

# Wnt Sinyal Yolu ve Deri

## Wnt Signaling Pathway and the Skin: Review

Dr. Selçuk ÖZYURT,<sup>a</sup>  
Dr. Aslı Feride KAPTANOĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji Kliniği,  
İzmir Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İzmir

<sup>b</sup>Dermatoloji AD,  
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Lefkoşa

Geliş Tarihi/Received: 02.12.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 16.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Selçuk ÖZYURT  
İzmir Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozyurtselcuk@yahoo.com

**ÖZET** Wnt sinyal yolu, hücreler arası etkileşimleri düzenleyen sinyal yollarından biridir. İnsanda bugüne kadar tanımlanmış 19 Wnt geni bulunmaktadır. Bu genlerden kodlanan Wnt proteinleri glikoprotein yapısındadır. Wnt sinyalizasyonuna başka organlarda olduğu gibi derinin ve eklerinin karmaşık organogenezi sırasında da pek çok basamakta ihtiyaç duyulmaktadır. Deri oluşumunun başlangıcında olduğu kadar kıl, tırnak, diş gibi deri eklerinin yapımında da Wnt sinyal yolunun önemi büyüktür. Deri eklerinin dağılımı, oryantasyonu ve pigmentasyonunda Wnt sinyallerinin düzenleyici etkisi vardır. Kolların kaybı ve yenilenmesi döngülerinde ve yara iyileşmesinde olduğu gibi ergin organizmadaki çeşitli organogenez döngülerinde Wnt sinyal yoluna ihtiyaç vardır. Wnt sinyal yolundaki çeşitli mutasyonlar deri ve deri eklerini tutan pek çok hastalığa yol açabilmektedir. Saç, tırnak, diş, ter bezleri, dil papillalarında yapısal ve fonksiyonel bozukluklarla giden ektodermal displaziler, dermal hipoplaziler, palmoplantar keratodermalar ile Wnt sinyalizasyonu arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Sinyal yolu bozuklukları deri ekleri tümörlerinin oluşumuna sebep olabilmektedir. Psöriazis patogenezinde özellikle beta-katenin üzerinden Wnt sinyal yolu ile bağlantılar tespit edilmiştir. Wnt sinyal yolunun araştırılması ve anlaşılması birçok hastalığın patogenezinin tanımlanmasına katkıda bulunacak, Wnt modülatörlerinin geliştirilmesi gelecekte pek çok hastalığın tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Wnt proteinleri; cilt; psöriazis

**ABSTRACT** Wnt signaling pathway is one of the signaling systems regulating cell to cell interactions. To date 19 Wnt genes have been defined in the human. Wnt proteins that are coded from these genes are glycoproteins in structure. As it is involved in other organ systems, Wnt signaling is essential at multiple steps during the complex organogenesis of the skin and its appendages. Wnt signaling pathway is important in inducing skin formation and also formation of skin appendages like hair, nail and teeth. Skin appendage distribution, orientation and pigmentation are mostly regulated by Wnt signaling. In the mature organism, Wnt pathway is required for the multiple cycles of organogenesis as seen during the hair lost and renewal cycles and wound healing. Various mutations in this pathway may cause multiple diseases affecting skin and its appendages. The relationship of some ectodermal dysplasias going with structural and functional abnormalities of hairs, nails, teeth, sweat glands and tongue papillas; dermal hypoplasias; palmoplantar keratodermas and Wnt pathway has been reported. Disorders of the pathway can lead to the formation of skin appendage tumors. Psoriasis pathogenesis has been associated partly with the Wnt signaling pathway especially related with the molecule beta-catenin. Investigation and understanding of Wnt signaling pathway will help to define pathogenesis of many diseases and developing Wnt modulators might open new horizons in the future treatment of diseases.

