

Wzrastające w ostatniej dekadzie zainteresowanie środowiska naukowego szlakiem zależnym od Wnt jest podparte licznymi badaniami, wykazującymi znaczenie tej ścieżki zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych. Wykazano, że zaburzona regulacja i aktywacja tego szlaku jest związana z retinopatią, tetra-amelią oraz artretyzmem. Ponadto niektóre białka tego szlaku pełnią istotną rolę w chorobie Alzheimera, schizofrenii oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej. Dowodami na to, że ścieżka zależna od Wnt ma istotne znaczenie w etiologii nowotworów są 3 odkrycia: 1) białko supresyjne APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) jest zaangażowane w proces degradacji β -kateniny, która stabilizowana jest poprzez ścieżkę Wnt, 2) mutacje w białku APC w wielu typach nowotworów prowadzą do stabilizacji β -kateniny oraz 3) mutacje β -kateniny związane z procesem nowotworzenia w wielu typach nowotworów prowadzą do jej stabilizacji i pozwalają kwalifikować białko to jako proto-onkogen.

W niniejszej pracy opisane zostały interakcje biochemiczne pomiędzy poszczególnymi białkami szlaku oraz ich rola w kancerogenezie.

Słowa kluczowe: Wnt, β -katenina, Fzd, Dvl, nowotwory.

Rola szlaku Wnt/ β -katenina w molekularnym mechanizmie procesów nowotworowych

Role of Wnt/ β -catenin pathway in molecular mechanism of tumorigenesis

Monika Lamparska-Przybysz, Maciej Wieczorek, Maria Majorek, Piotr Guzenda

Laboratorium Biologii Molekularnej, Dział Badawczo-Rozwojowy Celon Pharma Sp. z o.o. w Łomiankach

Wstęp

Ścieżka sygnałowa zależna od Wnt jest połączeniem kilku odrębnych szlaków, których zróżnicowana aktywacja zależy od specyficzności liganda Wnt oraz izoformy receptorów Frizzled (Fzd), a także warunków panujących w komórce. Poszczególne elementy tego szlaku budzą duże zainteresowanie nie tylko naukowców, ale także firm farmaceutycznych, ze względu na potencjalne wykorzystanie ich jako dobrych celów do poszukiwania skutecznych leków.

W artykule tym zaprezentowane zostały najnowsze wiadomości dotyczące badań nad rolą szlaku Wnt/ β -katenina w chorobach nowotworowych oraz perspektyw wykorzystania tej ścieżki w terapii inhibitorami oraz krótkimi interferującymi RNA.

Ścieżki sygnałowe Wnt/ β -katenina

U ssaków pierwszy zidentyfikowany gen *Wnt* nazwano *int-1*, ponieważ ulegał aktywacji poprzez integrację fragmentu LTR mysiego wirusa raka sutka (MMTV), wywołującego nowotwory tego gruczołu u myszy. U *Drosophila* homologiczny gen nazwano *wingless*, a kombinacja obu nazw zapoczątkowała określenie Wnt [1].

Sygnał zależny od białek z rodziny Wnt jest przekazywany w komórce poprzez różne ścieżki. Połączenie liganda Wnt z receptorem Fzd prowadzi do aktywacji ścieżki: kanonicznej zależnej od β -kateniny oraz dwóch ścieżek niekanonicznych (zależnej od jonów Ca^{2+} oraz tzw. polarnej). Kaskadowo przekazywany wewnątrzkomórkowy sygnał w każdej z tych ścieżek jest inny, jedynym punktem wspólnym dla wszystkich jest związanie liganda Wnt z receptorem Fzd. Aktywacja konkretnej ścieżki zależy od rodzaju liganda Wnt oraz warunków panujących w komórce. Obecnie wykryto 19 ligandów Wnt oraz 10 różnych członków rodziny Fzd. Konsekwencją tego są liczne odpowiedzi inicjowane oddziaływaniami Wnt-Fzd [2].

