

Wnt/Beta-katenin Sinyal Yolunun Preimplantasyon, İmplantasyon, Desidualizasyon ve Plasantasyondaki Kritik Rolü

Hanife Güler Dönmez^{*1} , Mehmet Sinan Beksaç^{2,3} 

¹Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06800, Ankara, Türkiye

²İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, 34408, İstanbul, Türkiye

³Liv Ankara Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 06680, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Wnt/beta-katenin sinyal yolu implantasyon ve desidualizasyon süreçlerinde inaktiftir ve bu süreç progesteronun kontrolü altındadır.
- Wnt/beta-katenin sinyal yolu trofoblast invazyonu ve plasantasyon sürecinde aktiftir.
- Wnt/beta-katenin sinyal yolunun rolünü anlamak, ilişkili hastalıklar nedeniyle klinik önem taşır.

Makale Bilgileri

Geliş: 10/01/2025

Kabul: 30/03/2025

Anahtar Kelimeler

İmplantasyon,
Desidualizasyon,
Plasantasyon,
Wnt/beta-katenin sinyal
yolu

Öz

Embriyo ve maternal faktörler arasındaki sıkı ilişki, sağlıklı bir gebelik süreci için oldukça önemlidir. Bu süreçte uterus, sağlıklı bir embriyonun gelişimini desteklerken, sağlıklı olmayan embriyoların implantasyonunu engelleyerek gebeliğin devamlılığını düzenler. Embriyo ise endometriyuma tutunmaya, endometriyum içine yayılmaya ve maternal immünolojik etkilere karşı hayatta kalmaya çalışmaktadır. İmplantasyon, desidual reaksiyon ve plasantasyon olayları çok sayıda sinyal yolunun birbirleri ile etkileştiği kompleks bir süreçle kontrol edilmektedir. Wnt/beta-katenin sinyal yolu da bu gelişimsel olaylarda rol oynadığı belirlenen evrimsel olarak korunmuş bir sinyal yoludur. Son bulgular, Wnt/beta-katenin sinyalindeki anormalliklerin implantasyon başarısızlığı, anormal plasenta gelişimi ve preeklamps gibi üreme bozukluklarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu sebeple derlemimizde erişkin ve embriyonik dönemde hücre proliferasyonu, farklılaşması, adezyonu ve hücre göçü gibi çeşitli biyolojik süreçlerde etkisi olan Wnt/beta-katenin sinyal yolunun preimplantasyon, implantasyon, desidual reaksiyon ve plasantasyondaki rolünün literatür bilgileri eşliğinde açıklanması ve ortaya konulması amaçlanmıştır. Böylece bu derleme, Wnt/beta-katenin sinyal yolunun üreme sürecindeki kritik rolünü daha iyi anlamamıza katkı sağlayarak, bu yoldaki bozukluklarla ilişkili komplikasyonların tanı ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine ışık tutmayı amaçlamaktadır.

The Critical Role of the Wnt/Beta-catenin Signaling Pathway in Preimplantation, Implantation, Decidualization, and Placentation

Highlights

- The Wnt/beta-catenin signaling pathway is inactive during implantation and decidualization, regulated by progesterone.
- The Wnt/beta-catenin signaling pathway is active during trophoblast invasion and placentation.
- Understanding the role of the Wnt/beta-catenin signaling pathway is clinically important due to its association with related diseases.

Article Info

Received: 10/01/2025

Accepted: 30/03/2025

Keywords

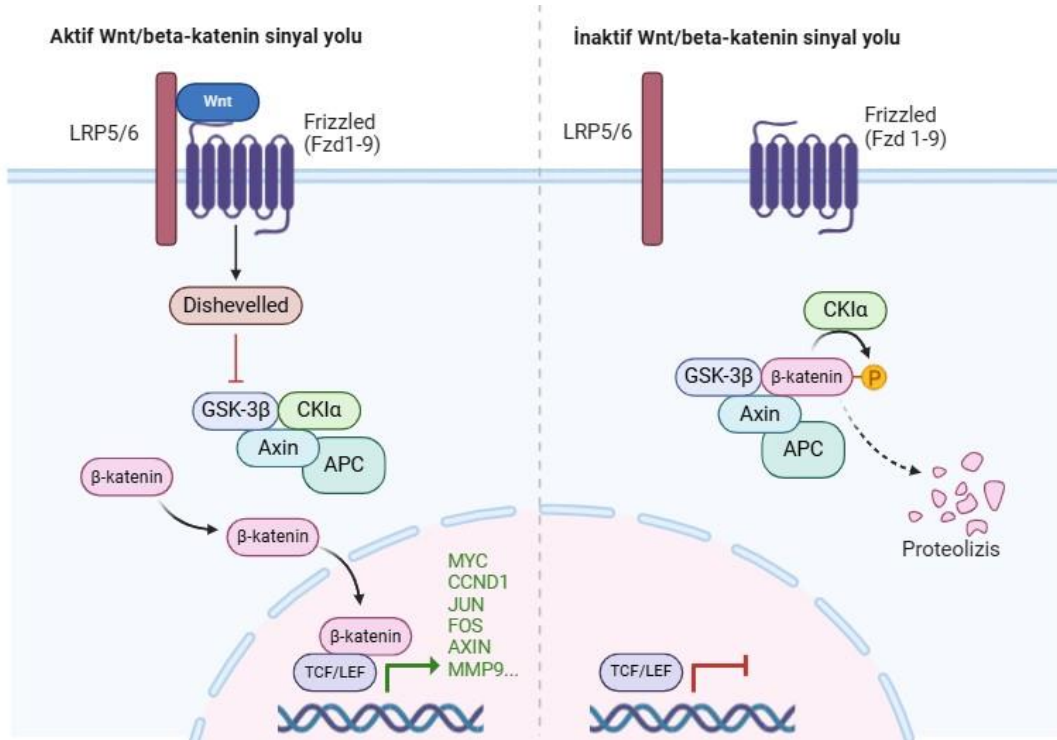
Implantation,
Decidualization,
Placentation,
Wnt/beta-catenin
signaling pathway

Abstract

The close relationship between the embryo and maternal factors is crucial for a healthy pregnancy. During this process, the uterus supports the development of a healthy embryo while regulating pregnancy continuity by preventing the implantation of unhealthy embryos. Meanwhile, the embryo strives to adhere to the endometrium, invade it, and survive maternal immunological influences. The processes of implantation, decidual reaction, and placentation are controlled by a complex interplay of multiple signaling pathways. The Wnt/beta-catenin signaling pathway is an evolutionarily conserved pathway that has been identified as playing a role in these developmental events. Recent findings suggest that abnormalities in Wnt/beta-catenin signaling may contribute to reproductive disorders such as implantation failure, abnormal placental development, and preeclampsia. Therefore, our review aims to explain and present the role of the Wnt/beta-catenin signaling pathway, which influences various biological processes such as cell proliferation, differentiation, adhesion, and migration during both adult and embryonic stages, in preimplantation, implantation, decidual reaction, and placentation, in light of the literature. In this way, this review aims to contribute to a better understanding of the critical role of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in the reproductive process and to shed light on the development of new strategies for the diagnosis and treatment of complications associated with its abnormalities.

