2013). Normal hematopoiesis and hematologic malignancies: Role of canonical Wnt signaling pathway and stromal microenvironment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1835(1), 1–10.
- Shafat, M. S., Ganeswaran, B., Bowles, K. M., & Rushworth, S. A. (2017). The bone marrow microenvironment – Home of the leukemic blasts. *Blood Reviews*, 31(5), 277–286.
- Soares-Lima, S. C., Pombo-de-Oliveira, M. S., & Carneiro, F. R. G. (2020). The multiple ways Wnt signaling contributes to acute leukemia pathogenesis. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(4), 1081–1099.
- Staal, F., Famili, F., Garcia Perez, L., & Pike-Overzet, K. (2016). Aberrant Wnt Signaling in Leukemia. *Cancers*, 8(9), 78.
- Valenta, T., Hausmann, G., & Basler, K. (2012). The many faces and functions of  $\beta$ -catenin. *The EMBO Journal*, 31(12), 2714–2736.
- Vermeulen, L., De Sousa E Melo, F., van der Heijden, M., Cameron, K., de Jong, J. H., Borovski, T., Medema, J. P. (2010). Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nature Cell Biology*, 12(5), 468–476.
- Wend, P., Holland, J. D., Ziebold, U., & Birchmeier, W. (2010). Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 21(8), 855–863.
- Wiese, K. E., Nusse, R., & van Amerongen, R. (2018). Wnt signalling: conquering complexity. *Development*, 145(12), dev165902.
- Ying, J., Li, H., Chen, Y.-W., Srivastava, G., Gao, Z., & Tao, Q. (2007). WNT5A is epigenetically silenced in hematologic malignancies and inhibits leukemia cell growth as a tumor suppressor. *Blood*, 110(12), 4130–4131.
- Yu, J., Chen, L., Cui, B., Wu, C., Choi, M. Y., Chen, Y., Kipps, T. J. (2017). Cirmtuzumab inhibits Wnt5a-induced Rac1 activation in chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Leukemia*, 31(6), 1333–1339.
- Yu, Jian, Chen, L., Cui, B., Widhopf, G. F., Shen, Z., Wu, R., Kipps, T. J. (2015). Wnt5a induces ROR1/ROR2 heterooligomerization to enhance leukemia chemotaxis and proliferation. *Journal of Clinical Investigation*, 126(2), 585–598.