

## Artikel Review: Interaksi Silang Pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ pada Kanker Prostat

Luthfi H. Siwi<sup>1</sup>, Imam A. Wicaksono<sup>2</sup>, Riezki Amalia<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, <sup>3</sup>Pusat Unggulan Iptek-Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

### Abstrak

Pertumbuhan dan perkembangan kanker dapat dipengaruhi oleh perubahan jalur pensinyalan. Dua pensinyalan utama yang mengalami perubahan pada kanker adalah pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ . Pensinyalan Wnt memiliki peran dalam proliferasi dan apoptosis sel, sedangkan pensinyalan TGF- $\beta$  memiliki peran dalam menghambat pertumbuhan dan perkembangan tumor. Interaksi silang kedua pensinyalan ini berhubungan dengan perkembangan dan pertumbuhan sel kanker, termasuk kanker prostat. Artikel ini membahas peran pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ , serta interaksi silang antara keduanya pada kanker prostat. Kajian pustaka ini membahas peran pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ , serta interaksi silang antara keduanya pada kanker prostat. Kajian dilakukan terhadap 30 artikel yang didapatkan melalui pencarian artikel dengan kata kunci “*Prostate cancer, Signaling pathways, Wnt in prostate cancer, TGF- $\beta$  in prostate cancer, Crosstalk between TGF- $\beta$  and Wnt in prostate cancer, TCF/LEF and  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$  in cancer, Androgen Receptor Wnt Prostate Cancer, Androgen Receptor TGF- $\beta$  Prostate Cancer*”. Sebagai simpulan bahwa interaksi silang antara Wnt dan TGF- $\beta$  pada kanker prostat terjadi pada jalur kanonik dan non kanonik dengan beberapa protein yang terlibat pada kedua pensinyalan tersebut serta dapat dimediasi oleh beberapa pensinyalan lain seperti PI3K, RAS/MAPK dan AR. Interaksi silang pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  berperan penting dalam perkembangan dan progresi kanker prostat, dan kajian pustaka ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan terapeutik tertarget pada kanker prostat.

**Kata kunci:** Reseptor androgen, interaksi silang, kanker prostat, pensinyalan TGF- $\beta$ , pensinyalan Wnt

## Review Article: Crosstalk Between Wnt And TGF- $\beta$ Signaling in Prostate Cancer

### Abstract

The growth and development of cancer is capable of impact by signaling pathways changes, including the WNT and TGF- $\beta$  primary signaling. Furthermore, WNT signaling influences cell proliferation and apoptosis, while TGF- $\beta$  inhibits tumors progress and advancement, and the cross-interaction of both signaling is associated with expansion of tumor cells, including prostate cancer. This literature study explores the role of WNT and TGF- $\beta$  signaling, and relationship between the two in prostate cancer. The method employed included search for articles with the keywords “*Prostate cancer, Signaling pathways, WNT in Prostate cancer, TGF- $\beta$  in Prostate cancer, Crosstalk between TGF- $\beta$  and Wnt in Prostate cancer, TCF/LEF and  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$  in cancer, Androgen Receptor WNT Prostate Cancer, Androgen Receptor TGF- $\beta$  Prostate Cancer*”. Also, 30 of the 459 articles employed in this research revealed Wnt signaling, TGF- $\beta$  and the connection with prostate cancer. The results indicated crosstalk between Wnt and TGF- $\beta$  in prostate cancer occurs in the canonical and noncanonical pathways with some involved proteins, and is capable of mediation by other signaling including PI3K, RAS/MAPK and AR. Also, the crosstalk of Wnt and TGF- $\beta$  signaling is significant in the growth and progression of prostate cancer, therefore this study is anticipated as the foundation of targeted prostate cancer therapeutic development.

**Keywords:** Androgen receptor, crosstalk, prostate cancer, TGF- $\beta$  signaling, Wnt signaling

**Korespondensi:** Riezki Amalia, PhD., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* riezki.amalia@unpad.ac.id

Naskah diterima: 16 Mei 2020, Diterima untuk diterbitkan: 18 Agustus 2020, Diterbitkan: 9 Desember 2020

## Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh abnormalitas pertumbuhan sel yang berpotensi menyebabkan invasi dan metastasis.<sup>1</sup> Kanker masih menjadi masalah kesehatan dunia dengan jumlah kematian sekitar 9,5 juta penduduk dunia.<sup>2</sup> Berdasarkan data Global Cancer (2018), prevalensi kanker prostat di dunia menduduki peringkat kedua setelah kanker paru yang mencapai 7,1% kematian penduduk dunia.<sup>2</sup> Di Indonesia pada tahun 2018, kanker prostat menjadi penyebab kematian nomor tiga pada pria dibandingkan jenis kanker lainnya, dengan angka kematian sebesar 5000 jiwa.<sup>2,3</sup>

Pertumbuhan dan perkembangan berbagai jenis kanker dapat dipengaruhi oleh perubahan jalur pensinyalan dengan melalui pengaturan proliferasi sel, motilitas, metabolisme, dan ketahanan sel.<sup>4</sup> Berbagai gen target pensinyalan Wnt telah diidentifikasi dan diketahui terlibat dalam pengaturan proliferasi dan apoptosis sel, sehingga memediasi pertumbuhan dan perkembangan tumor.<sup>5,6</sup> Disregulasi pensinyalan Wnt diketahui dapat menyebabkan beberapa jenis kanker termasuk kanker prostat.<sup>7</sup> Selain pensinyalan Wnt, yang menjadi faktor dalam pertumbuhan dan penghambatan pertumbuhan sel epitel kelenjar prostat yaitu TGF- $\beta$ .<sup>8</sup> Jalur pensinyalan TGF- $\beta$  diketahui berperan dalam kontrol transduksi sinyal dari membran sel ke nukleus dan bertanggung jawab terhadap berbagai proses seluler, termasuk proliferasi, diferensiasi, apoptosis, migrasi, serta inisiasi dan perkembangan kanker.<sup>9</sup>

Dari sepuluh jalur pensinyalan yang telah diketahui pada kanker, pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  diketahui berperan dan mengalami perubahan pada sel kanker.<sup>8,10</sup> Pensinyalan Wnt diketahui berinteraksi silang dengan berbagai pensinyalan lain, salah satunya adalah pensinyalan TGF- $\beta$ .<sup>11,12</sup> Interaksi ini berhubungan dengan perkembangan dan pertumbuhan sel kanker prostat.<sup>13,14</sup> Selain itu,

pada prostat *Androgen Receptor* (AR) berperan dalam pengaturan ekspresi *Prostate Specific Antigen* (PSA), promotor pertumbuhan, serta regulasi ekspresi gen dengan berbagai fungsi yang terletak pada regulasi hilir, seperti fusi gen, stimulasi pertumbuhan, faktor transkripsi, serta siklus sel.<sup>15</sup> Hingga saat ini, AR diketahui berperan pada prognosis yang buruk kanker prostat,<sup>16,17</sup> karena itu, artikel *review* ini membahas peran dan interaksi silang pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  pada kanker prostat, serta peran AR pada kedua pensinyalan ini dan interaksi silangnya.

## Metode

Metode yang diterapkan pada penulisan artikel *review* ini adalah dengan mengkaji 30 artikel riset yang tersedia pada *database Google Scholar* dan *PubMed* dengan kata kunci “*Prostate cancer; Signaling pathways, Wnt in prostate cancer; TGF- $\beta$  in prostate cancer; Crosstalk between TGF- $\beta$  and Wnt in prostate cancer; TCF/LEF and  $\beta$ -catenin, Androgen Receptor Wnt Prostate Cancer; Androgen Receptor TGF- $\beta$  Prostate Cancer*”.