**Key Words:** Wnt proteins; skin; psoriasis

## Wnt NEDİR?

Bütün gelişmiş organizmalarda hücreler arası etkileşimleri düzenleyen haberleşme sistemleri vardır. Wnt sinyal yolu bu sistemlerden biridir.<sup>1</sup> Wnt proteinleri hücrelerden salınan ve özellikle embriyogenez sırasında hücreler arası etkileşimi düzenleyen bir sinyal molekülleri ailesidir. İnsanda bugüne kadar tanımlanmış 19 Wnt geni bulunmaktadır.<sup>2</sup> Wnt genleri tarafından kodlanan Wnt proteinlerinin her biri yaklaşık 350 aa'den meydana gelen ortalama 25 sistein rezidüsü içeren glikoproteinlerdir.<sup>1</sup> Wnt sinyal yolu, hücre polaritesinin ve proliferasyonunun sağlanması, hücre farklılaşması ve hücre göçü gibi embriyonik gelişimin çeşitli aşamalarında rol oynadığı gibi, ergin dönemde doku homeostazının sağlanmasında da görev almaktadır.<sup>2</sup>

### Wnt SİNYALİZASYONU NASIL GERÇEKLEŞİR?

Wnt proteinlerinin bağlanabilmesi için hücre yüzeyinde frizzled (Fz) molekülleri denilen primer reseptörler bulunur. Hücre yüzeyine ulaşan Wnt proteini doğrudan Fz molekülüne bağlanır. Ancak Wnt sinyali için fonksiyonel bir Fz'nin yanı sıra li-

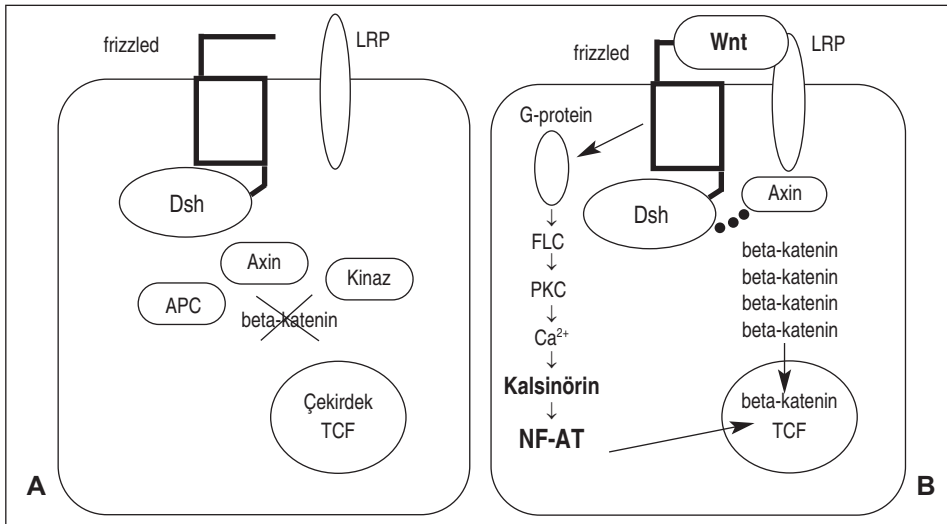
poprotein reseptör-ilişkili protein (LRP) olarak adlandırılan transmembran bir proteine de ihtiyaç vardır.<sup>2</sup>

Organizmalarda üç çeşit hücre içi Wnt sinyal yolu tariflenmiştir:<sup>3</sup>

1. Beta-katenin yolu [kanonik (canonical)Wnt yolu]
2. Hücre polaritesi yolu,
3. Wnt/Ca<sup>2+</sup> yolu.

### Beta Katenin Yolu

Hücre yüzeyinde üzerine Wnt proteini bağlanan Fz molekülü hücre içerisinde dishevelled (Dsh) molekülüyle etkileşir. Dsh molekülü fosforillenir. Bu arada yardımcı reseptör LRP'nin sitoplazmik kuyruğu Axin adı verilen molekülle etkileşir. Böylece Wnt sinyali sonucu iki reseptör ile Axin ve Dsh'den oluşan bir kompleks ortaya çıkar. Wnt sinyal aktivasyonu hücre içerisinde sitoplazmik beta-katenin stabilizasyonunu sağlar (beta-kateninin fosforillenmesini önleyerek).<sup>3</sup> Sitoplazmik beta-katenin düzeyleri artar.<sup>2</sup> Tersine, Wnt sinyali yokluğunda beta-katenin, Axin ve APC proteinlerinin yardımıyla kinaz enzimlerince fosforillenir ve