1. GİRİŞ

Wnt/beta-katenin sinyal yolu evrimsel olarak korunmuş, negatif ve pozitif düzenleyicileri ile birlikte çok sayıda biyomolekülün görev aldığı kompleks bir mekanizmadır [1]. Wnt/beta-katenin sinyal yolu mekanizması, hücrelerde farklı kompartımanlarda yer alan çeşitli moleküllerin görev aldığı moleküler etkileşimlere göre; i) ekstraselüler, ii) hücre zarı, iii) sitoplazma ve iv) çekirdek olmak üzere dört kısımda incelenebilir [1, 2]. Ekstraselüler sinyaller, Wnt/beta-katenin sinyal yolunun sinyal molekülü olan Wnt3a, Wnt1 ve Wnt5a gibi Wnt proteinleri tarafından hücreye iletilir. Hücre zarında Wnt/beta-katenin sinyal yolunun reseptörleri olan Frizzled (Fzd) proteini ve low density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6 (LRP5/6) bulunur. Wnt'nin (memelilerde 19 gen ile temsil edilir) hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanması ve sinyal yolunun aktive olmasını sağlar. Sitoplazmada, beta-katenin, dishevelled (DVL), glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β), axis inhibitör-1 (Axin1), Adenomatous poliposis coli (Apc) ve kazein kinaz I (Ck1) gibi biyomoleküller görev alır. Wnt-reseptör etkileşimi ile ekstrasellüler sinyal intrasellüler bir sinyal hâline gelmiş olur ve sinyal yolunun anahtar proteini olan beta-katenin sitoplazmada birikir. Sitoplazmada biriken beta-katenin çekirdeğe girerek T-cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF) transkripsiyon faktörlerinin ko-aktivatörü olarak görev yapar ve sinyal yolunun hedef genlerinin transkripsiyonunu başlatır [1–3] (Şekil 1).



Şekil 1. Wnt/beta-katenin sinyal yolunun aktif ve inaktif durumları şematik olarak gösterilmiştir (Biorender'da çizilmiştir)

Wnt/beta-katenin sinyal yolunun hedef aldığı genlere c-myc, cyclin D1, c-jun, c-fos, axin, matriksmetalloproteinaz-9 (MMP9) örnek verilebilir [4]. İfade edilen bu genlerin kodladığı proteinler hem sinyal yolunun geri bildirim (feedback) mekanizması ile kendini kontrol etmesini sağlar, hem de embriyonik ve erişkin dönemde hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını kontrol ederek hücre kaderinin (cell fate) belirlenmesi ve doku homeostazından sorumludur [5]. Aynı zamanda bu hedef proteinlerin hücre adezyonu, hücre göçü, adipogenez, apoptozis, angiogenezis gibi biyolojik süreçlerde de rol oynadığı belirlenmiştir [5–8]. Bu kritik rolleri nedeniyle Wnt/beta-katenin sinyal yolunun kontrollü şekilde devam etmesi embriyonik ve erişkin dönemdeki biyolojik süreçlerin doğru şekilde ilerlemesinde önem taşımaktadır.

Wnt/beta-katenin sinyal yolu aktivasyonunun sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. Sinyal yolunun kontrollü şekilde inhibe edilmesi ekstrasellüler matriks (ECM)'de bulunan secreted frizzled-related protein (sFRP) ailesi, Dickopff (Dkk) protein ailesi, Wnt inhibitory factor (WIF), glypicans, Tiki, ve Notum tarafından gerçekleştirilir [9–13]. Bu proteinler, i) Wnt proteinine direkt olarak bağlanarak onun reseptörlerine bağlanmasını engelleyebilir, ii) reseptörlerine bağlanarak Wnt proteininin reseptörleri ile ilişki kurmasına engel olabilir ya da iii) Wnt proteinin yapısını değiştirerek sinyal-molekül reseptör etkileşimini bozabilir [14, 15]. Böylece sinyal yolu kontrollü bir şekilde inhibe edilmiş olur.

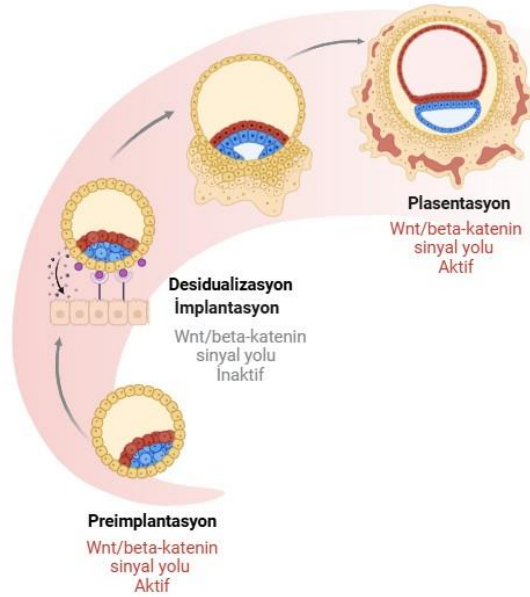
Wnt/beta-katenin sinyal yolunda görev alan biyomoleküllerde veya düzenleyicilerinde meydana gelen bozuklukların çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu literatürde geniş biçimde ifade edilmektedir. Sinyal yolundaki kontrolsüz aktivasyonun hastalıklarla ilişkisi iki grupta incelenebilir [5]: İlk grup, tümör oluşumuyla bağlantılı hastalıkları içerir; bunlar arasında kolorektal kanser [16], meme kanseri [17], tiroid kanseri [18], gastrik kanserler [19] ve lösemiler [20] gibi kanserler bulunmaktadır. İkinci grup ise tümör oluşumuyla doğrudan ilişkili olmayan hastalıkları kapsar; örneğin dört uzvun eksikliği ile karakterize edilen tetra-amelia [21], saç kaybı [22], pigment bozuklukları [23], yara iyileşmesi bozuklukları [24], kemik hastalıkları [25] ve nörodejeneratif hastalıklar [26] gibi durumları içermektedir.

Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda Wnt/beta-katenin sinyal yolunda meydana gelen bozuklukların preeklampsi [27, 28], mol hidatidiform [29], erken [30] ve tekrarlayan gebelik kayıpları [31] gibi çeşitli obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Wnt/beta-katenin sinyal yolunun klinik önemi göz önüne alındığında, gelişim sürecindeki rolünün detaylı bir şekilde ortaya konulması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle derlememizde Wnt/beta-katenin sinyal yolunun preimplantasyon, implantasyon, desidual reaksiyon ve plasantasyon süreçlerindeki rolünü güncel literatür bilgileri eşliğinde derlenmesi amaçlanmıştır.

2. WNT/BETA-KATENİN SİNYAL YOLU-PREİMLANTASYON

Fertilizasyonun ardından oluşan zigotun erken dönemde transkripsiyonel olarak inaktif durumda olduğu, embriyonel gelişimin maternal mRNA ve proteinler tarafından kontrol edildiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur [32, 33]. Ardından gelişim ilerledikçe embriyoda çeşitli Wnt ligandları (Wnt3a, Wnt5a, Wnt7a) ve Wnt reseptörlerinin (Lrp5–6 ve Fzd1–9) varlığı tespit edilmiş [34–36], ancak ilginç bir şekilde Wnt/beta-katenin sinyal yolu aktivitesi saptanamamıştır [37]. Daha sonra yapılan çalışmalarda zigottan geç morula dönemine kadar çekirdekte beta-katenin birikimi olduğu, buna bağlı olarak da Wnt/beta-katenin sinyal yolunun aktif durumda olduğu belirlenmiştir. Bu da embriyonik gelişimin ilk basamaklarında sinyal yolu aktivasyonunun önemli olduğu şeklinde yorumlanmıştır [38].

Bununla birlikte 2011 yılında ten Berge ve çalışma grubu tarafından iç hücre kitlesinde Wnt/beta-katenin sinyal yolu aktivasyonu gösterilmiş, ardından bu sinyal yolunun iç hücre kitlesi kaynaklı embriyonik kök hücrelerin farklılaşmamış durumunun korunması için gerekli olduğu ifade edilmiştir [39]. Mutant bireylerdeki sağ kalım ve implantasyonun normal oluşu nedeniyle De Vries ve çalışma grubu preimplantasyon döneminde embriyodaki Wnt/beta-katenin sinyal yolu aktivasyonunun maternal beta-kateninden kaynaklanabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmada maternal beta-kateninin etkisini ortadan kaldırmışlardır. Sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gelişimdeki başarı düşmüştür. Bu da preimplantasyon döneminin sağlıklı bir şekilde gerçekleşebilmesi için Wnt/beta-katenin sinyal yolu açısından maternal etkinin oldukça önemli olduğu şeklinde yorumlanmıştır [40]. İnsan embriyolarında beta-katenin fonksiyon kaybının blastulasyonu etkilediği ve daha az trofoblast hücresinin oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada embriyoların Wnt3'e maruz kalmasının, progenitör trofoblast hücre hatlarının diferansiyasyonunu teşvik ettiği bulunmuştur. Böylece, Wnt3 ve beta-katenin proteinlerinin, embriyonun erken gelişim evrelerinde trofoblast hücrelerinin oluşumunda kritik role sahip olduğu, hızlı bölünme evresinde artan nükleer beta-katenin seviyesinin, trofoblast farklılaşması sırasında daha çok membrana bağlı beta-katenin ile ilişkili olarak gerçekleştiği ifade edilmiştir [41] (Şekil 2).



Şekil 2. İnsanda preimplantasyon, implantasyon, desidualizasyon ve plasantasyon aşamaları boyunca embriyo ve çevresindeki yapıların değişimleri ve bu süreçte sinyal yolunun rolü gösterilmiştir. (Biorender’da çizilmiştir)

Bu sonuçlara rağmen beta-katenin ve Lrp5/6 mutant farelerde implantasyonda bir problem ortaya çıkmaması nedeniyle preimplantasyon döneminde Wnt/beta-katenin sinyal yolunun gerekli olup olmadığı hâlâ tam olarak belirlenememiştir [42, 43].

3. WNT/BETA-KATENİN SİNYAL YOLU-İMLANTASYON

İmplantasyon blastokistin endometriyal hücreler ile karşı karşıya gelmesi, tutunması ve endometriyum içine yayılması süreçlerini içeren ve çok sayıda otokrin, parakrin, endokrin ve immünolojik faktör tarafından kontrol edilen karmaşık bir süreçtir [44]. Bu süreci etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalar devam etmesine rağmen hala sürecin moleküler detayları belirsizliğini korumaktadır [45]. Yapılan araştırmalar implantasyon esnasında hem blastokistte hem de endometriyumda birbirlerini etkileyen çeşitli değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır [46].

Blastokistin endometriyuma yerleşmesi için ilk temasın gerçekleştiği nokta embriyonal kutup olarak adlandırılır [47]. Bu kutup noktasında embriyoyu çevreleyen trofoblastlar içte sitotroblast, dışta sinsityotroblast adı verilen iki tabakalı bir yapı meydana getirir. Dışta yerleşmiş olan sinsityotroblastlardan salgılanan başta proteolitik enzimler olmak üzere adezyon proteinleri, sitokinler ve sinyal molekülleri blastokistin endometriyuma gömülmesini sağlar [47]. Bu sürecin gerçekleştiği evre “implantasyon penceresi” olarak adlandırılan kısa bir süreci ifade eder [48]. Bu süre zarfında hem trofoblastlarda ve hem de endometriyal hücrelerde Hepatocyte growth factor (HGF), Notch-1, İnterlökin-6 (IL-6), IL-11, Leukaemia inhibitory factor (LIF), Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), bone morphogenetic protein (BMP), FGF, TGFB, gibi çok sayıda biyomolekülün aktivitesinin arttığı ya da azaldığı gösterilmiştir [49]. Bu sinyal yollarının yanı sıra Wnt/beta-katenin sinyal yolunun implantasyonda kritik rol oynadığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur [50]. Wnt/beta-katenin sinyal yolunun implantasyondaki rolünü inceleyen çalışmalarda genellikle model organizma olarak fareler kullanılmaktadır [51].

Fare embriyolarında Wnt/beta-katenin sinyal yolu aktivitesi baskılandığında embriyonun blastokist evresindeki gelişimi etkilenmezken, implantasyonun ise gerçekleşmediği belirlenmiştir [38]. Ancak yapılan araştırmalar implantasyon sırasında fare ve insanlarda Wnt/beta katenin sinyal yolu aktivitesinin farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu farklılık, farelerde implantasyon sürecinin östrojen bağımlı, insanlarda ise progesteron bağımlı gerçekleşmesinden kaynaklanmaktadır [52] (Şekil 2). Yapılan çalışmalarda insanlarda implantasyon sırasında Wnt/beta-katenin sinyal yolu inhibitörlerinde artış olduğu belirlenmiştir [53].