## Kanker Prostat

Prostat merupakan organ genital pria yang terletak didepan rektum, membungkus uretra posterior, dan berfungsi menghasilkan cairan ejakulasi yang keluar bersamaan dengan cairan semen. Pada kanker prostat, sel-sel kelenjar prostat ini bertransformasi menjadi sel kanker. Kelenjar prostat membutuhkan hormon androgen untuk dapat berfungsi dengan baik.<sup>18</sup> Hormon yang termasuk dalam golongan androgen adalah testosteron yang dihasilkan di testis, dehidroepiandrosteron yang diproduksi di kelenjar adrenal, dan dihidrotestosteron yang dikonversi dari testosteron dalam prostat itu sendiri.<sup>15,16,17</sup> Androgen juga bertanggung jawab untuk karakteristik seks sekunder seperti rambut wajah

dan peningkatan massa otot.<sup>18</sup> Kanker prostat diklasifikasikan sebagai adenokarsinoma atau kanker kelenjar, dan dimulai ketika sel kelenjar prostat normal bertransformasi menjadi sel kanker. Wilayah kelenjar prostat tempat adenokarsinoma paling umum berkembang adalah zona perifer.<sup>18</sup>

Tumor yang terdapat dalam prostat dapat tumbuh, menyerang organ-organ terdekat seperti vesikula seminalis atau rektum, dan kemudian sel-sel tumor ini masuk ke dalam aliran darah dan bermetastasis.<sup>17,18</sup> Kanker prostat paling umum bermetastasis ke tulang, kelenjar getah bening, dan dapat menyerang rektum, kandung kemih, serta ureter yang lebih rendah setelah perkembangan lokal.<sup>18</sup> Perubahan keseimbangan hormon testosteron dengan estrogen memiliki pengaruh terhadap diferensiasi dan proliferasi sel, dan diferensiasi sel yang terganggu menyebabkan terjadinya perubahan materi genetik yang lalu berakibat pada produksi sel stroma dan sel epitel kelenjar prostat yang berlebihan, sehingga menyebabkan terjadinya kanker prostat.<sup>16,18,20</sup>

### Pensinyalan Sel

Pensinyalan sel terjadi karena adanya sinyal eksternal yang diterima reseptor, diproses, dan diterjemahkan menjadi respons seluler spesifik oleh berbagai protein pensinyalan melalui serangkaian peristiwa molekuler.<sup>21</sup> Pensinyalan sel ini berperan dalam pembelahan sel, diferensiasi, pertumbuhan, dan transisi siklus sel.<sup>21</sup> Selain itu, pensinyalan sel juga berperan dalam mengatur neurotransmiter, pengindraan patogen, fagositosis, dan antigen yang dikendalikan oleh jalur pensinyalan spesifik.<sup>5</sup>

Perubahan jalur pensinyalan mengakibatkan aktivasi (amplifikasi atau fusi yang melibatkan onkogen) atau inaktivasi (mutasi berulang, atau mutasi inframe, penghapusan, penghilangan, serta fusi dan hipermetilasi promotor) gen penekan tumor. Telah diteliti mengenai

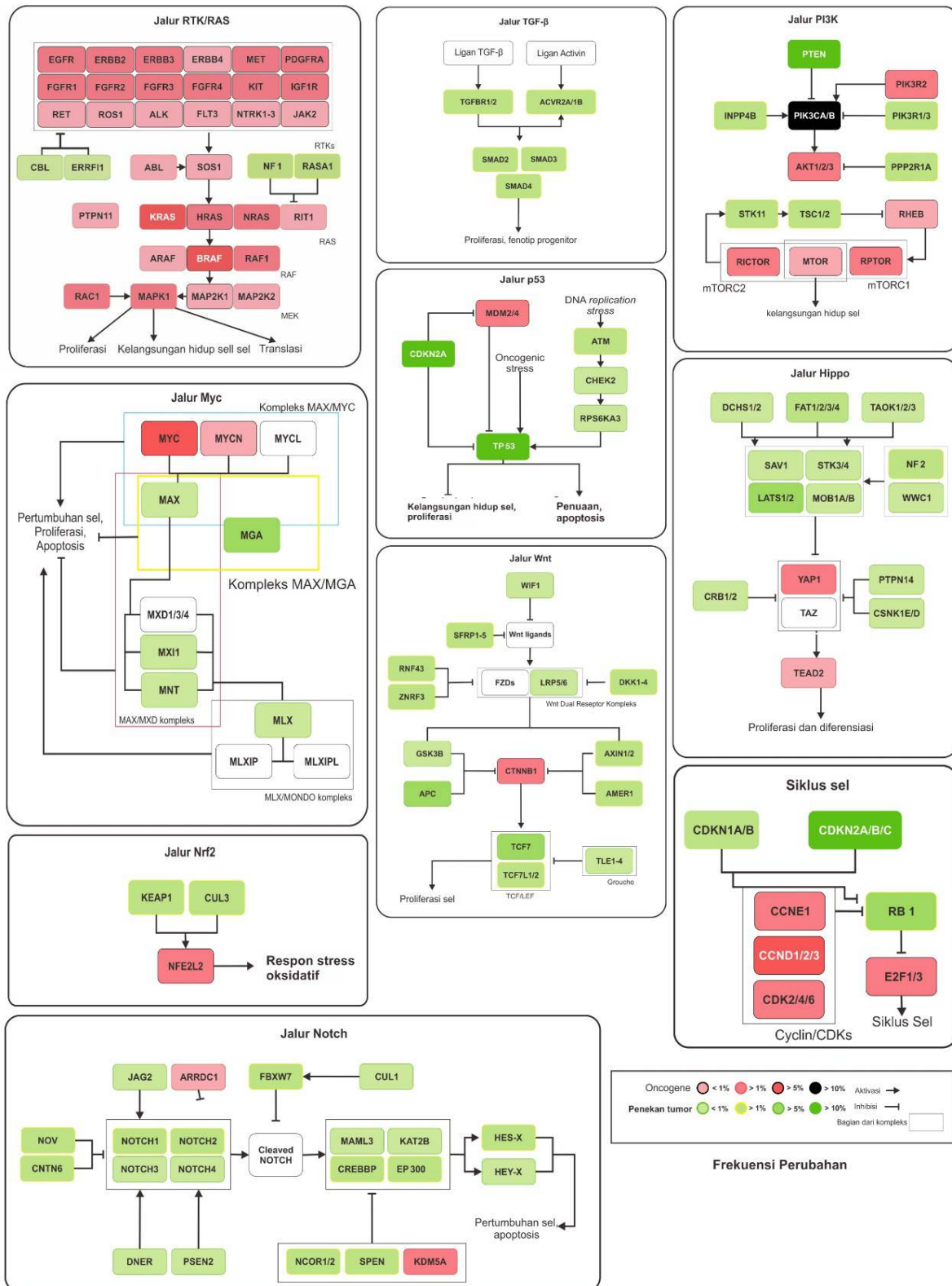
sepuluh pensinyalan yang berperan dalam perubahan genetik pada tumor, di antaranya siklus sel, pensinyalan Hippo, pensinyalan Myc, pensinyalan Notch, Respon stres oksidatif/ Nrf2, pensinyalan PI-3-Kinase-AKT, pensinyalan (RTK)/RAS/MAP-Kinase, pensinyalan TGF- $\beta$ , pensinyalan p53, dan pensinyalan Wnt.<sup>10</sup> Gambar 1 menjelaskan peran berbagai pensinyalan dan titik perubahan pada jalurnya terhadap tumorigenesis.

