خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۵ شماره ۲ تابستان ۹۷ (۱۶۴-۱۴۹)

مقاله مروری

نقش مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin در لوسمی‌های خونی

مائده قاری[۱]، عزت‌اله فتحی[۲]، راحله فرحزادی[۳]

چکیده

سابقه و هدف

مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin ، یکی از آبشارهای کلیدی مهم در تنظیم سیر تکاملی و پایداری سلول‌های ایمنی و خون است، اما نقش دقیق آن هنوز بحث برانگیز و موضوع پژوهش‌های مختلفی است. با فعال شدن مسیر سیگنالینگ Wnt، پروتئین β-catenin به داخل هسته وارد شده و رونویسی ژن‌های هدف شامل cyclin D1 و c-myc را فعال می‌کند. مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin کانونیکال در سرطان‌های خونی به طور غیرعادی فعال است، بنابراین به عنوان یک هدف بالقوه جهت درمان سرطان مورد بررسی قرار گرفته است. در این مقاله اهمیت مسیر سیگنالینگ Wnt و تأثیر این مسیر در ایجاد لوسمی‌های خونی توضیح داده شده است.

مواد و روش‌ها

این مقاله مروری با جمع‌آوری اطلاعات از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی مدلاین و پاب مد و با استفاده از کلمات کلیدی مسیر سیگنالینگ Wnt ، لوسمی میلوئیدی حاد و مزمن و لوسمی لنفوئیدی حاد و مزمن انجام شده است. از میان مراجع مرتبط، مواردی که مؤلفین مجرب در آن نقش داشته و بارها مورد استناد قرار گرفته بودند، انتخاب شدند.

یافته‌ها

بررسی مقاله‌های مختلف نشان داد که مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin (کانونیکال و غیر کانونیکال) در مراحل خاصی در پاتوژنز انواع بدخیمی‌های هماتولوژیک دخالت دارد.

نتیجه گیری

از آن جایی که مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin نقش مهمی در خونسازی طبیعی و بدخیم شدن سلول‌ها در سیستم خونسازی دارد، بدیهی است این تغییرات در سیگنالینگ Wnt/β-catenin فرصت‌های مداخله درمانی را ایجاد می‌کند، به ویژه به این دلیل که سطح فعالیت این مسیر در بدخیمی‌های هماتولوژیک در مقایسه با سایر مسیرهای سیگنالینگ به طور قابل توجهی افزایش یافته است.

کلمات کلیدی: مسیر سیگنالینگ Wnt، لوسمی میلوئیدی مزمن(CML)، لوسمی میلوئیدی حاد(AML) ، لوسمی لنفوبلاستی حاد(ALL) ، لوسمی لنفوبلاستی مزمن(CLL)

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/ ۴
تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۱۰

۱- دکترای حرفه‌ای دامپزشکی ـ دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز ـ تبریز ـ ایران
۲- مؤلف مسئول: متخصص کلینیکال پاتولوژی دامپزشکی ـ دانشیار گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز ـ تبریز ـ روبروی شهرک خاوران ـ ایران ـ کد پستی: ۵۱۶۶۶۱۶۴۷۱
۳- متخصص بیوشیمی بالینی ـ استادیار مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ـ تبریز ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

مقدمه

تولید سلول‌های خونی یا هماتوپوئز توسط جمعیت نادری از سلول‌های چند قوه‌ای که در مغز استخوان بالغ وجود دارند، صورت گرفته و مسئول تولید مداوم سلول‌های خونی در طول حیات فرد هستند(۱). این سلول‌ها، تحت عنوان سلول‌های بنیادی خونساز(HSCs: Hematopoietic stem cells) شناخته شده و منشأ همه سلول‌های خونی، از جمله پلاکت‌ها، اریتروسیت‌ها و لکوسیت‌ها می‌باشند.

اخیراً وجود سیگنالینگ Wnt (Wingless-Int) به عنوان یک فاکتور خود نوسازی در خونسازی مورد بررسی قرار گرفته است(۲). در سلول‌های بنیادی روده، پوست و سایر اندام‌های بدن، مسیر سیگنالینگ Wnt نقش مهمی در خود نوسازی سلول‌های بنیادی خونساز ایفا می‌کند، هر چند چگونگی نقش آن تا حدی بحث‌برانگیز است(۴، ۳).

مسیر سیگنالینگ Wnt علاوه بر نقش مهم آن در خونسازی طبیعی، می‌تواند در بدخیم شدن سلول‌ها در سیستم خونساز نیز دخالت داشته باشد(۵، ۴). در مطالعه‌های بسیاری به نقش این مسیر در سایر بدخیمی‌ها از جمله سرطان سینه و سرطان روده بزرگ هم اشاره شده است، به این صورت که فعال شدن مسیر سیگنالینگ Wnt و افزایش بیان پروتئین‌های آن می‌توانند از عوامل پاتوژنز این بیماری‌ها باشد(۱۱-۶).

اخیراً نقش مسیر سیگنالینگ Wnt در خونسازی طبیعی و تولید لنفوسیت‌ها در برخی مطالعه‌ها به طور گسترده‌ای پوشش داده شده است(۱۳، ۱۲، ۵)؛ بنابراین در این مقاله هدف بررسی نقش مسیر سیگنالینگ Wnt در لوسمی‌های مختلف بوده و فقط به نقش این مسیر در توسعه سلول‌های طبیعی پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

این مقاله نوعی مطالعه مروری است که در آن جمع‌آوری اطلاعات از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی مدلاین و پاب مد، محدود به زبان انگلیسی، بدون محدودیت زمان و با استفاده از کلمات کلیدی مسیر سیگنالینگ Wnt ، لوسمی میلوئیدی حاد و مزمن و لوسمی لنفوئیدی حاد و مزمن صورت گرفته است. جهت انتخاب مستندات مورد استفاده، ابتدا عناوین یافت شده توسط موتور جستجو از نظر ارتباط موضوعی بررسی شدند. از بین مراجع و مقاله‌های مرتبط، آن دسته مقاله‌هایی که توسط مؤلفین مجرب و صاحب نام منتشر شده و بارها مورد استناد قرار گرفته بوده و کامل‌تر بودند، به عنوان منابع استنادی انتخاب گردیدند. پس از بررسی عنوان مقالات، در مرحله بعد از نظر ارتباط چکیده با هدف مورد ارزیابی قرار گرفتند. موارد منتخب که حدود ۱۰۰ مقاله بود به طور کامل مطالعه و نهایی شدند. از مستندات منتخب فیش‌برداری شد. هم چنین مطالب جمع‌آوری شده، تقسیم‌بندی، خلاصه‌سازی و گردآوری شدند.

بحث

مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin:

مسیر سیگنالینگ Wnt نقش بسیار مهمی در رشد جنین، تمایز، تکثیر و بقای سلول‌های بنیادی خونساز دارد(۱۵، ۱۴). این مسیر یک شبکه پیچیده، همراه با مکانیسم‌های تنظیمی مثبت و منفی را ارائه می‌کند(۱۶). هم‌چنین تعداد زیادی از پروتئین‌های Wnt را بیان می‌کند که از طریق آن‌ها مسیرهای سلولی متفاوت، از جمله مسیرهای کانونی و غیر کانونی Wnt فعال می‌شوند(۱۷). پروتئین‌های Wnt اساساً بتا کاتنین سیتوپلاسمی را تثبیت می‌کنند که دو عملکرد مهم را بر عهده دارد: عنصری مهم در بسیاری از مسیرهای داخل سلولی مثل مسیر Wnt است و هم چنین در تشکیل اتصالات چسبنده داخل سلولی نیز دخالت دارد(۱۵).

به طور خلاصه، آبشار سیگنالینگ Wnt اغلب به دو مسیر کانونی یا Wnt/β-catenin و مسیرهای غیر کانونی تفکیک می‌شود(۲۰-۱۸). در غیاب لیگاندهای Wnt، سطح سیتوپلاسمی بتاکاتنین از طریق فعالیت یک مجتمع پروتئینی(به اصطلاح مجتمع تخریب) بسیار پایین نگه داشته می‌شود، این مجتمع به طور فعال بتا کاتنین را برای تخریب مورد هدف قرار می‌دهد. این مجموعه شامل دو کیناز کنترل منفی است، از جمله گلیکوژن سنتاز کیناز (Glycogen synthase kinase 3: GSK-3β) و حداقل دو پروتئین انکور(anchor) که علاوه بر این به عنوان

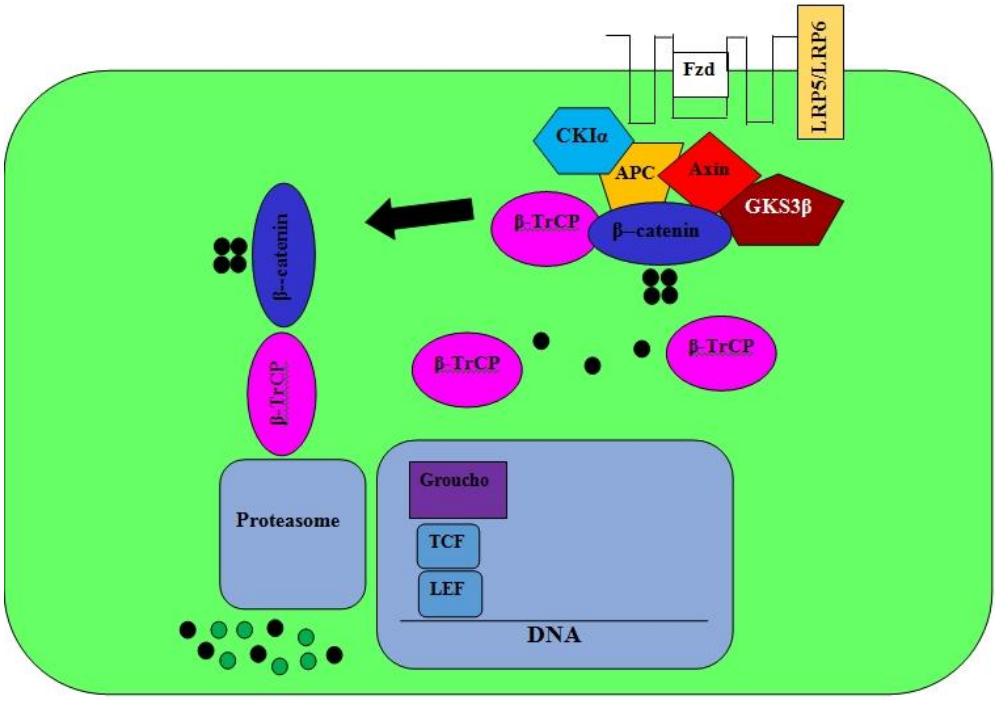
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

پروتئین‌های سرکوب کننده تومور نیز عمل می‌کنند، مثل Axin1 یا Axin2 و APC (Adenomatouspolyposis coli).