Poszczególne ligandy należące do rodziny Wnt zaklasyfikowano do dwóch grup funkcjonalnych: 1) zawierającej glikoproteiny o właściwościach onkogennych (transformujących), do której należą m.in. Wnt-1, -3A, -8 oraz 8B, białka te aktywują bezpośrednio ścieżkę związaną z β -kateniną [3], 2), nie wykazujące zdolności transformujących, do której należą m.in. Wnt-4, -5a oraz -11. Białka te aktywują ścieżkę niekanoniczną oraz działają antagoniście wobec białek z pierwszej grupy [4, 5].

Badania szlaku Wnt/ β -katenina przeprowadzone zarówno u kręgowców, jak i bezkręgowców wykazały, że β -katenina jest centralnym białkiem tego szlaku. Białka Wnt, będące białkami sekrecyjnymi, oprócz wiązania z receptorami Fzd wymagają obecności także innych białek transbłonowych, takich

The increasing interest of the scientific community, over the last decade, in the Wnt-dependent signalling pathways is supported by the documented importance of these pathways in a broad range of physiological conditions and disease states. For instance, it has been shown that inappropriate regulation and activation of these pathways is associated with several disorders including cancer, retinopathy, tetra-amelia and arthritis. In addition, several components of the Wnt-dependent signalling pathways appear to play important roles in diseases such as Alzheimer's disease, schizophrenia and bipolar disorder. Evidence that altered Wnt signalling is important for human tumour development comes from three major findings: 1) the tumour suppressor adenomatous polyposis coli (APC) binds to the Wnt pathway component β -catenin and is involved in its degradation, 2) mutations of APC in colon tumours lead to stabilization of the β -catenin protein and 3) tumour-associated mutations of β -catenin in colorectal cancer as well as in other tumour types lead to its stabilization, qualifying β -catenin as a proto-oncogene. In this review we will describe the biochemical interactions which shape the Wnt pathway and focus on its role in tumorigenesis.

Key words: Wnt, β -catenin, Fzd, Dvl, tumour.

jak LRP5 oraz LRP6 należących do rodziny receptorów LDL (*Low-Density Lipoprotein-Related Proteins*), które odpowiadają za działania paralogu autokrynne [6]. Po związaniu liganda Wnt z Fzd cytoplazmatyczne białko Dishevelled (Dvl) ulega fosforylacji i zostaje przetransportowane do błony komórkowej prawdopodobnie przy udziale fosfolipidów i/lub białek Fzd. W ten sposób następuje aktywacja Dvl, które po związaniu z kompleksem APC-Aksyna-Konduktyna, hamuje działanie kinazy 3β syntazy glikogenu (GSK3 β) oraz kinazy kazeiny 1α (CK1 α) [7]. Prowadzi to do zablokowania fosforylacji β -kateniny. Fosforylacja β -kateniny na N-końcu przez GSK3 β oraz CK1 α jest konieczna do rozpoznania tego białka przez β -TrCP, będącego składnikiem kompleksu ligazy ubikwitynowej E3, która odpowiada za degradację w lizosomach. Brak fosforylacji β -kateniny prowadzi do jej stabilizacji oraz przetransportowania do jądra, gdzie tworzy kompleksy z czynnikami transkrypcyjnymi Tcf/Lef, co z kolei prowadzi do indukcji ekspresji genów zależnych od Wnt [8, 9]. Wiele z genów, które ulegają ekspresji pod wpływem sygnału Wnt pełni istotną rolę w regulacji cyklu komórkowego, apoptozy, proliferacji oraz progresji nowotworów (tab. 1).

Co ważne, β -katenina oddziałuje także z cytoplazmatyczną domeną E-kadherine, co chroni przed jej fosforylacją i degradacją przez kompleks ligazy ubikwitynowej E3.