### Pensinyalan Wnt

Protein Wnt merupakan lipoglikoprotein kaya sistein yang berperan dalam proses embrionik dan perkembangan organ melalui pengaturan pertumbuhan, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel.<sup>8</sup> Dalam perannya, pensinyalan Wnt memiliki dua jalur pensinyalan utama yaitu kanonik dan non-kanonik. Pensinyalan kanonik pada jalur Wnt diawali dengan ikatan ligan Wnt dengan reseptor Frizzled (FZD) dan *Low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6* (LRP5/6).<sup>22,23</sup> FZD adalah protein dengan tujuh domain transmembran kaya sistein (*Cysteine-Rich Domain*, CRD) pada ujung-N ekstraselular, sedangkan LRP adalah protein dengan domain transmembran tunggal yang difosforilasi oleh beberapa protein kinase termasuk *Glycogen synthase kinase 3* (GSK3) dan *Casein Kinase I* (CK1).<sup>22,24</sup>

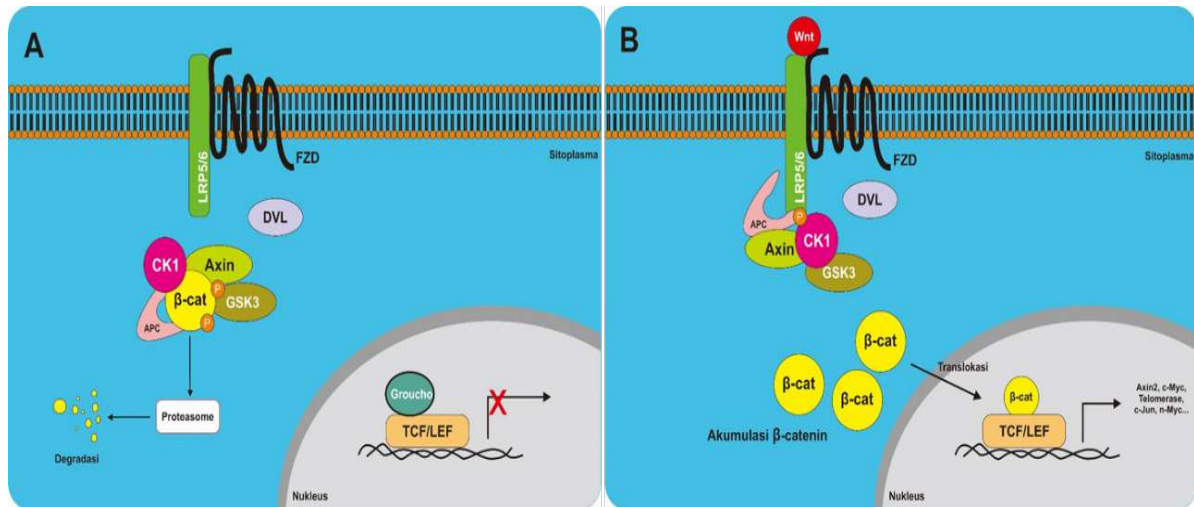
Setelah berikatan dengan reseptor FZD dan LRP5/6 maka stabilisasi protein *Disheveled* (Dsh) terjadi, mengakibatkan akumulasi  $\beta$ -catenin pada sitoplasma dan terjadinya translokasi ke nukleus, untuk kemudian menggantikan represor protein Groucho untuk mengaktifkan faktor transkripsi *T-cell factor* (TCF) atau protein *lymphoid enhancer-binding factor* (LEF) yang mengaktifkan transkripsi gen target pensinyalan Wnt, seperti Axin2, c-Myc, Telomerase, c-Jun, n-Myc, seperti dijelaskan pada Gambar 2.<sup>22,25</sup>

Pensinyalan non-kanonik Wnt terbagi menjadi dua jalur utama, yaitu polaritas sel



**Gambar 1 Perubahan pada Jalur Pensinyalan dan Hubungannya dengan Tumorigenesis<sup>10</sup>**  
 Berbagai jalur pensinyalan berperan dalam tumorigenesis (intensitas warna menunjukkan frekuensi rata-rata perubahan yang terjadi) dengan berbagai aktivasi onkogenik (merah) dan inaktivasi penekan tumor (hijau). Perubahan somatik ini diakibatkan perubahan genetik atau penekanan epigenetik.



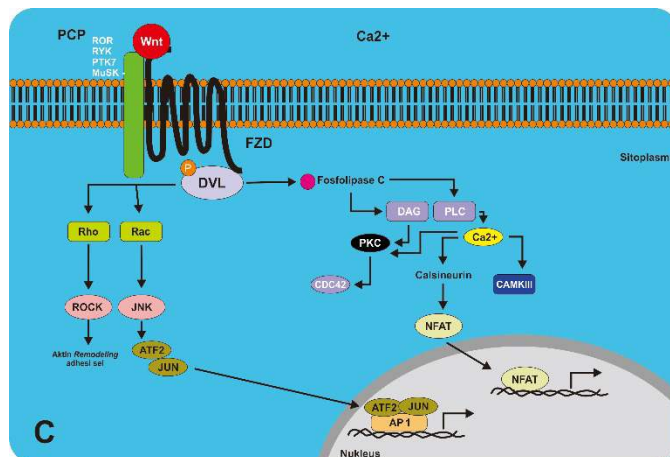


**Gambar 2 Pensinyalan Kanonik Wnt**

(A) Ketidakhadiran ligan Wnt menyebabkan β-catenin berinteraksi dengan kompleks destruksi dan terdegradasi oleh proteasome, (B) Interaksi ligan Wnt dengan FZD dan LRP5/6 menyebabkan β-catenin terakumulasi di sitoplasma dan tranlokasi ke nukleus menggantikan groucho dan terjadi aktivasi ekspresi gen target yaitu *Axin2*, *c-Myc*, *Telomerase*, *c-Jun*, *n-Myc*.

planar (*Planar Cell Polarity*, PCP) dan Wnt- $Ca^{2+}$ .<sup>26</sup> Jalur non-kanonikal diaktifkan setelah Wnt mengikat reseptor FZD dan ko-reseptor, seperti tirosin kinase, menghasilkan pengerahan dan aktivasi protein *dishevelled* (DVL). Jalur PCP memiliki dua jalur yang melibatkan GTPase yaitu protein Rho yang mengaktifkan protein *Rho-related kinase* (ROCK), protein Rac yang terkait dengan protein *c-Jun-N-terminal kinase* (JNK), dan pensinyalan oleh faktor transkripsi yaitu protein aktivator 1 (*activator protein 1*, AP1). Perubahan

sitoskeletal dan proses transkripsi yang terkait dengan GTPase mengatur adhesi dan migrasi sel. Aktivasi jalur Wnt/ $Ca^{2+}$  menstimulasi pelepasan  $Ca^{2+}$  dari retikulum endoplasma, mendorong aktivasi protein-G, protein kinase-C (PKC), dan protein  $Ca^{2+}$ /*dependent kinase* tipe II (CaMKII). Peristiwa ini juga dapat mengakibatkan aktivasi faktor transkripsi, seperti faktor inti sel T teraktivasi (NFAT), yang mendorong pertumbuhan sel, kelangsungan hidup, invasi, dan angiogenesis (Gambar 3).<sup>26-28</sup>



**Gambar 3 Pensinyalan Non-Kanonik Wnt**

Pensinyalan non-kanonik Wnt dimulai dengan aktivasi GTPase dan berbagai kinase, mobilisasi  $Ca^{2+}$  dan pengaktifan keluarga *activator protein 1* (AP1) dan *nuclear factor of activator T-cells* (NFAT), serta CAMKIII dan PKC yang berperan dalam migrasi dan adhesi sel.