Axin و APC به عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی مسیر هستند که کاتنین را در سیتوپلاسم نگه می‌دارند(۲۱). در غیاب سیگنال‌های فعال‌سازی، فسفریلاسیون بتا کاتنین توسط GSK-3β همراه با APC و Axin انجام می‌شود و منجر به تداخل بتا کاتنین با β-Trcp (β-transducin repeat-containing protein) شده و سرانجام، سبب تخریب و از بین رفتن آن می‌شود؛ بنابراین مقدار کمی بتا کاتنین به هسته می‌رسد(۲۲). در اینجا فاکتور رونویسی خانواده LEF/TCF به همراه سایر پروتئین‌ها مثل groucho به DNA متصل می‌شوند و بیان ژن را مهار می‌کنند. TCF / LEF یک زیر گروه از عوامل رونویسی با تحریک بالا هستند که می‌توانند بسته به کمپلکسی که آن‌ها را تشکیل می‌دهد، به عنوان مهارکننده یا فعال‌کننده رونویسی عمل کنند(۲۳، ۱۵)(شکل ۱).

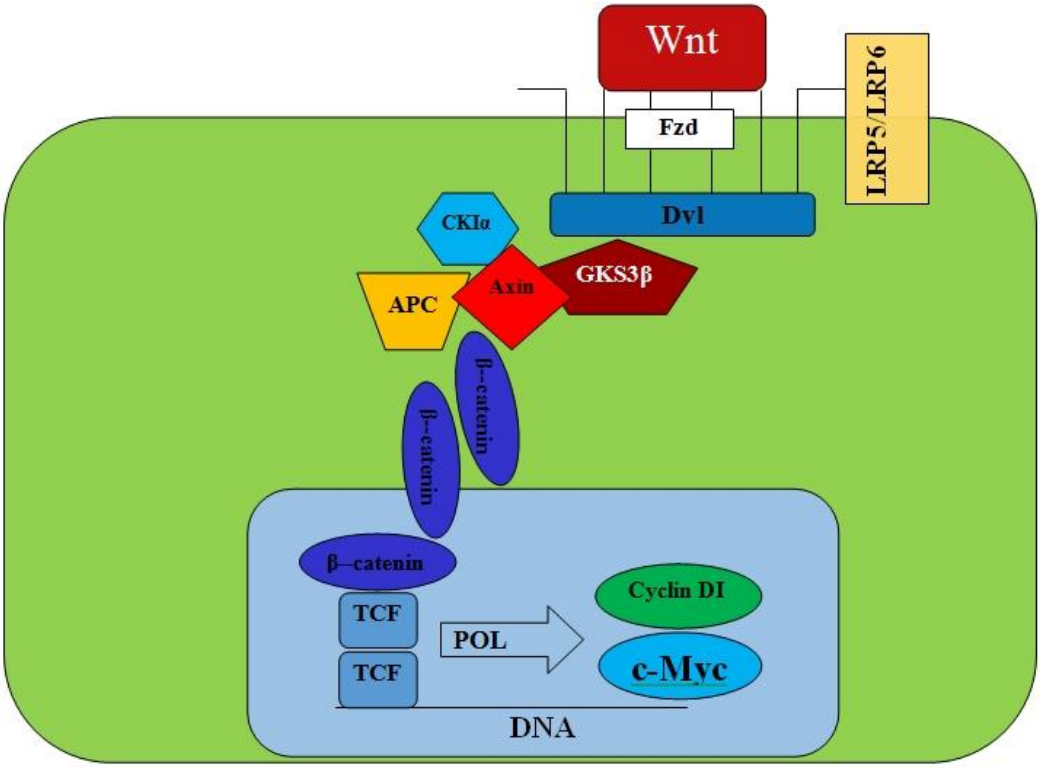
فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ توسط پروتئین‌های Wnt انجام می‌شود که گلیکوپروتئین‌های ترشحی هستند و به عنوان لیگاند برای گیرنده‌های غشایی متعلق به پروتئین‌های خانواده frizzled(fzd) و ۶، ۵ -Lipoprotein receptor related protein عمل می‌کنند(۲۴).

فعال‌سازی این مسیر منجر به فعال‌سازی پروتئین disheveled (Dvl) و درنتیجه تجزیه مجتمع تخریب و هم چنین اجازه برای تولید بتاکاتنین دفسفریله و مهاجرت آن به هسته می‌شود. در هسته، بتا کاتنین به اعضای خانواده فاکتور رونویسی TCF/LEF متصل می‌شود و آن‌ها را از موانع رونویسی به فعال‌کننده‌های رونویسی تبدیل می‌کند(۲۷–۲۵). در پایان این مسیر بتا کاتنین به pontin52- TATA-binding protein متصل شده و ژن مربوط به groucho یا رسپتورهای مشترک CREB-binding protein را از LEF/TCF جدا کرده و منجر به تحریک ترجمه ژن‌های مهم تنظیم‌کننده رشد شامل cyclin D1 و c-Myc می‌شود(۲۷، ۱۵)(شکل ۲).



شکل ۱: مسیر غیر فعال Wnt. در غیاب لیگاندهای Wnt، بتاکاتنین به یک کمپلکس تخریب حاوی APC ، AXIN و GSK3β متصل می‌شود. کمپلکس تخریب بتاکاتنین را فسفریله می‌کند و منجر به تخریب آن توسط پروتئازوم می‌شود(۲۸).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]



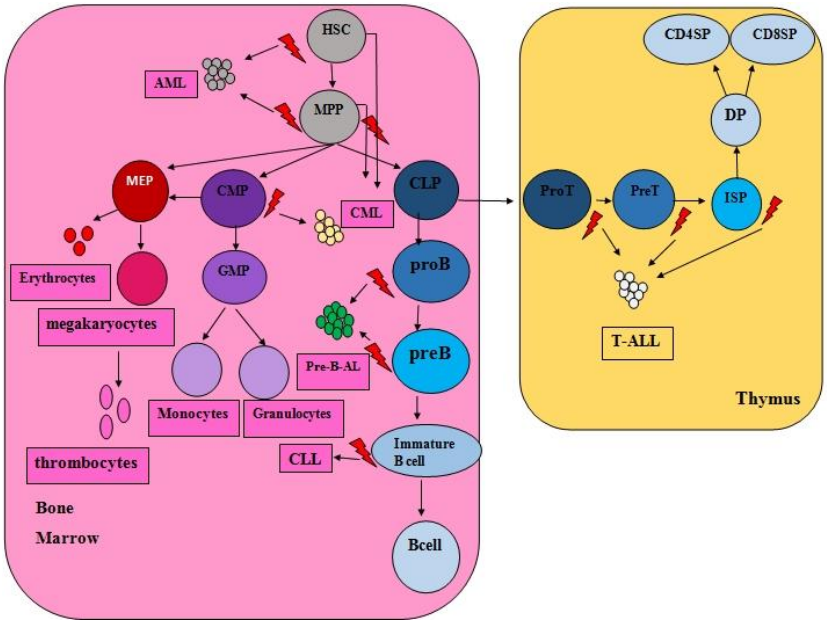
شکل ۲: مسیر فعال Wnt. در حضور لیگاندهای Wnt، این لیگاندها به گیرنده FZD و پروتئین LRP5/6 متصل می‌شود. کمپلکس تخریب غیر فعال‌شده و سپس بتاکاتنین می‌تواند تثبیت شود و به هسته منتقل گردد. افزایش بتاکاتنین هسته با رونویسی از ژن‌های هدف و اعضای خانواده فاکتور(TCF / LEF-1) همراه است(۲۸).

بدخیمی‌های خونی:

در حال حاضر محققان در زمینه بدخیمی‌های خونی به دنبال کشف نقش دقیق سیگنالینگ Wnt در پاتوژنز این بیماری‌ها هستند. پیش از بحث در مورد نقش بالقوه سیگنال‌های Wnt در لوسمی‌ها، باید توجه داشته باشیم که انواع سرطان‌های خون در مکان‌های آناتومیک مختلف به وجود می‌آیند، مانند مغز استخوان که به نظر می‌رسد منشأ تمامی لوسمی‌های حاد و مزمن است، در مقابل تیموس که منشأ لوسمی حاد لنفوبلاستی سلول‌های T می‌باشد. کلیه این بدخیمی‌ها از سلول‌های پیش‌ساز متفاوت یا HSC ها متمایز می‌شوند(شکل ۳).

