

Wnt signalinio kelio reikšmė astmos patogenezėi

Andrius Januškevičius, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: Wnt, astma, kvėpavimo takai, bronchų lygieji raumenys, β kateninas.

Santrauka. Wnt signalinis kelias – tai organizmo išskiriamų glikoproteinų reguliuojamas kelias, galintis veikti genų transkripciją, citoplazmos pakitimus, viduląstelines Ca^{2+} jonų saugyklas. Reguluodamas ląstelinius procesus, nuo embriono vystymosi iki ląstelių apoptozės, Wnt signalinis kelias garantuoja tinkamą organizmo veiklą ląstelių lygmeniu. Wnt signalinis kelias yra svarbus normaliam plaučių vystymuisi bei daugelio plaučių ligų patogenezėje. Sergant astma, nustatoma padidėjusi Wnt ligandų bei transformuojančių augimo faktorių $\beta 1$ raiška, sukianti kvėpavimo takų remodeliaciją. Šiame straipsnyje apžvelgiama Wnt signalinio kelio įtaka plaučių ligų, ypač astmos, vystymuisi, įrodant Wnt, kaip tyrimo objekto, svarbą.

WNT SAMPRATA

Wnt (*Wingless/integrase-1*) – tai signalinių baltymų šeima, sudaryta iš 19 skirtingų izoformų hidrofobinių glikobaltymų, randamų žmogaus organizme [1]. Wnt gali aktyvinti du signalinius kelius: kanoninį ir nekanoninį. Šie signaliniai keliai reguliuoja įvairius ląstelinius procesus: embriono vystymąsi, ląstelių žūtį, proliferaciją, ląstelių migraciją, gali slopinti naviko augimą bei dalyvauti onkogenezeje [2].

Kanoninis – tai standartinis nuo β katenino priklausantis kelias, kuriame Wnt signalai sukelia genų transkripciją [1]. β kateninas yra transkripcijos koaktyvatorius, kurio kiekį ląstelėje reguliuoja β katenino destrukcijos kompleksas. Jeigu Wnt reguliuojami signaliniai keliai yra neaktyvūs, šis kompleksas palaiko mažą β katenino kiekį, jį fosforilindamas ir taip nukreipdamas proteolizei [3]. Nuo Wnt priklausomo signalinio kelio atveju WNT ligandai prisijungia prie septynių transmembraninių receptorių šeimos, vadinamos *Frizzled* (FZD) receptoriais, ir (ar) prie mažo tankio lipoproteino receptoriaus (LRP), susijusio su baltymais 5 ir 6 [4]. Suaktyvinti receptoriai perduoda signalą į ląstelės vidų per DVL baltymus [5]. DVL baltymų aktyvacija kartu su LRP5/6 fosforiliniu sukelia destrukcijos komplekso inaktyvaciją arba suirimą – taip sudaromos sąlygos β kateninui kauptis citoplazmoje ir patekti į branduolį. Transkripcijos koaktyvatorius β kateninas jungiasi su

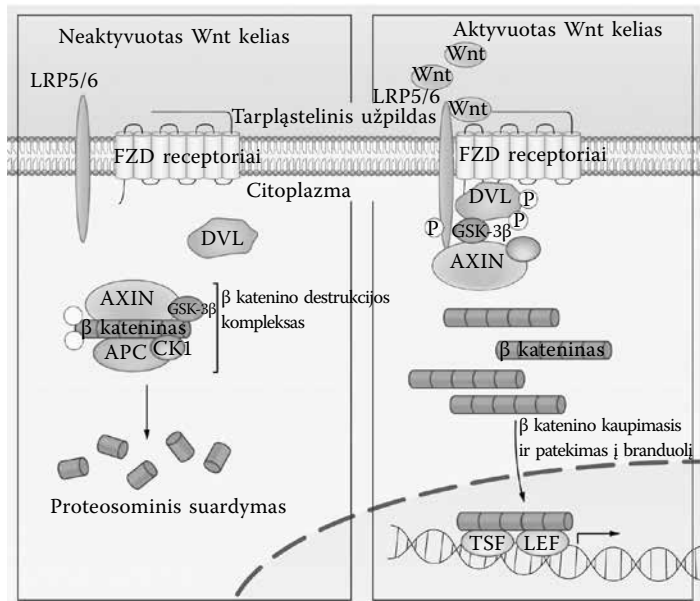
TCF/LEF transkripcijos faktorių šeima ir taip sužadi- na genų transkripciją [6]. Standartinio nuo β katenino priklausomo signalinio kelio schema pavaizduota 1 paveiksle.