Farelerde yapılan çalışmalarda morula ve blastokist evresinde embriyonun Wnt genlerini ifade ettiği gözlenmiş ve genlerdeki bu ifade artışının implantasyondan hemen önce gerçekleşen östrojen artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [50]. Ardından “implantasyon penceresi” süreci olarak adlandırılan blastokist ile endometriyumun temas ettiği dönemde, blastokistte Wnt/beta-katenin sinyal yolunun aktifleşmesini sağlayan sinyal moleküller Wnt5a, Wnt7a, Wnt11 ve Wnt16 ifadesinin varlığı saptanmıştır [54]. Blastokistin endometriyuma implante olduğu noktadaki endometrial hücrelerde de Wnt/beta-katenin sinyal yolunun aktif durumda olduğu saptanmış, bu aktivasyonun blastokist tarafından salgılanan Wnt ligandlarının etkisinden kaynaklandığı ifade edilmiştir [50]. Bu nedenle implantasyon sürecinde hem blastokist, hem de endometrial Wnt/beta-katenin sinyal yolu aktivitesinin önem taşıdığı sonucuna varılmıştır.

4. WNT/BETA-KATENİN SİNYAL YOLU-DESİDUALİZASYON

İmplantasyonun gerçekleşebilmesi için blastokistin yerleşeceği endometrial dokunun bu sürece hazırlıklı olması gerekir. Endometriyumun bağ dokusunda bulunan uzamış sitoplazmalı, fibroblast benzeri mezenşimal hücrelerde glikojen ve lipid birikimi başlar. Hücreler yuvarlaklaşır ve epitel hücre benzeri polihedral bir görünüm kazanırlar. Menstrual siklus ve gebelik sürecinde meydana gelen bu dönüşüm desidualizasyon ya da desidual reaksiyon olarak tanımlanır ve bu bağ dokusu hücreleri desidual hücreler olarak adlandırılır [55].

Desidua, trofoblast invazyonu sırasında lokal immün sistemin düzenlenmesinde ve plasentanın gelişmesinde önemlidir. Desidual reaksiyonda bir problem olduğunda gebeliğin başlaması ve ilerlemesinde sorun oluşmakta ve ardından plasentasyon defektleri meydana gelmektedir. Bu durumun, infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olabileceği gösterilmiştir [56]. İnsanlarda ve diğer menstruasyon gören hayvanlarda desidual reaksiyon embriyodan bağımsız şekilde gerçekleşir. Bu noktada etkin faktör postovulatar progesteron artışıdır [57]. Başka bir deyişle korpus luteumdan salgılanan progesteron bu süreci kontrol eder [58]. Wnt/beta-katenin sinyal yolunun desidual reaksiyondaki rolünü araştıran bir çalışmada sinyal yolunun negatif düzenleyici olan Dkk1'in desidual reaksiyon için gerekli olduğunu ve Dkk1 artışının progesteron bağımlı, östrojen ve cAMP bağımsız olduğu gösterilmiştir [59]. Farelerde ise durum tersidir. Östrojen hormonu bağımlı desidual reaksiyon için Wnt/beta katenin sinyal yolu aktivitesine ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda implantasyonun hemen öncesinde endometriyumda Wnt/beta-katenin sinyal yolunun sinyal molekülü olan Wnt4 ifadesi bulunmazken, desiduada Wnt4 ifadesinin varlığı saptanmıştır [60]. İnsan trofoblast hücrelerinin salgıladığı maddelerin, desidual insan endometrial stromal hücrelerinin üzerine etkisi incelendiğinde, Fzd ve Wnt4 genlerinin aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir [61].

Bu noktada östrojen ve progesteron hormonunun Wnt/beta-katenin sinyal yolu aktivitesi üzerine etkisinden bahsetmek önemlidir. Bu hormonların sinyal yolu aktivitesi üzerine etkisi incelendiğinde, Luteal ve mid luteal fazlarda endometriyum değerlendirilmiş ve artan progesterona bağlı olarak sinyal yolunun negatif regülatörü olan Dkk1 ifadesinin arttığı saptanmıştır. Sonuçta da sinyal yolunun progesteron varlığında inaktif durumda olduğu ifade edilmiştir [62]. Bu çalışmayı destekleyen bir diğer çalışmada ise östrojen düzeyinin yüksek olduğu proliferatif endometriyumda sinyal yolunun indükleyicisi Wnt3 ifadesinin 4.7 kat arttığı gösterilmiştir [63]. Bu çalışmaların aksine östrojen ve progesteronun Wnt2, 3, 4, 5a ve 7b mRNA ifadesinde bir farklılık oluşturmadığı da rapor edilmiştir [64]. Tulac ve çalışma grubunun 2003 yılında yaptıkları, implantasyon ve desidual reaksiyon sürecinde Wnt/beta-katenin sinyal yolunu araştırdıkları geniş kapsamlı çalışmada endometriyumda progesteron hakimiyetindeki sekretuar fazda Dkk1 protein ifadesinin 234,3 kat arttığı belirlenmiş, desidual reaksiyon ve implantasyon için Wnt/beta katenin sinyal yolunun inaktif durumda olması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır [63] (Şekil 2).

5. WNT/BETA-KATENİN SİNYAL YOLU-PLASENTASYON

Plasenta hem fetal hem de maternal kısmı olan, koruma, besleme, solunum, atılım ve sekresyon yapan maternofetal bir organdır. Plasentanın oluşumu trofoblast hücrelerinin desidual maternal dokuya yayılması ile başlamaktadır. Anne ve fetus arasında madde değişimini sağlayan plasenta ile besin maddeleri ve oksijen anneden fetusa, artık maddeler ve karbondioksit ise fetustan anneye geçer. Plasenta oluşumu sırasında meydana gelen sorunlar sonucu gebeliğin devamı ve fetal gelişimde problemler ortaya çıkmaktadır [65].

