

# Uloga E-kaderina i APC-a u Wnt signalnom putu zdravih stanica i stanica meningeoma

---

Fižulić, Valentina

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:863894>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Biotehnologija**

**Valentina Fižulić**

6844/BT

**ULOGA E-KADERINA i APC-a U WNT SIGNALNOM PUTU  
ZDRAVIH STANICA I STANICA MENINGEOMA**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Biologija 2

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Reno Hrašćan

**Zagreb, 2017.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski sveučilišni studij Biotehnologija

Zavod za biokemijsko inženjerstvo  
Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Biotehnologija

### Uloga E-kaderina i APC-a u Wnt signalnom putu zdravih stanica i stanica meningeoma

*Valentina Fižulić, 0058204643*

**Sažetak:** Signalni putevi tvore kompleksnu molekularnu mrežu unutar stanice, a njihovo normalno funkcioniranje održava staničnu homeostazu. Wnt signalni put je kroz evoluciju sačuvan put koji regulira presudne aspekte tijekom embriogeneze, a poremećaji u njegovom radu mogu dovesti do nastanka tumora. U ovom radu su objedinjena dosadašnja saznanja o ulogama dvaju proteina, E-kaderina i APC-a, u normalnom funkcioniranju Wnt signalnog puta te zabilježenim promjenama ovih proteina koje dovode do nastanka ili progresije meningeoma – tumora koji su najčešće spororastući i benigni, koji pripadaju skupini tumora središnjeg živčanog sustava te nastaju iz arahnoidalnih stanica.

**Ključne riječi:** APC, E-kaderin, meningeomi, Wnt signalni put

**Rad sadrži:** 26 stranica, 5 slika, 5 tablica, 53 literaturna navoda, 1 prilog

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Reno Hrašćan

**Datum obrane:** 18. rujna 2017.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**University undergraduate study Biotechnology**

**Department of Biochemical Engineering**  
**Laboratory for Biology and Microbial Genetics**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**  
**Scientific field: Biotechnology**

**Role of E-cadherin and APC in Wnt signaling pathway of healthy and meningioma cells**

***Valentina Fižulić, 0058204643***

**Abstract:** Signaling pathways form a complex molecular network within the cell, and their normal functioning maintains cell homeostasis. Wnt signaling pathway is evolutionary conserved pathway that regulates crucial aspects during embryogenesis, and disorders in its work can lead to development of tumors. In this paper, the present knowledge of the role of two proteins, E-cadherin and APC, in the normal functioning of Wnt signaling pathway and the observed changes in these proteins leading to the development or progression of meningiomas has been unified. Meningeomas are usually slow-growing benign tumors classified as central nervous system tumors and are formed from arachnoidal cells.

**Keywords:** APC, E-cadherin, meningiomas, Wnt signaling pathway

**Thesis contains:** 26 pages, 5 figures, 5 tables, 53 references, 1 supplement

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** Dr. sc. Reno Hrašćan, Assoc. Prof.

**Defence date:** September 18<sup>th</sup> 2017

## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO.....</b>	<b>2</b>
2.1. Općenito o tumorima.....	2
2.2. Tumori mozga.....	2
2.3. Meningeomi.....	3
2.2. Wnt signalni put .....	8
2.2.1. Kanonski Wnt signalni put.....	8
2.2.2. Nekanonski Wnt signalni putevi.....	10
2.3. E-kaderin .....	11
2.3.1. Uloga E-kaderina u Wnt signalnom putu .....	12
2.3.2. Uloga E-kaderina u meningeomima.....	13
2.4. APC.....	16
2.4.1. Uloga APC-a u Wnt signalnom putu.....	17
2.4.2. Uloga APC-a u meningeomima .....	18
<b>3. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>20</b>
<b>4. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>22</b>
<b>5. PRILOZI</b>	
5.1. Popis korištenih kratica	

## **1. UVOD**

Meningeomi su primarni tumori središnjeg živčanog sustava nastali od arahnoidalnih stanica. Procijenjeno je da meningeomi čine oko 20% svih intrakranijalnih tumora, najčešće se pojavljuju u šestom ili sedmom desetljeću života te su otprilike dvostruko češći u žena nego u muškaraca. Meningeomi su najčešće spororastući benigni tumori, no imaju veliku stopu povratka nakon uspješnog liječenja.

U ovom radu biti će opisan Wnt signalni put koji, kao i svi ostali signalni putevi, tvori kompleksnu molekularnu mrežu unutar stanice, a njegovo normalno funkcioniranje održava staničnu homeostazu. Wnt signalni put regulira presudne aspekte determinacije stanice, migracije stanice, neuralnog stukturiranja i organogeneze tijekom razvoja embrija te proliferaciju stanica u tkivima odraslih jedinki. Poremećaji Wnt signalnog puta mogu dovesti do razvitka tumora među kojima su i meningeomi.

Poseban naglasak u ovom radu stavit će se na dva proteina Wnt signalnog puta – E-kaderin i APC. Oni su neizostavne molekule za njegovo normalno funkcioniranje te za funkcioniranje same stanice, a opisać će se i promjene ovih proteina koje dovode do nastajanja i/ili razvitka meningeoma.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### **2.1. Općenito o tumorima**

Novotvorina, neoplazma ili tumor (lat. *tumor* – oteklina) je naziv za abnormalnu nakupinu tkiva čiji rast nije usklađen sa rastom normalnog tkiva, već ga nadmašuje. Rast novotvorine može utjecati na susjedne strukture u organizmu ili ih čak oštećivati. Obilježja tumora su nesvrhovitost (nije koristan organizmu, a može biti i štetan), samostalnost (ne podliježe fiziološkim nadzornim sustavima organizma), parazitizam (iskorištava i iscrpljuje organizam) i neorganiziranost (tumorske stanice ne stvaraju nova normalna tkiva).

Tumorska masa nastaje iz jedne jedine stanice u kojoj su se tokom vremena nagomilavale mutacije gena odgovornih za reprodukciju i regulaciju rasta stanice. Skupine gena odgovornih za regulaciju rasta su geni za provjeru i popravak DNA, tumor supresijski geni te onkogeni (geni koji uzrokuju nekontroliran rast i diobu stanica). Mutacije gena koje uzrokuju nastanak tumora mogu biti spontane ili posljedica vanjskih kancerogenih faktora (kemijski, fizikalni, mehanički, virusni agensi).

Tumori se prema kliničkim svojstvima dijele na dobroćudne (benigne) i zloćudne (maligne). Dobroćudni tumori rastu ekspanzivno potiskujući okolno tkivo, lokalizirani su i ne šire se u druge dijelove organizma. Zloćudni tumori invadiraju i razaraju okolno tkivo, a neki imaju i svojstvo metastaziranja. Metastazirajuće stanice (stanice zloćudnog tumora) se mogu limfom ili krvlju premjestiti s jednog mjesta u organizmu na drugo te tamo tvoriti sekundarnu tvorevinu – metastazu.

### **2.2. Tumori mozga**

Tumori mozga pripadaju heterogenoj skupini tumora središnjeg živčanog sustava (CNS). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je podijelila tumore CNS-a u šesnaest skupina: difuzni astrocitni i oligodendroglijalni tumori, ostali astrocitni tumori, ependimalni tumori, ostali gliomi, tumori koroidnog pleksusa, neuronalni i miješano-neuronalno-glijalni tumori, tumori pinealne regije, embrionalni tumori, tumori kranijalnih i paraspinalnih živaca, meningeomi, mezenhimski nemeningotelijalni tumori, melanocitni tumori, limfomi, histiocitni tumori, tumori zametnih stanica, tumori selarne regije te metastatski tumori (Louis i sur., 2016).

Tumori mozga se općenito dijele na primarne i sekundarne tumore. Primarni tumori mozga nastaju od samog parenhima ili u lubanji, a sekundarni su tumori metastaze, najčešće bronha ili dojke (Horvatić i sur., 2009).