Nekanoninis – tai nestandartinis Wnt signalinis kelias, kai netvarkingi DVL (angl. *dishevelled*) baltymai gali suaktyvinti atskirus signalinius kelius, nesusijusius su genų transkripcija, o reguliuoja citoplazmos pakitimus apimant aksino citoskeletą ir viduląstelines kalcio saugyklas [7]. Šiems keliams β kateninas įtakos neturi, tačiau dažnai jie priklausomi nuo c-Jun-N-terminal kinezės (JNK) suaktyvėjimo ir nuo Ca^{2+} jonų, kurie suaktyvina kalciumi jautrius fermentus [8]. Nestandartinio Wnt signalinio veikimo principas pavaizduotas 2 paveiksle.

WNT SIGNALINIS KELIAS IR SENĖJIMAS

Senstant mažėja bendra audinio masė, kapiliarų skaičius, sunkiau formuojasi naujos alveolės. Dėl šių priežasčių ir bendro raumenų silpnėjimo plaučių talpa tampa mažesnė net ir sveikų žmonių [9, 10]. Senėjimo procesai skatina plaučių audinio fibrozę bei navikų formavimąsi. Vyresnio amžiaus žmonės dažnai serga kvėpavimo takų infekcijomis, o jos palaiko nuolatinį plaučių audinio pažeidimą. Tai lemia ženklus alveolių epitelinių ląstelių struktūros, funkcijos ir genų raiškos pakitimus ir toliau – lėtines plaučių ligas [11].

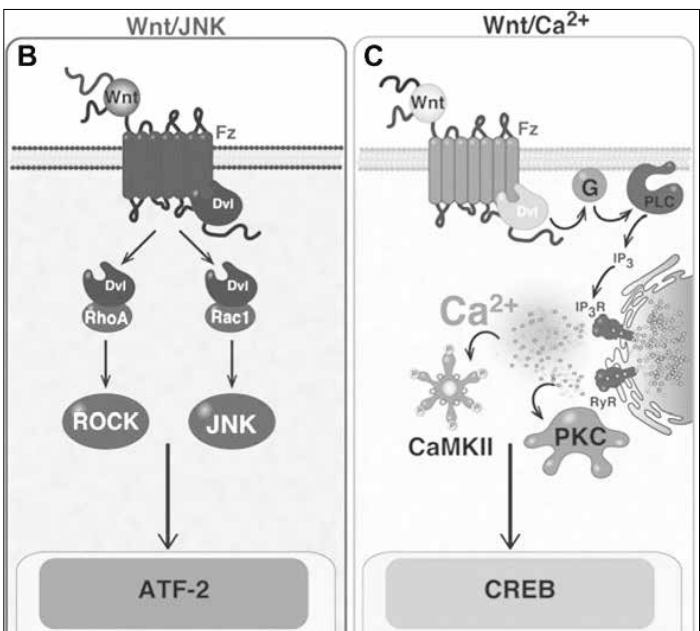
Distalinių plaučių kamieninės ląstelės, II tipo alveolių



1 pav. Standartinis Wnt signalinis kelias

LRP5/6 – mažo tankio lipoproteino receptoriai, susijęs su baltymais 5 ir 6; GSK-3β – gliukogeno sintazės kinazė 3β; APC – adenomatozino polipazė coli; CK1 – kazeino kinazė 1; TCF – T ląstelių faktorius; LEF – leukemiją skatinantis faktorius.

Kumawat K, Koopmans T, Gosens R. „β-catenin as a regulator and therapeutic target for asthmatic airway remodeling“. *Informa healthcare*. 2014; Vol. 18, No. 9, Pages 1023-1034.



