

# Science Signaling, Perspective – Cancer: Wnt/ $\beta$ -Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields, April 2012

## Abstract

Research published in *Science Signaling* [1] represents major advances in cell signaling in many disciplines, including the rapidly expanding areas of signaling networks, systems biology, synthetic biology, computation and modeling of regulatory pathways, and drug discovery. The published research content offers discoveries that substantially refine current understanding of important signaling processes, provide new concepts, and are likely to find application in multiple biological systems. Two papers this year in *Science Signaling* describe previously unknown links between two signaling pathways that are associated with cancer – melanoma and colon cancer. The Perspective, “Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields,” describes how both studies have implications for the development of combination therapies for skin and colon cancer [2].

**Keywords:** cell death, colon cancer, combinatorial strategy, intestinal tumorigenesis, MAPK, melanoma, oncogenic, protein kinases, signaling pathways, skin cancer, tumors, Wnt/beta-catenin

## Science Signaling, Perspective – Cancer: Wnt/ $\beta$ -Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields, April 2012

Melanoma is an aggressive form of skin cancer associated with several different environmental and genetic risk factors. Many melanomas harbor mutations that activate signaling through the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, including mutations in the kinase BRAF. BRAF inhibitors are used clinically to treat melanoma, and although many patients' tumors respond to BRAF inhibitors initially, some of these tumors develop resistance to the drug and stop responding. Biechele et al. reported that inhibiting BRAF of the MAPK pathway and activating another pathway, the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, simultaneously increased cell death in some melanoma cells, suggesting that this combinatorial strategy might be useful for designing more effective clinical therapies [3].

Because the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is oncogenic in most cancers, yet anti-oncogenic and a marker for good prognosis in melanoma, Biechele and colleagues searched for previously unknown regulators of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in melanoma. They used an RNA interference-based genetic screen for protein kinases, whose silencing synergized with Wnt in stimulating  $\beta$ -catenin transcriptional activity in a human melanoma cell line. Using this screen, they unexpectedly found that silencing of BRAF enhanced the stabilization of  $\beta$ -catenin

in the presence of Wnt. This finding is particularly interesting because oncogenic mutations in BRAF occur in about 60% of human melanomas.

During an interview, Biechele et al. explain that “in particular, melanoma has been refractory to conventional chemotherapies and radiation therapies, so identifying innovative and novel approaches to this cancer will undoubtedly be necessary for coming up with treatments that are both effective and sustainable over the long term for patients [4]” (Figure 1).

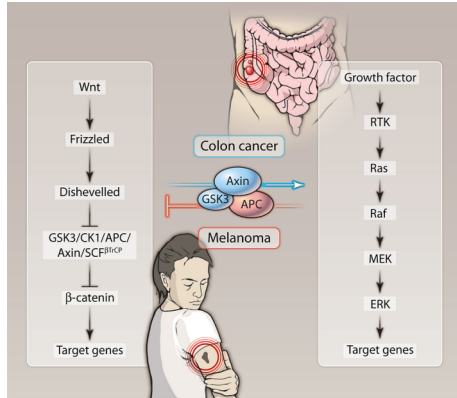
The relationship between the Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK signaling pathways was also investigated by Jeong et al. [5] in the context of intestinal tumorigenesis. Compared with the response to simultaneous activation of these two pathways in melanoma, in colon cancer, the opposite response was observed: the Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK signaling synergized in a combined effort to promote transformation. Jeong et al. discovered that the negative regulators of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, which are the components of the  $\beta$ -catenin destruction complex, conspired to trigger the degradation of  $\beta$ -catenin as well as Ras, which is the protein that activates the first kinase in the MAPK cascade. In the context of intestinal cancer, the result of the aberrant activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling was the stabilization of both  $\beta$ -catenin and Ras through the inactivation of the destruction complex.

Both studies raised an important point in common: Axin, which is a constituent of the destruction complex, seems to play a decisive role in controlling the interplay between Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK signaling. Axin is the concentration-limiting component in the destruction

**Katherine H. Forsythe<sup>1</sup>**

1. American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C., USA

complex and these two research papers indicate that Axin is a key node for coordination between these two pathways. This “crosstalk” between Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK signaling in melanoma and colon cancer provides insight into the development of customized combination therapies, specific for these two divergent cancers.