Kod tumora mozga je specifična manja razlika između dobroćudnih i zloćudnih tumora jer i dobroćudni mogu izazvati teška oštećenja ili čak smrt uslijed nagnječenja moždanog tkiva te porasta intrakranijalnog tlaka do čega dolazi zbog spaciokompresivnog efekta u ograničenom prostoru lubanje. Da bi saznali koliko je neki tumor agresivan, odnosno zloćudan, pomaže nam određivanje gradusa istog. Svjetska zdravstvena organizacija je definirala četiri gradusa, a što je gradus viši, veća je i malignost samog tumora:

- **Gradus I:** Ovi tumori su najmanje maligni, rastu sporo i imaju gotovo normalan izgled stanica (kada se gledaju pod mikroskopom). Tumori ovog gradusa se najčešće uspješno liječe kirurškim uklanjanjem.
- **Gradus II:** Ovo su spororastući tumori koji imaju blago abnormalan izgled stanica. Neki se mogu proširiti u okolno zdravo tkivo, a postoji i mogućnost njihovog ponovnog pojavljivanja (ponekad kao tumori višeg gradusa).
- **Gradus III:** Po definiciji, ovi su tumori maligni iako ne postoji uvijek velika razlika između tumora gradusa II i gradusa III. Abnormalne stanice ovih tumora se aktivno umnažaju i šire u okolna tkiva, a sami tumori se često ponovno pojavljuju, nerijetko u obliku tumora gradusa IV.
- **Gradus IV:** Ovi tumori su najmaligniji i najagresivniji, njihove stanice izrazito abnormalnog izgleda se umnožavaju velikom brzinom i s lakoćom se šire u okolna tkiva. Također, oni formiraju nove krvne žile kako bi održali svoju brzinu rasta, a njihova središta sadrže područja s mrtvim stanicama. (ABTA, 2014)

### 2.3. Meningeomi

Meningeomi su primarni intrakranijalni tumori sastavljeni od neoplastičnih arahnoidalnih stanica. Procijenjeno je da meningeomi čine 13-26% svih intrakranijalnih tumora (Marosi i sur., 2008), a najčešće se pojavljuju u šestom ili sedmom desetljeću života. Meningeomi su, posebno u pacijenata srednjih godina, znatno češći u žena nego muškaraca i to s omjerom 2:1 (Lamszus, 2004).



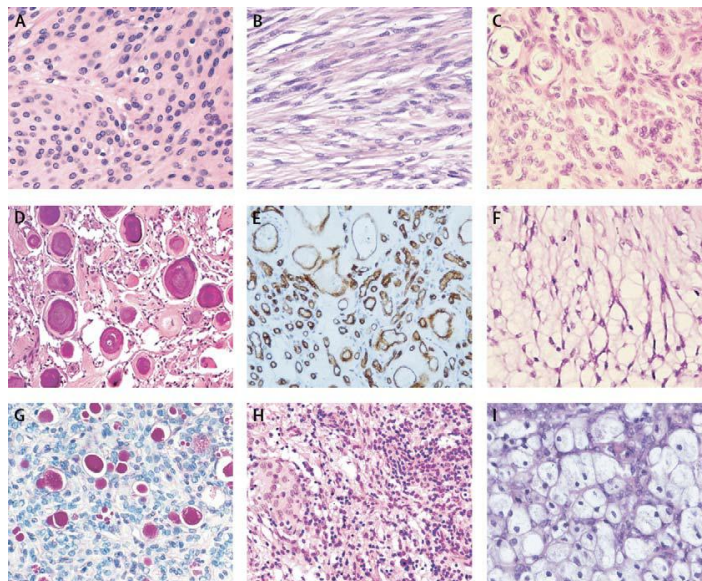
Svjetska zdravstvena organizacija klasificirala je meningeome u petnaest skupina i tri gradusa (Tablica 1.).

**Tablica 1. Histološki kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za određivanje gradusa meningeoma** (Baressi i sur., 2016)

<b>Histološki tip</b>	<b>Gradus</b>	<b>Histološki kriteriji</b>
Meningotelijalni	I	
Fibrozni	I	
Tranzicijski	I	
Sekretorni	I	
Mikrocistični	I	
Psamomski	I	
Angiomatozni	I	
Metaplastični	I	
Meningeom bogat limfoplazmocitima	I	
Hordoidni	II	
Meningeom svijetlih stanica	II	
Atipični	II	4-19 mitoz/10 HPF ili najmanje 3 od: 1) spontana ili geografska nekroza, 2) gubitak strukture (sheeting), 3) istaknuti nukleoli, 4) male stanice sa visokim odnosom jezgra/citoplazma, 5) hipercelularnost
Papilarni	III	
Rabdoidni	III	
Anaplastični (zloćudni)	III	≥20 mitoz/10 HPF ili morfološki izgled nalik karcinomima, sarkomima ili melanomima

HPF: high power fields

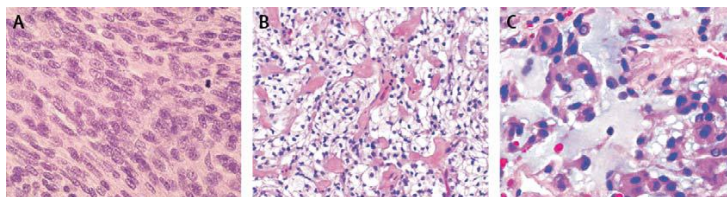
Velika većina meningeoma klasificirana je kao gradus I (otprilike 70-80%) (Slika 1.) prema njihovom histološkom podtipu i nedostatku histoloških osobina koje upućuju na malignost samih tumora (Barresi i sur., 2016). Iako je većina meningeoma definiranih kao benigni tromog biološkog ponašanja, značajan udio se ponovno pojavljuje (Pećina-Šlaus i sur., 2016) nakon provedenog liječenja.



**Slika 1. Histologija različitih benignih meningeoma (gradus I):**

A) meningotelijalni B) fibrozni C) tranzicijski D) psamomski E) angiomatozni F) mikrocistični G) sekretorni H) meningeom bogat limfoplazmocitima I) metaplastični (Riemenschneider i sur., 2006)

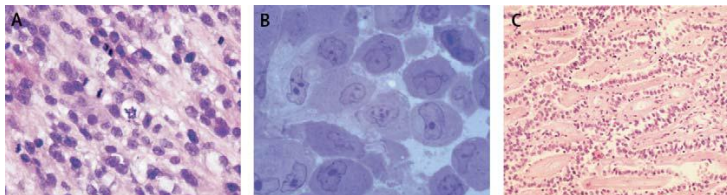
Učestalost meningeoma gradusa II (Slika 2.) je otprilike 10-15% (Pećina-Šlaus i sur., 2016), a da bi se neki meningeom svrstao u ovaj gradus mora zadovoljiti jedan ili više slijedećih kriterija: 1) prisutnost invazije mozga, 2) 4-9 mitoza po 10 HPF-a, 3) hordoidni ili histotip svijetlih stanica, 4) spontana ili geografska nekroza, gubitak strukture (sheeting), istaknuti nukleoli, male stanice sa visokim odnosom jezgra/citoplazma, hipercelularnost (barem 3 od navedenih 5) (Barresi i sur., 2016). Procijenjena stopa povratka potpuno kirurški uklonjenog meningeoma gradusa II je 40% u prvih pet godina (Harter i sur., 2017).



**Slika 2. Histologija meningeoma gradusa II:**

A) atipični B) meningeom svijetlih stanica C) hordoidni (Riemenschneider i sur., 2006)

Učestalost meningeoma gradusa III (Slika 3.) je otprilike 2-5% (Pećina-Šlaus i sur., 2016). Ovaj gradus meningeoma je najagresivniji i ima kliničke karakteristike slične ostalim malignim neoplazmama koje se mogu značajno infiltrirati u susjedna tkiva te tvoriti metastaze. Ovi meningeomi su povezani s stopama povratka od otprilike 50-80% (Riemenschneider i sur., 2006), a dijagnosticirani su ako imaju  $\geq 20$  mitozu po 10 HPF-a ili morfološki izgled nalik karcinomima, sarkomima ili melanomima (Barresi i sur., 2016).