İnsan gebeliklerinde Wnt/beta-katenin sinyal yolunun plasentasyondaki rolü henüz yeterince anlaşılamamıştır [66]. İnsan trofoblast hücre hattı ile yapılan bir hücre kültürü çalışmasında Wnt/beta-katenin sinyal yolunun sinyal proteini Wnt3A ile muamele edilen hücrelerde mekanizmanın aktif duruma geçtiği gösterilmiştir. Bu aktivasyonla birlikte trofoblast göçüne ve invazyonuna yardımcı bir matriks metalloproteinaz enzimi olan MMP2'nin sentezinin arttığı saptanmıştır. Dolayısıyla, Wnt/beta-katenin sinyal yolunun hedef genlerinden biri olan ve sinyal yolunun aktivitesi sonucu sentezlenen MMP2 artışının plasenta oluşum sürecinde kritik noktayı oluşturduğu sonucuna ulaşılmıştır [67]. Wnt/beta-katenin sinyal yolunun sinyal molekülü Wnt ve reseptörü Fz'nin plasentadaki ifadesini araştıran bir çalışmada 19 Wnt'nin 14'ü ve 10 Fz'nin 8'inin insan plasentasında ifade edildiği saptanmıştır. Aynı çalışmada erken trimester sitotrofoblastlar ile geç trimester sitotrofoblastlar Wnt liganları açısından karşılaştırıldığında, Wnt1, Wnt7b, Wnt10a, Wnt10b erken trimester sitotrofoblastlarda artarken, geç trimesterde bulunmadığı belirlenmiştir. Wnt10a ve Wnt10b ise invaziv trofoblast ve villöz trofoblastlarda bulunmamaktadır. Elde edilen bu veriler Wnt/beta-katenin sinyal yolunun trofoblast proliferasyonunda rol oynadığını şeklinde yorumlanmıştır [68].

İnsan plasenta oluşumunu araştıran bir çalışmada, insan term plasenta ve ilk trimester sitotrofoblast hücrelerinde Wnt/beta-katenin sinyal yolunun inhibitörü Sfrp2 proteinini kodlayan genin promoter bölgesinin metillendiği gösterilmiştir. Bu inhibitör molekülün metilasyon sonucu aktivitesi ortadan kalkmış ve Wnt/beta-katenin sinyal yolunun bu şekilde aktif durumda bulunduğu belirlenmiştir [69]. Wnt2 defektli farelerde plasental defektlerin olduğu ve %50 oranında prenatal mortalitenin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Plasentada oluşan bozukluklar incelendiğinde ise özellikle kılcal damar oluşumunda sorunlar meydana geldiği saptanmıştır [70].

Plasenta bir damar sistemidir. Maternal-fetal etkileşimin sağlıklı bir şekilde devam etmesi açısından kritik olan bu damar ağının oluşumunda da Wnt/beta-katenin sinyal yolunun rolü olabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Herr ve çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada primer villuslardaki damar oluşumunun Wnt sinyal yolu bağımlı olduğu belirlenmiş, insan plasental stromal hücrelerinde Wnt-5a'nın aktif olarak ifade edildiği, trofoblast hücrelerinde ise daha az miktarda bulunduğu ortaya koymuştur (Şekil 2). Yapılan deneylerde, rekombinant Wnt-5a (rWnt-5a)'nın CD133(+)CD34(+) hücrelerin göçünü engellediği ve yapışmasını artırdığı gözlemlenmiştir. Bu etkiler, hücreler arası adhezyon molekülleri olan intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ve vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ekspresyonu ile uyumludur. Bu bulgular, Wnt-5a'nın erken plasenta gelişiminde CD133(+)CD34(+) hücrelerin yapışmasını ve hedeflenmesini düzenleyici bir rol oynadığını önermektedir [71]. Wnt/beta-katenin sinyal yolunun damar oluşumunda rolü olduğu daha önce farklı hücre ve dokularda yapılan çalışmalarla da ortaya konulmuştur [72]. Wnt/beta-katenin sinyal yolundaki kontrolsüz aktivasyonun preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, mol hidatitiform ve tekrarlayan gebelik kayıpları gibi obstetrik komplikasyonların nedeni olarak karşımıza çıkması, sinyal yolunun plasenta oluşumundaki rolü ile ilgili araştırmaların önemini arttırmaktadır.

6. SONUÇ

Tüm bu çalışmalar sonucunda preimplantasyon döneminde Wnt/beta-katenin sinyal yolu aktivitesinin embriyonun sağlıklı gelişimi için önemli olduğu, farelerde implantasyon ve desidual reaksiyon için Wnt/beta-katenin sinyal yolunun aktif durumda olması gerekirken, insanlarda inaktif durumda bulunması gerektiği ve bunun süreci kontrol eden progesterondan kaynaklandığı belirlenmiştir. Plasentasyon sırasında ise hem fare hem de insan plasentasını ile yapılan çalışmalar sinyal yolunun süreç boyunca aktif olduğunu ve plasenta gelişimi için bu aktivasyonun özellikle trofoblast invazyonunda önemli olduğu gösterilmiştir (Çizelge 1).

Özellikle, Wnt/beta-katenin sinyal yolunun insan ve farelerdeki farklılığı üzerine daha kapsamlı ve karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalı, özellikle progesteron ve östrojenin Wnt/beta-katenin sinyal yolundaki etkilerini detaylandıran moleküler mekanizmalar araştırılmalıdır. Wnt/beta-katenin sinyal yolunun pre-implantasyon, implantasyon, desidual reaksiyon ve plasentasyondaki rolünün tam olarak belirlenmesi ve moleküler mekanizmaların araştırılması özellikle ilişkili olduğu hastalıklar nedeniyle klinik açıdan da önem taşımaktadır.

Çizelge 1. Preimplantasyon, İmplantasyon, Desidualizasyon ve Plasantasyon Süreçlerinde Wnt/ β -Katenin Sinyal Yolunun Aktivitesi, Rolü ve İlgili Moleküller

Süreç	Wnt/beta-katenin Sinyal Yolu Aktivitesi	Wnt/beta-katenin Sinyal Yolunun Rolü	İlgili Moleküller	Kaynak
Preimplantasyon	Farelerde aktif, İnsanlarda aktif	Embriyonik gelişimi ve blastosist oluşumunu destekler. Maternal kaynaklı sinyal aktivitesi önemlidir.	Wnt3a, Wnt5a, Wnt7a, Lrp5/6, Fzd1-9, beta-katenin	[38], [39], [40], [41]
İmplantasyon	Farelerde aktif, İnsanlarda inaktif	Endometriyal reseptiviteyi artırır, embriyo tutunmasını düzenler.	Wnt5a, Wnt7a, Wnt11, Wnt16, Dkk1, progesteron	[50], [52], [53], [54], [63]
Desidualizasyon	Farelerde aktif, İnsanlarda inaktif	Stromal hücre farklılaşmasını ve desidual hücrelerin hayatta kalmasını sağlar.	Wnt4, Dkk1, progesteron	[59], [60], [61], [62], [63]
Plasantasyon	Hem fare hem de insanlarda aktif	Trofoblast invazyonu ve plasenta gelişimini düzenler.	Wnt3A, Wnt1, Wnt7b, Wnt10a, Wnt10b, Fz, MMP2, Sfrp2	[67], [68], [69], [70], [71]

ÇIKAR ÇATIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZARLARIN KATKI ORANI

Hanife Güler Dönmez: Kavramlaştırma, Araştırma, Makalenin yazımı-Orijinal taslak. **Mehmet Sinan Beksaç:** Kavramlaştırma, Danışman/Kontrolörlük.