هر دو محیط(مغز استخوان و تیموس) و سلول‌های آن‌ها(سلول‌های بنیادی، سلول‌های پس/ پیش سلول B، پلاسما سل، سلول T نابالغ) تا حد زیادی تحت تأثیر سیگنالینگ Wnt در این سلول‌ها قرار می‌گیرند. فعل و انفعالاتی در سلول‌های پیش‌ساز بین سیگنال‌های خارج سلولی مانند تولید پروتئین Wnt و آنتاگونیست‌های آن در ترکیب با بیان اجزای داخل سلولی مانند فاکتورهای TCF/LEF و مهارکننده‌های داخل سلولی، مانند ICAT ، وجود دارد که تعیین می‌کنند چگونه سطوح معمول و کنترل شده سیگنال Wnt می‌تواند تعادل را به سمت تغییرات بدخیم پیش ببرد(۲۹). تعامل با سایر مسیرهای سیگنالینگ و انکوژن‌ها، نوع و شکل بدخیمی لوسمی‌های مختلف را مشخص می‌کند؛ بنابراین ممکن است تجزیه و تحلیل دقیق سلول‌های لوسمی و بررسی عوامل محیطی، نقش دقیق سیگنالینگ Wnt در ایجاد انواع لوسمی‌ها را روشن کند، از آن جهت در این مقاله به بررسی هر کدام از زیر مجموعه‌های لوسمی‌ها پرداخته شده است.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]



شکل ۳ : سیر پیشرفت لوسمی در انسان. روند تولید تمام رده‌های سلول‌های خونی شامل رده اریتروئیدی، مونوسیتی، گرانولوسیتی و مگاکاریوسیتی ترسیم شده است. در صورت بروز هرگونه اشکال در روند تولید این سلول‌ها بسته به مرحله خاصی که دچار مشکل می‌شود احتمال یک نوع لوسمی خاص وجود دارد که در شکل مشخص است(۳۱، ۳۰).

لوسمی میلوئیدی حاد(AML):

لوسمی میلوئیدی حاد با نام‌های دیگری نیز خوانده می‌شود: لوسمی میلوسیتی حاد، لوسمی میلوژنیک حاد، لوسمی گرانولوسیتی حاد و لوسمی غیر لنفوسیتی حاد. حاد به این معنی است که اگر درمانی برای این لوسمی صورت نگیرد، می‌تواند به سرعت پیشرفت کند و احتمالاً کشنده باشد. واژه میلوئید هم به گونه سلول‌هایی که در طی این بیماری دچار تغییر می‌شوند، یعنی سلول‌های رده مونوسیتی/ گرانولوسیتی، اشاره می‌کند.

امروزه به خوبی مشخص‌شده است که AML یک بدخیمی کلونال است که از HSCs و یا سلول‌های نابالغ رده میلوئیدی سرچشمه می‌گیرد(۳۰). در AML جابه‌جایی‌های کروموزومی که باعث ایجاد پروتئین‌های غیرطبیعی می‌گردد، به وفور دیده می‌شود. هم چنین جهش‌ها، حذف قسمت‌هایی از کروموزوم و کاریوتیپ غیر طبیعی هم دیده شده که همه این‌ها باعث شده‌اند این بیماری دلایل مولکولی متفاوتی داشته باشد. اولین مطالعه‌ای که نقشی را برای Wnt در AML توصیف کرد، نشان داد که پروتئین‌های ترکیبی AML مثل AML1-ETO PML-RARα و PLZF-RARα به طور خاص گاماکاتنین را فعال می‌کنند(به عنوان پلاکوگلوبین هم شناخته می‌شود) که همولوگ بتاکاتنین است و منجر به افزایش مجتمع plakoglobin-LEF و پس از آن افزایش فعالیت سیگنالینگ Wnt می‌شود(۳۳، ۳۲). هم چنین در نمونه‌های اولیه AML بیان نابه‌جای بتاکاتنین دیده شده است، که با سطوح افزایش یافته سیگنالینگ Wnt در ارتباط است(۳۴). به نظر می‌رسد در بلاست‌های AML افزایش بیان گاما کاتنین با بتاکاتنین مرتبط است(۳۵).

جالب توجه است که بیان نابه‌جای گاماکاتنین در سلول‌های AML تثبیت‌کننده بتاکاتنین است(۳۵). تثبیت بتاکاتنین می‌تواند به این دلیل باشد که گاماکاتنین در کمپلکس تخریب Wnt کم‌تر تحت تأثیر قرار می‌گیرد؛ بنابراین ممکن است سطوح بالای گاما کاتنین به وسیله اشغال مجتمع تخریب، مانع انجام وظیفه آن مبنی بر کاهش بتاکاتنین شود، در نتیجه سطوح بالای بتاکاتنین ایجاد می‌شود.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

مطالعه‌های بسیاری نشان می‌دهد که غیر فعال‌سازی اپی‌ژنیک مهارکننده‌های مسیر Wnt به وسیله متیلاسیون جزایر CpG، مکانیسم دیگری را برای فعالیت مشاهده شده مسیر Wnt در سلول‌های لوسمیک AML فراهم می‌کند. طی تحقیقات صورت گرفته نشان داده شده است که متیلاسیون آنتاگونیست‌های Wnt مثل SFRP-1, 3, 4 (Secreted frizzled related protein 4,3,1) و DKK1 (Dickkopf-related protein 1) مسئول فعال‌سازی مسیر Wnt در سلول‌های AML بوده و با پیش‌آگهی ضعیف بیماری همراه هستند(۳۷، ۳۶).

دیگر آنتاگونیست طبیعی مسیر کانونیکال Wnt، پروتئین Wnt5a است. این پروتئین مسیر غیر کانونیکال Wnt را فعال می‌کند و در موش‌هایی که برای Wnt5a هموزیگوس هستند، لوسمی میلوئیدی ایجاد می‌کند(۳۸). هم چنین به نظر می‌رسد در نمونه‌های انسانی پروتئین Wnt5a به عنوان یک متوقف‌کننده تومور عمل می‌کند. در سلول‌های طبیعی B، سلول‌های میلوئیدی و سلول‌های $CD34^{+}$ مغز استخوان، نسخه رونوشت Wnt5a به راحتی قابل تشخیص است. تجزیه و تحلیل چندین مورد لوسمی لنفوبلاستی حاد(ALLs) نشان می‌دهد که در نمونه‌های B-ALL و AML ، سطوح Wnt5a به میزان قابل توجهی کاهش یافته و یا کاملاً حذف شده است(۳۸).

یک مکانیسم احتمالی برای کاهش سطوح Wnt5a در سلول‌های AML وجود دارد به نام متیلاسیون پیش رونده Wnt5a، که با نتایج مطالعه روی تنظیمات اپی‌ژنیک Wnt5a در لوسمی سلول‌های NK/T مشابه است. مارتین و همکاران بیان می‌کنند که متیلاسیون Wnt5a با کاهش بیان آن در ارتباط است و یک عامل برای پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به AML می‌باشد(۳۹).

مطالعه‌های گوناگون نشان می‌دهد که عدم حضور بتاکاتنین می‌تواند از وقوع AML جلوگیری کند(۴۰). اولین رویداد انکوژنیک، باعث القای دگرگونی سلول‌ها می‌شود سپس سلول‌های پیش لوسمی تولید می‌شوند و این سلول‌ها برای تولید بیشتر و گسترش خود به سیگنالینگ کنترل نشده‌ی Wnt نیاز دارند.

در نمونه‌های بالینی نشان داده شده است که فعال شدن جهش‌ها در FLT3 (افزایش آن را در ۳۰٪ بیماران AML داریم) با مقادیر بالای بتاکاتنین مرتبط است(۴۱). بیان همه بتاکاتنین و به خصوص بتاکاتنین غیر فسفریله هسته، با درصد زنده‌مانی بسیار پایین بیماران AML همبستگی دارد(۴۲، ۳۴). مطالعه‌ها نشان می‌دهند که اگر چه بتاکاتنین غیر فسفریله می‌تواند در سلول‌های لوسمیک تمام زیرگروه‌های AML یافت شود، اما بیشتر در زیرگروه‌های M6 و M7 (سیستم نام‌گذاری FAB) وجود دارد. از این‌رو بتاکاتنین غیر فسفریله هسته به ترتیب در لوسمی اریتروئیدی و مگاکاریوسیتی بیشتر از سایر انواع لوسمی‌ها یافت می‌شود(M6 و M7 در مقایسه با M0-M5). مطالعه‌های اخیر که بر پایه منحنی بیان ژن است، اشاره می‌کند که بیماران مبتلا به AML را می‌توان بر اساس سیگنال‌های Wnt طبقه‌بندی کرد که این طبقه‌بندی از لحاظ پیش‌آگهی بیماری حائز اهمیت است(۴۳). علاوه بر این، محققین به نقش بسیار مهم برای سیگنالینک Wnt در آغاز بیماری AML اشاره می‌کنند. بهاتیا و همکارانش با استفاده از موش‌هایی که دارای کمبود کنترل منفی kinase GSK3β هستند(هم‌چنین همولوگ آن GSK3α) نشان دادند که این موش‌ها دارای سیگنالینگ بالای Wnt در HSCs می‌باشند و یک سندرم میلودیسپلاستیک در آن‌ها مشابه انسان ایجاد می‌شود، که به عنوان یک مرحله پیش‌ساز برای AML شناخته شده است(۴۴، ۳۱).

یک نظریه جالب دیگر این است که فقط تغییرات خود مختار سلول‌های سیستم خونساز یا سلول‌های بنیادی سرطانی موجب تغییرات بدخیم نمی‌شود، بلکه اختلال در تنظیمات نیچه توسط سلول‌های تغییر یافته خونساز که ممکن است باعث افزایش بیان Wnt شوند، نیز در ایجاد لوسمی‌ها دخالت دارد(۴۶، ۴۵).

