

综 述

Wnt 信号通路调控衰老相关疾病的研究进展*

樊廷俊, 郑明月, 徐 彬

(中国海洋大学海洋生命学院, 山东 青岛 266100)

摘 要: 1950 年代以来, 全球人口老龄化现象逐步显现。衰老与生理功能的逐渐退化及对疾病的易感性增加有关。建立衰老模型研究衰老及相关疾病具有重要意义。研究发现, Wnt 信号通路在衰老相关的生理病理过程中发挥着关键的调控作用。本文对常见的衰老模型和 Wnt 信号通路在衰老相关疾病中的作用方面的研究进展进行综述。

关键词: 衰老; Wnt 信号通路; 衰老相关疾病; 衰老模型

中图分类号: Q28

文献标志码: A

文章编号: 1672-5174(2020)11-062-07

DOI: 10.16441/j.cnki.hdxh.20200031

引用格式: 樊廷俊, 郑明月, 徐彬. Wnt 信号通路调控衰老相关疾病的研究进展[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2020, 50(11): 62-68.

FAN Ting-Jun, ZHENG Ming-Yue, XU Bin. Research advances on the Wnt signaling pathway in regulating aging-related diseases[J]. Periodical of Ocean University of China, 2020, 50(11): 62-68.

人口老龄化已成为世界各国日益突出的社会问题。据文献报道, 截止到 20 世纪末, 全球 65 岁以上人口从约 7% 上升到 20% 以上, 80 岁及以上人口有 1.25 亿^[1]。老龄化带来的相关疾病也呈指数增长, 如 2 型糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病和癌症等^[2-5]。

老龄化导致的疾病为个人和社会带来了巨大的经济负担。统计数据显示, 一个人年满 45 岁后所花费的医疗费用占其一生总医疗费用 80% 以上^[6]。因此, 研究老龄化的干预措施变得越来越重要。在过去的几十年里, 衰老领域的研究取得了重大进展, 包括建立了各种衰老研究模型, 以及衰老机制及寿命延长研究等方面。继 mTOR 信号通路后^[7], 研究发现 Wnt 信号通路在衰老过程中发挥关键的调控作用^[8]。因此, 本文就常见的衰老模型以及 Wnt 信号通路在衰老相关疾病中的作用方面的研究进展进行综述。

1 衰老

衰老表现为机体生理完整性的逐渐丧失, 导致机体功能受损并更易死亡。衰老细胞的形态扁平且扩大, 并出现多种分子标志物, 包括端粒功能异常诱导的聚集 (Telomere-dysfunction-induced foci, TIF)、衰老相关的异染色质聚集 (Senescence-associated heterochromatin foci, SAHF)、脂褐素颗粒、DNA 疤痕和基

因表达改变等^[9]。衰老细胞的另一个重要特征是释放衰老相关分泌表型 (Senescence-associated secretory phenotype, SASP) 因子^[10]。此外, 衰老细胞还表现出特殊的生化特性, 例如, 增殖性 Ki-67 蛋白表达缺失、较高的衰老相关 β -半乳糖苷酶活性 (SA- β -gal) 以及肿瘤抑制因子和细胞周期抑制剂表达升高^[11]。细胞核及线粒体 DNA 损伤会加速细胞衰老, 虽然细胞内存在修复机制, 但是修复机制一旦失效, 受损的 DNA 则会积累, 阻碍细胞功能并导致其衰老。衰老有很多诱因, 如端粒缩短、有毒物质或癌基因等, 会导致 SAHF 的形成, 其标志性蛋白包括异染色质形成蛋白 (例如, 异染色质蛋白 1)、组蛋白 H3K9Me2/3 和组蛋白 H2A 变异体中的 macroH2A^[12]。

2 常见衰老模型

衰老是许多人类疾病的最大危险因素, 了解衰老过程可能会促进衰老相关疾病新疗法的开发和进展^[13]。虽然体外培养细胞能够提供有价值的信息, 但是无法完全模拟体内的生物学过程。因此, 建立衰老模型研究相关疾病能更加深入和全面地研究衰老。常见的衰老模型主要包括以下几类:

2.1 酵母模型

酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 是一种生物

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (31601104) 资助

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31601104)

收稿日期: 2020-02-02; 修订日期: 2020-03-04

作者简介: 樊廷俊 (1964-), 男, 教授。E-mail: liuweizhi@ouc.edu.cn

医学研究领域常用的衰老模型^[14]。酵母细胞参与神经退行性过程的基本代谢途径是比较保守的,因此常用于此类疾病的研究,包括肌萎缩、帕金森综合症和亨廷顿病^[14]。