**Slika 3. Histologija meningeoma gradusa III:** A) anaplastični B) rabdoidni C) papilarni (Riemenschneider i sur., 2006)

Osim što su histološki heterogeni, meningeomi iskazuju i veliku citogenetsku raznolikost. (Pećina-Šlaus i sur., 2016). Najčešća alternacija meningeoma je monosomija kromosoma 22 (Zang, 2001) koji sadrži tumor supresijski gen *NF2*. Meningeomi predstavljaju jednu od glavnih osobitosti neurofibromatoze tipa 2 (NF2), rijetkog autosomalno-dominantnog poremećaja uzrokovanog mutacijom *NF2* gena koji se nalazi na kromosomskoj regiji 22p12.2 (Pećina-Šlaus i sur., 2016). Bialelna inaktivacija ovog gena kao rezultat ima gubitak produkcije merlina (schwannomin proteina) koji pripada 4.1 skupini strukturnih proteina koji povezuju citoskelet sa proteinima citoplazmatske membrane (Gusella i sur., 1999). Do čak 75% pacijenata koji pate od

NF2 poremećaja razviju meningeom tijekom života (Mawrin i sur., 2015). Mehanizam kojim merlin djeluje kao tumor supresor je slabo razjašnjen, ali se poremećena signalna kaskada koja dovodi do reorganizacije citoskeleta smatra kritičnom za formaciju tumora (Lamszus, 2004). Druga najčešća abnormalnost kromosoma u meningeoma je delecija p kraka kromosoma 1 i čini se kako je upravo ona odlučujući korak za anaplastični rast (Zang, 2001). Bitno je još spomenuti DAL-1 protein koji pokazuje značajnu homologiju merlinu te pripada istoj skupini strukturnih proteina, ima tumor-supresorska svojstva te se nalazi na kromosomskoj regiji 18p11.3. (Lamszus, 2004). Izostanak ovog proteina je neznatno češći u anaplastičnim (87%), nego u benignim i atipičnim (70-76%) meningeomima što ukazuje na vjerojatnost da je to događaj koji se odvija tijekom rane tumorogeneze (Perry i sur., 2000).

Ionizacijsko zračenje lubanje je dobro utvrđen faktor rizika za razvijanje meningeoma (Lamszus, 2004), no koji tipovi zračenja i pri kojim dozama predstavljaju rizik još uvijek je slabo istraženo (Wiemels i sur., 2010). Uloga spolnih hormona u genezi meningeoma još nije razjašnjena, no sve je više dokaza da progesteron pridonosi barem rastu progesteron receptor (PR) pozitivnih meningeoma kojih je otprilike dvije trećine (Marosi i sur., 2008). Također, zabilježen je povećan rast meningeoma tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa i trudnoće (Lamszus, 2004) i povećan rizik od pojave meningeoma ukoliko je pacijent bolovao od raka dojke, no malo je dokaza da izloženost egzogenim hormonima kao što su hormonska kontracepcija i terapija može povećati rizik od razvijanja meningeoma (Custer i sur., 2006). Istraživanja o ozljedama glave, uporabi mobilnih telefona i gojaznosti kao rizičnim faktorima za razvijanje meningeoma nisu dala dosljedne rezultate.

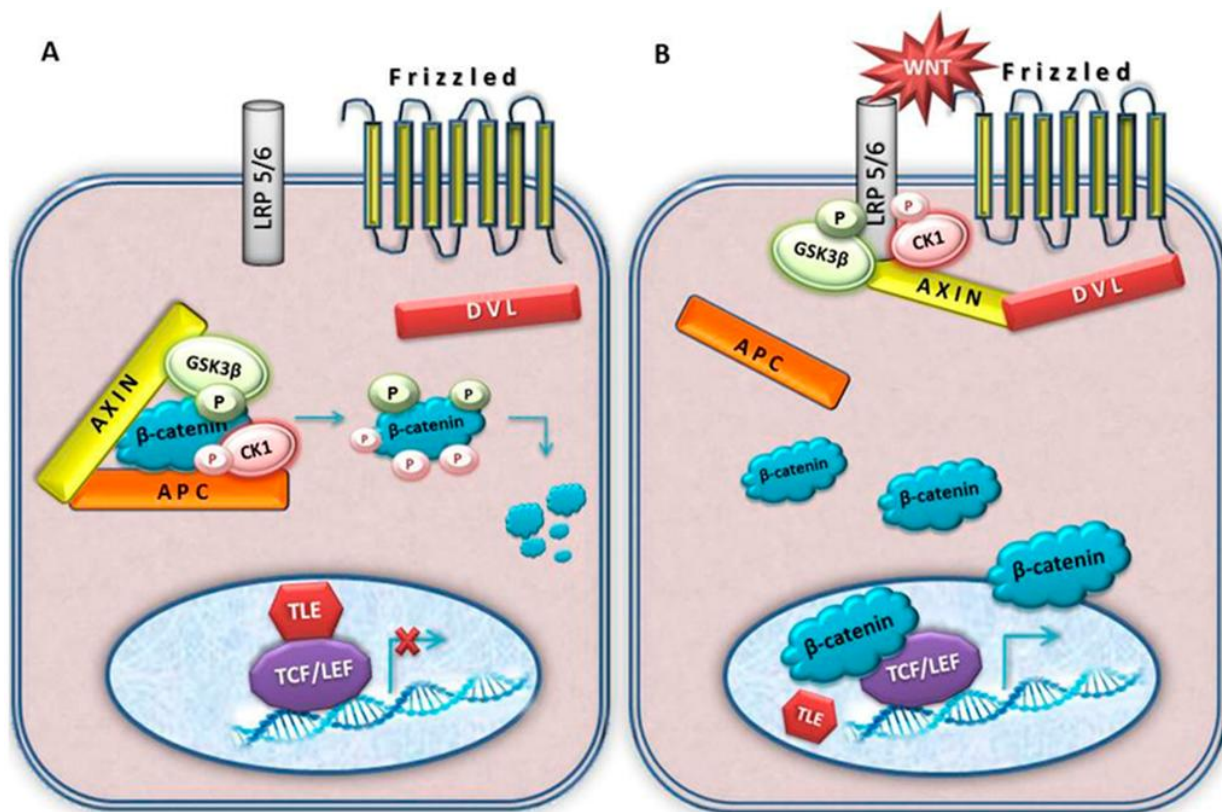
Simptomi meningeoma ovise o samoj lokaciji tumora unutar mozga. Oni najčešći su glavobolja i slabost u rukama ili nogama, a mogu se pojaviti i napadaji, promjene osobnosti i promjene u vidu (ABTA, 2014). Trenutna klinička praksa je da svaki pacijent sa nedavnim ponavljanim napadajima ili žarišnim neurološkim simptomima moguće povezanim s intrakranijalnom masom treba pristupiti magnetskoj rezonanciji mozga (Marosi i sur., 2008). Velika većina, oko 80%, meningeoma se uspješno liječi kirurškim zahvatom (McCutcheon, 1996) dok se terapija radijacijom koristi kod tumora koji se ne mogu kompletno ili uopće kirurški ukloniti, malignih tumora ili kod ponovne pojave meningeoma u pacijenta (ABTA, 2014).

## **2.2. Wnt signalni put**

Signalni putevi tvore kompleksnu molekularnu mrežu unutar stanice, a njihovo normalno funkcioniranje održava staničnu homeostazu (Pećina-Šlaus i sur., 2016). Wnt signalni put je kroz evoluciju sačuvan put koji regulira presudne aspekte determinacije stanice, migracije stanice, neuralnog stukturiranja i organogeneze tijekom razvoja embrija (Komiya i Habas, 2008) te proliferaciju stanica u tkivima odraslih jedinki. Wnt geni su geni koji kodiraju za proteine s karakterističnim uzorkom cisteina u svojoj strukturi, a do danas je otkriveno njih devetnaest. Upravo su cisteini u Wnt proteinima palmitoilirani što se dokazalo kao presudno za njihovu aktivnost. Važno je još naglasiti da su ovi proteini po svojoj strukturi glikoproteini te da ih stanica izlučuje u ekstracelularni matriks nakon čega se vežu na N-terminalnu cisteinom bogatu domenu Frizzled (Fz) receptora. Za prijenos Wnt signala je, osim interakcije ovog transmembranskog proteina i Wnt liganda, potrebna i prisutnost koreceptora kao što je npr. LRP5/6 koji je bitan u kanonskom Wnt signalnom putu (He i sur., 2004). Također, indentificiran je i određen broj proteina koji se u ekstracelularnom matriksu veže za Wnt proteine i onemogućava njihovo vezanje na Fz receptor ili LRP5/6, a svaki od ovih inhibitora je strogo reguliran tijekom embriogeneze kako bi limitirali ili stvorili gradijent prijenosa Wnt signala (Kawano i Kypta, 2003). Nakon vezanja Wnt proteina na receptor, signal se prenosi do citoplazmatskog fosforiliranog proteina Dishevelled (Dsh/Dvl) koji može stupiti u izravnu interakciju s Fz receptorom (Wallingford i Habas, 2005). Nakon što se signal prenese do Dsh/Dvl, Wnt signalni put se grana u najmanje 3 kaskade: kanonsku, PCP i Wnt/Ca<sup>2+</sup>.