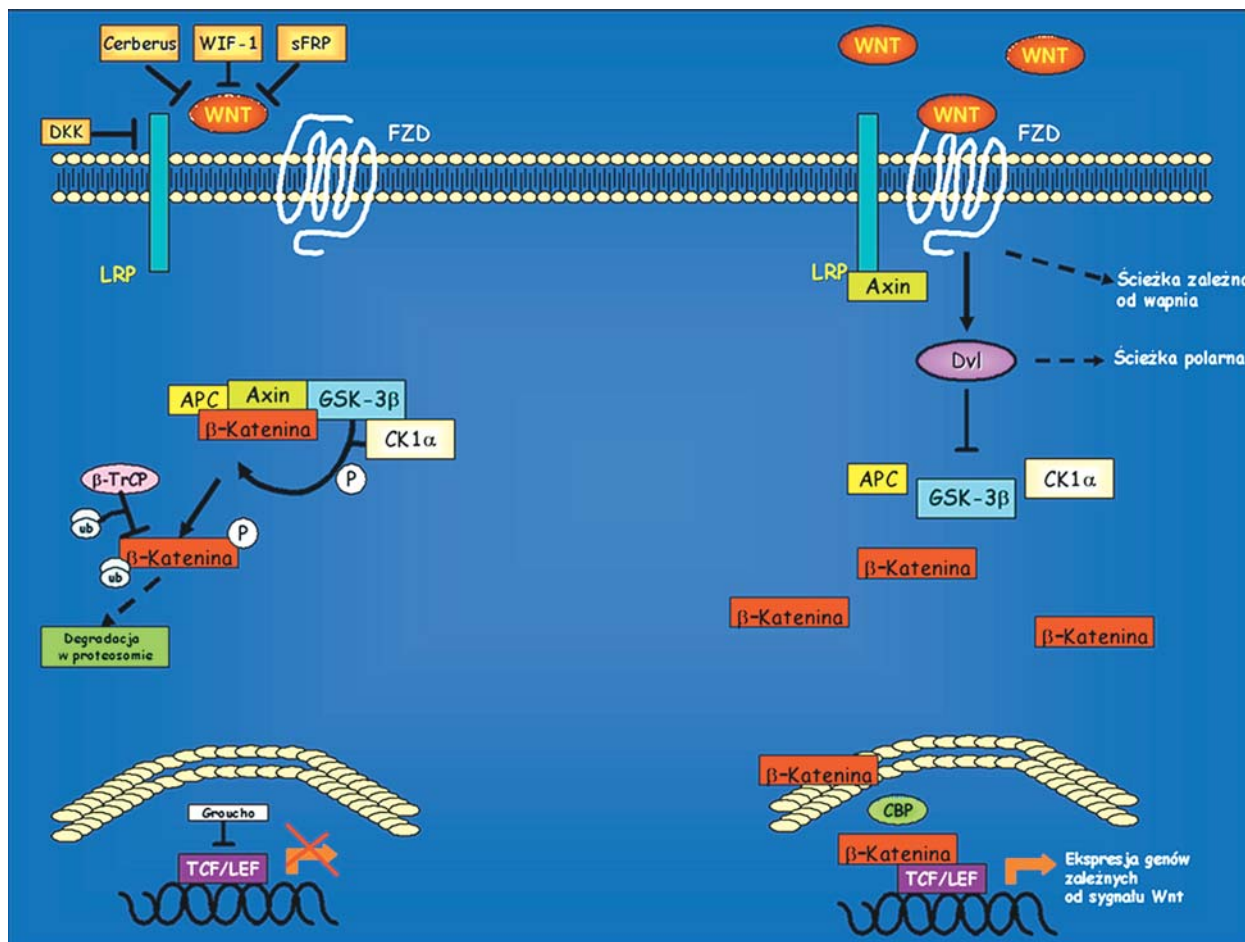
Przy braku sygnału pochodzącego od kompleksu Wnt/Fzd, β -katenina ulega fosforylacji przy udziale GSK-3 β oraz CK-1 α , co prowadzi do jej rozpoznania przez β -TrCP, które jest składnikiem ligazy ubikwitynowej E3. Połączenie ufosforylowanej β -kateniny z ubikwityną prowadzi do jej degradacji w proteasomie. W tym przypadku nie dochodzi do akumulacji β -kateniny w cytoplazmie i jądrze, a Tcf/Lef w wyniku oddziaływania z Groucho oraz CtBP (*C-Terminal Binding Protein*) działa jako represor transkrypcji [9] (ryc. 1).