**Pensinyalan Wnt pada Kanker Prostat**

Regulasi pensinyalan Wnt telah diamati terjadi pada berbagai jenis kanker, dan disregulasi

pensinyalan ini pada kanker prostat telah banyak diteliti (Tabel 1).<sup>8</sup> Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, Wnt11 diketahui berperan selama perkembangan

**Tabel 1 Disregulasi Jalur Pensinyalan Wnt**

Komponen Jalur Wnt	Perubahan	Tingkatan Penyakit	Efek pada Pensinyalan Wnt, dan/atau pada Sel Kanker Prostat	Sel
$\beta$ -catenin (CTNNB1)	Aktivasi mutasi	<i>Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC)</i> <sup>53</sup>	Perkembangan penyakit (pada tikus)	<i>Cell primary</i>
APC	Inaktivasi mutasi <i>Single nucleotide polymorphim (SNPs)</i>	CRPC <sup>54,55</sup> Kanker prostat stadium lanjut	Perkembangan penyakit (pada tikus) Mengurangi kadar PSA	LNCaP, MDA-PCa-2B, DU145 <sup>54</sup> , <i>Cell primary</i> <sup>55</sup>
<b>Ligan</b>				
Wnt5A	Regulasi hulu	<i>Circulating tumor cells (CTCs)</i> pasien dengan CPRC atau yang menerima <i>Androgen deprivation therapy (ADT)</i> dan kanker dengan metastasis lokal <sup>56</sup>	Nonkanonik: meningkatkan pertumbuhan CRPC, metastasis tulang. Meningkatkan kelangsungan hidup sel	LNCaP-AD ( <i>androgen-dependent</i> ), LNCaP-AI ( <i>androgen-independent</i> ), PC-3, DU145
Wnt7B	Regulasi hulu	Pasien tumor CTCs yang menerima ADT <sup>57</sup>	Non-kanonik: induksi respon osteoblas pada tulang	DU145, LNCaP, PC-3, VCaP
Wnt11	Regulasi hulu	ADT, metastases <sup>8</sup>	Non-kanonik: promotor invasi dan diferensiasi	PC-3
Wnt16B	Regulasi hulu	Tumor stroma <sup>8</sup>	Kanonikal: resistensi terapi	PC-3
<b>Reseptor</b>				
FZD2	Regulasi hulu	CRPC	Pengulangan/kambuh <sup>58</sup>	LNCaP
FZD4	Regulasi hulu	<i>ETS-related gene (ERG)</i> -positif tumor <sup>59</sup>	Kanonik dan non-kanonik: <i>Epithelial-mesenchymal transition (EMT)</i>	<i>Cell primary</i>
FZD5	Regulasi hulu	Tumor <sup>8</sup>	Non-kanonik	PC-3
FZD8	Regulasi hulu	Tumor <sup>8,14</sup>	Kanonik dan non-kanonik	PC-38, LNCaP, C4-2B, PC-3M, DU14514
<i>Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1)</i>	Regulasi hulu	Tumor <sup>60</sup>	Non-kanonik: belum diketahui	<i>Cell primary</i>
<b>Regulator</b>				
<i>Dickkopf-related 1 (DKK1)</i>	Regulasi hulu	Tumor <sup>61</sup>	Meningkatkan pertumbuhan tumor, metastasis tulang dan lesi osteolitik pada tikus, progresi buruk pada pasien	PC-3, LNCaP, DU145
<i>Dickkopf-related 3 (DKK3)</i>	Regulasi hilir	Tumor <sup>62</sup>	Menginhibisi pertumbuhan tumor dan metastasis	<i>Cell primary</i>

embrio, dan sering dikaitkan dengan berbagai jenis kanker lainnya.<sup>14</sup> Selain itu, level mRNA Wnt11 pada *high-grade prostate neoplasia intraepithelial* (PIN) meningkat dan Wnt11 memiliki pengaruh terhadap model xenograf *Castration-Resistant Prostate Cancer* (CRPC) juga metastasis tumor.<sup>14,28</sup>

Terdapat berbagai protein permukaan dapat berikatan dengan ligan Wnt, termasuk FZD, dan kadar mRNA FZD8 pada regulasi hulu (*upregulation*) kanker prostat diketahui sangat tinggi.<sup>14</sup> Pada penelitian sebelumnya, interaksi antara Wnt11 dan FZD8 memberi efek pada pensinyalan yang bergantung pada level *activating transcription factor* (ATF2) yang merupakan komponen kompleks AP1 dan Wnt11, serta berperan dalam pengaturan pensinyalan AP1.<sup>29</sup> Selain itu, penekanan FZD8 pada level gen diketahui menurunkan ekspresi ATF1, namun tidak berpengaruh terhadap *Axin2* yang merupakan gen target pensinyalan yang melibatkan  $\beta$ -catenin/TCF. Hal ini membuktikan bahwa FZD8 memiliki peran dalam pensinyalan Wnt non-kanonik.<sup>14,28,30</sup>

TCF/LEF dapat mengaktifkan transkripsi gen target hilir, serta terlibat dalam regulasi sel seperti diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis.<sup>31</sup> Keempat anggota keluarga protein TCF/LEF diekspresikan dengan berbagai level pada sel prostat dan tumor prostat. Selain itu, LEF1 juga menjadi fokus berbagai penelitian karena diregulasi pada tumor dengan androgen. LEF1 adalah gen target Wnt/ $\beta$ -catenin dan transkripsi (ERG), yang diregulasi oleh sekitar 50% tumor prostat. Kadar  $\beta$ -catenin dan LEF1 pada *prostat tumor microarray* (TMA) menunjukkan peningkatan proporsi sel yang mengekspresikan  $\beta$ -catenin dan LEF1 pada kanker prostat yang terlokalisasi dan metastasis. Hal ini menunjukkan peran  $\beta$ -catenin dan LEF1 pada transformasi malignansi dan metastasis kanker prostat.<sup>32,33</sup> Selain itu, meskipun TCF/LEF1 bergantung pada Wnt/ $\beta$ -catenin, faktor transkripsi lain

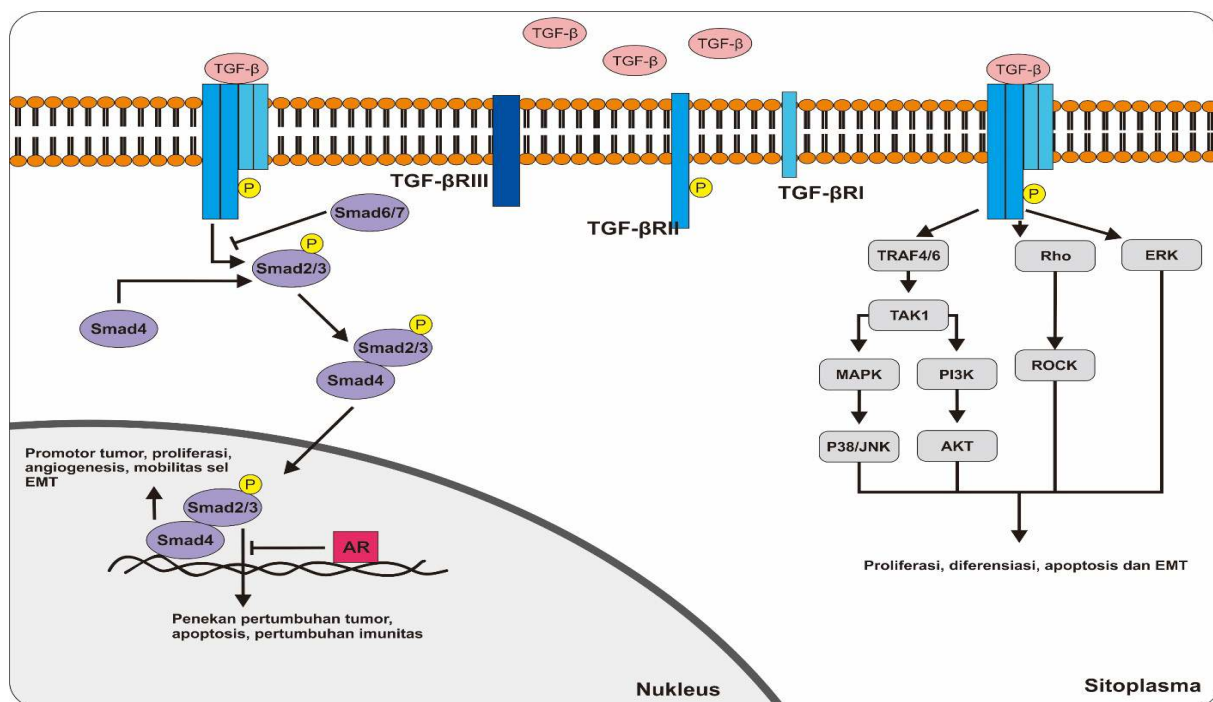
juga berinteraksi dengan  $\beta$ -catenin seperti halnya AR pada kanker prostat.<sup>34</sup> Interaksi antara AR,  $\beta$ -catenin, dan TCF/LEF dapat dipengaruhi oleh keadaan aktivasi AR, yang mengarahkan  $\beta$ -catenin ke TCF4, dan mengaktifkan pensinyalan Wnt/  $\beta$ -catenin.<sup>34</sup> Hal ini membuktikan peran pensinyalan Wnt pada perkembangan kanker prostat melalui jalur kanonik dan non-kanonik.

