

© Vía WNT y respuesta inmune

Ochoa-Hernández Alejandra B.¹, Jave-Suárez Luis F.²

Resumen

La vía WNT (Wingless «Wg» en *Drosophila melanogaster*) desempeña un papel fundamental en la diferenciación celular y en la morfogénesis de órganos y tejidos. Desde hace algunos años, se han acumulado evidencias de la intervención de esta vía en el desarrollo de las células del sistema inmune, especialmente de linfocitos T y B. Muchos estudios han delineado los mecanismos por los que esta vía ejerce regulación en la inflamación y en el control de la proliferación y la apoptosis celular, por lo que las variaciones en los mecanismos de señalización de ésta, darán lugar a anomalías funcionales, alteraciones en la organización celular y al desarrollo de patologías. En esta revisión se describirán brevemente los eventos relevantes de la participación de la vía WNT en el desarrollo del sistema inmune y la respuesta inflamatoria.

Palabras clave: *inflamación, linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, vía WNT.*

WNT signaling path and immune response

Abstract

The WNT signaling path (Wingless Wg in *Drosophila melanogaster*) plays a fundamental role in the cell differentiation and the organ and tissue morphogenesis. It has been accumulated evidence of the intervention of this signaling path regarding the cell development on the immune system, especially the T and B-lymphocytes. Several studies have started to portray the mechanisms that execute the regulation of the swelling and the control of the cell proliferation and apoptosis, therefore these signaling path variations will cause functional anomalies, alterations in the cell organization and pathologies development. In this review it will be briefly describe the relevant elements of the WNT signaling path and its participation in the immune system development and the inflammatory response.

Key words: *B-lymphocytes, inflammation, macrophages, swelling, T-lymphocytes, WNT signaling path.*

1. M. en C. Estudiante de doctorado de la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) del IMSS, Maestría en Ciencias en la especialidad de Genética.

2. Dr. en C. Investigador Asociado de la División de Inmunología del Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) del IMSS, Doctor en Ciencias en la especialidad de Biología Molecular, Maestro en Ciencias en la especialidad de Genética y Biología Molecular.

Contacto: División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Correo electrónico: lfjave@yahoo.com
Ochoa-Hernández AB; Jave-Suárez LF. Vía WNT y respuesta inmune. *Rev Med MD* 2011; 2(4)

Introducción

La vía de señalización WNT (Wingless «Wg» en *Drosophila melanogaster*) es una compleja red de proteínas implicadas en la diferenciación, proliferación, migración y polaridad celular; juega un papel importante en el desarrollo embrionario, regeneración de tejidos, mantenimiento de células madre y mecanismos homeostáticos.¹ El término WNT denomina al gen del segmento de polaridad *Wingless* (Wg) en *Drosophila melanogaster* y al proto-oncogén *Int-1* de ratón, el cual estimula el desarrollo de tumores de mama cuando se activa por la integración de un virus.^{2,3}

Las proteínas WNT son glucoproteínas de secreción que actúan como ligandos para estimular vías de transducción de señal, mediadas por receptores en organismos vertebrados e invertebrados. En mamíferos se conocen 19 genes WNT. Los ligandos WNT se unen a receptores transmembranales llamados *frizzled* (Fzd) y a proteínas relacionadas con receptores de lipoproteínas de baja densidad 5/6 (LRP). La interacción entre los 19 ligandos WNT y las posibles combinaciones entre los 10 receptores Fzd, los 2 co-receptores LRP y los receptores no-Fzd (dependientes de tirosina-cinasa, Ror y Ryk, explican la complejidad de las vías de señalización.⁴

Vías de señalización WNT

Actualmente se conocen tres vías de señalización WNT: la vía canónica ó WNT-β-catenina, la vía dependiente de calcio ó WNT /Ca²⁺ y la vía de polaridad planar celular (PCP). El ligando WNT3a es el prototipo activador de la vía canónica y el WNT5a de las vías no canónicas.^{5,6}