### **2.2.1. Kanonski Wnt signalni put**

Glavna uloga kanonskog ( $\beta$ -katenin ovisnog) Wnt signalnog puta je akumulacija i unos citoplazmatskog proteina  $\beta$ -katenina u jezgru, no ovaj signalni put može biti aktivan i inaktivan (Slika 4.).



**Slika 4. Kanonska Wnt signalna kaskada:** A) inaktivna B) aktivna

P-proteasom (Pećina-Šlaus i sur., 2016)

Kada je signalni put inaktivan (Slika 4. A), količina  $\beta$ -katenin u citoplazmi se regulira i drži na niskoj razini. To se postiže formacijom  $\beta$ -katenin degradacijskog kompleksa kojeg čine aksin, adenomatosis polyposis coli (APC), kinaza glikogen sintaze 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) i kazein kinaza 1 (CK1) (Cliffe i sur., 2003; Hart i sur., 1998; Lien i Fuchs, 2014). Aksin i APC čine strukturu degradacijskog kompleksa, a serin/treonin kinaze GSK3 $\beta$  i CK1 fosforiliraju serine na pozicijama 45, 37 i 33 te treonin na poziciji 41  $\beta$ -katenina (Pećina-Šlaus i sur., 2016) čime ga označavaju za daljnju ubikvitinizaciju i, naposljetku, degradaciju u proteasomu. Kontinuirana eliminacija  $\beta$ -katenina sprječava njegov ulazak u jezgru čime se vrši represija Wnt-ciljanih gena (MacDonald i sur., 2009).

Kada je Wnt ligand prisutan te kada se veže na Fz receptor i njegov koreceptor LRP5/6, aktivira se kanonski Wnt signalni put (Slika 4. B). Formacija Wnt-Fz-LRP5/6 kompleksa te regrutacija Dvl proteina rezultiraju fosforilacijom LRP5/6 i regrutacijom aksina koji se potom veže na fosforilirani

LRP5/6. To dovodi do raspadanja  $\beta$ -katenin degradacijskog kompleksa pa se on stabilizira, akumulira u citoplazmi te translocira u jezgru gdje se veže na LEF/TCF transkripcijske faktore zamjenjujući korepresor TLE i regrutirajući dodatne koaktivatore na Wnt-ciljane gene čime počinje njihova transkripcija. Aktiviran Wnt signalni put povezan je sa meningeomima (Pećina-Šlaus i sur., 2016).

Kanonski Wnt signalni put igra ključnu ulogu u sudbini stanice tijekom rane embriogeneze te se čini da ne postoji organski sustav čiju formaciju on, direktno ili indirektno, ne regulira. Samo ova činjenica naglašava presudnu važnost ovog signalnog puta (Komiya i Habas, 2008).

### **2.2.2. Nekanonski Wnt signalni putevi**

Nekanonski ( $\beta$ -katenin neovisan) signalni put može se dalje podijeliti na dvije različite grane: PCP put i Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  put.

U PCP signalnom putu, Wnt signal se prenosi preko Fz receptora do Dsh proteina koji se time aktivira. PDZ i DEP domene Dsh proteina aktiviraju dva paralelna puta koji aktiviraju GTP-aze Rho i Rac (Wallingford i Habas, 2005). Aktivacija Rho GTP-aze vodi aktivaciji ROCK proteina i miozina što dovodi do modifikacije aktina u citoskeletu i njegove preraspodjele, dok aktivacija Rac GTP-aze stimulira JNK aktivitet. Osobitost koja definira ovaj signalni put je njegova regulacija aktinskog citoskeleta i njegova usmjerena migracija. Također, smatra se da on funkcionira neovisno o transkripciji (Komiya i Habas, 2008).

Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  signalni put modulira kanonski signalni put u formaciji dorzalne osi i PCP signalni put u pokretanju stanica tijekom gastrulacije na način da Wnt/Fz signal vodi do unutarstaničnog otpuštanja  $\text{Ca}^{2+}$  čija akumulacija aktivira  $\text{Ca}^{2+}$ -osjetljive proteine PKC (Sheldahl i sur., 2003) i CamKII (Kühl i sur., 2000). CamKII aktivira kinaze koje djeluju kao antagonisti  $\beta$ -katenina/TCF prijenosu signala, a PKC regulira procese separacije tkiva tijekom gastrulacije.

### 2.3. E-kaderin

Kaderini su skupina glikoproteina koji pripadaju kalcij-ovisnim molekulama koje sudjeluju u adheziji stanica. Ovi glikoproteini su eksprimirani u različitim tkivima, posreduju u adheziji stanica kroz homotipično vezanje te su vezani na aktinski citoskelet pomoću katenina ( $\beta$ -katenin/armadillo,  $\gamma$ -katenin i  $\alpha$ -katenin). Najbolje su opisani E-kaderin i N-katenin koji imaju važnu ulogu u formaciji tkiva tijekom gastrulacije, neurulacije i organogeneze (Barth i sur., 1997).

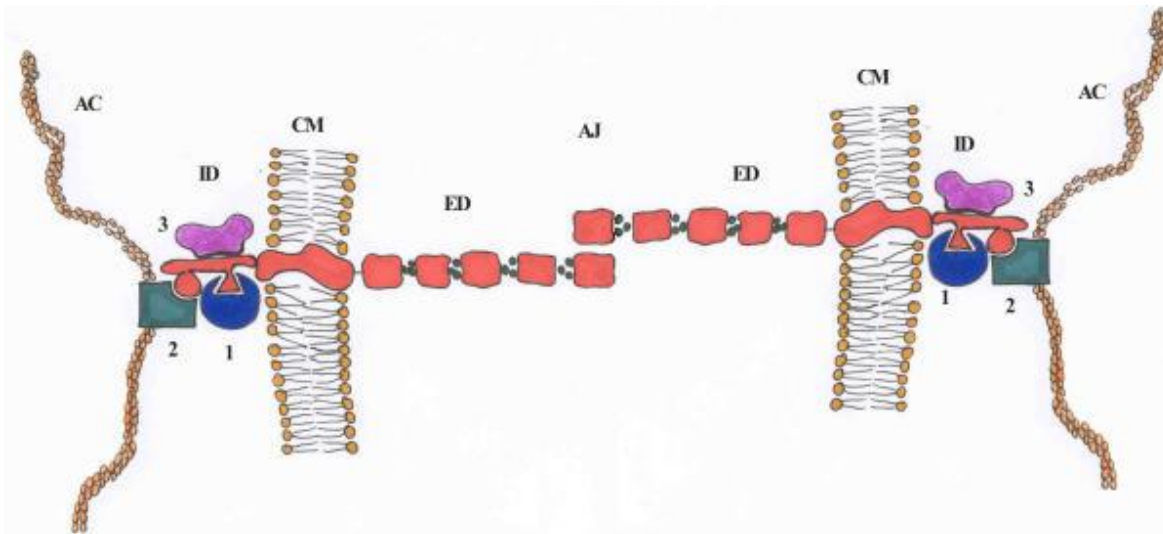
E-kaderin se nalazi na površini epitelnih stanica u regijama međustaničnog kontakta koji se još naziva i adherentna veza. Njegova uloga je održavanje adhezije epitelnih stanica za što je potrebna njegova kontinuirana ekspresija i funkcionalna aktivnost. U njegovu odsustvu, mnogi drugi proteini koji sudjeluju u staničnoj adheziji i staničnim vezama nisu sposobni održati međustaničnu povezanost (Gumbiner, 1996) zbog čega se smatra da se E-kaderin ponaša kao važan supresor tumora.

Ljudski E-kaderin gen *CDH1* se nalazi na kromosomskoj regiji 16q22.1 i sastoji se od otprilike 100 kb. Identificirano je šesnaest egzona duljine između 111 i 2245 pb i petnaest introna duljine između 120 pb i 65 kb. Također, detektirana je i 5' regija bogata CpG na intronu 1 koji se nalazi između egzona 1 i egzona 2 te se pretpostavlja da ta ona ima ulogu u regulaciji transkripcije tijekom embriogeneze (Berx i sur., 1996).