در خاتمه، به نظر می‌رسد که سیگنالینگ فعال Wnt نقش مهمی را در انتشار/ تسریع AML بازی می‌کند و نشان داده شده است که یک رویداد ثانویه انکوژنی مهم در مدل‌های موشی مبتلا به AML جهت تبدیل سلول‌های Pre-LSCs به سلول‌های LSCs محسوب می‌شود. فرضیات ارائه شده توسط دانشمندان نشان می‌دهد، مهارکننده‌های مولکول‌های مسیر Wnt که تعامل بین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

بتاکاتنین و LEF1 را مهار می‌کنند، به طور انتخابی باعث القای مرگ سلول‌های AML و بلاست‌های اولیه AML می‌شوند، بر اساس این فرضیات فرصت‌های درمانی جدیدی کشف شده که نشان می‌دهند مهارکننده‌های مولکول‌های مسیر Wnt که تعامل بین بتا کاتنین و LEF1 را مهار می‌کنند، به طور انتخابی باعث القای مرگ سلول‌های AML و بلاست‌های اولیه AML می‌شوند(۴۷). محققان نقش مهار Wnt در درمان AML را بیان کرده و پیشنهاد می‌کنند که درمان هدفمند سلول‌های بنیادی لوسمیک در AML ممکن است امکان‌پذیر باشد(۴۹، ۴۸).

لوسمی میلوئیدی مزمن(CML):

لوسمی میلوئیدی مزمن یک بیماری میلوپرولیفراتیو است که ۱۵ تا۲۰ درصد انواع لوسمی‌های بالغین را شامل می‌شود(۵۰). این بیماری در اثر ناهنجاری ژنتیکی از نوع جابه‌جایی کروموزومی بین ژن *bcr* (کروموزوم ۲۲) و ژن *abl* (کروموزوم ۹) در سلول‌های خونساز مغز استخوان ایجاد و منجر به کوتاه شدن کروموزوم ۲۲ می‌شود (کروموزوم فیلادلفیا)(۲۷). نتیجه این جابه‌جایی تلفیق ژن‌های بیان‌کننده ABL تیروزین کیناز و BCR و تولید پروتئین BCR-ABL است. این پروتئین دارای فعالیت تیروزین کینازی است و سبب گسترش رده میلوئیدی می‌گردد (۵۲، ۵۱).

بیان پروتئین BCR-ABL در اوایل بیماری آغاز می‌شود و نشان داده شده است که با سطوح بالای کاتنین فعال در فاز بلاستیک بیماری در ارتباط است(۵۳). BCR-ABL به طور فیزیکی با بتاکاتنین تعامل دارد که منجر به پایداری و افزایش ماندگاری آن در هسته می‌شود(۵۴). این پروتئین تنها در CML دیده نمی‌شود بلکه در ۳۰-۲۰ درصد از موارد ALL نیز مشاهده می‌شود که با پیش‌آگهی ضعیف همراه است.

در حالت طبیعی، سلول‌های بیان‌کننده BCR-ABL سبب ایجاد نسبت یک چهارم ALL/CLL در موش‌ها می‌شوند، اما وقتی از سلول‌های بیان‌کننده BCR-ABL فاقد بتاکاتنین استفاده می‌کنیم، این نسبت معکوس می‌شود، به صورتی که فقط در ۲۰٪ موش‌ها CML و در ۸۰٪ مابقی ALL ایجاد می‌شود(۵۴). از آن جا که CML و CLL از منشأهای متفاوتی ایجاد می‌شوند، نشان می‌دهد که سلول‌های مختلف در سیستم خونی در طی تمایزشان به مقادیر مختلف سیگنالینگ Wnt نیاز دارند(۲۹). این مسئله بیان می‌کند که تولید سلول‌های رده میلوئیدی نسبت به سلول‌های B، بیشتر به سیگنالینگ Wnt وابسته هستند. هم چنین سطوح نسبتاً بالایی از سیگنالینگ Wnt در پیش‌سازهای طبیعی میلوئیدی نسبت به لنفوسیت‌های B که در آن‌ها تقریباً صفر است، یافت می‌شود(۲۶). علاوه بر این مطالعه‌ای که اخیراً روی موش‌های دارای کمبود Lef و Tcf انجام‌شده، نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی لوکمیک در CML برای شروع و انتشار بیماری به این فاکتورها وابسته‌اند(۵۵).

احتمال دیگری که وجود دارد، دخالت مسیر غیر کانونیکال مسیر سیگنالینگ Wnt در پاتوژنز CML و ALL است که اخیراً توسط گریگوری و همکارانش بیان شده است(۵۶). آن‌ها در پژوهش خود برای نشان دادن مقاومت CML به مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKI)، اهمیت مسیر Wnt/Ca_2^+ /NFAT (مسیر غیر کانونیکال Wnt) در سلول‌های مقاوم CML و به‌خصوص نقش Fzd8 را نشان دادند. به نظر می‌رسد سلول‌های مقاوم CML برای بقای خود به بیان Fzd8 وابسته هستند. گفته می‌شود که این تأثیر به وسیله سیتوکاین‌هایی که تولید Wnt5a را القا می‌کنند، ایجاد می‌شود.

توضیح دیگر برای بقای سلول‌های توموری CML در مقابل مهارکننده تیروزین کیناز(Tyrosine-kinase inhibitor: TKI)، بقای انتخابی سلول‌های بنیادی لوکمیک (LSCs) در طی درمان می‌باشد(۵۷). اختلال در بقای سلول‌های LSCs در مدل موشی مبتلا به CML به همراه کاهش سطوح فعالیت بتاکاتنین مشاهده شده است که به نقش سیگنالینگ کانونیکال Wnt در بقای TLI و عود CML اشاره می‌کند. شواهد دیگری در مطالعه هیدل و همکاران نشان می‌دهد که بتاکاتنین برای زنده ماندن و بقای LSCs در CML ضروری است(۵۸). آن‌ها نشان دادند که داروهایی که مسیر بتاکاتنین همراه با مهارکننده‌های تیروزین کیناز(TKI) را هدف قرار می‌دهند،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

می‌توانند سلول‌های LSCs را در CML از بین برده و ریشه‌کن کنند.

در نهایت، از آن جا که پروتئین BCR-ABL می‌تواند به صورت فعال سطوح بتا کاتنین در سلول‌ها را تنظیم کند، بیشترین مسیری که در CML تحت تأثیر قرار می‌گیرد، مسیر کانونیکال Wnt است. همان طور که مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهد، ممکن است در سلول‌های CML مقاوم به TKI، مسیر غیر کانونیکال Wnt زمانی که مکانیسم کنترلی BCR-ABL مهار شده است، وارد عمل شود؛ بنابراین درمان‌های جدید نباید تنها با هدف تأثیر روی مسیر کانونیکال Wnt باشند بلکه باید اثرات افزون مسیر غیر کانونیکال را نیز در نظر بگیرند. تمام این درمان‌ها باید همراه با مهارکننده‌های تیروزین کیناز که BCR-ABL را هدف قرار می‌دهند، باشند(۲۷).

لوسمی لنفوبلاستی حاد لنفوسیت‌های B (B-ALL):

لوسمی لنفوبلاستی حاد(ALL) یک بیماری پیش‌رونده است که لنفوسیت‌های نابالغ، بیشتر پیش‌سازهای لنفوسیت B (۸۰٪) و هم چنین سلول‌های T (۲۰٪) را درگیر می‌کند. اهمیت مسیر Wnt در تولید سلول‌های طبیعی B در دو حالت مختلف نشان داده شده است؛ موش‌های فاقد Lef1 یا Fzd9 ، اختلال در تولید سلول‌های B به همراه کاهش شدید تعداد آن‌ها را نشان می‌دهند(۶۰، ۵۹). اولین نقش برای سیگنالینگ Wnt در دوره پیش B-ALL توسط مدل موش‌هایی که E2A-PBX را بیان می‌کردند، بیان شد. این سلول‌های پیش B-ALL، Wnt16 را تولید می‌کنند و تصور بر این است که این محصول اتوکرین Wnt16 در پیشرفت سلول‌های پیش B-ALL دخالت دارد(۶۱). جالب توجه است که فقط لوسمی‌های پیش B-ALL دچار جابه‌جایی کروموزومی ۱ و ۱۹ می‌شوند که در نتیجه پروتئین ترکیبی E2A-Pbx1 تولید و Wnt16 بیان می‌شود. این موضوع بیانگر آن است که Wnt16 یک قسمت از ژن هدف پروتئین E2A-Pbx1 است(۶۱). این یافته‌ها توسط نیگرن و همکارانش تأیید نشد(۶۳، ۶۲). آن‌ها بیان کردند که نوسان Wnt16 ، بقا و یا تکثیر سلول را متأثر نمی‌کند، در صورتی‌که آن‌ها ثابت کردند مقادیر زیادی بتاکاتنین در غشاء سلول و در کنار N ــ کادهرین وجود دارد و هم چنین پیشنهاد کردند که در واکنش لوسمی- استروما، سطوح بالای Wnt16 و بتاکاتنین نقش بیشتری نسبت به سیگنالینگ بالای مسیر کانونیکال Wnt داشته‌اند. یک مسیر کامل Wnt در سلول‌های B-ALL وجود دارد، در واقع مهار سیگنال‌های رسپتور سلول B، می‌تواند موجب از بین رفتن سیگنال Wnt و بقای لاین سلولی پیش B-ALL شود(۶۴).

لوسمی لنفوسیتی مزمن(CLL):

لوسمی لنفوسیتی مزمن با افزایش بقا و انباشتگی سلول‌های B $CD19^+$ و $CD5^+$ معیوب و بالغ مشخص می‌شود. اگر چه این بیماری پیشرفت کندی دارد ولی در نهایت سلول‌های سرطانی بدخیم غالب می‌شوند و باعث کاهش تعداد پلاکت‌ها و اریتروسیت‌ها و هم چنین کاهش تعداد سلول‌های T همراه با علائم بالینی مرتبط مثل خونریزی داخلی و عفونت‌ها می‌شوند.