La vía mejor estudiada es la WNT-β-catenina o vía canónica, que involucra la inhibición de la glicógeno sintetasa cinasa-3β (GSK-3β), que a su vez bloquea la degradación de β-catenina en el citosol, provocando su acumulación y posterior migración al núcleo, donde forma complejos de transcripción con proteínas LEF/TCF. Estos complejos activan la expresión de por lo menos veinte genes. La vía canónica se ha relacionado con otras vías de señalización como la del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y la del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), que está involucrada en la auto-renovación, proliferación de células madre hematopoyéticas, así como en numerosos tipos de cáncer.⁷⁻¹⁰

Las vías WNT/Ca²⁺ y WNT/PCP se consideran no canónicas por ser independientes de β-catenina y se relacionan con la modulación del movimiento celular. La activación de las vías no-canónicas provocan flujo intracelular de iones calcio, activando moléculas efectoras dependientes de Ca²⁺, por ejemplo: la Cinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CamKII), el factor nuclear asociado a células T (NFAT) y la Proteína Cinasa C (PKC). El NFAT se asocia a la regulación del comportamiento celular por acción genética sobre el ciclo celular, la diferenciación, la apoptosis y la producción de citocinas.¹¹

Vía WNT y desarrollo de células T

El desarrollo de células T a partir de células madre

hematopoyéticas y células precursoras comprometidas, se caracteriza por la expresión de un conjunto diferente de genes en las distintas etapas de la diferenciación. En el timo se pueden distinguir varias etapas del desarrollo según la expresión de receptores y co-receptores CD4 y CD8.^{12,13} La mayoría de los timocitos inmaduros no expresan CD4 ni CD8 y son denominados como dobles negativos (DN), las células intermedias expresan ambos marcadores (CD4 y CD8), por lo que son llamados dobles positivos (DP), por último, los timocitos maduros expresan solo CD4 o CD8 y son llamados simples positivos (SP).¹⁴

Un factor importante para el desarrollo de timocitos es el factor 1 de células T (TCF-1), que es codificado por el gen *Tcf7* y actúa directamente en la vía de señalización WNT canónica. El TCF-1 no es un factor de transcripción activo por sí mismo, sino que requiere la interacción con β-catenina.¹⁵ La interacción de β-catenina con miembros de la familia TCF, TCF-1/LEF-1 (factor potenciador de linfocitos), permite la formación de un complejo factor de transcripción bipartito que activa la transcripción de genes diana de la vía.¹²

Estudios iniciales en ratones demostraron que la deficiencia de TCF-1 deteriora la maduración de los timocitos, presentando defectos múltiples en los estadios DN1-DN4 del desarrollo de células T y que ratones deficientes en LEF tienen un desarrollo de células T normal; pero ratones deficientes en LEF y TCF-1 muestran solo bloqueo en la etapa DN3, lo cual indica parcial redundancia entre LEF-1 y TCF-1 durante la maduración del timocito.¹⁶⁻¹⁸

Para entender si la interacción β-catenina/TCF-1 era necesaria y relevante durante el desarrollo de células T, Staal y cols, desarrollaron un experimento en el cual expresaron diferentes formas de TCF-1 en células madre de ratones nulos de TCF-1; generaron retrovirus recombinantes que codificaban TCF-1 de longitud completa o TCF-1 truncado en el extremo N-terminal (DNTCF-1), el cual no era capaz de unir β-catenina. El retrovirus TCF-1 demostró ser funcional, ya que pudo activar la transcripción dependiente de TCF-1 en células IIA 1.6B de una manera dependiente de β-catenina. El retrovirus DNTCF-1 no media esta transactivación porque no interactúa con β-catenina. Con los virus diseñados se realizó la transducción de células madre de médula ósea de ratones TCF-1^{-/-} y tipo silvestres, lo que permitió el desarrollo *in vitro* de células T. Las células madre de médula ósea de ratones TCF-1^{-/-} no mostraron desarrollo de timocitos o lo hicieron de una manera deficiente; las células transducidas de DNTCF-1 solo generaron células DN y pocas células ISP. Estos datos permiten concluir que la interacción β-catenina/TCF-1 es indispensable para el completo desarrollo de células T.¹³