2 pav. Nestandartinis Wnt signalinis kelias

Fz (FZD) – Frizzled receptorių šeima; DVL – netvarkingi (angl. dishevelled) baltymai; G – heterotrimeriniai G baltymai; PLC – fosfolipazė C; IP3 – inozitolio trifosfazė; Rac – Ras šeimos C3 botulino toksino substratas; Rho – GTPazė A; JNK-c-Jun-N-terminal kinazė; ROCK – GTPazės kinazė; PKC – baltymų kinazė C; CaMKII – su kalciumu susijusi baltymų kinazė II; CREB – transkripcijos faktorius, cAMP – elementus jungiantis baltymas; ATF-2 – aktyvuojantis transkripcijos faktorius 2.

http://www.frontiersin.org/files/Articles/57020/fncel-07-00224-HTML/image_m/fncel-07-00224-g001.jpg

ląstelės (ATII ląstelės), yra atsakingos už dujų apytakos atkūrimą. Paviršiaus baltymų gamyba ir ATII ląstelių išlikimas priklauso nuo lipofibroblastų – peroksisomų proliferatorių, suaktyvinamų receptoriaus gama (PPAR-γ), priklausančių specifiniam plaučių audinio ląstelių tipui. PPARγ kiekis yra reguliuojamas Wnt molekulių (kanoninio Wnt signalinio kelio), todėl pokyčiai Wnt mikroaplinkoje glaudžiai kontroliuojami – taip išlaikomi distaliniai plaučiai [12]. Išgrynintų epitelinių ir neepitelinių ląstelių realaus laiko PGR analizė atskleidė, kad senstant plaučiuose PPAR-γ kiekis sumažėja, o jį reguliuoja Wnt4 ligandas tarpininkaujant β kateninui. Senstant plaučiuose padaugėja Wnt4 ir Wnt5a, kurie savo ruožtu didina miofibroblastų tipo diferenciaciją [13].

Žinoma, kad senstant mažėja Klotho (β gliukoronidazės) baltymo kiekis organizme [14]. Klotho – tai Wnt išskiriamas antagonistas, gebantis jungtis su Wnt1, 3, 4 ir 5a. Per daug aktyvus Wnt signalinis kelias, nesant šio inhibitoriaus, lemia audiniui priklausančių kamieninių ląstelių ankstyvos senatvės fenotipo būseną, sąlygojančią silpną regeneraciją ir kamieninių ląstelių išsekimą [15].

Buvo nustatyta, kad evoliuciškai svarbūs ne tik atskiri pagrindiniai ląstelių signaliniai keliai, bet ir tarpusavyje susijęs jų veikimas ir signalo integracija. Produkti vi sąveika per signalo perdavimo tinklą lemia sėkmingą embriono organogenezę ir postnatalinio audinio atsistatymą organizmui subrendus. Senatvinė patologija yra susijusi būtent su sutrikusia pagrindinių signalo kelių – WNT, Notch, TGF-β, RTK-RAS ir Hh – sąveika [16].

WNT SIGNALINIS KELIAS IR LIGŲ PATOGENEZĖ

Wnt signalinis kelias yra svarbus daugelio ligų patogenezėje. Vėžio atvejais, ypač jam progresuojant, nustatoma sutrikusi Wnt kelio aktyvacija [1]. Randama β katenino mutacijų, kurios blokuoja GSK3 skatinamą jo fosforilinimą Ser33, Ser37 ir Thr41 pozicijose [17]. Sergant kolorektaline karcinoma, nustatoma nepaveldimų APC (angl. *Adenomatous polyposis coli*) geno mutacijų, lemiančių priešlaikinį jo sutrumpėjimą. Šios geno sekos trumpėjimo mutacijos sutrikdo APC jungimąsi prie aksino bei β katenino, o to pasekmė – sutrikusi β katenino degradacijos komplekso veikla [18]. Nustatyta, kad sergant krūties vėžiu būna padidėjusi Wnt išskiriamų ligandų raiška (autokriniškas signalų perdavimas) arba sumažėjusi tirpių Wnt inhibitorių, kaip antai WIF1 ir sFRP1, raiška [19]. Sergant plaučių vėžiu, nustatomas sutrikęs Wnt kelio aktyvinimas, kurį gali sąlygoti autokriniškas Wnt signalo perdavimas, per didelę teigiamų Wnt tarpininkų ar nuslopinta Wnt antagonistų raiška [20]. Kasos karcinomos atvejais būna padidėjęs β katenino kiekis [21], taip pat ir HSPG (heparano sulfato proteoglikano, Wnt signalinio kelio reguliatoriaus) raiška [22]. Tuo tarpu sergant inkstų vėžiu nustatomas