این‌گونه تصور می‌شود که بقای نابه‌جای این سلول‌ها با مکانیسم‌هایی ایجاد می‌شود که از آپوپتوز آن‌ها جلوگیری می‌کنند. به طور قابل ملاحظه Wnt3 به صورت انتخابی در سلول‌های CLL بسیار بیشتر از سایر بدخیمی‌های سلول B (لنفومای سلول‌های B بزرگ منتشر یا DLBCL و لنفومای فولیکولار) و سلول‌های طبیعی B وT، بیان می‌شود(۶۶، ۶۵). از آن جا که Wnt3a باعث تکثیر سلول‌های پیش B از طریق یک مکانیسم وابسته به Lef1 می‌شود، می‌توان گفت که سلول‌های B در CLL از مکانیسم مشابه در پاتوژنز CLL استفاده می‌کنند. در واقع، سطوح بالای Lef1 (RNA و پروتئین) در سلول‌های CLL یافت می‌شود در صورتی که در سلول‌های B طبیعی وجود ندارند. سلول‌های CLL نسبت به سلول‌های طبیعی B علاوه بر LEF1 و Wnt3، افزایش بیان پروتئین‌های دیگر Wnt از جمله Wnt5b، Wnt6، Wnt10a، Wnt14، Wnt16 را هم نشان می‌دهند(۶۶). مطالعه‌های دیگر بیان کرده‌اند که فعال‌سازی نابه‌جای مسیر سیگنالینگ کانونیکال Wnt برای پاتوژنیسیته CLL مهم و قطعی است. اول از هر چیز، اضافه کردن یک مهارکننده خاص LEF-βcatenin با

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

حفظ سلول‌های سالم، سبب ایجاد آپوپتوز در CLL می‌شود (۶۵). دوماً مطالعه‌های بسیاری از طریق متیلاسیون آنتاگونیست‌های Wnt، تنظیم اپی‌ژنتیک مسیر Wnt در CLL را نشان دادند(۶۹-۶۷). تغییر دادن تنظیمات منفی مسیر Wnt از طریق متیلاسیون آنتاگونیست‌ها برای DKK3 ، WIF1 ، sFRP1 ، sFRP5 ، sFRP4 و sFRP2 در سلول‌های اولیه CLL نشان داده شده است.

چنین به نظر می‌رسد که مسیر سیگنالینگ فعال Wnt در CLL توسط حداقل دو مکانیسم کنترل می‌شود. اول، تولید و ترشح پروتئین‌های Wnt همراه با بیان گیرنده‌های Wnt (مثل FZD3 و LRP5/6) که یک حلقه اتوکرین را ایجاد می‌کند. دوم، متیلاسیون آنتاگونیست‌های Wnt، با این توضیح که افزایش متیلاسیون آنتاگونیست‌های موجود در نمونه‌های اولیه CLL، موجب افزایش فعالیت Wnt در سلول‌های CLL خواهد شد.

اخیراً مفهوم جدیدی توسط گوتیرز و همکارانش مطرح شده که در آن بیان نموده‌اند چنانچه سطوح بالای LEF1 در سلول‌های CLL با وضعیت تمایزی سلول‌ها مرتبط باشد، شیفت سلول‌های CLL می‌تواند پیشرفت بیماری را تحت تأثیر قرار دهد(۷۰). در واقع آن‌ها با القای تمایز بیشتر سلول‌های CLL به سلول‌های ترشح‌کننده ایمنوگلوبولین و با استفاده از TLR9 آگونیست CPG ، اختلال در بقای سلول و کاهش فعالیت Wnt در سلول‌های لوکمیک را نشان دادند. در نهایت باید گفت که سطوح Wnt5a با زیرگروه‌های خطرناک‌تری از CLL همراه است. Wnt5a به سلول‌های CLL اجازه می‌دهد تا از سیگنال‌های مهاری که به صورت طبیعی در محیط مغز استخوان وجود دارد، فرار کنند(۷۱).

لوسمی لنفوبلاستی حاد لنفوسیت‌های T (T-ALL):

سلول‌های لوکمیک در لوسمی لنفوبلاستی سلول‌های T، با افزایش رشد لنفوسیت‌های T در تیموس مشخص می‌شوند. از این رو مسیرهای دخیل در افزایش سلول‌های T در T-ALL معمولاً دچار اختلال می‌شوند، همان طور که در مطالعه‌ها، برای مسیر سیگنالینگ Wnt و Notch بیان شده است(۷۷-۷۲). اهمیت حیاتی Notch1 در پیشرفت T-ALL بسیار تأکید شده، به این صورت که اکثر مدل‌های موشی که وقوع لوسمی را در غیاب Ikaros ، E2a و یا Tcf نشان می‌دهند، با ایجاد جهش در Notch1 همراه‌اند(۷۸). هر چند این جهش‌ها رویداد شروع‌کننده لوسمی نبودند، اما احتمال جهش‌های بیشتر در Notch1 بسیار زیاد است و موجب تسریع در ایجاد لنفوما می‌شود. در بیش از ۵۰٪ نمونه‌های T-ALL انسانی فعال شدن جهش‌های ژن *Notch1* دیده‌شده است(۷۶). از آن جا که اخیراً Tcf-1 به عنوان ژن هدف Notch1 گزارش شده است، به نظر می‌رسد جهش‌های Tcf-1 می‌توانند به عنوان رویداد ثانویه بعد از جهش آغازین Notch1 در بیماران T-ALL اتفاق افتند(۷۹). در مطالعه‌ها روی موش‌های T-ALL، محققین به طور خاص پروتئین‌های حیاتی مسیر Wnt و یا Notch1 (اشکال غیر قابل تجزیه بتاکاتنین و یا بیان Notch1 داخل سلولی (ICN)) را overexpressed کردند(۸۲-۸۰). این مطالعه‌ها نشان می‌دهند که فعال شدن پیوسته هر کدام از مسیرهای Wnt یا Notch ، منجر به پیشرفت لوسمی‌های تهاجمی می‌شود(۸۲-۸۰). جالب است که در مطالعه گو و همکاران که از فرم فعال بتاکاتنین استفاده کردند، وقوع لوسمی بدون جهش در Notch1 گزارش شد(۸۰). از آن جا که در سایر مطالعه‌ها جهش‌های Notch1 بارها گزارش شده‌اند، این مشاهده قابل‌توجه است، همان طور که مطالعه‌های بیماران انسانی نیز وقوع T-ALL را همراه با افزایش سطوح Wnt و بدون جهش در Notch1، نشان می‌دهد(۸۳). نتایج نشان داد که سیگنالینگ نابه‌جای Wnt ممکن است فقط یک جهش اضافی در سلول‌های پیش لوسمی نباشد، بلکه همانند سیگنالینگ Notch ، یک رخداد آغازین برای لوسمی باشد. دو مطالعه اخیر که به طور واضح نقش Tcf1 در مهار پیشرفت T-ALL را بیان کردند بسیار جالب هستند و نشان دادند که موش‌های دارای کمبود Tcf1 به شدت نسبت به ایجاد لوسمی حساس می‌باشند(۸۵، ۸۴). لوسمی‌های مشاهده شده یک الگوی هتروژن داشتند که انتظار می‌رود کمبود Tcf1 منجر به بلاک‌های ناقص و متوالی سلول T در آن‌ها شود(۸۴). افزایش بیان Lef1 در این لوسمی‌ها قابل توجه است (۸۵). هر دو مطالعه نشان

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

جدول ۱: انواع لوسمی‌های خون و مکانیسم‌های دخیل در مسیر Wnt

مکانیسم احتمالی	لوسمی‌های خونی		منابع
ترشح پروتئین‌های Wnt به وسیله سلول‌های توموری و یا محیط	AML	سلول‌های تومور Wnt 10A ، Wnt 6 ، Wnt2B و Wnt10B ها را تولید می‌کنند.	(۴۴ ،۴۵)
		افزایش بیان ژن‌های *APC* و *Axin*	(۴۴)
		کاهش بیان ژن‌های c-Jun و TCF/Lef	(۴۴)
		سلول‌های تومور با سنتز و ترشح لیگاندهای Wnt سبب افزایش سطوح بتا کاتنین دفسفریله می‌شوند.	(۴۵)
	CML	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسان Wnt6 ، Wnt5B ، Wtn5a ، Wnt3 ، Wnt2B ، Wn1 ، Wnt16 و Wnt8b ها را ترشح می‌کنند.	(۸۷ ،۸۸)
	B-ALL	سلول‌های تومور Wnt16b ترشح می‌کنند.	(۶۲ ،۸۹)
	ALL	افزایش بیان ژن‌های درگیر در مسیر کانونیکال Wnt از قبیل بتاکاتنین، Dvl-2 و Tcf-4	(۸۹)
	T-ALL	افزایش بیان ژن‌های *Wnt2* و *Wnt6*	(۸۹)
	CLL	سلول‌های تومور Wnt3a ، Wnt14 ، Wnt10A ، Wnt6 ، Wnt5B و Wnt16 را بیان می‌کنند.	(۷۰ ،۹۰)
پاسخ‌دهی سلول‌های تومور به سیگنالینگ Wnt	CML	سلول‌های مقاوم به TKI دارای بیان بالای Fzd8 هستند	(۵۳)
	CLL	سلول‌های تومورFzd3 ، LRP5/LRP6 و Ror1 را بیان می‌کنند.	(۶۴ ،۶۵ ،۹۱)
تغییرات اپی‌ژنتیک (متیلاسیون نابه‌جای آنتاگونیست‌های Wnt یا Wnt5a)	AML	متیلاسیون 4,3,sFRP-1 و DKK1 یا Wnt5a	(۳۴ ،۳۷ ،۴۰ ،۴۱)
	B-ALL	متیلاسیون DKK3	(۹۲)
	T-ALL	متیلاسیون نامناسب Wnt5a	(۹۳)
	CLL	متیلاسیون Wif1، DKK3 ،4,2,sFRP-1 و5	(۹۴ ،۹۵)
فعال شدن جهش‌ها در بتاکاتنین و یا غیر فعال شدن جهش‌ها در APC و Axin	AML و ALL	غیر فعال‌سازی جهش‌های Axin1 و APC	(۳۰ ،۳۱ ،۳۳ ،۹۳ ،۹۴)
	T-ALL	فعال‌سازی جهش‌های بتا کاتنین، کاهش فعالیت سرکوب‌کنندگیTCF7	(۹۶ ،۹۷)
تعادل فاکتورهای TCF/LEF در سلول‌های توموری	AML	سطوح بالایLEF	(۹۶ ،۹۷)
	CML	فاکتورهای Tcf / Lef به طور مثبت ABCB1 را تنظیم می‌کنند	(۹۸)
	B-ALL	عدم تعادل سطوح Tcf و Lef در سلول‌های تومور	(۶۱)
	T-ALL	سطوح بالای Lef ؛ Tcf1 ژن سرکوب‌کننده تومور است	(۸۳ ،۹۹)
	CLL	سطوح بالایLEF	(۶۵)