KAYNAKLAR

- [1] Klaus, A., and Birchmeier, W. (2008). Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(5), 387–398. <https://doi.org/10.1038/nrc2389>
- [2] Nusse, R., and Clevers, H. (2017). Wnt/ β -Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 169, 985–999. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2017.05.016>
- [3] Cadigan, K. M., and Waterman, M. L. (2012). TCF/LEFs and Wnt signaling in the nucleus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(11), a007906. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007906>
- [4] Shitashige, M., Hirohashi, S., and Yamada, T. (2008). Wnt signaling inside the nucleus. *Cancer Science*, 99(4), 631–637. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00716.x>
- [5] Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., Zhou, Z., Shu, G., and Yin, G. (2022). Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- [6] de Winter, T. J. J., and Nusse, R. (2021). Running against the Wnt: How Wnt/ β -Catenin suppresses adipogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 627429. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.627429>

- [7] Olsen, J. J., Pohl, S. Ö., Deshmukh, A., Visweswaran, M., Ward, N. C., Arfuso, F., Agostino, M., and Dharmarajan, A. (2017). The role of Wnt signalling in angiogenesis. *The Clinical Biochemist Reviews*, 38(3), 131–142.
- [8] Donmez, H. G., Demirezen, S., and Beksac, M. S. (2016). The relationship between beta-catenin and apoptosis: A cytological and immunocytochemical examination. *Tissue & Cell*, 48(3), 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.04.001>
- [9] Chong, J. M., Uren, A., Rubin, J. S., and Speicher, D. W. (2002). Disulfide bond assignments of secreted Frizzled-related protein-1 provide insights about Frizzled homology and netrin modules. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(7), 5134–5144. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108533200>
- [10] Li, N., Wei, L., Liu, X., Bai, H., Ye, Y., Li, D., Li, N., Baxa, U., Wang, Q., Lv, L., Chen, Y., Feng, M., Lee, B., Gao, W., and Ho, M. (2019). A Frizzled-Like Cysteine-Rich Domain in Glypican-3 mediates Wnt binding and regulates hepatocellular carcinoma tumor growth in mice. *Hepatology*, 70(4), 1231–1245. <https://doi.org/10.1002/hep.30646>
- [11] Zhang, X., MacDonald, B. T., Gao, H., Shamashkin, M., Coyle, A. J., Martinez, R. V., and He, X. (2016). Characterization of Tiki, a new family of Wnt-specific metalloproteases. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(5), 2435–2443. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.677807>
- [12] Kakugawa, S., Langton, P. F., Zebisch, M., Howell, S., Chang, T. H., Liu, Y., Feizi, T., Bineva, G., O'Reilly, N., Snijders, A. P., Jones, E. Y., and Vincent, J. P. (2015). Notum deacylates Wnt proteins to suppress signalling activity. *Nature*, 519(7542), 187–192. <https://doi.org/10.1038/nature14259>
- [13] Zhang, B., and Ma, J. X. (2010). Wnt pathway antagonists and angiogenesis. *Protein & Cell*, 1(10), 898–906. <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0112-0>
- [14] Bovolenta, P., Esteve, P., Ruiz, J. M., Cisneros, E., and Lopez-Rios, J. (2008). Beyond Wnt inhibition: new functions of secreted Frizzled-related proteins in development and disease. *Journal of Cell Science*, 121(Pt 6), 737–746. <https://doi.org/10.1242/jcs.026096>
- [15] Kawano, Y., and Kypta, R. (2003). Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *Journal of Cell Science*, 116(Pt 13), 2627–2634. <https://doi.org/10.1242/jcs.00623>
- [16] Schmidt, O., Brückner, M., and Bernkopf, D. B. (2025). AXIN2 promotes degradation of AXIN1 through tankyrase in colorectal cancer cells. *The FEBS journal*, 292(5), 1019–1033. <https://doi.org/10.1111/febs.17226>
- [17] Xu, X., Zhang, M., Xu, F., and Jiang, S. (2020). Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities. *Molecular Cancer*, 19(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01276-5>
- [18] Ely, K. A., Bischoff, L. A., and Weiss, V. L. (2018). Wnt signaling in thyroid homeostasis and carcinogenesis. *Genes*, 9(4), 204. <https://doi.org/10.3390/genes9040204>
- [19] Han, R., Yang, J., Zhu, Y., and Gan, R. (2024). Wnt signaling in gastric cancer: current progress and future prospects. *Frontiers in Oncology*, 14, 1410513. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1410513>
- [20] Ruan, Y., Kim, H. N., Ogana, H., and Kim, Y. M. (2020). Wnt Signaling in leukemia and its bone marrow microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6247. <https://doi.org/10.3390/ijms21176247>
- [21] Niemann, S., Zhao, C., Pascu, F., Stahl, U., Aulepp, U., Niswander, L., Weber, J. L., and Müller, U. (2004). Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. *American Journal of Human Genetics*, 74(3), 558–563. <https://doi.org/10.1086/382196>
- [22] Shin D. W. (2022). The molecular mechanism of natural products activating Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway for improving hair loss. *Life*, 12(11), 1856. <https://doi.org/10.3390/life12111856>
- [23] Zhao, S. J., Jia, H., Xu, X. L., Bu, W. B., Zhang, Q., Chen, X., Ji, J., and Sun, J. F. (2021). Identification of the role of Wnt/ β -Catenin Pathway through integrated analyses and in vivo experiments in vitiligo. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 14, 1089–1103. <https://doi.org/10.2147/CCID.S319061>
- [24] Sun, Q., Rabbani, P., Takeo, M., Lee, S. H., Lim, C. H., Noel, E. S., Taketo, M. M., Myung, P., Millar, S., and Ito, M. (2018). Dissecting Wnt signaling for melanocyte regulation during wound healing. *The Journal of Investigative Dermatology*, 138(7), 1591–1600. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.030>
- [25] Lai, J., Yang, H., Huang, J., and He, L. (2024). Investigating the impact of Wnt pathway-related genes on biomarker and diagnostic model development for osteoporosis in postmenopausal females. *Scientific Reports*, 14(1), 2880. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52429-1>
- [26] Libro, R., Bramanti, P., and Mazzon, E. (2016). The role of the Wnt canonical signaling in neurodegenerative diseases. *Life Sciences*, 158, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.06.024>
- [27] Zhang, Z., Wang, X., Zhang, L., Shi, Y., Wang, J., and Yan, H. (2017). Wnt/ β -catenin signaling pathway in trophoblasts and abnormal activation in preeclampsia (Review). *Molecular Medicine Reports*, 16(2), 1007–1013. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6718>
- [28] Chen, L., Wang, J., Fan, X., Zhang, Y., Zhoua, M., Li, X., and Wang, L. (2021). LASP2 inhibits trophoblast cell migration and invasion in preeclampsia through inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 41(1), 67–73. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1787444>