**ŞEKİL 1:** Kanonik Wnt ve Wnt/Ca<sup>2+</sup> yolları. **A:** Wnt sinyali yokluğunda beta katenin, Axin ve APC proteinlerinin yardımıyla kinaz enzimlerince fosforillenir ve proteozomlar tarafından yıkılır. **B:** Wnt proteini hücre yüzeyindeki frizzled (Fz) ve LRP reseptörlerine bağlanır. Bu kompleks hücre içerisinde dishevelled (Dsh) ve Axin molekülleriyle etkileşir. Hücre içi beta katenin düzeyleri artar. Beta katenin hücre çekirdeğine girer, TCF ile etkileşir ve hedef genlerin transkripsiyonu başlar. Wnt/Ca<sup>2+</sup> yolunda fosfolipaz c (FLC) ve protein kinaz c (PKC) aktive olur. Bunun sonucunda hücre içi Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu yükselir. Bu, NF-AT adlı transkripsiyon faktörünün çekirdek içinde birikmesine yol açar. Böylece transkripsiyonda değişiklikler başlar.

proteozomlar tarafından yıkılır.<sup>2,3</sup> Wnt sinyali varlığında miktarı artmış ve stabilize beta katenin hücre çekirdeğine girer. Bu TCF/LEF denen transkripsiyon faktörleriyle kompleks oluşturur ve Wnt hedef genlerinin transkripsiyonu başlar (Şekil 1 A,B).<sup>2,3</sup>

### Hücre Polarite Yolu

Fz molekülü jun N-terminal kinaz (JNK) enzimini aktive ederek yeni hücre içi organizasyonlara ve hücrelerin epitelyal tabakalar içerisinde koordineli polarizasyonlarına yol açar.

### Kanonik Olmayan Wnt/Ca<sup>2+</sup> yolu

Reseptör sonrası G-proteinleri aracılığıyla fosfolipaz c (FLC) ve protein kinaz c (PKC) aktive olur. Bu hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükseltir. Yükselmiş kalsiyum başta PKC ve fosfataz kalsinörin olmak üzere pek çok hücre içi enzimin aktivasyonunu değiştirir. Bunun sonucunda transkripsiyon faktörü NF-AT defosforile olur ve çekirdek içinde birikir. Sonuçta transkripsiyonda değişiklikler ortaya çıkar (Şekil 1).<sup>4</sup>

Wnt yolunun çok sayıda transkripsiyonel son noktası vardır. Bunlar genellikle hücre tipine özgüdür. Yani sadece belirli hücrelerde aktive hale gelirler. Böylece cevabı belirleyen, sinyalden çok hücre tipinin kendisidir. Yani hücre tipine özgü genler sadece belli hücrelerde aktif hale gelmektedir.<sup>2</sup>

### Wnt YOLUNUN İNHİBİSYONU

Bazı salgılanmış faktörler Wnt yolunu inhibe edebilmektedir. Cerberus, FrzB ve Dickkopf (Dkk) adı verilen faktörler bunlardandır. Dkk, LRP koreseptörüne bağlanmayı engelleyerek Wnt etkisini antagonize eder.<sup>2,3</sup>

### Wnt VE DERİ

Başka organlarda da olduğu gibi, Wnt sinyali deri hücrelerinin morfogenezinde sırasında çoğalma, farklılaşma ve hareketliliğin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Totipotent olan kök hücreler, spesifik düzenleyici sinyaller sayesinde son hücrelere özelleşirler. Deri ve deri eklerinin özelleşmesi büyük ölçüde, morfogenez sırasında moleküler sinyallerin yeri ve zamanlaması ile ilişkilidir.<sup>5</sup>

Wnt sinyali yolunun deri üzerindeki gelişimsel etkilerine en güzel örnek olarak palmoplantar derinin diğer alanlardaki deriye oranla kalınlığının ve renginin farklı olması ve bunun Wnt ile ilişkisi gösterilebilir. Yapısal olarak palmoplantar bölgelerde deri palmoplantar olmayan alanlara göre daha kalındır ve hipopigmente dir.<sup>6</sup>