Tabela 1. Geny podlegające ekspresji w różnych tkankach w wyniku aktywacji szlaku Wnt/ β -katenina

Table 1. Downstream target genes expressed after Wnt/ β -catenin pathway activation

Gen	Tkanka/ rodzaj nowotworu	Zmiana poziomu ekspresji
c-myc	różne nowotwory	↑
Cyclin D	różne nowotwory	↑
Tcf-1	różne nowotwory	↑
LEF1	różne nowotwory	↑
PPAR delta	różne nowotwory	↑
c-jun	różne nowotwory	↑
matrix metalloproteinaza MMP-7	różne nowotwory	↑
Axin-2	różne nowotwory	↑
Gastrin	różne nowotwory	↑
CD44	różne nowotwory	↑
claudin-1	różne nowotwory	↑
Survivin	różne nowotwory	↑
VEGF	różne nowotwory	↑
FGF9	rak jajnika	↑
FGF20	różne nowotwory	↑
FoxN1	grasica	–
matrix metalloproteinase-26	różne tkanki	–

(↑ – wzrost, – – brak zmiany)



Ryc. 1. Schemat szlaku Wnt/ β -katenina. Przy braku aktywnego Wnt (lewa strona) β -katenina ulega degradacji a kompleks Tcf/Lef działa jako represor transkrypcji. W obecności aktywnego Wnt (prawa strona) β -katenina ulega kumulacji w cytoplazmie, a następnie przemieszcza się do jądra i aktywuje transkrypcję genów docelowych poprzez czynnik transkrypcyjny Tcf/Lef (na podst. Janssens i wsp. 2006)

Fig. 1. Schematic overview of the Wnt/ β -catenin signalling pathways. In the absence of active Wnt (left) β -catenin is degraded and Tcf/Lef transcription factors act as repressors. When the Wnt signal is present (right) β -catenin accumulates in the cytoplasm, localizes then to the nucleus, and activates transcription together with Tcf/Lef transcription factors (Janssens et al. 2006)

Ściezka niekanoniczna Wnt zależna od jonów Ca^{2+} przebiega poprzez wewnątrzkomórkowe uwalnianie wapnia pod wpływem liganda. Reguluje ona adhezję i przemieszczanie się komórek niezależnie od β -kateniny. W proces ten zaangażowane są kinaza proteinowa C (PKC) oraz kinaza II zależna od wapnia/kalmoduliny (CamKII), które regulują działanie Ca^{2+} na czynnik transkrypcyjny NF-AT [10, 11]. Co ciekawe, Wnt-5a, które jest głównym ligandem tej ścieżki działa antagonistycznie do ścieżki kanonicznej Wnt/ β -katenina [4, 5]. Białko to aktywuje kinazę NLK zależną od kinazy MAP, która fosforyluje Tcf i hamuje transkrypcję zależną od Tcf/ β -kateniny. Drugi mechanizm hamowania polega na fosforylacji Dvl przez PKC.

Rola szlaków zależnych od Wnt w onkologii

Rola białek z rodziny Wnt w rozwoju wielu chorób, w tym nowotworowych, jest obecnie dość dobrze zbadana. Wiele doniesień wskazuje na zmiany w ekspresji tych genów w różnych typach nowotworów. Badania na myszach transgenicznym wykazały, że rozwój i wzrost nowotworów piersi jest bezpośrednio zależny od Wnt-1 [12, 13]. Ponadto ko-

mórki posiadające zwiększoną ekspresję tego genu są odporne na apoptozę indukowaną chemioterapeutykami. Wnt-1 hamuje uwalnianie cytochromu c oraz blokuje aktywność proteolityczną kaspazy 9 przy podawaniu vinblastyny [14]. Jest to związane ze wzrostem transkrypcji onkogenów zależnej od β -kateniny i Tcf. Zahamowanie aktywności Wnt2 indukuje apoptozę w niedrobnokomórkowym raku płuc oraz czerniaku [15, 16]. Z kolei nadekspresja Wnt-5a zwiększa inwazyjność i zdolność do przemieszczania się metastatycznych komórek nowotworowych. Co więcej, ekspresja Wnt-5a jest silnie skorelowana ze stopniem zaawansowania choroby nowotworowej [17].