- [29] Pollheimer, J., Loregger, T., Sonderegger, S., Saleh, L., Bauer, S., Bilban, M., Czerwenka, K., Husslein, P., and Knöfler, M. (2006). Activation of the canonical wntless/T-cell factor signaling pathway promotes invasive differentiation of human trophoblast. *The American Journal of Pathology*, 168(4), 1134–1147. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050686>
- [30] Chronopoulou, E., Koika, V., Tsiveriotis, K., Stefanidis, K., Kalogeropoulos, S., Georgopoulos, N., Adonakis, G., and Kaponis, A. (2022). Wnt4, Wnt6 and β -catenin expression in human placental tissue - is there a link with first trimester miscarriage? Results from a pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00923-4>
- [31] Li, N., Li, S., Wang, Y., Wang, J., Wang, K., Liu, X., Li, Y., and Liu, J. (2017). Decreased expression of WNT2 in villi of unexplained recurrent spontaneous abortion patients may cause trophoblast cell dysfunction via downregulated Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Cell Biology International*, 41(8), 898–907. <https://doi.org/10.1002/cbin.10807>
- [32] Schulz, K. N., and Harrison, M. M. (2019). Mechanisms regulating zygotic genome activation. *Nature Reviews Genetics*, 20(4), 221–234. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0087-x>
- [33] Bettegowda, A., Smith, G. W. (2007). Mechanisms of maternal mRNA regulation: implications for mammalian early embryonic development. *Frontiers in Bioscience*, 12, 3713–3726. <https://doi.org/10.2741/2346>
- [34] Kemp, C. R., Hendrickx, M., Willems, E., Wawrzak, D., Metioui, M., and Leyns, L. (2007). The roles of Wnt signaling in early mouse development and embryonic stem cells. *Functional Development and Embryology*, 1, 1–13.
- [35] Tepekoy, F., Akkoyunlu, G., and Demir, R. (2015). The role of Wnt signaling members in the uterus and embryo during pre-implantation and implantation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(3), 337–346. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0409-7>
- [36] Harwood, B. N., Cross, S. K., Radford, E. E., Haac, B. E., and De Vries, W. N. (2008). Members of the WNT signaling pathways are widely expressed in mouse ovaries, oocytes, and cleavage stage embryos. *Developmental Dynamics*, 237(4), 1099–1111. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21491>
- [37] Mohamed, O. A., Clarke, H. J., and Dufort, D. (2004). Beta-catenin signaling marks the prospective site of primitive streak formation in the mouse embryo. *Developmental Dynamics*, 231(2), 416–424. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20135>
- [38] Xie, H., Tranchesi, S., Jia, X., Zhang, H., Das, S. K., Dey, S. K., Kuo, C. J., and Wang, H. (2008). Inactivation of nuclear Wnt-beta-catenin signaling limits blastocyst competency for implantation. *Development*, 135(4), 717–727. <https://doi.org/10.1242/dev.015339>
- [39] ten Berge, D., Kurek, D., Blauwkamp, T., Koole, W., Maas, A., Eroglu, E., Siu, R. K., and Nusse, R. (2011). Embryonic stem cells require Wnt proteins to prevent differentiation to epiblast stem cells. *Nature Cell Biology*, 13(9), 1070–1075. <https://doi.org/10.1038/ncb2314>
- [40] De Vries, W. N., Evsikov, A. V., Haac, B. E., Fancher, K. S., Holbrook, A. E., Kemler, R., Solter, D., and Knowles, B. B. (2004). Maternal beta-catenin and E-cadherin in mouse development. *Development*, 131(18), 4435–4445. <https://doi.org/10.1242/dev.01316>
- [41] Krivega, M., Essahib, W., and Van de Velde, H. (2015). WNT3 and membrane-associated β -catenin regulate trophoblast lineage differentiation in human blastocysts. *Molecular Human Reproduction*, 21(9), 711–722. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav036>
- [42] Huelsken, J., Vogel, R., Brinkmann, V., Erdmann, B., Birchmeier, C., and Birchmeier, W. (2000). Requirement for beta-catenin in anterior-posterior axis formation in mice. *The Journal of Cell Biology*, 148(3), 567–578. <https://doi.org/10.1083/jcb.148.3.567>
- [43] Kelly, O. G., Pinson, K. I., and Skarnes, W. C. (2004). The Wnt co-receptors Lrp5 and Lrp6 are essential for gastrulation in mice. *Development*, 131(12), 2803–2815. <https://doi.org/10.1242/dev.01137>
- [44] Large, M. J., and DeMayo, F. J. (2012). The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358(2), 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.027>
- [45] Shibata, S., Endo, S., Nagai, L. A. E., H Kobayashi, E., Oike, A., Kobayashi, N., Kitamura, A., Hori, T., Nashimoto, Y., Nakato, R., Hamada, H., Kaji, H., Kikutake, C., Suyama, M., Saito, M., Yaegashi, N., Okae, H., and Arima, T. (2024). Modeling embryo-endometrial interface recapitulating human embryo implantation. *Science Advances*, 10(8), eadi4819. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adi4819>
- [46] Wang, H., and Dey, S. K. (2006). Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nature Reviews Genetics*, 7(3), 185–199. <https://doi.org/10.1038/nrg1808>
- [47] Yoshinaga K. (2018). A historical review of blastocyst implantation research. *Biology of Reproduction*, 99(1), 175–195. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy093>
- [48] Edwards R. G. (1988). Human uterine endocrinology and the implantation window. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 541, 445–454. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb22281.x>