Travma ya da ameliyatlar gibi sebeplerden sonra ortaya çıkan palmoplantar deri defektleri diğer bölgelerden alınan epidermis greftleriyle kapatılmış, yeni getirilen ince-kırılğan palmoplantar olmayan epidermisin zaman içerisinde alttaki palmoplantar dermisin etkisiyle güçlü palmoplantar epidermise dönüştüğü tespit edilmiştir.<sup>6</sup> Buradan yola çıkarak alttaki dermisin epidermise etkilerini araştırmak için palmoplantar ve palmoplantar olmayan alanlarda fibroblastların gen ekspresyon paternlerine bakılmış, cDNA analizlerinde incelenen 10177 insan geni sonucunda palmoplantar fibroblastların belirgin şekilde daha fazla DKK1 eksprese ettiği saptanmıştır.<sup>7</sup> DKK1 kanonik Wnt sinyali yolunun bir inhibitörüdür. Normal insan keratinositleri üzerinde yapılan mikroarray analizleri sonucunda kalın fenotipten sorumlu olabilecek üç gen tespit edilmiştir: Keratin 9, alfa KLEIP ve beta katenin. DKK1'in, kalın deri fenotipinden sorumlu olabilecek her üç geni de etkileyerek bu bölgelerdeki derinin kalın olmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>8-10</sup>

Palmoplantar alanlarda melanosit yoğunluğu 5 kat daha düşük bulunmuştur.<sup>7</sup> Palmoplantar derinin diğer alanlardaki deriye göre daha açık renkli olmasında DKK1'in etkisi olduğu gösterilmiştir. Kanonik Wnt yolağının anahtar proteini olan beta katenin, mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü (MITF) regülasyonunda aktif olarak içerilmektedir. MITF, melanositlerin farklılaşmasında, gelişim, proliferasyon ve hayatta kalmasında önemli rol oynamaktadır.<sup>11</sup> DKK1, beta katenin ekspresyonunu baskılayarak MITF üzerinde, dolayısıyla melanosit fonksiyonu üzerinde baskılayıcı etki göstermektedir.<sup>7,12</sup> Ayrıca, DKK1 melanositlerden keratinositlere melanin transferini azaltarak da palmoplantar epidermisin hipopigmente olmasında rol oynamaktadır.<sup>8</sup>

Kıllar embriyonik hayatta plakod adı verilen epitelyal kalınlaşmalardan köken alırlar. Kanonik Wnt yolu üyelerinden beta-katenin ve LEF-1 kıl oluşumundan önce deride vardır ve oluşan plakodlarda yüksek düzeyde bulunmaktadır. Epitelyal plakodlarda Wnt10a ve Wnt10b bulunur.<sup>13</sup> Doku kültürlerinde Wnt10b'nin çekirdekte beta-katenin birikimini artırarak kıl shaftı büyümesini tetiklediği gösterilmiştir.<sup>14</sup> Wnt sinyal yolu kıl morfogenezinde dışında ergin organizmada kılların döngüsünde de önemli görevler üstlenmektedir. Telojen fazda deriye uygulanan beta-kateninin yeni bir anajen dönem başlangıcını tetiklediği gösterilmiştir. İlk kıl folikülünün oluşumunda olduğu gibi yeni bir kıl döngüsünün başlamasında da beta-katenine ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>5</sup>

Wnt sinyal yolunun deri eklerinden dış gelişimi üzerine de etkileri vardır. Wnt10a'nın odontoblast farklılaşmasını regüle ederek dentinogenez ve dış morfogenezinde kritik bir yeri olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup>

Wnt beta-katenin sinyalizasyonunun dildeki fungiform plakodların ve tat cisimciklerinin gelişimi sırasında aktive olduğu ve dil papillalarının oluşumunda önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Wnt 10b, gelişen fungiform plakodlarda özel olarak yüksek bulunmuştur. Beta-katenin düzeylerinde herhangi bir değişikliğin dildeki filiform papilla morfogenezinde azalma veya tamamen kaybolmaya yol açtığı gösterilmiştir.<sup>16</sup>

R-spondin ailesi olarak isimlendirilen proteinlerin beta katenin aktivasyonu ve stabilizasyonunda gerekli olduğu anlaşılmıştır. R-spondin4 proteini, tırnak morfogenezinde önemli rolü olan bir büyüme faktörüdür. Kromozom 20p13'te R-spondin4 proteinini kodlayan gende ortaya çıkan mutasyonlarda el ayak tırnaklarında anonişi veya hiponişi geliştiği tespit edilmiştir.<sup>17</sup>