Este mismo grupo de trabajo demostró que el desarrollo de timocitos es críticamente dependiente de la cascada de señalización WNT y lo confirmaron con el completo bloqueo en el desarrollo de timocitos, observado en ausencia de TCF-1 y LEF-1 o en presencia de inhibidores extracelulares de WNT.¹⁵ Pongracz y cols, utilizaron la expresión de ICAT para bloquear la interacción de β-catenina/TCF-1 y mostrar que esta vía es importante para el desarrollo de células T.¹⁹

La maduración de las células T es dependiente de la proliferación intra-tímica y de la supervivencia y

diferenciación de los precursores celulares. Estos procesos son regulados en gran medida por las señales recibidas a través del receptor de células pre-T (pre-TCR) y del complejo ab TCR.¹²

Experimentos de ablación de genes han mostrado que el TCF-1 es requerido para la diferenciación tímica de células T, Schilham y cols, demostraron que los timocitos TCF-1^{-/-} tienen deteriorada su capacidad para expandirse a diferentes estados de proliferación.^{4,16,20}

WNT en el desarrollo de células B

El desarrollo de las células B es un proceso complejo en que una célula madre hematopoyética madura para dar origen a una célula altamente especializada, uno de los factores de transcripción que juega un papel fundamental durante este proceso es la proteína LEF-1.²¹ Uno de los primeros estudios que relacionan la participación de LEF-1 en el desarrollo de células B fue el desarrollado por Grosschedl y cols., mediante la generación de ratones deficientes del gen *LEF-1* y observaron que estos ratones presentaban muerte prematura, alopecia, ausencia de bigotes y dientes, así como nulo desarrollo mamario; se observó una marcada reducción de células B220⁺ en el hígado fetal y en la médula ósea de estos ratones. Se comprobó que este efecto está causado por un incremento en la apoptosis y una disminución en la proliferación celular.²²

Al realizar diversos experimentos se observó que el potencial proliferativo de los progenitores se extiende hasta por cuatro semanas y mantiene la capacidad de diferenciación en células T y B; sin embargo, la expresión constitutiva de la variante estable de β -catenina induce efectos nocivos en células progenitoras causándole inestabilidad, generando células primitivas y una expresión inapropiada de genes que controlan la diferenciación linfoide.^{9,23} Este último señala una posible participación de la vía WNT en la génesis de las leucemias. Se observó que la estimulación de células pre-B mediante el ligando WNT3a induce proliferación de las mismas, indicando que los ligandos WNT pueden funcionar como factores de crecimientos en las células B.

Para tratar de delinear el papel que desempeña la vía WNT canónica en la biología de las células T y B se han seguido diferentes estrategias; una de ellas es utilizar cloruro de litio como inhibidor de la acción de la cinasa GSK3 β que estabiliza β -catenina, activando la vía canónica. Se observó más actividad de esta vía en linfocitos T que en linfocitos B.²⁴ En pacientes con leucemia linfocítica crónica, los linfocitos B expresan altos niveles de ligandos WNT y de Fzd3 en comparación con pacientes normales. Por otro lado, en leucemia linfoblástica aguda de células pre-B, un rearrreglo relacionado con el origen de esta malignidad, es la fusión de los genes *E2A-PBX1*, que da origen a un factor de transcripción que induce la expresión, en otros genes del ligando WNT16; este hecho pone en evidencia la importancia