Jednym z najbardziej istotnych dowodów na udział szlaku Wnt w procesie kancerogenezy jest rola β -kateniny jako onkogeny w różnych typach nowotworów oraz rola APC i aksyny jako supresorów tego procesu. Mutacje genu β -kateniny w obrębie N końca białka prowadzą do zwiększonej stabilności tego genu. Mutacje te obejmują miejsca fosforylacji β -kateniny przez CK1 α i GSK3 β (reszty seryny i treoniny) oraz region rozpoznawany przez TrCP. To prowadzi do stabilizacji β -kateniny i chroni ją przed degradacją. Tego typu mutacje wy-

Tabela 2. Rola białek ze szlaku zależnego od Wnt w rozwoju chorób
Table 2. *Wnt-dependent signalling pathway components involved in diseases and syndromes*

Gen	Schorzenie	Mutacje/ zmiany w ekspresji
rodzina Wnt	nowotwory, artretyzm	zwiększona ekspresja
Wnt 5a	nowotwory/przerzuty	zwiększona ekspresja
WIF-1	nowotwory	obniżona ekspresja
LRP5	osteosarkoma	zwiększona ekspresja
Fzd	nowotwory, schizofrenia	zwiększona ekspresja, mutacje punktowe
β -katenina	nowotwory	nasilenie pełnionej funkcji
APC	nowotwory	utrata pełnionej funkcji
aksyna	nowotwory	utrata pełnionej funkcji
GSK3 β	nowotwory, schizofrenia	utrata pełnionej funkcji
Wnt 1	nowotwory, schizofrenia	zwiększona ekspresja

kryto w wielu typach nowotworów, m.in. jelita, jajnika, endometrium, trzustki, prostaty, żołądka czy też głowy i szyi [18]. Mutacje obejmują ponadto geny kodujące APC oraz aksynę, które wraz z GSK3 β regulują proces degradacji β -kateniny. Ponad 80% sporadycznych nowotworów jelita wykazuje mutacje w obrębie APC [19, 20]. Są to zwykle mutacje dotyczące zmian ramki odczytu, pojawianie się kodonów nonsensownych oraz hipermetylacja w regionie białka odpowiadającym miejscu przyłączenia aksyny i β -kateniny [21–23]. Wysoka częstotliwość pojawiania się mutacji APC w raku jelita grubego może służyć wczesnemu diagnozowaniu i wykrywaniu raka tego narządu. Mutacje aksyny wykryto natomiast głównie w nowotworach wątroby i obejmowały one utratę zdolności wiązania β -kateniny [24].

Obecnie stosowane terapie działające niespecyficznym na szlak Wnt/ β -katenina

Zainteresowanie inhibitorami szlaku Wnt/ β -katenina wzrasta w wyniku zwiększonej liczby badań wskazujących na istotne znaczenie poszczególnych elementów tego szlaku w patogenezie wielu schorzeń. Obecnie stosowanych jest kilkanaście terapii, które niespecyficznym oddziałują na ten szlak. Należą do nich:

- **niesteroidowe leki przeciwzapalne**, jak aspiryna, które obniżają ryzyko rozwoju raka piersi i jelita grubego, zwłaszcza u pacjentów z mutacjami APC, ponieważ hamują transkrypcję zależną od β -kateniny i Tcf poprzez fosforylację β -kateniny [25],
- **exisulind (Aptosyn®)** – należący do selektywnych leków anty-neoplastycznych, indukujący ekspresję kinazy białkowej G (PKG), która powoduje fosforylację β -kateniny na C-końcu, co prowadzi do jej degradacji bez udziału APC i GSK-3 β [26],
- **witamina A (retinoidy)**, będąca regulatorem proliferacji i różnicowania hamuje także onkogenne działanie AP-1 oraz kompleksu β -kateniny i Tcf poprzez działanie receptora retinoidowego X (RXR), który indukuje degradację tego kompleksu [27],

- **endostatyna** oraz inne leki antyangiogeniczne wykazują działanie hamujące na szlak Wnt, poprzez aktywację procesu degradacji β -kateniny w proteasomach [28],
- **imatinib (Gleevec®)** – inhibitor receptora dla płytkowego czynnika wzrostu (PDGF) oraz kinazy Bcr-Abl stosowany powszechnie w leczeniu białaczek, wykazuje także działanie w przypadku nowotworów litych. Wykazano, że lek ten hamuje proliferację komórek raka jelita grubego linii SW480 oraz HCT-116 poprzez fosforylację β -kateniny [29].