WNT REIKŠMĖ FORMUOJANTIS PLAUČIAMS IR SERGANT PLAUČIŲ LIGOMIS

Wnt signalinis kelias reguliuoja ląstelių diferenciaciją ankstyvosios embriogenezės laikotarpiu vystantis plaučiams [24]. Kiekvienos rūšies ląstelės gali ekspresuoti jai specifiškus Wnt ligandus. Wnt2 randama mezenchimoje, Wnt7b – epiteliniame audinyje, Wnt11 bei Wnt5a – abiejuose audiniuose [25]. Wnt7b yra reguliuojamas skydliaukės transkripcijos faktoriaus-1, kuris yra svarbus alveolių epitelinio audinio diferenciacijai [26]. Sumažėjusi Wnt5a raiška gali sąlygoti padidėjusią epitelinių ir mezenchiminių ląstelių proliferaciją, padidėjusį distalinį šakojimąsi, sustorėjusį intersticinį audinį [27]. Sumažėjus Wnt5a ligando kiekiui, padidėja raiška SHH (angl. *Sonic hedgehog*), griežtai reguliuojamo baltymo, įeinančio į plaučių šakojimosi morfogenezę [28]. Dėl įtakos plaučių audinių morfogenezei Wnt signalinio kelio pokyčiai gali lemti plaučių ligas.

Nustatyta, kad Wnt7b yra svarbus signalo tarpininkas sergant plaučių arterine hipertenzija. Be to, įrodyta, kad transgeniniai Wnt7b sutrikimai, kuriems esant pakinta pirmasis egzonas su LacZ-koduojančiu regionu (WNT7blacZ) sutrikdo mezenchimos audinio bei kraujagyslių augimą ir lemia perinatalinę mirtį dėl kvėpavimo sutrikimų [29].

Selman su kolegomis nustatė, kad plaučių fibrozės atveju būna padidėjusi Wnt2, Wnt5a genų, FZD7 ir FZD10 receptorių bei Wnt reguliatorių sFRP1 ir sFRP1 raiška [30]. Sergant plaučių vėžiu, pokyčių randama ne pagrindiniuose Wnt signalinio kelio genuose, pvz., APC ar β katenino, o Wnt ligandų genuose [31]. Sergant ne smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSCLC) nustatoma padidėjusi Wnt1 ir Wnt2 raiška, o Wnt7a raiška būna sumažėjusi [32, 33]. Palyginti su adenokarcinoma, esant suragėjusių ląstelių karcinomai, Wnt5a genų raiška būna padidėjusi [34]. Tai rodo, kad Wnt5a raiška yra atsakinga už agresyvias NSCLC formas.

Tyrimai rodo, kad sergant NSCLC Wnt1 ir Wnt2 genų slopinimas lemia vėžinių ląstelių opoptozę ir lėtesnį naviko augimą [49], o padidėjusi Wnt7a ir FZD9 raiška stabdo ląstelių transformaciją slopinant ląstelių augimą ir sukiant epitelinių ląstelių diferenciaciją *in vivo* ir *in vitro* [35]. Dar nustatyta, kad aktyvus Wnt signalinis kelias sergant NSCLC yra reguliuojamas per padidėjusią tarpląstelinio signalo nešiklio DVL raišką [36].

WNT REIKŠMĖ SERGANT ASTMA

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdingas padidėjęs bronchų reaktyvumas, pasikartojantys sutrikusio bronchų laidumo epizodai, pasireiškiantys veržimu krūtinėje, švokštimu, dusuliu ar kosuliu, išnykstantys savaime ar gydant [37].

Astma – tai kompleksinė liga, apimanti tiek genėtinius, tiek aplinkos veiksnius. Žmonių alerginės astmos sukeltos uždegimo reakcijos apima kvėpavimo takų epi-

telinio audinio bei įgytos ir įgimtos imuninių sistemų sąveiką, kuri lemia kvėpavimo takų struktūros pakitimus [38]. Labiausiai paplitusi yra atopinė astmos forma, kai yra genetinis polinkis į didesnę specifinių imunoglobulino (Ig) E klasės antikūnų gamybą, kvėpavimo takų reaktyvumą, uždegimo mediatorių gamybą, pirmo tipo T limfocitų pagalbininkų (Th1) ir Th2 limfocitų imuninio atsako pusiausvyrą [39]. Alergenai patekę į kvėpavimo takus, suaktyvėja Th2 limfocitai, skatinamas citokinų išsiskyrimas (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) ir eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas, suaktyvėja B limfocitai, gaminasi IgE klasės antikūnai, kurie, prisijungę prie putliųjų ląstelių, skatina tarpininkų gamybą bei išsiskyrimą ir sukelia nuolatinį kvėpavimo takų uždegimą [41–43].