می‌دهند که Tcf1 به طور طبیعی به عنوان مهار کننده سطوح پروتئین Lef1 در تیموس است. به محض حذف Tcf1، سطوح پروتئین Lef1 از حالت طبیعی خارج شده و سطوح افزایش یافته و غیرطبیعی آن حاصل می‌شود و سلول‌های تیموس را مستعد سرطانی شدن می‌کند. سؤالی که مطرح است این است که این اثر سرطان‌زایی Lef1

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

در غیاب Tcf1، یک فرآیند با دخالت Wnt است یا خیر؟

تایمسن و همکاران افزایش فعالیت سیگنالینگ Wnt در تومورهای دارای کمبود Tcf1 را نشان دادند(۸۴). از آن جا که یو و همکاران نتوانستند این موضوع را تایید کنند، این امکان وجود دارد که سطوح بالای Lef1 با یک مسیر دیگر غیر وابسته به Wnt، باعث بروز لوسمی می‌شود(۸۵). به طور کلی پژوهش‌های مهم اخیر اشاره می‌کنند که سلول‌های بنیادی T-ALL مشابه سلول‌های AML، به شدت به سیگنالینگ Wnt وابسته هستند(۸۶). خلاصه‌ای از انواع لوسمی‌های خون و مکانیسم‌های دخیل در مسیر Wnt در جدول ۱ آورده شده است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد در پاتوژنیسیتی همه بدخیمی‌های هماتولوژیک مورد بحث در این مقاله، سیگنالینگ Wnt (کانونیکال و غیر کانونیکال) در مرحله خاصی دخالت دارد. حداقل دو مرحله مختلف وجود دارد که در آن اختلال در تنظیم سیگنالینگ Wnt نقش مهمی در پیشرفت لوسمی دارد. اول، در مرحله شروع بیماری، افزایش سیگنال Wnt می‌تواند عامل مهمی در پیشرفت از مرحله پیش LSC به LSC (به عنوان مثال برای AML) باشد و همین طور که اخیراً برای T-ALL کشف شده است، فقدان فاکتور Wnt هسته Tcf1، به توسعه T-ALL منجر می‌شود. دوم در پیشرفت بیماری، همان طور که برای CML توصیف شد، سیگنالینگ نابه‌جای Wnt دارای اهمیت است. از این‌رو، بسته به وضعیت تمایز سلول و یا موقعیت سلول‌های آغازکننده لوسمی در محیط خود (نیچه)، سیگنالیگ Wnt نقش‌های مختلفی را در تولید لوسمی بازی می‌کند. به نظر می‌رسد حداقل پنج مکانیسم متفاوت در سیگنالینگ ناقص Wnt در لوسمی‌ها وجود دارد. اول، سطوح نامناسب پروتئین Wnt (و/یا آنتاگونیست Wnt) که از سلول‌های توموری و/یا محیطشان ترشح شده و به وفور به عنوان یک فیدبک اتوکرینی سلول‌های توموری گزارش شده است. دوم، حساسیت سلول‌های تومور به پروتئین Wnt (و آنتاگونیست‌ها) ممکن است تغییر کند(مثلاً تغییر در بیان Fzd ، Ror ، یا LRP). برای مکانیسم سوم، تغییرات اپی‌ژنتیک در بسیاری از انواع لوسمی‌ها گزارش شده است. متیلاسیون آنتاگونیست‌های Wnt (در نتیجه تداخل با عملکرد مهارکنندگی آن‌ها) و پروموتر Wnt5a (که منجر به سطح پایین Wnt5a، که به عنوان مهارکننده تومور عمل می‌کند) مشاهده شده است. چهارم، فعال‌سازی جهش در بتاکاتنین یا غیرفعال کردن جهش در APC یا axin در ALL شرح داده شده است، شبیه به فعال‌سازی جهش‌های شناخته شده در کارسینومای کولون؛ و پنجم، به نظر می‌رسد تعادل فاکتورهای Tcf/Lef در یک سلول توموری، عامل تعیین‌کننده‌ای است که آیا سیگنال Wnt از بین می‌رود یا خیر. بدیهی است این تغییرات در سیگنالینگ Wnt فرصت‌های مداخله درمانی را ایجاد می‌کند، به ویژه به این دلیل که سطح سیگنال Wnt در بدخیمی‌های هماتولوژیک به طور قابل‌توجهی نسبت به همتایان خود افزایش یافته است.

References:

1- Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. Cell 2008; 132(4): 631-44.
2- Lento W, Congdon K, Voermans C, Kritzik M, Reya T. Wnt signaling in normal and malignant hematopoiesis. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013; 5(2): pii: a008011.
3- Staal FJ, Chhatta A, Mikkers H. Caught in a Wnt storm: Complexities of Wnt signaling in hematopoiesis. Exp Hematol 2016; 44(6): 451-7.
4- Luis TC, Ichii M, Brugman MH, Kincade P, Staal FJ. Wnt signaling strength regulates normal hematopoiesis and its deregulation is involved in leukemia development. Leukemia 2012; 26(3): 414-21.
5- Malhotra S, Kincade PW. Wnt-related molecules and signaling pathway equilibrium in hematopoiesis. Cell Stem Cell 2009; 4(1): 27-36.
6- Khan Z, Arafah M ,Shaik J, Mahale A, Alanazi M. High-frequency deregulated expression of Wnt signaling pathway members in breast carcinomas. OncoTargets Ther 2018; 11(35): 323-35.
7- Tan Z, Zheng H, Liu X, Zhang W, Zhu J, Wu G, *et al*. MicroRNA-1229 overexpression promotes cell proliferation and tumorigenicity and activates Wnt/beta - catenin signaling in breast cancer.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

Oncotarget 2016; 7(17): 24076-87.
8- Zhou D, Tang W, Wang W, Pan X, An HX, Zhang Y. Association between aberrant APC promoter methylation and breast cancer pathogenesis: a meta-analysis of 35 observational studies. Peer J 2016; 4: e2203.
9- Slattery M, Mullany L, Sakoda L, S. Samowitz W, K. Wolff R, Stevens J, *et al*. Expression of wnt-signaling pathway genes and their associations with miRNAs in colorectal cancer. Modern Pathol 2017; 30(8): 1152-69.
10- Liu H, Zhou Y ,Tan F, Wang Y, Pei H. Expression of regulatory factor R-spondin family in Wnt signaling pathway in colorectal cancer and its clinical significance. Journal of Central South University. Med Sci 2017; 42(5): 501-6.
11- Dhaya B. Targeting the interaction of Aurora kinases and SIRT1 mediated by Wnt signaling pathway in colorectal cancer: A critical review. Biomed Pharmacother 2016; 82: 413-24.
12- Staal FJ, Luis TC, Tiemessen MM. WNT signalling in the immune system: WNT is spreading its wings. Nat Rev Immunol 2008; 8(8): 581-93.
13- Staal FJ, Sen JM. The canonical Wnt signaling pathway plays an important role in lymphopoiesis and hematopoiesis. Eur J Immunol 2008; 38(7): 1788-94.
14- MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. Dev Cell 2009; 17(1): 9-26.
15- Wilusz M, Majka M. Role of the Wnt/beta-catenin network in regulating hematopoiesis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2008; 56(4): 257-66.
16- Filipovich A, Gehrke I, Poll-Wolbeck SJ, Kreuzer KA. Physiological inhibitors of Wnt signaling. Eur J Haematol 2011; 86(6): 453-65.
17- Nelson WJ, Nusse R. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. Science 2004; 303(5663): 1483-7.
18- Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Fathi E, Rahmati-Yamchi M, Akbarzadeh A, Fardyazar Z, Pashaiasl M. An update clinical application of amniotic fluid-derived stem cells (AFSCs) in cancer cell therapy and tissue engineering. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2017; 45(4): 765-74.
19- Fathi E, Farahzadi R, Charoudeh HN. L-carnitine contributes to enhancement of neurogenesis from mesenchymal stem cells through Wnt/beta-catenin and PKA pathway. Exp Biol Med (Maywood) 2017; 242(5): 482-6.
20- Fathi E, Farahzadi R. Enhancement of osteogenic differentiation of rat adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by zinc sulphate under electromagnetic field via the PKA, ERK1/2 and Wnt/beta-catenin signaling pathways. PLoS One 2017; 12(3): e0173877.
21- Sampson EM, Haque ZK, Ku MC, Tevosian SG, Albanese C, Pestell RG, *et al*. Negative regulation of the Wnt-beta-catenin pathway by the transcriptional repressor HBP1. EMBO J 2001; 20(16): 4500-11.
22- Hankey W, L. Frankel W, Groden J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. Cancer Metastasis Rev 2018; 37(1): 159-72.
23- Morgan R, Ankrah R, El-Tanani S, Loadman P, Pattterson L, Rudland P, et al. Wnt Signaling as a Therapeutic Target in Cancer and Metastasis. Introduction to Cancer Metastasis. Chapter 20; 2017. p. 375-94.
24- Sakanaka C, Sun TQ, Williams LT. New steps in the Wnt/beta-catenin signal transduction pathway. Recent Prog Horm Res 2000; 55: 225-36.
25- Novak A, Dedhar S. Signaling through beta-catenin and Lef/Tcf. Cell Mol Life Sci 1999; 56(5-6): 523-37.
26- Porfiri E, Rubinfeld B, Albert I, Hovanes K, Waterman M, Polakis P. Induction of a beta-catenin-LEF-1 complex by wnt-1 and transforming mutants of beta-catenin. Oncogene 1997; 15(23): 2833-9.
27- Staal FJ, Famili F, Garcia Perez L, Pike-Overzet K. Aberrant Wnt Signaling in Leukemia. Cancers (Basel) 2016; 8(9): 78-92.
28- Zhan T, Rindtorrf N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. Oncogene 2017; 36: 1461-73.
29- Luis TC, Naber BA, Roozen PP, Brugman MH, de Haas EF, Ghazvini M, *et al*. Canonical wnt signaling regulates hematopoiesis in a dosage-dependent fashion. Cell Stem Cell 2011; 9(4): 345-56.
30- Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1999; 341(14): 1051-62.
31- Müller-Tidow C, Steffen B, Cauvet T, Tickenbrock L, Ji P, Diederichs S, *et al*. Translocation products in acute myeloid leukemia activate the Wnt signaling pathway in hematopoietic cells. Mol Cell Biol 2004; 24(7): 2890-904.
32- Corces-Zimmerman MR, Majeti R. Pre-leukemic evolution of hematopoietic stem cells: the importance of early mutations in leukemogenesis. Leukemia 2014; 28(12): 2276-82.
33- Zheng X, Beissert T, Kukoc-Zivojnov N, Puccetti E, Altschmied J, Strolz C, *et al*. Gamma-catenin contributes to leukemogenesis induced by AML-associated translocation products by increasing the self-renewal of very primitive progenitor cells. Blood 2004; 103(9): 3535-43.
34- Ysebaert L, Chicanne G, Demur C, De Toni F, Prade-Houdellier N, Ruidavets JB, *et al*. Expression of beta-catenin by acute myeloid leukemia cells predicts enhanced clonogenic capacities and poor prognosis. Leukemia 2006; 20(7): 1211-6.
35- Morgan RG, Pearn L, Liddiard K, Pumford SL, Burnett AK, Tonks A, *et al*. gamma-Catenin is overexpressed in acute myeloid leukemia and promotes the stabilization and nuclear localization of beta-catenin. Leukemia 2013; 27(2): 336-43.
36- Griffiths EA, Gore SD, Hooker C, McDevitt MA, Karp JE, Smith BD, *et al*. Acute myeloid leukemia is characterized by Wnt pathway inhibitor promoter hypermethylation. Leuk Lymphoma 2010; 51(9): 1711-9.
37- Ying J, Li H, Chen YW, Srivastava G, Gao Z, Tao Q. WNT5A is epigenetically silenced in hematologic malignancies and inhibits leukemia cell growth as a tumor suppressor. Blood 2007; 110(12): 4130-2.
38- Liang H, Chen Q, Coles AH, Anderson SJ, Pihan G,