*CDH1* kodira za glikoprotein E-kaderin (120 kDa) koji se sastoji od velike ekstracelularne domene, transmembranskog segmenta i kratke citoplazmatske domene (Slika 5). Na citoplazmatskoj strani membrane, aktinski filamentu su povezani s E-kaderinom preko kompleksa kojeg čine  $\alpha$ -katenin i  $\beta$ - ili  $\gamma$ -katenin.  $\beta$ - ili  $\gamma$ -katenin se veže na C-terminalni kraj E-kaderina, a na jedan od ta dva katenina se veže  $\alpha$ -katenin povezujući ga tako s aktinskim citoskeletom. C-terminalna citoplazmatska domena od oko 150 aminokiselinskih ostataka regulira funkciju međustaničnog povezivanja ekstracelularne domene, vjerojatno preko interakcija sa citoskeletom (Pećina-Šlaus, 2003). Jukstamembranska regija citoplazmatskog repa E-kaderina je identificirana kao funkcionalno aktivna u podržavanju kaderinskog grupiranja i adhezivne snage, a jedan od proteina koji sudjeluje u tome je p120<sup>ctn</sup> (Yap i sur., 1998). Struktura ekstracelularne domene E-kaderina sastoji se od pet uzastopno ponovljenih regija koje sadrže po 100 aminokiselinskih ostataka od kojih najveći dio sadrži mjesta s adhezivnom aktivnošću, a između ponavljanih regija se nalaze vezna mjesta za kalcijeve ione. Ekstracelularne domene E-kaderina



se lateralno dimeriziraju, a paralelni dimeri se povezuju s dimerima susjednih stanica tvoreći tako mjesta adhezije (Pećina-Šlaus, 2003).



**Slika 5. Shematski prikaz E-kaderina u adherentnoj vezi:**

CM – citoplazmatska membrana, AJ – adherentna veza, ED – ekstracelularna domena, ID – intracelularna domena, AC – aktinski citoskelet, 1 –  $\beta$ -katenin, 2 –  $\alpha$ -katenin, 3 – p120 (Pećina-Šlaus, 2003)

### 2.3.1. Uloga E-kaderina u Wnt signalnom putu

Kao što je prethodno spomenuto, E-kaderin je uključen u održavanje strukture epitelnog tkiva i opće homeostaze. Međustanična adhezija koja se održava preko kaderina je regulirana s nekoliko puteva prijenosa signala, a postoje i dokazi da kaderini, osim što su ciljne molekule u prijenosu signala, i sami moguće šalju signale koji reguliraju osnovne stanične procese u jezgri pomoću  $\beta$ -katenina. Stanični mehanizmi prijenosa signala i mehanizmi adhezije se smatraju blisko povezanim mehanizmima čije komponente imaju dvije ili više uloga te se isprepliću u signalno-strukturnu mrežu (Pećina-Šlaus, 2003), no nije dokazano utječe li međustanična adhezija na prijenos  $\beta$ -katenin ovisnog signala niti na njegov unos u stanicu.

Smatra se se da je E-kaderin indirektni modulator Wnt signalnog puta te da njegova tumor-supresorska aktivnost potječe od vezanja  $\beta$ -katenina čime se antagonizira njegova funkcija prijenosa signala u stanicu, no to vrijedi samo za one E-kaderine koji imaju regiju za vezanje  $\beta$ -katenina na svojoj citoplazmatskoj domeni. Također, moguće je i da se aktivnost Wnt signalnog puta indirektno mijenja kod poremećaja veze između E-kaderina i  $\beta$ -katenina što bi povećalo koncentraciju  $\beta$ -katenina u jezgri (Pećina-Šlaus i sur., 2016)

Jedno istraživanje u kojem se koristila stanična linija kolorektalnog tumora SW480 identificirala je dvije funkcionalno različite citoplazmatske skupine  $\beta$ -katenina što dovodi do pretpostavke da postoje mehanizmi koji reguliraju prijenos signala pomoću  $\beta$ -katenina uz mehanizme kontrole njegove koncentracije u stanici. Manja od dvije skupine se može vezati za kaderin i TCF, a veća ne pa se smatra da ona nema ulogu u prijenosu signala. Iz ovoga je izveden zaključak da E-kaderin možda može selektivno vezati  $\beta$ -katenin iz transkripcijski aktivne skupine bez da pritom poremeti njegovu preraspodjelu između citoplazme i jezgre (Gottardi i sur., 2001). Biokemijske promjene koje dovode do postojanja strukturno različitih skupina  $\beta$ -katenina još nisu poznate.

### **2.3.2. Uloga E-kaderina u meningeomima**

Kontrola međustanične adhezije i stanične mobilnosti ključni su mehanizmi odgovorni za nastanak tumora i njihovu progresiju. Smanjena ekspresija tumor-supresora E-kaderina se smatra jednim od glavnih molekularnih događaja upletenih u disfunkciju međustanične adhezije koji potiče invazivnost i metastaziranje tumora (Pećina-Šlaus, 2003). Kao što je već navedeno, E-kaderin se smatra indirektnim aktivatorom Wnt signalnog puta jer se poremećajem veze  $\beta$ -katenina i E-kaderina podiže koncentracija  $\beta$ -katenina u citoplazmi, a smanjuje količina  $\beta$ -katenina u membrani. Manjak membranskog  $\beta$ -katenina i/ili E-kaderina u meningeomima ukazuje na mogućnost izmjenjene interakcije stanica meningeoma (Brunner i sur., 2006).

U istraživanju koje su proveli Pećina-Šlaus i sur., uočen je gubitak heterozigotnosti (LOH) *CHD1* gena u 32% uzoraka meningeoma od kojih je 56% imalo i smanjenu ekspresiju E-kaderina. Također, dokazana je i značajna međuovisnost genetskih promjena *CHD1* gena i lokalizacije  $\beta$ -katenina u jezgri – kod 75% uzoraka koji su pokazivali genetsku nestabilnost,  $\beta$ -katenin je bio pronađen u jezgri, a kod slučajeva kod kojih nije detektirana genska nestabilnost,  $\beta$ -katenin je bio primarno lokaliziran u membrani ili ga se nije moglo detektirati (Pećina-Šlaus i sur., 2009).

Pad ekspresije E-kaderina zabilježen je u velikom broju benignih meningeoma (Pećina-Šlaus i sur., 2009; Zhou i sur., 2010) što ukazuje na vjerojatnost da je E-kaderin molekula koja sudjeluje u razvoju različitih histoloških tipova meningeoma. Također, uspoređujući sva tri gradusa meningeoma (Tablica 2.) možemo uočiti da meningeomi višeg gradusa pokazuju veći pad ekspresije E-kaderina kao i manju koncentraciju  $\beta$ -katenina u citoplazmi i/ili membrani.

**Tablica 2. Razine ekspresije E-kaderina i  $\beta$ -katenina u meningeomima različitog patološkog gradusa** (Zhou i sur., 2010)

patološki gradus	n	ekspresija E-kaderina				ekspresija $\beta$ -katenina			
		–	+	++	+++	–	+	++	+++
I	41	3	15	15	8	7	8	16	10
II	3	2	1	0	0	2	0	1	0
III	5	5	0	0	0	4	1	0	0

Uočen je i odnos razina ekspresije E-kadeina i  $\beta$ -katenina u membrani i/ili citolazmi i agresivnosti meningeoma (Tablica 3.) iz kojeg možemo zaključiti da se E-kaderin i  $\beta$ -katenin potencijalni negativni regulatori invazivnosti tumora. Kod invazivnih meningeoma je pronađen i veći pad ekspresije ovih dvaju proteina u membrani i/ili citoplazmi u njihovim ekspanzivnim dijelovima dok je u središtu meningeoma taj pad ekspresije manji što bi moglo značiti da su smanjenje koncentracija ovih proteina koji sudjeluju u međustaničnoj adheziji i povećana proliferativna aktivnost u nekom odnosu. U tom slučaju, to bi moglo dovesti do boljeg razumijevanja mehanizma ekspanzije meningeoma (Utsuki i sur., 2005).