**Figure 1: Crosstalk between Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK signaling in cancer.** In colon cancer, stimulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling (left) inhibits the activity of the destruction complex, indicated by the scaffold proteins Axin and APC and the kinase GSK3, leading to Ras stabilization and consequent activation of the downstream MAPK signaling cascade (right). In melanoma, increased MAPK signaling stabilizes Axin, which inhibits Wnt signaling. RTK, receptor tyrosine kinase. [Credit: Y. Hammond, American Association for the Advancement of Science]

## References

1. Science Signaling. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science. Available from: <http://stke.sciencemag.org>
2. Guardavaccaro D, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK signaling: allies and enemies in different battlefields. *Sci Signal*. 2012 Apr 10;5(219):pe15. DOI: 10.1126/scisignal.2002921
3. Biechele TL, Kulikauskas RM, Toroni RA, Lucero OM, Swift RD, James RG, Robin NC, Dawson DW, Moon RT, Chien AJ. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and AXIN1 regulate apoptosis triggered by inhibition of the mutant kinase BRAFV600E in human melanoma. *Sci Signal*. 2012 Jan 10;5(206):ra3. DOI: 10.1126/scisignal.2002274
4. Biechele T, Chien A, Moon R, VanHook A. [Podcast: 10 January 2012]. Washington, DC: Sci Signal; 2012. Podcast: 14 min. Available from: [http://podcasts.aaas.org/science\\_signaling/ScienceSignaling\\_120110.mp3](http://podcasts.aaas.org/science_signaling/ScienceSignaling_120110.mp3)
5. Jeong WJ, Yoon J, Park JC, Lee SH, Lee SH, Kaduwal S, Kim H, Yoon JB, Choi KY. Ras stabilization through aberrant activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling promotes intestinal tumorigenesis. *Sci Signal*. 2012 Apr 10;5(219):ra30. DOI: 10.1126/scisignal.2002242

### Corresponding author:

Katherine H. Forsythe  
American Association for the Advancement of Science,  
1200 New York Avenue, NW, Washington, D.C., 20005,  
USA  
[kforsyth@aaas.org](mailto:kforsyth@aaas.org)

### Please cite as

Forsythe KH. *Science Signaling, Perspective – Cancer: Wnt/ $\beta$ -Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields*, April 2012. *GMS Med Bibl Inf*. 2012;12(1-2):Doc14.  
DOI: 10.3205/mbi000250, URN: urn:nbn:de:0183-mbi0002509

### This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/mbi/2012-12/mbi000250.shtml>

Published: 2012-07-05

### Copyright

©2012 Forsythe. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

# Science Signaling, Ausblick – Krebs: Wnt/ $\beta$ -Catenin- und MAPK-Signaltransduktion: Verbündete und Feinde in unterschiedlichen Kampfzonen, April 2012

## Zusammenfassung

Die in *Science Signaling* [1] veröffentlichten Forschungsarbeiten stellen die wichtigsten Fortschritte zur Zellsignaltransduktion in vielen Fachbereichen dar und umfassen die schnell wachsenden Gebiete der Signaltransduktionsnetzwerke, der Systembiologie, der synthetischen Biologie, der Berechnung und Modelldarstellung regulatorischer Pfade sowie der Pharmaforschung. Die veröffentlichten Forschungsergebnisse bieten Entdeckungen, die das derzeitige Wissen zu wichtigen Signaltransduktionsprozessen beträchtlich vertiefen, neue Konzepte anbieten und wahrscheinlich Anwendung in mehreren biologischen Systemen finden werden. Zwei Arbeiten, die dieses Jahr in *Science Signaling* erschienen sind, beschreiben zuvor noch nicht bekannte Zusammenhänge zwischen zwei Signaltransduktionswegen, die mit Krebs (Melanom und Darmkrebs) assoziiert sind. Der Ausblick „Wnt/ $\beta$ -Catenin- und MAPK-Signaltransduktion: Verbündete und Feinde in unterschiedlichen Kampfzonen“ beschreibt, wie beide Studien Auswirkungen auf die Entwicklung von Kombinationstherapien gegen Haut- und Darmkrebs haben [2].