### Pensinyalan TGF- $\beta$

Pensinyalan *transforming growth factor*- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) terlibat pada banyak proses seluler, baik pada organisme dewasa, embrio yang sedang berkembang, serta terlibat dalam proses pertumbuhan, diferensiasi, apoptosis, homeostasis, proliferasi, dan fungsi seluler lainnya.<sup>35</sup> Beberapa penyakit yang disebabkan oleh malfungsi dari pensinyalan TGF- $\beta$ , di antaranya yang banyak diteliti adalah kanker. Lebih dari 30 protein telah diidentifikasi dan termasuk ke dalam keluarga TGF- $\beta$ , di antaranya adalah TGF- $\beta$ s, activins, inhibins, *growth differentiation factors* (GDFs), dan *bone morphogenetics proteins* (BMPs).<sup>35,36</sup>

Pada pensinyalan TGF- $\beta$ , ligan TGF- $\beta$  berikatan dengan dua tipe reseptor kinase serin/treonin tipe I dan tipe II, dengan mediator intraseluler spesifik yaitu protein Smad. BMPRII, ActRIIA, ActRIIB dan T $\beta$ RII termasuk ke dalam reseptor tipe II, dan ALK3, ALK6, ALK4, ALK5, T $\beta$ RI termasuk ke dalam reseptor tipe I.<sup>8,35</sup> Jalur pensinyalan TGF- $\beta$  terbagi menjadi pensinyalan kanonikal (Smad-dependen) dan non-kanonikal (Smad-independen). Dalam pensinyalan kanonik TGF- $\beta$ , reseptor kinase tipe I memfosforilasi Smad2/3 sebagai pembawa pesan intraseluler dan Smad2/3-terfosforilasi membentuk kompleks dengan Smad4, kemudian kompleks Smad ini tertranslokasi ke dalam nukleus dan mengatur ekspresi gen berkerjasama dengan berbagai faktor transkripsi (Gambar 4).<sup>37</sup>

Meskipun banyak bukti menunjukkan



**Gambar 4 Jalur Kanonik dan Non-Kanonik Pensinyalan TGF-β**

Hadirnya ligan Tgf-β mengaktifasi smad2/3 dan membentuk kompleks dengan smad4, kemudian kompleks ini tertranslokasi ke dalam nukleus dan mengaktifkan transkripsi, proses yang dipengaruhi juga oleh promotor dan penekan tumor. Hadirnya AR dalam pensinyalan TGF-β menghambat aktivasi transkripsi Smad3, yang berakibat pensinyalan Tgf-β menjadi promotor tumorogenesis pada fase akhir perkembangan tumor. Selain itu, TGF-β dapat mengaktifkan protein lain yang berperan dalam proliferasi, diferensiasi, apoptosis dan transkripsi EMT.

bahwa jalur Smad-dependen sangat penting untuk pensinyalan superfamili TGF-β, hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa jalur Smad-independen juga merupakan jalur yang penting, yakni saat aktivasi fibronectin dan penghambatan pertumbuhan pada jalur Tgf-β-dependen dapat dimediasi oleh jalur Smad-independen.<sup>38</sup> TGF-β juga mengaktifkan protein *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), protein *extracellular regulated kinase* (ERK), protein (JNKs), dan p38 kinase.<sup>35,36</sup> Beberapa pustaka lain juga menyatakan bahwa aktivasi pensinyalan TGF-β juga bergantung pada jalur pensinyalan PI-3-Kinase/AKT dan RhoA yang mengatur proliferasi sel, kelangsungan hidup sel, transkripsi mesenkim epitelial (EMT), dan perombakan aktin (Gambar 4).<sup>6,39,40</sup>

**Pensinyalan Tgf-β pada Kanker Prostat**

Pada sel epitel prostat normal, pensinyalan

TGF-β merupakan regulator negatif yang menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis, dan mengatur migrasi sel, adhesi, diferensiasi. Selama tahap awal pertumbuhan tumor prostat, pensinyalan TGF-β berfungsi sebagai penekan tumor dengan menginduksi siklus sel dan apoptosis. TGF-β telah ditetapkan sebagai regulator fisiologis pertumbuhan prostat disebabkan kemampuannya untuk menginduksi apoptosis (Tabel 2).<sup>41,42</sup>

Setelah aktivasi, Smads tertranslokasi ke nukleus, kemudian terlibat dalam aktivasi transkripsi gen target, siklus sel, dan apoptosis. Pensinyalan TGF-β terlibat dalam regulasi silang dengan jalur pensinyalan lainnya, seperti AR, dan juga berkontribusi terhadap regulasi, diferensiasi, siklus sel, dan apoptosis. Regulasi silang antara AR dan TGF-β berkontribusi pada regulasi androgen melalui β-catenin dan follistatin. Dalam kanker prostat, overekspresi AR menghambat fungsi kontrol pensinyalan



**Tabel 2 Pensinyalan Tgf- $\beta$  pada Kanker Prostat**

Komponen	Peran pada Kanker Prostat
Smad	Proliferasi, induksi apoptosis, dan mengatur migrasi sel, adhesi, diferensiasi. Penekan pertumbuhan tumor prostat pada tahap awal <sup>41,42</sup>
AR dengan Smad	Mengakibatkan resistensi TGF- $\beta$ 1 <sup>43,44</sup>
TGF- $\beta$ 1	Mengakibatkan EMT <sup>45</sup>

TGF- $\beta$ /Smad, dan meskipun TGF- $\beta$  sebagai penekan tumor, ketika terjadi ekspresi berlebih pada AR akan menyebabkan resistensi pada TGF- $\beta$ 1, bahkan tanpa adanya androgen. TGF- $\beta$ 1 mampu menginduksi EMT pada jaringan epitel tumor prostat sel.<sup>43-45</sup> Smad3 merupakan protein yang menghubungkan AR dan pensinyalan TGF- $\beta$ , melalui ikatan AR dengan Smad3, tetapi tidak dengan Smads 2 atau 4 (Gambar 4), yang memediasi penghambatan atau peningkatan respons androgenik, terutama kontrol transkripsi yang bergantung pada AR.<sup>6,16,43</sup>

### Interaksi Silang Wnt dan TGF- $\beta$

Regulasi silang yang terjadi antara jalur pensinyalan memiliki peran penting dalam pengaturan berbagai respon biologis. Berbagai tingkatan dalam pensinyalan memungkinkan terjadinya regulasi silang seperti perubahan ekspresi dan aktivitas ligan, antagonis, reseptor, serta komponen pensinyalan yang berdampak pada ekspresi gen.<sup>13</sup> TGF- $\beta$  dan Wnt mengatur banyak proses perkembangan, diferensiasi, dan proliferasi.<sup>6,35</sup> Pada vertebrata, faktor-faktor yang terlibat pada pensinyalan TGF- $\beta$  dan Wnt sangat penting untuk menentukan bentuk tubuh selama proses gastrulasi.<sup>44,45</sup> Regulasi silang antara jalur TGF- $\beta$  dan Wnt telah dibuktikan oleh berbagai hasil penelitian melalui interaksi antara Axin dengan Smad2/3 yang diatur pensinyalan TGF- $\beta$ .<sup>13</sup> Smad3 dapat membentuk kompleks dengan Axin dan protein glikogen sintase kinase (GSK)-3 $\beta$ , Smad3 difosforilasi oleh GSK-3 $\beta$  dan kemudian terdegradasi. Smad3 juga

memfasilitasi translokasi  $\beta$ -catenin ke nukleus dan kompleks  $\beta$ -catenin dan TCF/LEF1 pada promotor gen target yang mengandung situs pengikatan TCF/LEF1 dan untuk mengatur ekspresi gen target.<sup>13</sup> Zhang *et al.* (2010) menyatakan bahwa Smad3 mencegah degradasi  $\beta$ -catenin.<sup>46</sup> Selain itu, data co-immunoprecipitasi menunjukkan interaksi langsung antara Smad3 dan  $\beta$ -catenin.<sup>47</sup>