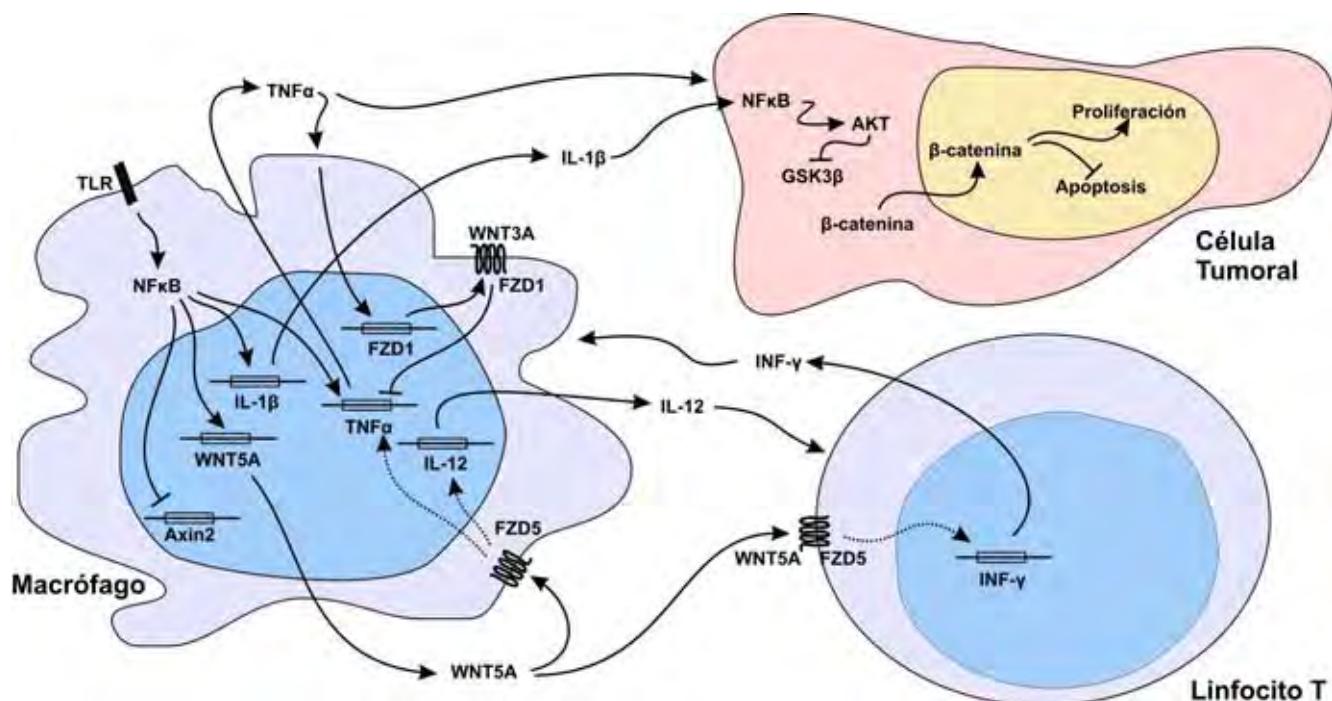


Figura 1. Actividad Inmunomoduladora de la Vía WNT.- Se muestra el papel fundamental que están desempeñando los macrófagos en la modulación de la respuesta inmune mediada por la vía WNT. Microorganismos patógenos, por medio de la activación de receptores tipo Toll (TLR), inducen la activación de NFκB, el cual induce la expresión de WNT5a y citocinas pro-inflamatorias. WNT5a estimula la producción de IL-12 en el mismo macrófago e INF-γ en linfocitos T circundantes. Por otro lado TNF- α e IL-1 β inducen en células tumorales o en células epiteliales vecinas la activación de la vía WNT canónica mediante la estabilización de β -catenina, este evento favorece o promueve la progresión del cáncer. WNT3a mediante su receptor FZD1 activa la vía canónica en el macrófago en donde esta vía tiene un efecto anti-inflamatorio, regulando negativamente la expresión de citocinas pro-inflamatorias.

de WNT16 en la génesis de las leucemias de células B, sin embargo, los mecanismos de acción aún necesitan delimitarse bien, WNT16 podría estar promoviendo la mecanismos autócrinos necesarios para la proliferación y supervivencia de las células tumorales.²⁵ De lo anterior podemos deducir que la vía WNT canónica es importante durante la diferenciación del linfocito B y una vez que este alcanza la madurez, esta vía se encuentra inactiva.