Lėtinėms kvėpavimo takų uždegimo ligoms – astmai ir lėtinei obstrukcinei plaučių ligai – būdinga kvėpavimo takų remodeliacija su pakitusia tarpląstelinio užpildo struktūra [48]. Sergant astma, pakitusiuose kvėpavimo takuose vyrauja smarkiai heterogeninė aplinka, kurioje gausu citokinų, augimo faktorių ir uždegimo tarpininkų, galinčių suaktyvinti nuo β katenino priklausomus signalinius kelius [43]. Be to, suaktyvėja transformuojančio augimo faktoriaus- β 1 (TGF- β 1) raiška, o tai skatina kvėpavimo takų audinių remodeliaciją, sąlygojamą kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelių tarpląstelinio užpildo gamybos [48]. Kumawat su kolegomis nustatė, kad esant astmai dėl padidėjusio TGF- β 1 kiekio ženkliai padaugėja ir Wnt5a ligando, o tai gali būti tarpląstelinio užpildo baltymų dereguliacijos priežastis, sukianti kvėpavimo takų remodeliaciją [50]. Sergant astma, Wnt signalinis kelias aktyvinamas nuolat, dėl to ląstelių procesai, t. y. proliferacija, išgyvenamumas bei diferenciacija, tampa nekontroliuojami. Wnt signalinis kelias dalyvauja epitelinio audinio ląstelių virsme į mezenchimines, sąlygoja stipresnį raumeninio audinio susitraukimą, pakitusį bei padidėjusį tarpląstelinio užpildo kaupimąsi, o tai lemia kvėpavimo takų remodeliaciją [43].

Sergant astma, Wnt signalinio kelio sutrikimai yra siejami su kvėpavimo takų pogleivio liaukų hipertrofija ir hiperplazija [44], o β katenino aktyvumas yra svarbus tinkamam kvėpavimo takų epitelinių ir lygiųjų raumenų ląstelių vystymuisi ir diferenciacijai, kaip ir plaučių audinio regeneracijai ir atsikūrimui [45]. Nustatyti ne tik nuo β katenino priklausomo signalinio kelio veikimo pakitimai – tirtos ir sąsajos tarp Wnt signalinio kelio genų polimorfizmo (WISP-1 ir Wif-1) ir pablogėjusios plaučių funkcijos [46] bei reikšminga fibroblastų diferenciacijos į miofibroblastus įtaka tarpląstelinio užpildo kaupimuisi [47].

Tinkamas Wnt signalinio kelio veikimas svarbus organizmo ląstelių procesų valdymui. Vis daugėjant duomenų apie šio kelio sutrikimų įtaką ligų vystymuisi, darosi aktualu ištirti galimas šių sutrikimų priežastis. Padidėjusi Wnt ligandų raiška sergant astma yra svarbus tyrimo objektas tiriant kvėpavimo takų remodeliaciją.

IMPORTANCE OF WNT SIGNALING PATHWAY IN ASTHMA PATHOGENESIS

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: Wnt, asthma, airway, bronchial smooth muscle, β -catenin.

Summary. Wnt signaling pathway – it is secreted glycoproteins regulative pathway, which can act to gene transcription, cytoplasmic changes, intracellular Ca^{2+} storages. Due to regulation of cellular processes, from embryonic development to apoptosis, Wnt signaling pathway maintain appropriate organism activity at cellular level. Wnt signaling pathway is important to normal lung development and various lung diseases pathogenesis. Asthmatic patients have increased Wnt ligands and transforming growth factors $\beta 1$ expression, which induce airway remodeling. In this review we demonstrate importance of Wnt signaling pathway in lung diseases, especially in asthma pathogenesis.