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

Bradley A, *et al*. Wnt5a inhibits B cell proliferation and functions as a tumor suppressor in hematopoietic tissue. Cancer Cell 2003; 4(5): 349-60.
39- Martin V, Valencia A, Agirre X, Cervera J, San Jose-Eneriz E, Vilas-Zornoza A, *et al*. Epigenetic regulation of the non-canonical Wnt pathway in acute myeloid leukemia. Cancer Sci 2010; 101(2): 425-32.
40- Wang Y, Krivtsov AV, Sinha AU, North TE, Goessling W, Feng Z, *et al*. The Wnt/beta-catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML. Science 2010; 327(5973): 1650-3.
41- Tickenbrock L, Schwable J, Wiedehage M, Steffen B, Sargin B, Choudhary C, *et al*. Flt3 tandem duplication mutations cooperate with Wnt signaling in leukemic signal transduction. Blood 2005; 105(9): 3699-706.
42- Xu J, Suzuki M, Niwa Y, Hiraga J, Nagasaka T, Ito M, *et al*. Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 2008; 140(4): 394-401.
43- Taskesen E, Staal FJ, Reinders MJ. An integrated approach of gene expression and DNA-methylation profiles of WNT signaling genes uncovers novel prognostic markers in acute myeloid leukemia. BMC Bioinformatics 2015; 16 Suppl 4: S4.
44- Guezguez B, Almakadi M, Benoit YD, Shapovalova Z, Rahmig S, Fiebig-Comyn A, *et al*. GSK3 Deficiencies in Hematopoietic Stem Cells Initiate Pre-neoplastic State that Is Predictive of Clinical Outcomes of Human Acute Leukemia. Cancer Cell 2016; 29(1): 61-74.
45- Majeti R, Becker MW, Tian Q, Lee TL, Yan X, Liu R, *et al*. Dysregulated gene expression networks in human acute myelogenous leukemia stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(9): 3396-401.
46- Beghini A, Corlazzoli F, Del Giacco L, Re M, Lazzaroni F, Brioschi M, *et al*. Regeneration-associated WNT signaling is activated in long-term reconstituting AC133bright acute myeloid leukemia cells. Neoplasia 2012; 14(12): 1236-48.
47- Minke KS, Staib P, Puetter A, Gehrke I, Gandhirajan RK, Schlosser A, *et al*. Small molecule inhibitors of WNT signaling effectively induce apoptosis in acute myeloid leukemia cells. Eur J Haematol 2009; 82(3): 165-75.
48- Fiskus W, Sharma S, Saha S, Shah B, Devaraj SG, Sun B, *et al*. Pre-clinical efficacy of combined therapy with novel beta-catenin antagonist BC2059 and histone deacetylase inhibitor against AML cells. Leukemia 2015; 29(6): 1267-78.
49- Heidel FH, Arreba-Tutusaus P, Armstrong SA, Fischer T. Evolutionarily conserved signaling pathways: acting in the shadows of acute myelogenous leukemia's genetic diversity. Clin Cancer Res 2015; 21(2): 240-8.
50- Thanendrarajan S, Kim Y, Schmidt- Wolf IG. Understanding and Targeting the Wnt/beta-Catenin Signaling Pathway in Chronic Leukemia. Leuk Res Treatment 2011; 2011: 329572.
51- Weerkamp F, Dekking E, Ng YY, van der Velden VH, Wai H, Bottcher S, *et al*. Flow cytometric immunobead assay for the detection of BCR-ABL fusion proteins in leukemia patients. Leukemia 2009; 23(6): 1106-17.
52- Nowicki MO, Pawlowski P, Fischer T, Hess G, Pawlowski T, Skorski T. Chronic myelogenous leukemia molecular signature. Oncogene 2003; 22(25): 3952-63.
53- Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL , *et al*. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004; 351(7): 657-67.
54- Zhao C, Blum J, Chen A, Kwon HY, Jung SH, Cook JM, *et al*. Loss of beta-catenin impairs the renewal of normal and CML stem cells *in vivo*. Cancer Cell 2007; 12(6): 528-41.
55- Yu S, Li F, Xing S, Zhao T, Peng W, Xue HH. Hematopoietic and Leukemic Stem Cells Have Distinct Dependence on Tcf1 and Lef1 Transcription Factors. J Biol Chem 2016; 291(21): 11148-60.
56- Gregory MA, Phang TL, Neviani P, Alvarez-Calderon F, Eide CA, O'Hare T, *et al*. Wnt/Ca2+/NFAT signaling maintains survival of Ph+ leukemia cells upon inhibition of Bcr-Abl. Cancer Cell 2010; 18(1): 74-87.
57- Hu Y, Li S. Survival regulation of leukemia stem cells. Cell Mol Life Sci 2016; 73(5): 1039-50.
58- Heidel FH, Bullinger L, Feng Z, Wang Z, Neff TA, Stein L, *et al*. Genetic and pharmacologic inhibition of beta-catenin targets imatinib-resistant leukemia stem cells in CML. Cell Stem Cell 2012; 10(4): 412-24.
59- Reya T, O'Riordan M, Okamura R, Devaney E, Willert K, Nusse R, *et al*. Wnt signaling regulates B lymphocyte proliferation through a LEF-1 dependent mechanism. Immunity 2000; 13(1): 15-24.
60- Ranheim EA, Kwan HC, Reya T, Wang YK, Weissman IL, Francke U. Frizzled 9 knock-out mice have abnormal B-cell development. Blood 2005; 105(6): 2487-94.
61- McWhirter JR, Neuteboom ST, Wancewicz EV, Monia BP, Downing JR, Murre C. Oncogenic homeodomain transcription factor E2A-Pbx1 activates a novel WNT gene in pre-B acute lymphoblastoid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(20): 11464-9.
62- Nygren MK, Dosen G, Hystad ME, Stubberud H, Funderud S, Rian E. Wnt3A activates canonical Wnt signalling in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells and inhibits the proliferation of B-ALL cell lines. Br J Haematol 2007; 136(3): 400-13.
63- Nygren MK, Dosen-Dahl G, Stubberud H, Walchli S, Munthe E, Rian E. beta-catenin is involved in N-cadherin-dependent adhesion, but not in canonical Wnt signaling in E2A-PBX1-positive B acute lymphoblastic leukemia cells. Exp Hematol 2009; 37(2): 225-33.
64- Saba NS, Angelova M, Lobelle-Rich PA, Levy LS. Disruption of pre-B-cell receptor signaling jams the WNT/beta-catenin pathway and induces cell death in B-cell acute lymphoblastic leukemia cell lines. Leuk Res 2015; pii: S0145-2126(15)30355-6.
65- Gandhirajan RK, Staib PA, Minke K, Gehrke I, Plickert G, Schlosser A, *et al*. Small molecule inhibitors of Wnt/beta-catenin/lef-1 signaling induces