Wnt'lerin organogenez dışında aktif olduğu bir konu da tamir işleridir. Yara iyileşmesi sırasında da Wnt sinyal yoluna önemli görevler düşmektedir. Kutanöz yara iyileşmesi sırasında kanonik Wnt sinyalleri aktiftir. Yara iyileşmesini uyarıcı TGF-beta büyük ölçüde beta-katenin tarafından regüle edilmektedir.<sup>18</sup> Yara iyileşmesinin erken dönemle-

rinde Wnt4'ün, geç dönemlerindeyse Wnt5a ve 11'in aktif olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup>

## HASTALIKLAR

Ektodermal displaziler ortak yanları saç, tırnak, diş, veya ter bezleri anomalileri olan ve bazen beraberinde diğer organların hastalıklarının da bulunabileceği geniş ve karmaşık hastalıklar grubudur.<sup>19</sup> Deri ve diğer ektodermal deri eklerinin oluşumu sırasında önemli rolleri olduğu gösterilen Wnt sinyal yolundaki, özellikle mutasyonlardan kaynaklanan bozuklukların çeşitli ektodermal displazilere yol açabileceği gösterilmiştir.

Wnt10a'nın nonsense<sup>19</sup> ya da missense<sup>20</sup> mutasyonlarının ektodermal displazilerden odonto-dermal displazi olarak isimlendirilen ve hipodonti, dil papillalarında silinme, onikodisplazi, palmoplantar hiperhidroz ve keratoderma ile deride ve folliküllerde hiperkeratozla giden sendroma yol açtığı gösterilmiştir.

Wnt inhibitörü olan APCDD1 isimli glikoproteinin mutasyonu sonucunda kıl follikülü minyatürizasyonu ile giden herediter hipotrikozis simpleks ortaya çıkmaktadır.<sup>21</sup>

Fokal dermal hipoplazi daha çok Blaschko çizgileri boyunca dağılım gösteren derinin X'e bağlı displazisidir. Beraberinde göz, diş, iskelet sistemi, üriner, gastrointestinal, kardiyovasküler santral sinir sistemi gibi hem ektodermal hem de mezodermal kökenli organların bozuklukları görülebilmektedir. Araştırmalar bunun *PORCN* genindeki mutasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>22</sup> *PORCN* geni Wnt'lerin palmitoylasyonu ve sekresyonundan sorumlu bir O-asetiltransferazın kodlanmasından sorumludur.

Wnt sinyalizasyonu ile pek çok değişik doku karsinogenezinin ilişkili olabileceğine dair bulgular vardır. Pilomatrikomal kıl matriksinden köken alan tümörlerdir. Stabilize bir beta-kateninin ekto-pik kıl oluşumuna ve bazen de pilomatrikomalara yol açabileceği gösterilmiştir. Pilomatrikomalarda, beta-kateninin serin ve treonin amino terminallerinde yüksek frekansta mutasyonlar saptanmıştır.<sup>23,24</sup>

Seks hormonları deri eklerinin büyümesini bölgeye özgü bir şekilde regüle etmektedir. Hormonlar etkilerini gösterebilmek için kendi reseptörlerine bağlanmak durumundadırlar. Ancak bölgesel farklılıklar olması hücreyel yanıtın oluşmasında karmaşık moleküler etkileşimlerin olduğunu göstermektedir. Bunun bir yolu da hormon reseptörlerine başka proteinlerin bağlanmasıdır. Androjen reseptörü direkt olarak beta-katenin ve "T cell faktor 4" (Tcf4) bağlayabilmektedir. Beta-katenin androjen reseptör aracılı transkripsiyonu uyurabilmektedir. Androjenlerin kıllar üzerine önemli etkileri vardır. Ancak Wnt sinyalizasyonunun sakal büyümesi ve erkek tipi saç dökülmesi üzerine etkileri hâlâ araştırılmayı beklemektedir.<sup>5</sup>

## Wnt VE PSÖRIAZİS

Psöriazis anormal keratinosit çoğalması ve farklılaşması, anjiyogenez ve immün aktivasyonla karakterize inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psöriatik epidermiste esas olay lenfosit infiltrasyonu ile immün aktivasyon olsa da, primer keratinosit defekti bulunduğu dair kanıtlar da vardır.<sup>25</sup> Hiperproliferatif keratinositler terminal diferansiyasyon bozukluğu göstermektedir.<sup>4</sup> Psöriatik epidermiste; keratinosit kök hücrelerini regüle ettiği bilinen ve keratinosit farklılaşmasını düzenlediği düşünülen beta-katenin normal deriye oranla yüksek düzeylerde bulunmuştur.<sup>25</sup>