Actividad inmunoreguladora de la vía WNT

Las primeras evidencias que dejaban ver la participación de la vía WNT en la respuesta inmune provienen de la observación de la sobre-expresión de WNT5a en muestras de tejido sinovial inflamado de pacientes con artritis reumatoide.^{26,27} Posteriores evidencias han dejado ver el papel fundamental que juega la vía WNT en la inmunoregulación mediada por macrófagos y monocitos (Figura 1).

Los macrófagos asociados a tumor (TAMs) derivan de monocitos circulantes que tras recibir señales de migración, viajan hacia el microambiente tumoral y se polarizan adquiriendo características y propiedades de macrófagos del tipo M2.^{28,29} El microambiente tumoral influye en este proceso de polarización, condicionando a los macrófagos a promover la progresión tumoral, la metástasis y la angiogénesis.³⁰ Se ha observado que células tumorales derivadas de colon estimulan a monocitos y a macrófagos THP1 a sintetizar y liberar IL-1 β , que tiene la capacidad de inducir la activación de la vía canónica WNT en las células tumorales mediante la inducción de NF- κ B, AKT y la posterior inactivación de GSK3 β . Una vez activada la vía canónica de WNT se induce la expresión de genes que regulan positivamente el ciclo celular, como Myc y Ciclina D. De esta manera macrófagos asociados a tumor promueven el crecimiento de las células tumorales.

Se ha observado que al activarse la vía canónica de WNT mediante la acción de IL-1 β se encienden en la célula tumoral mecanismos de protección que inhiben la apoptosis inducida por el ligando de TRAIL.³¹ La vía WNT en células de cáncer de colon, participa en la progresión tumoral y en la evasión de la apoptosis mediante la actividad de macrófagos. Un fenómeno similar se ha observado en tumores gástricos, en los cuales la liberación de TNF- α por macrófagos asociados a tumor induce la activación de la vía canónica de WNT.³² La promoción de la vía WNT es uno de los eventos principales para el desarrollo del cáncer gástrico. Estos hallazgos explican cómo procesos inflamatorios pueden actuar como un mecanismo pro-tumorigénico.³³

Los macrófagos reconocen a microorganismos extraños por medio de sus receptores, desencadenando una respuesta inmunológica que tiene como objetivo eliminar al agente agresor. Dentro de los receptores que presentan los macrófagos para cumplir con esta función destacan los TLRs (del inglés *toll like receptor*). Recientemente se ha observado que la activación de los macrófagos por la exposición a *Mycobacterium tuberculosis* induce la sobre expresión de WNT5a y de su receptor Fzd5. Se propone que la activación de los receptores TLR por *M. tuberculosis* o LPS induce la activación de NF- κ B, lo cual a su vez induce la expresión de

WNT5a.³⁴ La producción y liberación de WNT5a tiene dos funciones, una autócrina que repercute directamente en la producción de IL-12 en macrófagos y una paracrína que induce la producción de IFN- γ en las células T activas circundantes.³⁵ Macrófagos infectados con *F. tularensis* secretan bajas cantidades de TNF- α , IL-6 e IL-12 cuando la proteína GSK3 β está inhibida.^{36,37} Por lo antes mencionado se demuestra que la vía WNT canónica juega un papel importante en la regulación negativa del proceso inflamatorio.

Conclusiones

La vía WNT desempeña un papel importante en el desarrollo de los organismos multicelulares. Es una vía que se ha conservado a través de la evolución en gran cantidad de especies, desde organismos invertebrados hasta vertebrados, lo cual subraya su importancia. A partir de su descubrimiento en los años ochenta, el conocimiento de los diferentes componentes que participan en esta vía ha crecido enormemente y se sabe ahora que juegan un papel crucial en la embriogénesis, la proliferación celular, la diferenciación, la polaridad celular, la migración y la invasión. Una señalización WNT anormal ha sido asociada a enfermedades como el cáncer o enfermedades degenerativas. Aunado a esto, en los últimos años se ha acumulado un gran número de evidencias que indican la participación de esta vía en la maduración de las células del sistema inmune y más aún la directa participación de esta vía en la modulación de la respuesta inmune.