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells *in vitro* and *in vivo*. Neoplasia 2010; 12(4): 326-35.
66- Lu D, Zhao Y, Tawatao R, Cottam HB, Sen M, Leoni LM, *et al*. Activation of the Wnt signaling pathway in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(9): 3118-23.
67- Chim CS, Fung TK, Wong KF, Lau JS, Liang R. Infrequent Wnt inhibitory factor-1 (Wif-1) methylation in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res 2006; 30(9): 1135-9.
68- Chim CS, Pang R, Fung TK, Choi CL, Liang R. Epigenetic dysregulation of Wnt signaling pathway in multiple myeloma. Leukemia 2007; 21(12): 2527-36.
69- Liu R, Wang L, Chen C, Liu Y, Zhou P, Wang Y, *et al*. Laforin negatively regulates cell cycle progression through glycogen synthase kinase 3beta-dependent mechanisms. Mol Cell Biol 2008; 28(23): 7236-44.
70- Gutierrez NC, Ocio EM, de Las Rivas J, Maiso P, Delgado M, Ferminan E, *et al*. Gene expression profiling of B lymphocytes and plasma cells from Waldenstrom's macroglobulinemia: comparison with expression patterns of the same cell counterparts from chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma and normal individuals. Leukemia 2007; 21(3): 541-9.
71- Janovska P, Poppova L, Plevova K, Plesingerova H, Behal M, Kaucka M, *et al*. Autocrine Signaling by Wnt-5a Deregulates Chemotaxis of Leukemic Cells and Predicts Clinical Outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res 2016; 22(2): 459-69.
72- Izon DJ, Punt JA, Pear WS. Deciphering the role of Notch signaling in lymphopoiesis. Curr Opin Immunol 2002; 14(2): 192-9.
73- Jenkinson EJ, Jenkinson WE, Rossi SW, Anderson G. The thymus and T-cell commitment: the right niche for Notch? Nat Rev Immunol 2006; 6(7): 551-5.
74- Lee SY, Kumano K, Masuda S, Hangaishi A, Takita J, Nakazaki K, *et al*. Mutations of the Notch1 gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia: analysis in adults and children. Leukemia 2005; 19(10): 1841-3.
75- Weerkamp F, van Dongen JJ, Staal FJ. Notch and Wnt signaling in T-lymphocyte development and acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2006; 20(7): 1197-205.
76- Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JPt, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, *et al*. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. Science 2004; 306(5694): 269-71.
77- Weng AP, Millholland JM, Yashiro-Ohtani Y, Arcangeli ML, Lau A, Wai C, *et al*. c-Myc is an important direct target of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Genes Dev 2006; 20(15): 2096-109.
78- Yokota T, Kanakura Y. Genetic abnormalities associated with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Sci 2016; 107(6): 721-5.
79- Weber BN, Chi AW, Chavez A, Yashiro-Ohtani Y, Yang Q, Shestova O, *et al*. A critical role for TCF-1 in T-lineage specification and differentiation. Nature 2011; 476(7358): 63-8.
80- Guo Z, Dose M, Kovalovsky D, Chang R, O'Neil J, Look AT, *et al*. Beta-catenin stabilization stalls the transition from double-positive to single-positive stage and predisposes thymocytes to malignant transformation. Blood 2007; 109(12): 5463-72.
81- Palomero T, Lim WK, Odom DT, Sulis ML, Real PJ, Margolin A, *et al*. NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(48): 18261-6.
82- Allman D, Karnell FG, Punt JA, Bakkour S, Xu L, Myung P, *et al*. Separation of Notch1 promoted lineage commitment and expansion/transformation in developing T cells. J Exp Med 2001; 194(1): 99-106.
83- Ng OH, Erbilgin Y, Firtina S, Celkan T, Karakas Z, Aydogan G, *et al*. Deregulated WNT signaling in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J 2014; 4: e192.
84- Tiemessen MM, Baert MR, Schonewille T, Brugman MH, Famili F, Salvatori DC, *et al*. The nuclear effector of Wnt-signaling, Tcf1, functions as a T-cell-specific tumor suppressor for development of lymphomas. PLoS Biol 2012; 10(11): e1001430.
85- Yu S, Zhou X, Steinke FC, Liu C, Chen SC, Zagorodna O, *et al*. The TCF-1 and LEF-1 transcription factors have cooperative and opposing roles in T cell development and malignancy. Immunity 2012; 37(5): 813-26.
86- Giambra V, Jenkins CE, Lam SH, Hoofd C, Belmonte M, Wang X, *et al*. Leukemia stem cells in T-ALL require active Hif1alpha and Wnt signaling. Blood 2015; 125(25): 3917-27.
87- Kaneta Y, Kagami Y, Tsunoda T, Ohno R, Nakamura Y, Katagiri T. Genome-wide analysis of gene-expression profiles in chronic myeloid leukemia cells using a cDNA microarray. Int J Oncol 2003; 23(3): 681-91.
88- Schurch C, Riether C, Matter MS, Tzankov A, Ochsenbein AF. CD27 signaling on chronic myelogenous leukemia stem cells activates Wnt target genes and promotes disease progression. J Clin Invest 2012; 122(2): 624-38.
89- Mazieres J, You L, He B, Xu Z, Lee AY, Mikami I, *et al*. Inhibition of Wnt16 in human acute lymphoblastoid leukemia cells containing the t(1;19) translocation induces apoptosis. Oncogene 2005; 24(34): 5396-400.
90- Rosenwald A, Alizadeh AA ,Widhopf G, Simon R, Davis RE, Yu X, *et al*. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. J Exp Med 2001; 194(11): 1639-47.
91- Melo N, Hobday C, Dowsett M, Catovsky D, Matutes E, Morilla R, *et al*. Oestrogen receptor (ER) analysis in B-cell chronic lymphocytic leukemia: correlation of biochemical and immunocytochemical methods. Leuk Res 1990; 14(11-12): 949-52.
92- Roman-Gomez J, Cordeu L, Agirre X, Jimenez-Velasco A, San Jose-Eneriz E, Garate L, *et al*. Epigenetic regulation of Wnt-signaling pathway in acute lymphoblastic leukemia. Blood 2007; 109(8): 3462-9.
93- Roman-Gomez J, Jimenez- Velasco A, Cordeu L,

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

Vilas-Zornoza A, San Jose-Eneriz E, Garate L, *et al*. WNT5A, a putative tumour suppressor of lymphoid malignancies, is inactivated by aberrant methylation in acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Cancer 2007; 43(18): 2736-46.

94- Simon M, Grandage VL, Linch DC, Khwaja A. Constitutive activation of the Wnt/beta-catenin signalling pathway in acute myeloid leukaemia. Oncogene 2005; 24(14): 2410-20.

95- Wang L, You LS, Ni WM, Ma QL, Tong Y, Mao LP, *et al*. β-Catenin and AKT are promising targets for combination therapy in acute myeloid leukemia. Leuk Res 2013; 37(10): 1329-40.

96- Metzeler KH, Heilmeier B, Edmaier KE, Rawat VP, Dufour A, Dohner K, *et al*. High expression of lymphoid enhancer-binding factor-1 (LEF1) is a novel favorable prognostic factor in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. Blood 2012; 120(10): 2118-26.

97- Fu Y, Zhu H, Wu W, Xu J, Chen T, Xu B, *et al*. Clinical significance of lymphoid enhancer-binding factor 1 expression in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2014; 55(2): 371-7.

98- Zhang B, Li M, McDonald T, Holyoake TL, Moon RT, Campana D, *et al*. Microenvironmental protection of CML stem and progenitor cells from tyrosine kinase inhibitors through N-cadherin and Wnt-beta-catenin signaling. Blood 2013; 121(10): 1824-38.

99- Dorfman DM, Greisman HA, Shahsafaei A. Loss of expression of the WNT/beta-catenin-signaling pathway transcription factors lymphoid enhancer factor-1 (LEF-1) and T cell factor-1 (TCF-1) in a subset of peripheral T cell lymphomas. Am J Pathol 2003; 162(5): 1539-44.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2018; 15(2): 149-164

Review Article

The role of Wnt/β-catenin signaling pathway in blood leukemias

Ghari M.[1], Fathi E.[1], Farahzadi R.[2]

[1]*Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran*
[2]*Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Wnt/β-catenin signaling pathway is one of the key cascades regulating development and stability of immune and blood cells, but its precise role is still controversial and is the subject of many studies. With activation of the canonical Wnt/β-catenin signaling pathway, β-catenin protein is imported into the nucleus and activates transcription of target genes including cyclin D1 and c-myc. The canonical Wnt ⁄ β-catenin signaling pathway is aberrantly activated in cancers, and it has therefore been investigated as a potential therapeutic target for the treatment of cancer. In this article, the significance of the canonical Wnt signaling pathway and its impact on blood leukemias development will be described, and how the change in the Wnt signaling pathway will cause any types of leukemia.

Materials and Methods

The data of the present article were obtained through the review of many papers published on the effect of Wnt / β-catenin signaling pathway on various types of leukemia.

Results

The review of various studies has shown that Wnt / β-catenin signaling pathway (canonical and non-canonical) is involved at a specific stage during pathogenesis of all types of hematologic malignancies.

Conclusions

Since the Wnt/β-catenin signaling pathway plays an important role in the natural hematopoiesis and cellular malignancy in hematopoiesis system, evidently the changes in Wnt/ β-catenin signaling pathway provide therapeutic intervention opportunities, especially because of the significant increased level of Wnt/β-catenin signaling pathway in hematologic malignancies compared to other signaling pathways.

Key words: Wnt Signaling Pathway, Leukemia، Chronic Myeloid, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoid Leukemia, Chronic Lymphocytic Leukemia

Received: 25 Nov 2017
Accepted: 30 Jan 2018

Correspondence: Fathi E., Specialist in Clinical Veterinary Pathology. Associate Professor of Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz.
Postal Code: 5166616471, Tabriz, Iran. Tel: (+9841) 13392351; Fax: (+9841) 13357834
E-mail: *ez.fathi@tabrizu.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]