**Tablica 3. Odnos razina ekspresije E-kaderina i  $\beta$ -katenina i agresivnosti meningeoma** (Zhou i sur., 2010)

invazivnost	n	ekspresija E-kaderina				ekspresija $\beta$ -katenina					
		-	+	++	+++	postotak pozitivnih uzoraka	-	+	++	+++	postotak pozitivnih uzoraka
invazivni	15	8	5	1	1	46,67%	10	4	1	0	33,33%
neinvazivni	34	2	11	14	7	94,12%	4	5	15	10	88,24%

U meningeomima koji su se vratili nakon uspješno provedenog liječenja, pronađena je ekspresija E-kaderina identična onoj u primarnim neoplazmama uz iznimku onih slučajeva s malignom progresijom gdje je ekspresija izostala. Također, u promatranim slučajevima metastazirajućih meningeoma nije pronađena ekspresija E-kaderina niti u primarnim tumorima niti u njihovim metastazama (Schwechheimer i sur., 1998).

Budući da je ekspresija E-kaderina, kao i ekspresija i lokacija  $\beta$ -katenina, u očitom odnosu sa meningeomima, to bi moglo imati važne implikacije u razvoju novih ciljanih terapija ovih tumora središnjeg živčanog sustava (Zhou i sur., 2010).

## 2.4. APC

U sisavaca su pronađena dva adenomatus polyposis coli (APC) gena: *APC* i *APC2/APCL*. Ljudski *APC* gen lokaliziran je na kromosomskoj regiji 5q21 te je organiziran u 16 egzona koji kodiraju za protein koji sadrži 2843 aminokiselinska ostatka, a eksprimiran je u specifičnim epitelnim i mezenhimskim stanicama u fetalnim i tkivima odraslih jedinki (Groden i sur., 1991). Homologu genu *APC* je gen *APC2/APCL* koji se nalazi na kromosomskoj regiji 19p13.3 te kodira za protein dug 2303 aminokiselinska ostatka. *APC2* je eksprimiran u velikim koncentracijama u mozgu, no njegova uloga u održavanju homeostaze te tumorogenezi nije razjašnjena. Također, smatra se da ovaj protein vjerojatno ne može kompenzirati tumor-supresorsku aktivnost APC-a u slučaju njegovog nedostatka (Aoki i Taketo, 2007). Svi otkriveni geni APC skupine eksprimiraju proteine koji imaju slične N-terminalne dimerizacijske domene, armadillo-ponavljajuće domene te katenin-vezujuće i regulativne domene, ali se razlikuju u domenama na C-terminalnom kraju (Rothwell-Jarrett i sur., 2001).

APC (312 kDa) je multifunkcionalan tumor-supresorski protein sa više strukturnih domena. Na svom N-terminalnom kraju sadrži oligomerizacijsku domenu koju slijedi sedam ponavljanja armadillo regije. Na armadillo-ponavljajuću domenu se vežu dva proteina: Asef, GDP/GTP-zamjenjujući protein za G protein Rac, i KIF3 koji veže kinezin i regulira transport vezikula na mikrotubulima (Kikuchi, 2003). Slijede tri uzastopna ponavljanja regija od 15 aminokiselinskih ostataka i sedam ponavljanja regija koje sadrže po 20 aminokiselinskih ostataka, a na obje vrste ponavljanja se može vezati  $\beta$ -katenin. Među ponavljajućim regijama od po 20 aminokiselinskih ostataka se nalaze i tri SAMP regije na koje se veže aksin. Dalje slijedi regija koja direktno veže mikrotubule te C-terminalne domene koje vežu EB1 i DLG proteine (Polakis, 1997).

APC može formirati komplekse s kateninima (Rubinfeld i sur., 1993; Su i sur., 1993) pa se njegovim direktnim vezanjem na  $\beta$ - ili  $\gamma$ -katenin, koji stvaraju vezu s  $\alpha$ -kateninom, a on konačno s aktinskim citoskeletom, uspostavlja indirektna veza između APC-a i aktinskih filamenata. Kontrolom aktinskog citoskeleta APC regulira polarnost i pokretljivost stanice (Akiyama i Kawasaki, 2006). Također, budući da se  $\beta$ - i  $\gamma$ -katenin vežu na E-kaderin koji je glavna molekula u međustaničnoj adheziji, pretpostavlja se da APC možda ima utjecaj i na taj mehanizam.

APC se može naći i na krajevima mikrotubula na koje se može vezati i koje može stabilizirati što indicira mogućnost da APC regulira mikrotubulnu mrežu te ima ulogu u procesima u kojima

mikrotubuli sudjeluju kao što su formacija diobenog vretena i stanična pokretljivost (Akiyama i Kawasaki, 2006).

U mitozu, APC je lokaliziran na vanjskoj strani kinetohora gdje se mikrotubuli vežu na kromosome (Fodde i sur., 2001). Mutacije u *APC* genu zato mogu izazvati kromosomsku nestabilnost koja se očituje u greškama u kromosomskoj segregaciji te aneuploidiji (Aoki i Taketo, 2007).

#### **2.4.1. Uloga APC-a u Wnt signalnom putu**

APC ima glavnu ulogu u supresiji kanonskog Wnt signalnog puta čime sprječava transkripciju Wnt-ciljnih gena i to vjerojatno kroz više različitih mehanizama.

Prva i najvažnija uloga APC-a je njegovo sudjelovanje u  $\beta$ -katenin degradacijskom kompleksu. Aksin vrlo vjerojatno služi kao osnova na koju se vežu GSK3 $\beta$  i  $\beta$ -katenin čime se omogućuje njihova međusobna interakcija (Peifer i Polakis, 2000). APC potom veže  $\beta$ -katenin i aksin, što povećava afinitet aksin- $\beta$ -katenin interakcije i vjerojatno povećava sposobnost aksina da potiče degradaciju  $\beta$ -katenina (Ha i sur., 2004). Jedna od pretpostavki je ta da vezanjem na aksin, APC se aktivira na način da on sad omogućava fosforilaciju  $\beta$ -katenina pomoću GSK3 $\beta$  (Kikuchi, 2003). Nakon fosforilacije pomoću GSK3 $\beta$  koja za rezultat ima povećanje afiniteta APC-a za  $\beta$ -katenin (Peifer i Polakis, 2000), APC i aksin se natječu za vezanje iste regije  $\beta$ -katenina što dovodi do pretpostavke da APC na taj način uklanja fosforilirani  $\beta$ -katenin s aksina da bi se on mogao ubikvitinizirati te da bi aksin bio slobodan za slijedeću fosforilizaciju  $\beta$ -katenina (Kimelman i Xu, 2006; Xing i sur., 2003).

Nadalje, APC promiče iznos  $\beta$ -katenina iz jezgre što ga klasificira kao supresor  $\beta$ -katenin-ciljnih gena (MacDonald i sur., 2009), veže se na  $\beta$ -katenin sprječavajući njegovu interakciju s TCF (Neufeld i sur., 2000; Rosin-Arbesfeld i sur., 2003) te može inhibirati  $\beta$ -katenin/TCF-ovisnu transkripciju direktnom interakcijom s represorskim kompleksom (Aoki i Taketo, 2007).

Primjećen je i pozitivan utjecaj APC-a na Wnt signalni put kroz njegovo poticanje degradacije aksina. Aksin, također, može olakšavati degradaciju APC-a što ukazuje na činjenicu da postoji neka vrsta međusobne regulacije koncentracija. Mehanizmi degradacije APC-a i aksina, koje su ovisne o proteasomu, nisu još definirani (MacDonald i sur., 2009).

#### 2.4.2. Uloga APC-a u meningeomima

Uloga APC-a u meningeomima je još uvijek dosta nerazjašnjena. Pećina-Šlaus i sur. su proveli istraživanje o ulozi Wnt signalnog puta u meningeomima analizirajući pritom ključne molekule tog puta među kojima je i APC, njegov negativni regulator. Testirana je genetska nestabilnost APC gena korištenjem dvaju markera: Rsa I na jedanaestom egzonu i Msp I na petnaestom. Od 32 heterozigotna pacijenta 47% ih je imalo LOH, a LOH oba ispitivana egzona imalo je 22%. Promjena u APC genu detektirana je u 47% različitih histoloških tipova benignih meningeoma što navodi na zaključak da promjene u APC genu imaju važnu ulogu u mehanizmu formacije meningeoma (Pećina-Šlaus i sur., 2008).