Psöriazisin özünde hiperaktif immün yanıt vardır. İyatrojenik olarak Tip 1 interferon (IFN alfa ya da beta)'a yatkın kişilerde psöriazisi tetikler. Viral hastalıklarda endojen IFN salınımının da buna benzer bir etkisi vardır.<sup>26</sup> Psöriaziste mRNA seviyesinde Wnt5a artmıştır. Normal deride Wnt5a ve

bunun reseptörü fzd5 kompartmanlar halinde yerleşmiştir. Psöriazisteki hiperproliferatif epidermiste bunların ekspresyonunun artmış olduğu bulunmuştur.<sup>26</sup> Wnt5a, keratinositleri Tip 1 IFN'ye hassas hale getirmektedir.

Psöriazisteki inflamasyonda Wnt5a sinyalizasyonunun yeri vurgulanmaktadır. Ancak hastalık patogenezinin ait süreçte, bu sinyalizasyon yolunun neyin başlattığı veya tetiklediği ise henüz bilinmemektedir.<sup>27</sup> Psöriazis ataklarında enfeksiyonların tetikleyici rolü göz önüne alındığında, mikrobiyal uyarıya yanıt olarak kanonik olmayan Wnt5a sinyal yolunun aktivasyonu ile ilgili son yayınlar bu açıdan önemli ipuçları olmaktadır.<sup>28</sup>

## SONUÇ

Wnt sinyal yolu hücre polaritesinin ve proliferasyonunun sağlanması, hücre farklılaşması ve göçü gibi embriyonik gelişimin çeşitli aşamalarında rol oynadığı gibi, ergin dönemde de doku homeostazının sağlanmasında görev almaktadır. Bazı dokuların gelişimi ve farklılaşmasında; içlerinde psöriazis gibi bazı deri hastalıklarının da bulunduğu çeşitli hastalıklar ve bazı kanserlerin oluşumu ve gelişiminde Wnt sinyal yolağının etkisi olduğuna dair çeşitli kanıtlar birikmeye başlamıştır. Mevcut kanıtlardan gelen ipuçları, genetik yatkınlık zemininde gelişen, inflamatuvar süreçlerle seyreden pek çok deri hastalığında, Wnt sinyal yolunun patogenezdaki basamaklardan olabileceğine işaret etmektedir. Hâlâ Wnt sinyal yolu bozuklukları ve patolojileriyle ilgili pek çok şey keşfedilmeyi beklemektedir, ancak gelecekte Wnt modülatörlerinin pek çok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği fikri bile heyecan vericidir.

## KAYNAKLAR

- Güler Tanır H, Demirezen Ş. [Biology of Wnt signal pathway and biomolecules which take part in this pathway: medical education]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(5): 1292-7.
- Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. Cell Res 2005; 15(1): 28-32.
- Huelsken J, Behrens J. The wnt signalling pathway. J Cell Sci 2002;115(Pt 21):3977-8.
- Reischl J, Schwenke S, Beekman JM, Mrowietz U, Stürzebecher S, Heubach J. Increased expression of Wnt5a in psoriatic plaques. J Invest Dermatol 2007;127(1):163-9.
- Widelitz RB. Wnt signaling in skin organogenesis. Organogenesis 2008;4(2):123-33.
- Yamaguchi Y, Kubo T, Tarutani M, Sano S, Asada H, Kakibuchi M, et al. Epithelial-mesenchymal interactions in wounds: treatment of palmoplantar wounds by nonpalmoplantar pure epidermal sheet grafts. Arch Dermatol 2001;137(5):621-8.



7. Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, Yasumoto K, Abdel-Malek ZA, Kubo T, et al. Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol* 2004;165(2):275-85.
8. Yamaguchi Y, Morita A, Maeda A, Hearing VJ. Regulation of skin pigmentation and thickness by dickkopf 1 (DKK1). *J Invest Dermatol Symp Proc* 2009;14(1):73-5.
9. Yamaguchi Y, Passeron T, Hoashi T, Watabe H, Rouzaud F, Yasumoto K, et al. Dickkopf 1 (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/beta-catenin signaling in keratinocytes. *FASEB J* 2008;22(4):1009-20.
10. Yamaguchi Y, Itami S, Tarutani M, Hosokawa M, Miura H, Yoshikawa K. Regulation of keratin 9 in nonpalmoplantar keratinocytes by palmoplantar fibroblasts through epithelial-mesenchymal interactions. *J Invest Dermatol* 1999;112(4):483-8.
11. Tachibana M. MITF: a stream flowing for pigment cells. *Pigment Cell Res* 2000;13(4):230-40.
12. Yamaguchi Y, Passeron T, Watabe H, Yasumoto K, Rouzaud F, Hoashi T, et al. The effects of dickkopf1 on gene expression and Wnt signaling by melanocytes: mechanisms underlying its suppression of melanocyte function and proliferation. *J Invest Dermatol* 2007;127(5):1217-25.
13. Wang J, Shackleford GM. Murine Wnt10a and Wnt10b: cloning and expression in developing limbs, face and skin of embryos and adults. *Oncogene* 1996;13(7):1537-44.
14. Uji Y, Yoshikawa M, Moriya K, Ishizaka S. Effects of Wnt-10b on hair shaft growth in hair follicle cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359(3):516-22.
15. Yamashiro T, Zheng L, Shitaku Y, Saito M, Tsubakimoto T, Takada K, et al. Wnt10a regulates dentin sialophosphoprotein mRNA expression and possibly links odontoblast differentiation and tooth morphogenesis. *Differentiation* 2007;75(5):452-62.
16. Liu F, Thirumangalathu S, Gallant NM, Yang SH, Stoick-Cooper CL, Reddy ST, et al. Wnt-beta-catenin signaling initiates taste papilla development. *Nat Genet* 2007;39(1):106-12.
17. Blaydon DC, Ishii Y, O'Toole EA, Unsworth HC, Teh MT, Rüschemöser F, et al. The gene encoding R-spondin 4 (RSPO4), a secreted protein implicated in Wnt signaling, is mutated in inherited anonychia. *Nat Genet* 2006;38(11):1245-7.
18. Cheon S, Poon R, Yu C, Khoury M, Shenker R, Fish J, et al. Prolonged beta-catenin stabilization and tcf-dependent transcriptional activation in hyperplastic cutaneous wounds. *Lab Invest* 2005;85(3):416-25.
19. Adaimy L, Chouery E, Megarbane H, Mroueh S, Delague V, Nicolas E, et al. Mutation in Wnt10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odontonycho-dermal dysplasia. *Am J Hum Genet* 2007;81(4):821-8.
20. Nawaz S, Klar J, Wajid M, Aslam M, Tariq M, Schuster J, et al. WNT10A missense mutation associated with a complete odontonycho-dermal dysplasia syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17(12):1600-5.
21. Shimomura Y, Agalliu D, Vonica A, Luria V, Wajid M, Baumer A, et al. APCDD1 is a novel Wnt inhibitor mutated in hereditary hypotrichosis simplex. *Nature* 2010;464(7291):1043-7.
22. Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F, König A, del Carmen Boente M, Enders H, et al. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 2007;39(7):833-5.
23. Gat U, DasGupta R, Degenstein L, Fuchs E. De novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* 1998;95(5):605-14.
24. Chan EF, Gat U, McNiff JM, Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet* 1999;21(4):410-3.
25. Hampton PJ, Ross OK, Reynolds NJ. Increased nuclear B-catenin in suprabasal involved psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1168-77.
26. Romanowska M, Evans A, Kellock D, Bray SE, McLean K, Donandt S, et al. Wnt5a exhibits layer-specific expression in adult skin, is upregulated in psoriasis, and synergizes with type 1 interferon. *Plos One* 2009;4(4):e5354.
27. Sen M, Ghosh G. Transcriptional outcome of Wnt-Frizzled signal transduction in inflammation: evolving concepts. *J Immunol* 2008; 181(7):4441-5.
28. Blumenthal AS, Ehlers J, Lauber J, Buer C, Lange T, Goldman H. The wingless homolog Wnt5a and its receptor Frizzled-5 regulate inflammatory responses of human mononuclear cells induced by microbial stimulation. *Blood* 2006;108(3):965-73.