**Schlüsselwörter:** Zelltod, Darmkrebs, Kombinationsstrategie, intestinale Karzinogenese, MAPK, Melanom, onkogen, Proteinkinasen, Signaltransduktionswege, Hautkrebs, Tumore, Wnt/beta-Catenin

## Science Signaling, Ausblick – Krebs: Wnt/ $\beta$ -Catenin- und MAPK-Signaltransduktion: Verbündete und Feinde in unterschiedlichen Kampfzonen, April 2012

Das Melanom ist eine aggressive Hautkrebsart, die mit mehreren unterschiedlichen umweltbezogenen und genetischen Risikofaktoren assoziiert ist. Viele Melanome enthalten Mutationen, die die Signaltransduktion über den mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK)-Pfad aktivieren. Dies schließt auch Mutationen in der Kinase BRAF mit ein. BRAF-Inhibitoren werden klinisch eingesetzt, um Melanome zu behandeln. Die Tumore vieler Patienten sprechen anfangs auf die BRAF-Inhibitoren an, doch manche dieser Tumore entwickeln eine Resistenz gegen das Arzneimittel und sprechen nicht mehr darauf an. Biechele et al. berichteten davon, dass die BRAF-Hemmung des MAPK-Pfads und die gleichzeitige Aktivierung eines anderen Pfads, des Wnt/ $\beta$ -Catenin-Pfads, den Zelltod in einigen Melanomzellen erhöhte. Dies weist darauf hin, dass diese Kombinationsstrategie für die

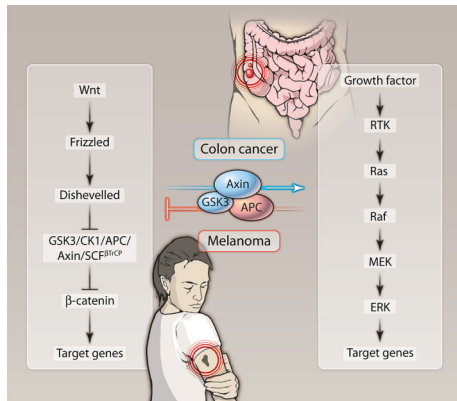
Entwicklung wirksamerer klinischer Therapien nützlich sein könnte [3].

Da der Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signaltransduktionsweg bei den meisten Krebsarten onkogen ist, beim Melanom jedoch anti-onkogen und ein Marker für eine gute Prognose beim Melanom, suchten Biechele und seine Mitarbeiter nach bisher unbekanntem Regulatoren der Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signaltransduktion beim Melanom. Sie nutzten ein auf RNA-Interferenz basierendes genetisches Screening auf Proteinkinasen, deren Silencing mit Wnt zusammenwirkte, um  $\beta$ -Catenin zu transkriptioneller Aktivität in einer menschlichen Melanomzelllinie zu stimulieren. Mit Hilfe dieses Screenings stellten sie unerwarteterweise fest, dass das Silencing von BRAF die Stabilisierung des  $\beta$ -Catenin verstärkte, wenn Wnt vorhanden war. Diese Erkenntnis ist besonders interessant, weil bei etwa 60% der menschlichen Melanome onkogene Mutationen in BRAF vorkommen.

Während eines Interviews erklärten Biechele et al., dass „insbesondere Melanome refraktär auf herkömmliche Chemotherapien und Bestrahlungstherapien reagieren, so dass die Identifizierung innovativer und neuartiger Ansätze für diese Krebsart zweifellos nötig ist, um Behandlungen zu entwickeln, die sowohl wirksam sind als auch über einen langen Zeitraum für die Patienten nachhaltig wirken [4]“ (Abbildung 1).

**Katherine H. Forsythe<sup>1</sup>**

1. American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C., USA



**Abbildung 1: Interaktion zwischen Wnt/ $\beta$ -Catenin- und MAPK-Signaltransduktion bei Krebs. Bei Darmkrebs wird durch die Stimulation der Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signaltransduktion (links) die Aktivität des Zerstörungskomplexes inhibiert, was durch die Gerüstproteine Axin und APC sowie durch die Kinase GSK3 angezeigt wird, so dass es zur Ras-Stabilisierung und der darauf folgenden Aktivierung der stromabwärts liegenden MAPK-Signaltransduktionskaskade kommt (rechts). Beim Melanom stabilisiert die erhöhte MAPK-Signaltransduktion Axin, was die Wnt-Signaltransduktion inhibiert. RTK, Rezeptortyrosinkinase.**