Također, ispitivano je imaju li promjene u APC genu utjecaja na ekspresiju APC proteina (Tablica 4.) te je utvrđeno da 66,7% uzoraka s LOH-om APC gena nije ekspimiralo APC protein, a da je 33,3% ekspimiralo mutirani APC protein. Možemo zaključiti da genetske promjene imaju znatan utjecaj na ekspresiju.

**Tablica 4. Odnos prisutnosti LOH-a APC-a i ekspresije APC proteina** (Pećina-Šlaus i sur., 2008)

	Bez ekspresije		APC protein				Ukupno	
	O/N	%	Ekspresija wt-a		Mutirani protein		O/N	%
APC	O/N	%	O/N	%	O/N	%	O/N	%
LOH nije prisutan	3/13	23,1	10/10	100,0	4/9	44,4	17/32	53,1
LOH prisutan	10/13	76,9			5/9	55,6	15/32	46,9
Ukupno	13	100,0	10	100,0	9	100,0	32	100,0

O – broj detektiranih slučajeva

N – broj analiziranih individua

wt – divlji tip

Otkriven je i znatan utjecaj LOH-a *APC* gena na ekspresiju i lokalizaciju  $\beta$ -katenina (Tablica 5.). Kod svih uzoraka koji su imali LOH gena,  $\beta$ -katenin je lociran u jezgri ili citoplazmi dok je kod onih uzoraka kod kojih je LOH izostao  $\beta$ -katenin pronađen ili primarno u membrani ili se nije mogao detektirati.

**Tablica 5. Odnos prisutnosti LOH-a *APC*-a i ekspresije te lokalizacije  $\beta$ -katenina**  
(Pećina-Šlaus i sur., 2008)

	$\beta$ -katenin						Ukupno	
	Bez ekspresije		Membranski		Citoplazmatki i jezgri			
<i>APC</i>	O/N	%	O/N	%	O/N	%	O/N	%
LOH nije prisutan	5/5	100,0	9/9	100,0	3/18	16,7	17/32	53,1
LOH prisutan					15/18	83,3	15/32	46,9
Ukupno	5	100,0	9	100,0	18	100,0	32	100,0

O – broj detektiranih slučajeva

N – broj analiziranih individua



### 3. ZAKLJUČAK

Wnt signalni put dijeli se na kanonski i nekanonski signalni put. U njemu sudjeluju brojne molekule među kojima su i E-kaderin i APC.

E-kaderin je uključen u održavanje strukture epitelnog tkiva i opće homeostaze, a postoje i naznake da, osim što je ciljna molekula u prijenosu signala u signalnim putevima u kojima sudjeluje, i sam šalje signale u jezgru stanice pomoću  $\beta$ -katenina. Također, smatra se i da je E-kaderin indirektni modulator Wnt signalnog puta te da njegova tumor-supresorska aktivnost potječe od vezanja  $\beta$ -katenina čime se antagonizira prienos Wnt signala u stanicu. Primjećeno je da genetske promjene u *CDH1* koji kodira za E-kaderin utječu na smještaj  $\beta$ -katenina u stanici, odnosno na njegovo premještanje iz membranu u citoplazmu i/ili jezgru što je najvjerojatnije zbog poremećene veze. Pad ekspresije E-kaderina pronađen je u mnogim histološkim tipovima meningeoma, a pokazana je i korelacija između pada ekspresije i agresivnosti samog tumora, mogućnosti metastaziranja i ekspanzije. Logično objašnjenje je da pad ekspresije potpuno funkcionalnog E-kaderina uzrok disfunkcije međustanične adhezije što potiče invazivnost tumora.

APC je multifunkcionalan tumor-supresor. On može formirati komplekse s kateninima te preko indirektno veze s aktinskim filamentima regulirati polarnost i pokretljivost stanice. Budući da se veže na katenine koji mogu biti u kompleksu s E-kaderinom, smatra se da ima ujecaj i na mehanizam međustanične adhezije. APC se može naći na vanjskoj strani kinetohora gdje se mikrotubuli vežu na kromosome i na krajevima mikrotubula što indicira mogućnost da on regulira mikrotubulnu mrežu te ima ulogu u procesima u kojima mikrotubuli sudjeluju kao što su formacija diobenog vretena i stanična pokretljivost, no njegova posebno promotrena uloga u ovom radu je uloga u supresiji kanonskog Wnt signalnog puta čime se sprječava transkripcija Wnt-ciljnih gena i to vjerojatno kroz više različitih mehanizama: sudjelovanjem u  $\beta$ -katenin degradacijskom kompleksu, promicanjem iznosa  $\beta$ -katenina iz jezgre, vezanjem na  $\beta$ -katenin sprječavajući njegovu interakciju s TCF te inhibicijom  $\beta$ -katenin/TCF-ovisne transkripcije direktnom interakcijom s represorskim kompleksom. Promjene u *APC* genu imaju važnu ulogu u mehanizmu formacije meningeoma kroz promjenu ekspresije APC proteina, odnosno njen pad, i promjenu lokacije  $\beta$ -katenina u stanici.

Unatoč svim navedenim saznanjima, E-kaderin i APC su još uvijek dosta neistraženi proteini u području meningeoma i općenito, a daljnja istraživanja mogla bi omogućiti razvitak ciljanih terapija ovih tumora.

#### 4. POPIS LITERATURE

ABTA (2014). ABTA – American Brain Tumor Association, <http://www.abta.org/>. Pristupljeno 27. kolovoza 2017.

Akiyama T., Kawasaki Y. (2006) Wnt signaling and the actin cytoskeleton. *Oncogene* **25**: 7538-7544.

Aoki K., Taketo M. (2007) Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *Journal of Cell Science* **120**: 3327-3335.

Barresi V., Caffo M., Tuccari G. (2016) Classification of Human Meningiomas: Lights, Shadows, and Future Perspectives. *Journal of Neuroscience research* **94**: 1604-1612.

Barth A. I. M., Näthke I. S., Nelson W. J. (1997) Cadherins, catenins and APC protein: interplay between cytoskeletal complexes and signaling pathways. *Current Opinion in Cell Biology* **9**: 683-690.

Berx G., Staes K., van Hengel J., Molemans F., Bussemakers M. J. G., van Bokhoven A., van Roy F. (1995) Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). *Genomics* **26**: 281-289.

Brunner E. C., Romeike B. F., Jung M., Comtesse N., Meese E. (2006) Altered expression of  $\beta$ -catenin/E-cadherin in meningiomas. *Histopathology* **49**: 178-187.

Cliffe A., Hamada F., Bienz M. (2003) A role of Dishevelled in relocating Axin to the plasma membrane during wingless signaling. *Current Biology* **13**: 960-966.

Custer B., Longstreth W. T. Jr., Phillips L. E., Koepsell T. D., van Belle G. (2006) Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* **6**: 1-9.

Fodde R., Smits R., Clevers H. (2001) APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer* **1**: 55-67.

Gottardi C. J., Wong E., Gumbiner B. M. (2001) E-Cadherin Suppresses Cellular Transformation by Inhibiting  $\beta$ -Catenin Signaling in an Adhesion-Independent Manner. *Journal of Cell Biology* **153**: 1049-1060.

Groden J., Thliveris A., Samowitz W., Carlson M., Gelbert L., Albertsen H., Joslyn G., Stevens J., Spirio L., Robertson M. (1991) Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* **66**: 589-600.

Gumbiner B. M. (1996) Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* **84**: 345-357.

Gusella J. F., Ramesh V., MacCollin M., Jacoby L. B. (1999) Merlin: The neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Biochim Biophys Acta* **1423**: M29-M36.

Ha N.-C., Tonzuka T., Stamos J. L., Choi H.-J., Weis W. I. (2004) Mechanism of Phosphorylation-Dependent Binding of APC to  $\beta$ -Catenin and Its Role in  $\beta$ -Catenin Degradation. *Molecular Cell* **15**: 511-521.

Hart M. J., de los Santos R., Albert I. N., Rubinfeld B., Polakis P. (1998) Downregulation of  $\beta$ -catenin by human Axin and its association with the APC tumor suppressor,  $\beta$ -catenin and GSK3 $\beta$ . *Current Biology* **8**: 573-581.

Harter P. N., Braun Y., Plate K. H. (2017) Classification of Meningiomas – advances and controversis. *Chinese Clinical Oncology* **6**: 1-8.