LITERATŪRA

- Saito-Diaz K, Chen TW, Wang X, Thorne CA, Wallace HA, Page-McCaw A, Lee E. The way Wnt works: components and mechanism. *Growth Factors*. 2013; 31, no. 1:1-31.
- Chien AJ, Conrad WH, Moon RT. A Wnt survival guide: from flies to human disease." *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129, no. 7: 1614-1627.
- Kimelman, D ir Xu W. Beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene*. 2006; 25(57), 7482–7491.
- Yang-Snyder J, Miller JR, Brown JD, Lai CJ, ir Moon RT. A frizzled homolog functions in a vertebrate Wnt signaling pathway. *Curr Biol*. 1996; 6(10), 1302–1306.
- Gao, C., ir Chen, Y. G. (2010). Dishevelled: the hub of Wnt signaling. *Cell Signal* 22(5), 717–727.
- Baarsma HA, Königshoff M, Gosens R. The WNT signaling pathway from ligand secretion to gene transcription: molecular mechanisms and pharmacological targets. *Pharmacology & therapeutics*. 2013; 138, no. 1 : 66-83.
- Lai SL, Chien AJ, Moon RT. Wnt/Fz signaling and the cytoskeleton: Potential roles in tumorigenesis. *Cell Res*. 2009; 19:532–545.
- Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10(7), 468–477.
- Tolep K, Higgins N, Muza S, Criner G, Kelsen SG (1995) Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 152, 677–682.
- Polkey MI, Harris ML, Hughes PD, Hamnegård CH, Lyons D, Green M, Moxham J. The contractile properties of the elderly human diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155, 1560–1564.
- Baarsma HA, Spanjer AI, Haitsma G, Engelbertink LH, Meurs H, Jonker MR, Timens W, Postma DS, Kerstjens HA, Gosens R. Activation of WNT/ β -catenin signaling in pulmonary fibroblasts by TGF- β , is increased in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE* 2011; 6 (9), e25450.
- Talaber G, Kvell K, Varecza Z, Boldizsar F, Parnell SM, Jenkinson EJ, Anderson G, Berki T, Pongracz JE. Wnt-4 protects thymic epithelial cells against dexamethasone-induced senescence. *Rejuvenation Res*. 2011; 14, 241–248.
- Königshoff M, Eickelberg O. WNT signaling in lung disease: a failure or a regeneration signal? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2010; 42, 21–31.
- Arking DE, Krebsova A, Macek M Sr, Macek M Jr, Arking A, Mian IS, Fried L, Hamosh A, Dey S, McIntosh I, Dietz HC. Association of human aging with a functional variant of klotho". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002; 99 (2): 856–61.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390:45–51.
- Carlson ME, Silva HS, Conboy IM. Aging of signal transduction pathways, and pathology. *Experimental cell research*, 2008, 314.9: 1951-1961.
- Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Belghiti J, Franco D, Binot F, Monges G, Thomas G, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology*. 2001; 120:1763–1773.
- Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene*. 2006; 25:7531–7537.
- Ugolini F, Charafe-Jauffret E, Bardou VJ, Geneix J, Adelaide J, Labat-Moleur F, Penault-Llorca F, Longy M, Jacquemier J, Birnbaum D, Pebusque MJ. WNT pathway mammary carcinogenesis: Loss of expression of candidate tumor suppressor gene SFRP1 in most invasive carcinomas except of the medullary type. *Oncogene*. 2001; 20:5810–5817.
- Akiri G, Cherian MM, Vijayakumar S, Liu G, Bafico A, Aaronson SA. Wnt pathway aberrations including autocrine Wnt activation occur at high frequency in human non-small-cell lung carcinoma. *Oncogene*. 2009; 28:2163–2172.
- Zeng G, Germinaro M, Micsenyi A, Monga NK, Bell A, Sood A, Malhotra V, Sood N, Midda V, Monga DK, Kokkinakis DM, Monga SPS. Aberrant Wnt/ β -catenin signaling in pancreatic adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2006; 8:279–289.
- Nawroth R, van Zante A, Cervantes S, McManus M, Hebrok M, Rosen SD. Extracellular sulfatases, elements of the Wnt signaling pathway, positively regulate growth and tumorigenicity of human pancreatic cancer cells. *PLoS One*. 2007; 2:e392.
- Awakura Y, Nakamura E, Ito N, Kamoto T, Ogawa O. Methylation-associated silencing of SFRP1 in renal cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2008a; 20:1257–1263.
- Shannon JM, Hyatt BA. Epithelial-mesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol* 2004;66:625– 645.