Terapie celowane oddziałujące na szlak Wnt/ β -katenina

Ze względu na istotny udział szlaku Wnt/ β -katenina w rozwoju nowotworów, poszukuje się obecnie skutecznych leków oddziałujących bezpośrednio na białka regulujące ten szlak. Obecnie w fazie badań są zarówno inhibitory hamujące wiązanie Wnt do receptorów Fzd, inhibitory Dvl, jak również związków zwiększających ekspresję naturalnych inhibitorów tego szlaku, tj. WIF-1 czy sFRP [15]. Prowadzi się także badania z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, które jak wykazano blokują wiązanie Wnt z Fzd i indukują apoptozę jedynie w komórkach nowotworowych. W przeprowadzonych doświadczeniach hamowały one proliferację komórek nowotworowych (linie H460 i MCF-7), a także hamowały wzrost nowotworu w modelu mysim, w którym inokulowano komórki nowotworu płuc (H460). Przeciwciała monoklonalne przeciw Wnt-1 wywoływały także apoptozę w komórkach nowotworowych mięsaków (A-204) oraz w komórkach raka płuc linii NCI-H1703 i H28 [15, 16].

Ze względu na to, że aktywacja β -kateniny jest kluczowym etapem patogenezy wielu chorób, wydaje się, że specyficzna farmakologiczna inhibicja tego szlaku może być skuteczną strategią w walce z nowotworami. Duże nadzieje wiąże się obecnie z wykorzystaniem zjawiska interferencji RNA (RNAi). Wiele badań wskazuje, że zastosowanie siRNA (*small interfering RNA*) i wyciszenie aktywności β -kateniny oraz innych białek regulujących ten szlak, indukuje apoptozę oraz hamuje proliferację komórek nowotworowych [30].

Celon Pharma – firma, będąca pionierem badań nad siRNA w Polsce, również podjęła próbę wykorzystania interferencji RNA w leczeniu chorób nowotworowych. W Laboratorium Biologii Molekularnej prowadzone są obecnie badania nad wyciszeniem jednego z białek szlaku Wnt/ β -katenina. Dotychczasowe wyniki wskazują, że zastosowanie specyficznej sekwencji siRNA w komórkach raka piersi linii MCF-7 indukuje po 48 godz. apoptozę komórek na poziomie porównywalnym z docetaksem. Badania te wskazują zatem, że oddziaływanie na szlak Wnt/ β -katenina może być skutecznym narzędziem w walce z nowotworami.

Piśmiennictwo

1. Behrens J, Lustig B. The Wnt connection to tumorigenesis. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 477-87.
2. Janssens N, Janicot M, Perera T. The Wnt-dependent signaling pathways as target in oncology drug discovery. *Invest New Drugs* 2006; 24: 263-80.
3. Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998; 14: 59-88.