He X., Semenov M., Tamai K., Zeng X. (2004) LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development* **131**: 1663-1677.

Horvatić J., Joković Oreb I., Pinjatela R. (2009) Oštećenja središnjeg živčanog sustava. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* **45**: 99-110.

Kawano Y., Kypta R. (2003) Secreted antagonists of the signaling pathway. *Journal of Cell Science* **116**: 2627-2634.

Kikuchi A. (2003) Tumor formation by genetic mutation in the components of the Wnt signaling pathway. *Cancer science* **94**: 225-229.

Kimelman D., Xu W. (2006)  $\beta$ -catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene* **25**: 7482-7491.

Komiya Y., Habas R. (2008) Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* **4**: 68-75.

Kühl M., Sheldahl L. C., Malbon C. C., Moon R. T. (2000) Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II is stimulated by Wnt and Frizzled homologs and promotes ventral cell fates in *Xenopus*. *Journal of Cell Biology* **275**: 12701–12711.

Lamszus K. (2004) Meningioma pathology, Genetics, and Biology. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **63**: 275-286.

Lien W.H., Fuchs E. (2014) Wnt some lose some: Transcriptional governance of stem cells by Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Genes & development* **28**: 1517-1532.

Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavanee W. K., Ohgaki H., Wiestler O. D., Kleihues P., Ellison D. W. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica* **131**: 803-820.

MacDonald B. T., Tamai K., He X. (2009) Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: Components, Mechanisms and Diseases. *Developmental Cell* **17**: 9-26.

Marosi C., Hassler M., Roessler K., Reni M., Sant M., Mazza E., Vecht C. (2008) Meningioma. *Oncology Histopatology* **67**: 153-171.

Mawrin C., Chung C., Preusser M. (2015) Biology and clinical management challenges in meningioma. *American Society and Clinical Oncology Educational Book* **5**: e106-e115

McCutcheon I. E. (1996) The biology of meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology* **29**: 207–216.

Neufeld K. L., Zhang F., Cullen B. R., White R. L. (2000) APC-mediated downregulation of  $\beta$ -catenin activity involves nuclear sequestration and nuclear export. *EMBO reports* **1**: 519-523.

Pećina-Šlaus N. (2003) Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell International* **3**: 1-7.

Pećina-Šlaus N., Kafka A., Lechpammer M. (2016) Molecular Genetics of Intracranial Meningiomas with Emphasis on Canonical Wnt Signaling. *Cancers* **8**: 1-22.

Pećina-Šlaus N., Nikuševa Martić T., Deak A. J., Zeljko M., Hrašćan R., Tomas D., Musani V. (2009) Genetic and protein changes of E-cadherin in meningiomas. *Journal of cancer research clinical oncology* **136**: 695-702.

Pećina-Šlaus N., Nikuševa Martić T., Tomas D., Beroš V., Zeljko M., Čupić H. (2008) Meningiomas exhibit loss of heterozygosity of the APC gene. *Journal of Neuro-Oncology* **87**: 63-70.

Peifer M., Polakis P. (2000) Wnt Signaling in Oncogenesis and Embriogenesis – a Look Outside the Nucleus. *Science* **287**: 1606-1609.

Perry A., Cai D. X., Scheithauer B. W., Swanson P. E., Lohse C. M., Newsham I. F., Weaver A., Gutman D. H. (2000) Merlin, DAL-1 and progesterone receptor expression in clinicopathologic subset of meningioma: A correlative immunohistochemical study of 175 cases. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **59**: 872-879.

Polakis P. (1997) The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochimica et biophysica acta* **1332**: F127-F147.

Riemenschneider M. J., Perry A., Reifenberger G. (2006) Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet neural* **5**: 1045-1054.

Rosin-Arbesfeld R., Cliffe A., Brabletz T., Bienz M. (2003) Nuclear export of the APC tumour suppressor controls  $\beta$ -catenin function in transcription. *The EMBO Journal* **22**: 1101-1113.

Rothwell Jarrett C., Blancato J., Cao T., Bressette D. S., Cepeda M., Young P. E., Richter King C., Byers S. W. (2001) Human APC2 Localization and Allelic Imbalance. *Cancer Research* **61**: 7978-7984.

Rubinfeld B., Souza B., Albert I., Müller O., Chamberlain S. H., Masiarz F. R., Munemitsu S., Polakis P. (1993) Association of the APC gene product with 13-catenin. *Science* **262**: 1731-1734.

Schwechheimer K., Zhou L., Birchmeier W. (1998) E-cadherin in human brain tumours: loss of immunoreactivity in malignant meningiomas. *Virchows Archiv: an international journal of pathology* **432**: 163-167.

Sheldahl L. C., Slusarski D. C., Pandur P., Miller J. R., Kühl M., Moon R. T. (2003) Dishevelled activates  $\text{Ca}^{2+}$  flux, PKC, and CamKII in vertebrate embryos. *Journal of Cell Biology* **161**: 769-777.

Su L.-K., Vogelstein B., Kinzler K. W. (1993) Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. *Science* **262**: 1734-1737.

Utsuki S., Oka H., Sato Y., Kawano N., Tsuchiya B., Kobayashi I., Fujii K. (2005) Invasive meningioma is associated with a low expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin. *Clinical neuropathology* **24**: 8-12.

Wallingford J. B., Habas R. (2005) The developmental biology of Dishevelled: an enigmatic protein governing cell fate and cell polarity. *Development* **132**: 4421-4436.

Wiemels J., Wrensch M., Claus E. B. (2010) Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* **99**: 307-314.

Xing Y., Clements W. K., Kimelman D., Xu W. (2003) Crystal structure of a  $\beta$ -catenin/Axin complex suggests a mechanism for the  $\beta$ -catenin destruction complex. *Genes & Development* **17**: 2753-2764.

Yap A. S., Niessen C. M., Gumbiner B. M. (1998) The juxtamembrane region of the cadherin cytoplasmic tail supports lateral clustering, adhesive strengthening, and interaction with p120<sup>ctn</sup>. *Journal of Cell Biology* **141**: 779-789.

Zang K. D. (2001) Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet* **93**: 207-220.

Zhou K., Wang G., Wang Y., Jin H., Yang S., Liu C. (2010) The Potential Involvement of E-cadherin and  $\beta$ -catenins in Meningioma. *PLoS One* **5**: e11231.

## **5. PRILOZI**

### **5.1. Popis korištenih kratica**

APC – *adenomatous polyposis coli*

APCL/APC2 – *adenomatous polyposis coli-like/2*

Asef - *APC-stimulated guanine nucleotide exchange factor*

CamKII – *calcium/calmodinum-dependent protein kinase*

*CDH1 – cadherin-1*

CK1 – *casein kinase 1*

DAL-1 – *differentially expressed in adenocarcinoma of the lung-1*

DEPdomena – *Dishevelled, Egl-10 and Pleckstrin domain*

DLG – *discs large protein*

DNA – *deoxyribonucleic acid*

*Dsh/Dvl – Dishevelled/Dishevelled in mammals*

EB1 – *end-binding 1*

Fz receptor – *Frizzled receptor*

G-protein – *guanine nucleotide-binding protein*

GDP – *guanosine diphosphate*

GSK3 $\beta$  – *glycogen synthase kinase 3 $\beta$*

GTP – *guanosine triphosphate*

HPF – *high power fields*

JNK – *c-Jun N-terminal kinase*



kb - kilobaza

KIF3 – *kinesin superfamily protein 3*

LEF/TCF – *T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor*

LOH – *loss of heterozigosity*

LRP5/6 – *low density lipoprotein-related receptor 5 or 6*

Msp I – restrikcijski enzim izoliran iz *Moraxella sp.*

NF2 – *neurofibromatosis type 2*

p120<sup>cnt</sup> – *catenin delta-1 protein*

pb – parovi baza

PCP – *planar cell polarity*

PKC – *protein kinase C*

PR – *progesterone receptor*

ROCK – *Rho-associated protein kinase*

Rsa I – restrikcijski enzim izoliran iz *Rhodopseudomonas sphaeroides*

SAMP-ponavljajuća regija – serin-alanin-metionin-prolin-ponavljajuća regija

SŽS – središnji živčani sustav

TLE – *transducin-like enhancer*

WHO – *World Health Organisation*

## Izjava o izvornosti

*Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.*

VALENTINA FIŽULIĆ  
ime i prezime studenta