### Interaksi Silang Pensinyalan Wnt dan Tgf- $\beta$ pada Kanker Prostat

Interaksi silang antara pensinyalan TGF- $\beta$  dan Wnt telah dipelajari dipelajari secara luas dan telah diteliti dalam beberapa penelitian (Tabel 3). Penelitian oleh Xu *et al.* (2018) menunjukkan pengaktifan PKC $\epsilon$  (PKC $\epsilon$  adalah bagian dari keluarga PKC yang terkait dengan kinasenya secara struktural dengan beragam fungsi biologis),<sup>64</sup> meningkatkan glikolisis yang dimediasi Smad2/3, dengan demikian mempromosikan proliferasi sel dalam sel kanker prostat.<sup>63</sup> PKC $\epsilon$  berinteraksi dengan dan memfosforilasi wilayah tautan dari Smad3, mengikat glikolitik promotor gen untuk meningkatkan regulasi ekspresi gen glikolitik dengan memediasi TGF- $\beta$  non-kanonik.<sup>63</sup> Penghambatan PKC $\epsilon$  menghambat proliferasi sel tumor dan mengurangi serapan glukosa dan produksi laktat, dan ektopik ekspresi pembalik Smad3 proses ini, dan akibatnya meningkatkan glikolisis aerob dan proliferasi.<sup>63</sup> Selain itu, keluarga dari PKC, berperan dalam pensinyalan Wnt pada jalur kanonikal. Namun penelitian yang dilakukan oleh Dupasquier *et al.* (2019) menunjukkan

**Tabel 3 Interaksi Silang pada Pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  pada Berbagai Lini Sel**

Lini Sel	Interaksi
DU145, PC3, PC3M	PKC $\epsilon$ dengan Smad2/3 <sup>63-65</sup>
DU145,PC3	FZD8 dengan EMT <sup>14,49</sup>
LNCaP	SOX9 dengan Wnt dan TGF- $\beta$ <sup>66,67</sup>
PC3, DU145, LNCaP	CD82/KAI1 menekan Wnt dan TGF- $\beta$ <sup>68</sup>
PC3, DU145	PI3K dengan Wnt dan TGF- $\beta$ <sup>69</sup>
PC3, MDA-PCa-2b dan C4-2B	RAS/MAPK dengan Wnt dan TGF- $\beta$ <sup>70,71</sup>
PC-3	Smad3 dengan Wnt/ $\beta$ -catenin <sup>13,52,72</sup>
PC3, LNCaP, DU145	AR, TGF- $\beta$ dan Wnt <sup>6,8</sup>

PKC memiliki peran dalam Wnt/ $\beta$ -catenin meskipun pada kanker yang lain.<sup>65</sup>

Selanjutnya, studi Murillo-Garzón *et al.* (2018) menunjukkan bahwa FZD8 terekspresi tinggi pada kanker prostat, dan Wnt11 terlokalisasi kuat pada FZD8.<sup>14</sup> Selain itu, penekanan gen FZD8 diketahui mengurangi aktivitas pensinyalan Tgf- $\beta$  Smad-dependen meski tidak sepenuhnya. Selain itu penekanan gen FZD8 juga mengurangi ekspresi dari *matrix metalloproteinase 9* (MMP9).<sup>14,49</sup> Hal ini menunjukkan bahwa FZD8 berperan dalam invasi sel dengan mediasi TGF- $\beta$  TGF- $\beta$  adalah regulator utama EMT yang diketahui mengatur ekspresi SNAIL/TWIST/ZEB yang mengontrol perubahan perubahan cadherin, *matrix metalloproteinases* (MMPs), *inhibitor activator plasminogen 1* (PAI1), dan vimentin (VIM).<sup>14</sup> Hal ini membuktikan bahwa Wnt memiliki hubungan interaksi silang dengan TGF- $\beta$  dengan berperan dalam regulator EMT.<sup>14,50,51</sup>

Studi Khurana *et al.* (2019) menyebutkan bahwa SOX9 (anggota dari SOX atau *Sex-Determining Region Y(Sry)-related high-mobility group (HMG) box*) memiliki interaksi dengan Wnt ketika SOX9 berikatan dengan  $\beta$ -catenin dalam nukleus yang mengarah pada peningkatan transkripsi dan terjemahan gen target TCF/LEF.<sup>66</sup> Pada sisi lain, TGF- $\beta$  diketahui memiliki interaksi dengan menstabilkan protein SOX9.<sup>67</sup> Hal ini menjadi bukti bahwa SOX9 menjadi

mediasi antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ . Penelitian lain menunjukkan interaksi Wnt dan TGF- $\beta$  dapat dimediasi oleh CD82/KAI1. Seperti dalam penelitian Lee *et al.* (2015) menunjukkan CD82/KAI1 berperan dalam menekan TGF- $\beta$ 1 dan Wnt yang menginduksi EMT di sel kanker prostat dengan menghambat TGF- $\beta$ 1/Smad dan Wnt/ $\beta$ -catenin.<sup>68</sup>

Seperti yang sudah diketahui sebelumnya bahwa PI3K terlibat dalam jalur pensinyalan TGF- $\beta$  non-kanonikal. Penelitian Moreno *et al.* (2010) menunjukkan PI3K mengaktifkan  $\beta$ -catenin yang mana PI3K diaktifkan oleh TGF- $\beta$  pada jalur non-kanonik.<sup>69</sup> Selain PI3K, RAS (yang diaktifkan oleh TGF- $\beta$  non-kanonikal)<sup>35,36</sup> dapat mengaktifkan pensinyalan lain seperti Wnt. Dalam studi Lin *et al.* (2020) dan Browne *et al.* (2016) disebutkan bahwa RAS dapat meregulasi ekspresi DKK-1, yang menghambat ekspresi Wnt3a (anggota dari Wnt) dan mengurangi osteoblastogenesis dalam fenotip osteolitik tumor PCa.<sup>70,71</sup>

Interaksi silang antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  juga dapat terjadi melalui Smad-dependen dengan fasilitasi translokasi  $\beta$ -catenin ke nukleus dan pembentukan kompleks  $\beta$ -catenin dengan TCF/LEF1.<sup>13,52</sup> Namun, dengan tidak hadirnya TGF- $\beta$ , Smad3 akan mengalami degradasi oleh GSK3 sehingga ekspresi Smad terhambat. Penelitian lain yang dilakukan Ekman *et al.* (2012) menunjukkan Smad7 membentuk kompleks dengan APC dan bertindak sebagai protein adaptor untuk

p38 dan GSK-3 $\beta$  kinases untuk memfasilitasi inaktivasi GSK-3 $\beta$  yang bergantung pada TGF- $\beta$ /p38, akumulasi  $\beta$ -catenin, dan rekrutmen APC ke mikrotubulus dalam migrasi sel kanker prostat.<sup>72</sup>

Terakhir, interaksi silang antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  dapat dihubungkan dengan pensinyalan AR, yakni AR mengakibatkan peningkatan ekspresi gen target Wnt/ $\beta$ -catenin dan juga resistensi TGF- $\beta$ 1 pada pensinyalan TGF- $\beta$  yang berperan sebagai promotor tumor.<sup>6,8</sup> Hal ini menjadi hipotesis utama bahwa AR dapat memediasi interaksi silang antara Wnt dan TGF- $\beta$ , yang berkaitan dengan perkembangan kanker prostat. Namun letak terjadinya interaksi silang pensinyalan Wnt, TGF- $\beta$  dan AR belum banyak diteliti dan memerlukan penelitian lebih lanjut dengan berbagai model interaksi. Selain itu, mengingat pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  memiliki banyak peran dalam pensinyalan lain pada kanker prostat, juga memiliki peran saling berlawanan antara keduanya yaitu meningkatkan dan menghambat pertumbuhan kanker prostat, sehingga pensinyalan ini sangat penting dalam perkembangan dan pertumbuhan sel kanker prostat.