Sin embargo, esta es un área que apenas se está empezando a descubrir, futuros estudios son necesarios para revelar con más detalle el papel que desempeña esta vía en enfermedades inflamatorias. Una mejor comprensión de los mecanismos moduladores de la expresión de proteínas WNT y de los efectos de la señalización canónica y no-canónica, será de suma importancia para aclarar el papel de esta vía y permitir el diseño de nuevos tratamientos anti-inflamatorios.

Referencias bibliográficas

- 1.Chen X, Yang J, Evans PM, Liu C: Wnt signaling: the good and the bad. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2008, 40:577-594.
- 2.Miller JR. The Wnts. *Genome Biol*/2002, 3:REVIEWS3001.
- 3.Mlodzik M. Planar cell polarization: do the same mechanisms regulate *Drosophila* tissue polarity and vertebrate gastrulation? *Trends Genet* 2002, 18:564-571.
- 4.Gattinoni L, Ji Y, Restifo NP. Wnt/beta-catenin signaling in T-cell immunity and cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2010, 16:4695-4701.
- 5.Van Amerongen R, Mikels A, Nusse R. Alternative wnt signaling is initiated by distinct receptors. *Sci Signal* 2008, 1:re9.
- 6.Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem* 2006, 281:22429-22433.
- 7.Adamson MC, Dennis C, Delaney S, Christiansen J, Monkley S, Kozak CA, Wainwright B. Isolation and genetic mapping of two novel members of the murine Wnt gene family, Wnt11 and Wnt12, and the mapping of Wnt5a and Wnt7a. *Genomics* 1994, 24:9-13.
- 8.Dosen G, Tenstad E, Nygren MK, Stubberud H, Funderud S, Rian E. Wnt expression and canonical Wnt signaling in human bone marrow B lymphopoiesis. *BMC Immunol* 2006, 7:13.
- 9.Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, Hintz L, Nusse R, Weissman IL. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003, 423:409-414.
- 10.Fuerer C, Nusse R, Ten Berge D. Wnt signalling in development and disease. Max Delbrück Center for Molecular Medicine meeting on Wnt signaling in Development and Disease. *EMBO Rep* 2008, 9:134-138.
- 11.Viola JP, Carvalho LD, Fonseca BP, Teixeira LK. NFAT transcription factors:

- from cell cycle to tumor development. *Braz J Med Biol Res* 2005, 38:335-344.
12. Loannidis V, Beermann F, Clevers H, Held W. The beta-catenin-TCF-1 pathway ensures CD4(+)CD8(+) thymocyte survival. *Nat Immunol* 2001, 2:691-697.
13. Staal FJ, Meeldijk J, Moerer P, Jay P, van de Weerd BC, Vainio S, Nolan GP, Clevers H. Wnt signaling is required for thymocyte development and activates Tcf-1 mediated transcription. *Eur J Immunol* 2001, 31:285-293.
14. Yu Q, Sharma A, Sen JM. TCF1 and beta-catenin regulate T cell development and function. *Immunol Res* 2010, 47:45-55.
15. Staal FJ, Clevers HC. Wnt signaling in the thymus. *Curr Opin Immunol* 2003, 15:204-208.
16. Schilham MW, Wilson A, Moerer P, Benaissa-Trouw BJ, Cumano A, Clevers HC. Critical involvement of Tcf-1 in expansion of thymocytes. *J Immunol* 1998, 161:3984-3991.
17. Verbeek S, Izon D, Hofhuis F, Robanus-Maandag E, te Riele H, van de Wetering M, Oosterwegel M, Wilson A, MacDonald HR, Clevers H. An HMG-box-containing T-cell factor required for thymocyte differentiation. *Nature* 1995, 374:70-74.
18. Okamura RM, Sigvardsson M, Galceran J, Verbeek S, Clevers H, Grosschedl R. Redundant regulation of T cell differentiation and TCRalpha gene expression by the transcription factors LEF-1 and TCF-1. *Immunity* 1998, 8:11-20.
19. Pongracz JE, Parnell SM, Jones T, Anderson G, Jenkinson EJ. Overexpression of ICAT highlights a role for catenin-mediated canonical Wnt signalling in early T cell development. *Eur J Immunol* 2006, 36:2376-2383.
20. Castrop J, van Wichen D, Koomans-Bitter M, van de Wetering M, de Weger R, van Dongen J, Clevers H. The human TCF-1 gene encodes a nuclear DNA-binding protein uniquely expressed in normal and neoplastic T-lineage lymphocytes. *Blood* 1995, 86:3050-3059.
21. Travis A, Amsterdam A, Belanger C, Grosschedl R. LEF-1, a gene encoding a lymphoid-specific protein with an HMG domain, regulates T-cell receptor alpha enhancer function [corrected]. *Genes Dev* 1991, 5:880-894.
22. Reya T, O'Riordan M, Okamura R, Devaney E, Willert K, Nusse R, Grosschedl R. Wnt signaling regulates B lymphocyte proliferation through a LEF-1 dependent mechanism. *Immunity* 2000, 13:15-24.
23. Baba Y, Garrett KP, Kincade PW. Constitutively active beta-catenin confers multilineage differentiation potential on lymphoid and myeloid progenitors. *Immunity* 2005, 23:599-609.
24. Staal FJ, Burgering BM, van de Wetering M, Clevers HC. Tcf-1-mediated transcription in T lymphocytes: differential role for glycogen synthase kinase-3 in fibroblasts and T cells. *Int Immunol* 1999, 11:317-323.
25. McWhirter JR, Neuteboom ST, Wancewicz EV, Monia BP, Downing JR, Murre C. Oncogenic homeodomain transcription factor E2A-Pbx1 activates a novel WNT gene in pre-B acute lymphoblastoid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:11464-11469.
26. Sen M, Lauterbach K, El-Gabalawy H, Firestein GS, Corr M, Carson DA. Expression and function of wingless and frizzled homologs in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:2791-2796.
27. Sen M, Reifert J, Lauterbach K, Wolf V, Rubin JS, Corr M, Carson DA. Regulation of fibronectin and metalloproteinase expression by Wnt signaling in rheumatoid arthritis synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2002, 46:2867-2877.
28. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004, 25:677-686.
29. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006, 42:717-727.
30. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004, 4:71-78.
31. Kaler P, Galea V, Augenlicht L, Klampfer L. Tumor associated macrophages protect colon cancer cells from TRAIL-induced apoptosis through IL-1beta-dependent stabilization of Snail in tumor cells. *PLoS One* 2010, 5:e11700.
32. Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, Oshima M. Activated macrophages promote Wnt signalling through tumour necrosis factor-alpha in gastric tumour cells. *EMBO J* 2008, 27:1671-1681.
33. Oguma K, Oshima H, Oshima M. Inflammation, tumor necrosis factor and Wnt promotion in gastric cancer development. *Future Oncol* 2010, 6:515-526.
34. Blumenthal A, Ehlers S, Lauber J, Buer J, Lange C, Goldmann T, Heine H, Brandt E, Reiling N. The Wingless homolog WNT5A and its receptor Frizzled-5 regulate inflammatory responses of human mononuclear cells induced by microbial stimulation. *Blood* 2006, 108:965-973.
35. Pereira CP, Bachli EB, Schoedon G. The wnt pathway: a macrophage effector molecule that triggers inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2009, 11:236-242.
36. Neumann J, Schaele K, Farhat K, Endermann T, Ulmer AJ, Ehlers S, Reiling N. Frizzled1 is a marker of inflammatory macrophages, and its ligand Wnt3a is involved in reprogramming *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. *FASEB J* 2010, 24:4599-4612.
37. Zhang P, Katz J, Michalek SM. Glycogen synthase kinase-3beta (GSK3beta) inhibition suppresses the inflammatory response to *Francisella* infection and protects against tularemia in mice. *Mol Immunol* 2009, 46:677-687.