4. Du SJ, Purcell SM, Christian JL, McGrew LL, Moon RT. Identification of distinct classes and functional domains of Wnts through expression of wild-type and chimeric proteins in *Xenopus* embryos. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2625-34.
5. Kuhl M. Non-canonical Wnt signaling in *Xenopus*: regulation of axis formation and gastrulation. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13: 243-9.
6. Capelluto DG, Kutateladze TG, Habas R, Finkielstein CV, He X, Overduin M. The DIX domain targets dishevelled to actin stress fibres and vesicular membranes. *Nature* 2002; 419: 726-9.
7. Ding Y, Dale T. Wnt signal transduction: kinase cogs in a nano-machine? *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 327-9.
8. Staal FJ, Noort Mv M, Strous GJ, Clevers HC. Wnt signals are transmitted through N-terminally dephosphorylated beta-catenin. *EMBO Rep* 2002; 3: 63-8.
9. Hurlstone A, Clevers H. T-cell factors: turn-ons and turn-offs. *EMBO J* 2002; 21: 2303-11.
10. Saneyoshi T, Kume S, Amasaki Y, Mikoshiba K. The Wnt/calcium pathway activates NF-AT and promotes ventral cell fate in *Xenopus* embryos. *Nature* 2002; 417: 295-9.
11. Westfall TA, Brimeyer R, Twedt J, Gladon J, Olberding A, Furutani-Seiki M, Slusarski DC. Wnt-5/pipetail functions in vertebrate axis formation as a negative regulator of Wnt/beta-catenin activity. *J Cell Biol* 2003; 162: 889-98.
12. Gunther EJ, Moody SE, Belka GK, Hahn KT, Innocent N, Dugan KD, Cardiff RD, Chodosh LA. Impact of p53 loss on reversal and recurrence of conditional Wnt-induced tumorigenesis. *Genes Dev* 2003; 17: 488-501.
13. Howe LR, Brown AM. Wnt signaling and breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 36-41.
14. Chen S, Guttridge DC, You Z, Zhang Z, Fribley A, Mayo MW, Kitajewski J, Wang CY. Wnt-1 signaling inhibits apoptosis by activating beta-catenin/T cell factor-mediated transcription. *J Cell Biol* 2001; 152: 87-96.
15. You L, He B, Xu Z, et al. Inhibition of Wnt-2-mediated signaling induces programmed cell death in non-small-cell lung cancer cells. *Oncogene* 2004; 23: 6170-4.
16. You L, He B, Xu Z, et al. An anti-Wnt-2 monoclonal antibody induces apoptosis in malignant melanoma cells and inhibits tumor growth. *Cancer Res* 2004; 64: 5385-9.
17. Weeraratna AT, Jiang Y, Hostetter G, Rosenblatt K, Duray P, Bittner M, Trent JM. Wnt5a signaling directly affects cell motility and invasion of metastatic melanoma. *Cancer Cell* 2002; 1: 279-88.
18. Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev* 2000; 14: 1837-51.
19. Ilyas M, Tomlinson IP, Rowan A, Pignatelli M, Bodmer WF. Beta-catenin mutations in cell lines established from human colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10330-4.
20. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1130-4.
21. Esteller M, Sparks A, Toyota M, et al. Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 4366-71.
22. Mimori-Kiyosue Y, Tsukita S. Where is APC going? *J Cell Biol* 2001; 154: 1105-9.
23. Kaplan KB, Burds AA, Swedlow JR, Bekir SS, Sorger PK, Nathke IS. A role for the Adenomatous Polyposis Coli protein in chromosome segregation. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 429-32.
24. Satoh S, Daigo Y, Furukawa Y, et al. AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat Genet* 2000; 24: 245-50.
25. Nath N, Kashfi K, Chen J, Rigas B. Nitric oxide-donating aspirin inhibits beta-catenin/T cell factor (TCF) signaling in SW480 colon cancer cells by disrupting the nuclear beta-catenin-TCF association. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12584-9.
26. Goluboff ET. Exisulind, a selective apoptotic antineoplastic drug. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1875-82.
27. Xiao JH, Ghosn C, Hinchman C i wsp. Adenomatous polyposis coli (APC)-independent regulation of beta-catenin degradation via a retinoid X receptor-mediated pathway. *J Biol Chem* 2003; 278: 29954-62.
28. Hanai J, Gloy J, Karumanchi SA. Endostatin is a potential inhibitor of Wnt signaling. *J Cell Biol* 2002; 158: 529-39.
29. Zhou L, An N, Haydon RC i wsp. Tyrosine kinase inhibitor STI-571/Gleevec down-regulates the beta-catenin signaling activity. *Cancer Lett* 2003; 193: 161-70.
30. Verma UN, Surabhi RM, Schmalstieg A, Becerra C, Gaynor RB. Small interfering RNAs directed against beta-catenin inhibit the in vitro and in vivo growth of colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1291-300.

Adres do korespondencji

dr n. wet. **Monika Lamparska-Przybysz**
Laboratorium Biologii Molekularnej
Dział Badawczo-Rozwojowy Celon Pharma Sp. z o.o.
ul. Mokra 41a
05-092 Łomianki/Kiełpin
tel. +48 22 751 74 78
faks +48 22 751 74 77
e-mail: monikal@celonpharma.com