- [49] Gupta, S. K., Malhotra, S. S., Malik, A., Verma, S., and Chaudhary, P. (2016). Cell signaling pathways involved during invasion and syncytialization of trophoblast cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(3), 361–371. <https://doi.org/10.1111/aji.12436>
- [50] Mohamed, O. A., Jonnaert, M., Labelle-Dumais, C., Kuroda, K., Clarke, H. J., and Dufort, D. (2005). Uterine Wnt/beta-catenin signaling is required for implantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(24), 8579–8584. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500612102>
- [51] de Jaime-Soguero, A., Abreu de Oliveira, W. A., and Lluís, F. (2018). The pleiotropic effects of the Canonical Wnt Pathway in early development and pluripotency. *Genes*, 9(2), 93. <https://doi.org/10.3390/genes9020093>
- [52] Fritz, R., Jain, C., and Armant, D. R. (2014). Cell signaling in trophoblast-uterine communication. *The International Journal of Developmental Biology*, 58(2-4), 261–271. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140011da>
- [53] Catalano, R. D., Critchley, H. O., Heikinheimo, O., Baird, D. T., Hapangama, D., Sherwin, J. R., Charnock-Jones, D. S., Smith, S. K., and Sharkey, A. M. (2007). Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium. *Molecular Human Reproduction*, 13(9), 641–654. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam021>
- [54] Hayashi, K., Erikson, D. W., Tilford, S. A., Bany, B. M., Maclean, J. A., 2nd, Rucker, E. B., 3rd, Johnson, G. A., and Spencer, T. E. (2009). Wnt genes in the mouse uterus: potential regulation of implantation. *Biology of Reproduction*, 80(5), 989–1000. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075416>
- [55] Okada, H., Tsuzuki, T., and Murata, H. (2018). Decidualization of the human endometrium. *Reproductive Medicine and Biology*, 17(3), 220–227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12088>
- [56] Garrido-Gomez, T., Dominguez, F., Quiñero, A., Diaz-Gimeno, P., Kapidzic, M., Gormley, M., Ona, K., Padilla-Iserte, P., McMaster, M., Genbacev, O., Perales, A., and Fisher, S. J., Simón, C. (2017). Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), E8468–E8477. <https://doi.org/10.1073/pnas.1706546114>
- [57] Gellersen, B., and Brosens, J. J. (2014). Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocrine Reviews*, 35(6), 851–905. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1045>
- [58] Large, M. J., and DeMayo, F. J. (2012). The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358(2), 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.027>
- [59] Tulac, S., Overgaard, M. T., Hamilton, A. E., Jumbe, N. L., Suchanek, E., and Giudice, L. C. (2006). Dickkopf-1, an inhibitor of Wnt signaling, is regulated by progesterone in human endometrial stromal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1453–1461. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0769>
- [60] Franco, H. L., Dai, D., Lee, K. Y., Rubel, C. A., Roop, D., Boerboom, D., Jeong, J. W., Lydon, J. P., Bagchi, I. C., Bagchi, M. K., and DeMayo, F. J. (2011). WNT4 is a key regulator of normal postnatal uterine development and progesterone signaling during embryo implantation and decidualization in the mouse. *FASEB Journal*, 25(4), 1176–1187. <https://doi.org/10.1096/fj.10-175349>
- [61] Hess, A. P., Hamilton, A. E., Talbi, S., Dosiou, C., Nyegaard, M., Nayak, N., Genbecev-Krtolica, O., Mavrogianis, P., Ferrer, K., Krussel, J., Fazleabas, A. T., Fisher, S. J., and Giudice, L. C. (2007). Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators. *Biology of Reproduction*, 76(1), 102–117. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.106.054791>
- [62] Wang, Y., Hanifi-Moghaddam, P., Hanekamp, E. E., Kloosterboer, H. J., Franken, P., Veldscholte, J., van Doorn, H. C., Ewing, P. C., Kim, J. J., Grootegeed, J. A., Burger, C. W., Fodde, R., and Blok, L. J. (2009). Progesterone inhibition of Wnt/beta-catenin signaling in normal endometrium and endometrial cancer. *Clinical Cancer Research*, 15(18), 5784–5793. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0814>
- [63] Tulac, S., Nayak, N. R., Kao, L. C., Van Waes, M., Huang, J., Lobo, S., Germeyer, A., Lessey, B. A., Taylor, R. N., Suchanek, E., and Giudice, L. C. (2003). Identification, characterization, and regulation of the canonical Wnt signaling pathway in human endometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(8), 3860–3866. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030494>
- [64] Bui, T. D., Zhang, L., Rees, M. C., Bicknell, R., and Harris, A. L. (1997). Expression and hormone regulation of Wnt2, 3, 4, 5a, 7a, 7b and 10b in normal human endometrium and endometrial carcinoma. *British Journal of Cancer*, 75(8), 1131–1136. <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.195>
- [65] Chavatte-Palmer, P., and Tarrade, A. (2016). Placentation in different mammalian species. *Annales D'endocrinologie*, 77(2), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.006>
- [66] Knöfler, M., and Pollheimer, J. (2013). Human placental trophoblast invasion and differentiation: a particular focus on Wnt signaling. *Frontiers in Genetics*, 4, 190. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00190>
- [67] Sonderegger, S., Haslinger, P., Sabri, A., Leisser, C., Otten, J. V., Fiala, C., and Knöfler, M. (2010). Wingless (Wnt)-3A induces trophoblast migration and matrix metalloproteinase-2 secretion through canonical Wnt signaling and protein kinase B/AKT activation. *Endocrinology*, 151(1), 211–220. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0557>

- [68] Sonderegger, S., Husslein, H., Leisser, C., and Knöfler, M. (2007). Complex expression pattern of Wnt ligands and frizzled receptors in human placenta and its trophoblast subtypes. *Placenta*, 28 Suppl A(Suppl A), S97–S102. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.11.003>
- [69] Novakovic, B., Rakyan, V., Ng, H. K., Manuelpillai, U., Dewi, C., Wong, N. C., Morley, R., Down, T., Beck, S., Craig, J. M., and Saffery, R. (2008). Specific tumour-associated methylation in normal human term placenta and first-trimester cytotrophoblasts. *Molecular Human Reproduction*, 14(9), 547–554. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan046>
- [70] Monkley, S. J., Delaney, S. J., Pennisi, D. J., Christiansen, J. H., and Wainwright, B. J. (1996). Targeted disruption of the Wnt2 gene results in placentation defects. *Development*, 122(11), 3343–3353. <https://doi.org/10.1242/dev.122.11.3343>
- [71] Herr, F., Horndasch, M., Howe, D., Baal, N., Goyal, P., Fischer, S., Zygmunt, M., and Preissner, K. T. (2014). Human placenta-derived Wnt-5a induces the expression of ICAM-1 and VCAM-1 in CD133(+)CD34(+) hematopoietic progenitor cells. *Reproductive Biology*, 14(4), 262–275. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2014.08.001>
- [72] Newman, A. C., and Hughes, C. C. (2012). Macrophages and angiogenesis: a role for Wnt signaling. *Vascular Cell*, 4(1), 13. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-4-13>