### Simpulan

Interaksi silang antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  dapat terjadi pada jalur kanonik dan non-kanonik dengan beberapa protein yang terlibat pada kedua pensinyalan tersebut. Selain itu, interaksi silang antara kedua pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  juga dapat dimediasi oleh beberapa pensinyalan lain seperti PI3K, RAS/MAPK dan AR. Namun keterlibatan AR dalam memediasi interaksi silang antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  masih menjadi hipotesis dan perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui protein-protein yang terlibat. Hal ini menjadi penting untuk pengembangan pengobatan kanker prostat yang efektif dan tertarget.

### Pendanaan

Penulisan artikel *review* ini didanai oleh Universitas Padjadjaran Hibah Internal Unpad-Percepatan Lektor Kepala tahun 2020 yang diberikan kepada RA dengan nomor kontrak 1427/UN6.3.1/LT/2020.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Cancer. [Diakses pada: 6 Maret 2020]. Tersedia dari: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi penyakit kanker. 2018. Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
4. Amalia R, Abdelaziz M, Puteri MU, Hwang J, Anwar F, Watanabe Y, et al. TMEPAI/PMEPA1 inhibits Wnt signaling by regulating  $\beta$ -catenin stability and nuclear accumulation in triple negative breast cancer cells. *Cell Signal*. 2019;59: 24–33. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.03.016
5. Li R, Quan Y, Xia W. SIRT3 inhibits prostate cancer metastasis through regulation of FOXO3A by suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Exp Cell Res*. 2018;364(2):143–51. doi: 10.1016/j.yex

- cr.2018.01.036
6. Murillo-Garzón V, Kypta R. WNT signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2017;14(11):683–96. doi: 10.1038/nru.2017.144
  7. Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(1):11–26. doi: 10.1038/nrc3419
  8. Cao Z, Kyprianou N. Mechanisms navigating the TGF- $\beta$  pathway in prostate cancer. *Asian J Urol.* 2015;2(1):11–8. doi: 10.1016/j.ajur.2015.04.011
  9. Ahel J, Hudorović N, Vičić-Hudorović V, Nikles H. TGF- $\beta$  in the natural history of prostate cancer. *Acta Clin Croat.* 2019; 58(1):128–38. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.17
  10. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, Chatila WK, Luna A, La KC, et al. Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas. *Cell.* 2018;173(2): 321–73. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.035
  11. Schneider JA, Logan SK. Revisiting the role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;462(Pt A):3–8. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.008
  12. Pelullo M, Zema S, Nardoza F, Checquolo S, Screpanti I, Bellavia D. Wnt, notch, and TGF- $\beta$  pathways impinge on hedgehog signaling complexity: An open window on cancer. *Front Genet.* 2019;10:711. doi: 10.3389/fgene.2019.00711
  13. Luo K. Signaling cross talk between TGF- $\beta$ /Smad and other signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9(1):a022137. doi: 10.1101/cshperspect.a022137
  14. Murillo-Garzón V, Gorroño-Etxebarria I, Åkerfelt M, Puustinen MC, Sistonen L, Nees M, et al. Frizzled-8 integrates Wnt-11 and transforming growth factor- $\beta$  signaling in prostate cancer. *Nat Commun.* 2018;9(1):1747. doi: 10.1038/s41467-018-04042-w
  15. Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: A review. *World J Mens Health.* 2019;37(3):288–95. doi: 10.5534/wjmh.180040
  16. Tindall D, Lonergan P. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog.* 2011;10(1):20. doi: 10.4103/1477-3163.83937
  17. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: Mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(49):5501–11. doi: 10.1038/onc.2013.206
  18. Humphrey PA. Histopathology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(10):a030411. doi: 10.1101/cshperspect.a030411
  19. Jung ME, Ouk S, Yoo D, Sawyers CL, Chen C, Tran C, et al. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Med Chem.* 2010;53(7):2779–96. doi: 10.1021/jm901488g
  20. Malinowski B, Wiciński M, Musiała N, Osowska I, Szostak M. Previous, current, and future pharmacotherapy and diagnosis of prostate cancer: A comprehensive review. *Diagnostics.* 2019;9(4):161. doi: 10.3390/diagnostics9040161
  21. Nair A, Chauhan P, Saha B, Kubatzky KF. Conceptual evolution of cell signaling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3292. doi: 10.3390/ijms20133292
  22. Nusse R, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell.* 2017;169(6): 985–99. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.016
  23. MacDonald BT, He X. Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(12):a007880. doi: 10.1101/cshperspect.a007880



24. Janda CY, Waghray D, Levin AM, Thomas C, Garcia KC. Structural basis of Wnt recognition by frizzled. *Science*. 2012;337(6090):59–64. doi: 10.1126/science.1222879
25. Tauriello DVF, Jordens I, Kirchner K, Slootstra JW, Kruitwagen T, Bouwman BAM, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling requires interaction of the dishevelled DEP domain and C terminus with a discontinuous motif in Frizzled. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(14):5154–5. doi: 10.1073/pnas.1114802109
26. Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2018;62:50–60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002
27. van Amerongen R. Alternative Wnt pathways and receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(10):a007914. doi: 10.1101/cshperspect.a007914
28. Uysal-Onganer P, Kawano Y, Caro M, Walker MM, Diez S, Darrington RS, et al. Wnt-11 promotes neuroendocrine-like differentiation, survival and migration of prostate cancer cells. *Mol Cancer*. 2010; 9:55. doi: 10.1186/1476-4598-9-55
29. Uysal-Onganer P, Kypta RM. Wnt11 in 2011—the regulation and function of a non-canonical Wnt. *Acta Physiol*. 2012; 204(1):52–64. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02297.x
30. Volante M, Tota D, Giorcelli J, Bollito E, Napoli F, Vatrano S, et al. Androgen deprivation modulates gene expression profile along prostate cancer progression. *Hum Pathol*. 2016;56:81–8. doi: 10.1016/j.humpath.2016.06.004
31. Li Z, Xu Z, Duan C, Liu W, Sun J, Han B. Role of TCF/LEF transcription factors in bone development and osteogenesis. *Int J Med Sci*. 2018;15(12):1415–22. doi: 10.7150/ijms.26741
32. Wu L, Zhao JC, Kim J, Jin HJ, Wang CY, Yu J. ERG is a critical regulator of Wnt/LEF1 signaling in prostate cancer. *Cancer Res*. 2013;73(19):6068–79. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0882
33. Bauman TM, Vezina CM, Ricke EA, Halberg RB, Huang W, Peterson RE, et al. Expression and colocalization of  $\beta$ -catenin and lymphoid enhancing factor-1 in prostate cancer progression. *Hum Pathol*. 2016;51:124–33. doi: 10.1016/j.humpath.2015.12.024
34. Kypta RM, Waxman J. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2012;9(8):418–28. doi: 10.1038/nrurol.2012.116
35. Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(10):616–30. doi: 10.1038/nrm3434
36. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  family: Context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5):a021873. doi: 10.1101/cshperspect.a021873
37. Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF- $\beta$  receptors: In and beyond TGF- $\beta$  signaling. *Cell Signal*. 2018;52:112–20. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.09.002
38. Fei T, Xia K, Li Z, Zhou B, Zhu S, Chen H, et al. Genome-wide mapping of SMAD target genes reveals the role of BMP signaling in embryonic stem cell fate determination. *Genome Res*. 2010;20(1):36–44. doi: 10.1101/gr.092114.109
39. Chen X-F, Zhang H-J, Wang H-B, Zhu J, Zhou W-Y, Zhang H, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 induces epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancer cells via PI3K/Akt and MEK/Erk1/2 signaling pathways. *Mol Biol Rep*. 2012;39(4):3549–56. doi: 10.1007/s11033-011-1128-0
40. Korol A, Taiyab A, West-Mays JA. RhoA/ROCK signaling regulates TGF $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition of lens