- Pongracz JE, Stockley RA. Wnt signalling in lung development and diseases. *Respir Res* 2006;7:15.
- Minoo P, Hamdan H, Bu D, Warburton D, Stepanik P, deLemos R. TTF-1 regulates lung epithelial morphogenesis. *Dev Biol*. 1995;172:694–8.
- Li C, Xiao J, Hormi K, Borok Z, Minoo P. Wnt5a participates in distal lung morphogenesis. *Dev Biol* 2002;248:68–81.
- Mucenski ML, Nation JM, Thitoff AR. Beta-catenin regulates differentiation of respiratory epithelial cells in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289:L971–9.
- Shu W, Jiang YQ, Lu MM, Morrissey EE. WNT7b regulates mesenchymal proliferation and vascular development in the lung. *Development*. 2002;129:4831–4842.
- Selman M, Pardo A, Kaminski N. Idiopathic pulmonary fibrosis: aberrant recapitulation of developmental programs? *PLoS Med* 2008;5:e62.
- Ohgaki H, Kros JM, Okamoto Y, Gaspert A, Huang H, Kurrer MO. APC mutations are infrequent but present in human lung cancer. *Cancer Lett* 2004;207:197–203.
- He B, You L, Uematsu K, Xu Z, Lee AY, Matsangou M, McCormick F, Jablons DM. A monoclonal antibody against WNT-1 induces apoptosis in human cancer cells. *Neoplasia* 2004;6:7–14.
- Yiu L, He B, Xu Z, Uematsu K, Mazieres J, Mikami I, Reguart N, Moody TW, Kitajewski J, McCormick F. Inhibition of WNT-2– mediated signaling induces programmed cell death in non-small-cell lung cancer cells. *Oncogene*. 2004;23:6170–6174.
- Huang CL, Liu D, Nakano J, Ishikawa S, Kontani K, Yokomise H, Ueno M. WNT5a expression is associated with the tumor proliferation and the stromal vascular endothelial growth factor: an expression in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8765–8773.
- Winn RA, Marek L, Han SY, Rodriguez K, Rodriguez N, Hammond M, Van Scoyk M, Acosta H, Mirus J, Barry N, et al. Restoration of WNT-7a expression reverses non-small cell lung cancer cellular transformation through frizzled-9-mediated growth inhibition and promotion of cell differentiation. *J Biol Chem*. 2005;280:19625–19634.
- Uematsu K, He B, You L, Xu Z, McCormick F, Jablons DM. Activation of the WNT pathway in non small cell lung cancer: evidence of Dishevelled overexpression. *Oncogene* 2003;22:7218–7221.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- Blume C, Davies DE. In vitro and ex vivo models of human asthma. *Eur J Pharm Biopharm Jun* 2013;84(2):394–400.
- Ober C, Hoffman S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*. 2006;7:95-100.
- Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Björnsson E, Roomans GM. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2295-301.
- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815
- Kay AB. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med*. 2005;11:148-52.
- Kumawat K, Koopmans T, Gosens R. β -catenin as a regulator and therapeutic target for asthmatic airway remodeling . *Informa healthcare*. 2014; Vol. 18, No. 9 , Pages 1023-1034.
- Driskell RR, Goodheart M, Neff T, Liu X, Luo M, Moothart C, Sigmund CD, Hosokawa R, Chai Y, Engelhardt JF. Wnt3a regulates Lef-1 expression during airway submucosal gland morphogenesis. *Dev Biol*. 2007;305:90–102.
- Volckaert T, Campbell A, De Langhe S. c-myc regulates proliferation and Fgf10 expression in airway smooth muscle after airway epithelial injury in mouse. *PLoS One* 2013;8:e71426.
- Sharma S, Tantisira K, Carey V. A role for WNT-signaling genes in the pathogenesis of impaired lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:328-36.
- Dekkers BG, Maarsingh H, Meurs H, Gosens R. Airway structural components drive airway smooth muscle remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:683-92.
- Baarsma HA, Menzen MH, Halayko AJ, Meurs H, Kerstjens HA ir Gosens R. β -Catenin signaling is required for TGF- β -induced extracellular matrix production by airway smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011; 301(6), L956-L965.
- He B, Jablons DM. WNT signaling in stem cells and lung cancer. *Ernst Schering Found Symp Proc*. 2006;(5):27–58.
- Kumawat K, Menzen MH, Bos IST, Baarsma HA, Borger P, Roth M, Tamm M. Noncanonical WNT-5A signaling regulates TGF- β -induced extracellular matrix production by airway smooth muscle cells. *The FASEB Journal*. 2013; 27, no. 4: 1631-1643.