[Urheber: Y. Hammond, American Association for the Advancement of Science]

Die Beziehung zwischen Wnt/ $\beta$ -Catenin- und MAPK-Signaltransduktionswegen wurde auch von Jeong et al. [5] im Zusammenhang mit der intestinalen Karzinogenese untersucht. Im Vergleich zu der Reaktion auf die simultane Aktivierung dieser zwei Signaltransduktionswege beim Melanom wurde bei Darmkrebs die entgegengesetzte Reaktion beobachtet: Die Wnt/ $\beta$ -Catenin- und MAPK-Signaltransduktion wirkten zusammen, um die Umwandlung zu fördern. Jeong et al. entdeckten, dass die negativen Regulatoren der Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signaltransduktion, die die Komponenten des  $\beta$ -Catenin-Zerstörungskomplexes darstellen, zusammenwirkten, um den Abbau von  $\beta$ -Catenin und Ras auszulösen, das das Protein ist, welche die erste Kinase in der MAPK-Kaskade aktiviert. Im Zusammenhang mit Darmkrebs hatte die anomale Aktivierung der Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signaltransduktion zur Folge, dass sowohl  $\beta$ -Catenin als auch Ras durch die Inaktivierung des Zerstörungskomplexes stabilisiert wurde. Beide Studien lenkten die Aufmerksamkeit auf einen gemeinsamen wichtigen Aspekt: Axin, das ein Bestandteil des Zerstörungskomplexes ist, scheint für die Steuerung des Wechselspiels zwischen der Wnt/ $\beta$ -Catenin- und MAPK-Signaltransduktion eine entscheidende Rolle zu spielen. Axin ist die konzentrationsbegrenzende Komponente im Zerstörungskomplex und diese zwei Forschungsarbeiten zeigen auf, dass Axin einen bedeutenden Knotenpunkt zwischen diesen zwei Pfaden darstellt. Diese

Interaktion zwischen der Wnt/ $\beta$ -Catenin- und MAPK-Signaltransduktion beim Melanom und bei Darmkrebs bietet einen Einblick in die Entwicklung individuell angepasster Kombinationstherapien, die für diese zwei divergierenden Krebsarten spezifisch sind.

## Literatur

1. Science Signaling. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science. Available from: <http://stke.sciencemag.org>
2. Guardavaccaro D, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK signaling: allies and enemies in different battlefields. *Sci Signal*. 2012 Apr 10;5(219):pe15. DOI: 10.1126/scisignal.2002921
3. Biechele TL, Kulikaukas RM, Toroni RA, Lucero OM, Swift RD, James RG, Robin NC, Dawson DW, Moon RT, Chien AJ. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and AXIN1 regulate apoptosis triggered by inhibition of the mutant kinase BRAFV600E in human melanoma. *Sci Signal*. 2012 Jan 10;5(206):ra3. DOI: 10.1126/scisignal.2002274
4. Biechele T, Chien A, Moon R, VanHook A. [Podcast: 10 January 2012]. Washington, DC: Sci Signal; 2012. Podcast: 14 min. Available from: [http://podcasts.aaas.org/science\\_signaling/ScienceSignaling\\_120110.mp3](http://podcasts.aaas.org/science_signaling/ScienceSignaling_120110.mp3)
5. Jeong WJ, Yoon J, Park JC, Lee SH, Lee SH, Kaduwal S, Kim H, Yoon JB, Choi KY. Ras stabilization through aberrant activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling promotes intestinal tumorigenesis. *Sci Signal*. 2012 Apr 10;5(219):ra30. DOI: 10.1126/scisignal.2002242

### Korrespondenzadresse:

Katherine H. Forsythe  
American Association for the Advancement of Science,  
1200 New York Avenue, NW, Washington, D.C., 20005,  
USA  
[kforsyth@aaas.org](mailto:kforsyth@aaas.org)

### Bitte zitieren als

Forsythe KH. *Science Signaling, Perspective – Cancer: Wnt/ $\beta$ -Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields*, April 2012. *GMS Med Bibl Inf*. 2012;12(1-2):Doc14.  
DOI: 10.3205/mbi000250, URN: urn:nbn:de:O183-mbi0002509

### Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/mbi/2012-12/mbi000250.shtml>

Veröffentlicht: 05.07.2012

### Copyright

©2012 Forsythe. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.