- epithelial cells through MRTF-A. *Mol Med*. 2016;22(1):713–23. doi: 10.2119/molmed.2016.00041
41. Vo BT, Morton D, Komaragiri S, Millena AC, Leath C, Khan SA. TGF- $\beta$  effects on prostate cancer cell migration and invasion are mediated by PGE2 through activation of PI3K/AKT/mTOR pathway. *Endocrinology*. 2013;154(5):1768–79. doi: 10.1210/en.2012-2074
  42. Jones E, Pu H, Kyprianou N. Targeting TGF- $\beta$  in prostate cancer: Therapeutic possibilities during tumor progression. *Expert Opin Ther Targets*. 2009;13(2):227–34. doi: 10.1517/14728220802705696
  43. Tindall DJ. Prostate cancer: Biochemistry, molecular biology and genetics. *J Carcinogenesis*. 2013;1–522 doi: 10.1007/978-1-4614-6828-8
  44. Kjolby RAS, Harland RM. Genome-wide identification of Wnt/ $\beta$ -catenin transcriptional targets during *Xenopus* gastrulation. *Dev Biol*. 2017;426(2):165–75. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.03.021
  45. Zinski J, Tajer B, Mullins MC. TGF- $\beta$  family signaling in early vertebrate development. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(6):a033274. doi: 10.1101/cshperspect.a033274
  46. Zhang M, Wang M, Tan X, Li TF, Zhang YE, Chen D. Smad3 prevents  $\beta$ -catenin nuclear translocation in chondrocytes. *J Biol Chem*. 2010;285(12):8703–10. doi: 10.1074/jbc.M109.093526
  47. Zhou S. TGF- $\beta$  regulates  $\beta$ -catenin signaling and osteoblast differentiation in human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*. 2011;112(6):1651–60. doi: 10.1002/jcb.23079
  48. Attisano L, Wrana JL. Signal integration in TGF- $\beta$ , WNT, and Hippo pathways. *F1000Prime Rep*. 2013;5:17. doi: 10.12703/P5-17
  49. Mandel A, Larsson P, Sarwar M, Semenas J, Syed Khaja AS, Persson JL. The interplay between AR, EGF receptor and MMP-9 signaling pathways in invasive prostate cancer. *Mol Med*. 2018;24(1):34. doi: 10.1186/s10020-018-0035-4
  50. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*. 2017;36(11):1461–73. doi: 10.1038/onc.2016.304
  51. Freese JL, Pino D, Pleasure SJ. Wnt signaling in development and disease. *Neurobiol Dis*. 2010;38(2):148–53. doi: 10.1016/j.nbd.2009.09.003
  52. Cheruku HR, Mohamedali A, Cantor DI, Tan SH, Nice EC, Baker MS. Transforming growth factor- $\beta$ , MAPK and Wnt signaling interactions in colorectal cancer. *EuPA Open Proteomics*. 2015;8:104–15. doi: 10.1016/j.euprot.2015.06.004
  53. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, Park K, Downing SR, MacDonald TY, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol*. 2013;63(5):920–6. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.053
  54. Grasso CS, Wu Y, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature*. 2012;487(7406):239–43. doi: 10.1038/nature11125
  55. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;162(2):454. doi: 10.1016/j.cell.2015.06.053
  56. Chen C-L, Mahalingam D, Osmulski P, Jadhav RR, Wang C-M, Leach RJ, et al. Single-cell analysis of circulating tumor cells identifies cumulative expression patterns of EMT-related genes in metastatic prostate cancer. *Prostate*. 2013;73(8):813–26. doi: 10.1002/pros.22625
  57. Miyamoto DT, Zheng Y, Wittner BS, Lee RJ, Zhu H, Broderick KT, et al.

- RNA-Seq of single prostate CTCs implicates noncanonical Wnt signaling in antiandrogen resistance. *Science*. 2015; 349(6254):1351–6. doi: 10.1126/science.aab0917
58. Sandsmark E, Hansen AF, Selnæs KM, Bertilsson H, Bofin AM, Wright AJ, et al. A novel non-canonical Wnt signature for prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget*. 2017;8(6):9572–86. doi: 10.18632/oncotarget.14161
59. Gupta S, Iljin K, Sara H, Mpindi JP, Mirtti T, Vainio P, et al. FZD4 as a mediator of ERG oncogene-induced WNT signaling and epithelial-to-mesenchymal transition in human prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2010;70(17):6735–45. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0244
60. Zhang S, Chen L, Wang-Rodriguez J, Zhang L, Cui B, Frankel W, et al. The onco-embryonic antigen ROR1 is expressed by a variety of human cancers. *Am J Pathol*. 2012;181(6):1903–10. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.024
61. Thiele S, Rauner M, Goettsch C, Rachner TD, Benad P, Fuessel S, et al. Expression profile of WNT molecules in prostate cancer and its regulation by aminobisphosphonates. *J Cell Biochem*. 2011;112(6):1593–600. doi: 10.1002/jcb.23070
62. Kumon H, Ariyoshi Y, Sasaki K, Sadahira T, Araki M, Ebara S, et al. Adenovirus vector carrying REIC/DKK-3 gene: Neoadjuvant intraprostatic injection for high-risk localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Cancer Gene Ther*. 2016;23(11):400–9. doi: 10.1038/cgt.2016.53
63. Xu W, Zeng F, Li S, Li G, Lai X, Wang QJ, et al. Crosstalk of protein kinase C  $\epsilon$  with Smad2/3 promotes tumor cell proliferation in prostate cancer cells by enhancing aerobic glycolysis. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(24):4583–98. doi: 10.1007/s00018-018-2914-9
64. Garg R, Benedetti LG, Abera MB, Wang H, Abba M, Kazanietz MG. Protein kinase C and cancer: What we know and what we do not. *Oncogene*. 2014;33(45):5225–37. doi: 10.1038/onc.2013.524
65. Dupasquier S, Blache P, Picque Lasorsa L, Zhao H, Abraham J-D, Haigh JJ, et al. Modulating PKC $\alpha$  activity to target Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling in colon cancer. *Cancers*. 2019;11(5):693. doi: 10.3390/cancers11050693
66. Khurana N, Sikka SC. Interplay between SOX9, Wnt/ $\beta$ -catenin and androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2066. doi: 10.3390/ijms20092066
67. Chavez RD, Coricor G, Perez J, Seo H-S, Serra R. SOX9 protein is stabilized by TGF- $\beta$  and regulates PAPSS2 mRNA expression in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartil*. 2017;25(2):332–40. doi: 10.1016/j.joca.2016.10.007
68. Lee M, Lee J, Kim Y, Lee H. The metastasis suppressor CD82/KAI1 represses the TGF- $\beta$  1 and Wnt signalings inducing epithelial-to-mesenchymal transition linked to invasiveness of prostate cancer cells. *Prostate*. 2019;79(12):1394–405. doi: 10.1002/pros.23837
69. Moreno CS. The sex-determining region Y-box 4 and homeobox C6 transcriptional networks in prostate cancer progression. *Am J Pathol*. 2010;176(2):518–27. doi: 10.2353/ajpath.2010.090657
70. Lin S-R, Mokgautsi N, Liu Y-N. Ras and Wnt interaction contribute in prostate cancer bone metastasis. *Molecules*. 2020; 25(10):2380. doi: 10.3390/molecules25102380
71. Browne AJ, Göbel A, Thiele S, Hofbauer LC, Rauner M, Rachner TD. p38 MAPK regulates the Wnt inhibitor Dickkopf-1 in osteotropic prostate cancer cells. *Cell Death Dis*. 2016;7(2):e2119. doi: 10.1038/cdd.2016.119

- 8/cddis.2016.32
72. Ekman M, Mu Y, Lee SY, Edlund S, Kozakai T, Thakur N, et al. APC and Smad7 link TGF $\beta$  type I receptors to the microtubule system to promote cell migration. *Mol Biol Cell*. 2012;23(11): 2109–21. doi: 10.1091/mbc.e10-12-1000