2.2 无脊椎动物模型

秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)是一种适用于研究衰老的临床前实验模型,主要是因为其体型小,寿命较短(约 20 天),全基因组已知,且与人类基因的相似度超过 65%,适用于探索衰老及神经退行性疾病,例如阿尔兹海默症、帕金森综合症等的可能机制^[15]。有研究者发现脂质在亚细胞和组织解剖位置的分布会影响衰老的速率。此外,线虫衰老过程中的脂肪再分配和异位积聚可能会造成脂肪毒性进而导致衰老相关组织功能下降^[16]。这表明肥胖能够加速衰老进程。

无论是理论研究还是应用研究,果蝇(*Drosophila melanogaster*)都是一种比较理想的抗衰老药物评价模型^[17]。鉴于蛋白功能的高度保守性和果蝇的生命周期长度,果蝇也被广泛应用于衰老分子机理的研究,尤其是代谢与衰老之间的关系,例如,有研究发现胰岛素/IGF-1 样信号通路在衰老中起到重要作用^[18]。此外,果蝇还被应用于许多神经系统疾病的病理机制研究,尤其是阿尔兹海默症^[19]。

近年来,也有研究者将不同种类的海胆作为衰老模型用于研究延长寿命和可忽略衰老(Negligible senescence),发现可忽略衰老过程常伴有细胞氧化损伤的积累,维持正常抗氧化能力及蛋白酶活性能够延缓衰老^[20]。

2.3 脊椎动物模型

水生脊椎动物是研究人类疾病的理想模型。2017 年,第八届人类疾病的水生动物模型大会重点介绍了包括斑马鱼、假鳃鲮、青鳉等多种研究模型。主要涉及 13 种人类相关疾病,包括癌症、心血管疾病、代谢紊乱、神经疾病、衰老等^[21]。其中,斑马鱼(*Danio rerio*)自 1870 年代以来作为经典模型用于发育生物学相关领域的研究,是研究机体衰老的理想动物模型,其衰老过程与人类相似,衰老的生理变化包括肌肉萎缩导致脊椎弯曲,眼睛出现白内障及视觉障碍^[22]。此外,斑马鱼具有非常强的再生能力,多用于组织修复和延缓衰老的机理研究^[23]。鳉鱼(*Nothobranchius furzeri*)是寿命最短的脊椎动物^[24],其衰老过程表现出多种哺乳动物衰老特征,是一种比较廉价且理想的衰老干预模型^[24-25],可用于高通量筛选抗衰老药物^[26]。鳉鱼不仅可以作为快速探索衰老及相关疾病的平台,而且能够用作发育机理研究,例如胚胎停止发育、早期性染色体进化等^[25]。

鸟类作为一种独特的衰老模型,多用于代谢和衰老相互作用的跨物种比较研究。例如,日本鹌鹑(*Coturnix japonica*)是一种常见的实验室饲养鸟类,寿命最长为 6 a,它对卡路里限制反应类似于哺乳动物,因此多用于哺乳动物衰老代谢相关研究^[27]。

啮齿类动物中,实验用小鼠(*Mus musculus*)和大鼠(*Rattus norvegicus*)是研究衰老和年龄相关疾病的常见模型。小鼠模型多用于诱发型和自发型衰老模型^[28],是应用最广泛且最成熟的衰老模型。大鼠模型则被广泛应用于衰老诱发的多种疾病的研究,包括心血管疾病、神经紊乱、行为神经、癌症易感性和肾脏疾病以及行为认知等^[29]。裸鼯鼠(*Heterocephalus glaber*)是迄今为止发现的寿命最长的啮齿类动物,最长寿命达 30 a,通常被用于衰老相关行为、神经和生理方面的研究^[30]。

驯化物种例如犬和猫也是一种独特的衰老模型。其中,犬的寿命多为 10~12 a,会自发地发展出许多衰老有关的表型,如肌肉和神经功能的衰退,以及心血管疾病^[31],因此,犬多被用于认知恶化和年龄相关神经退行性疾病的研究^[32]。家猫寿命为 12~14 a,正常生长过程中易发展衰老相关疾病,包括肾脏疾病、关节炎、肌少症和神经功能衰退等,因此也常被用做衰老模型^[33-34]。

从理论上讲,非人类灵长类动物是研究衰老和年龄相关疾病最合适的模型,其中恒河猴(*Macaca mulatta*)一直是研究衰老的主要模型,因为其与人类在遗传学、内分泌学、生理学、神经解剖学和认知功能等方面极为相近^[35]。另外一种应用广泛的非人类灵长类衰老模型是狨猴(*Callithrix jacchus*),它寿命短且体型较小,并且表现出一些与人类相似的衰老相关疾病,例如神经系统疾病、癌症和糖尿病等^[36]。此外,灰鼠狐猴(*Microcebus murinus*)常用做饮食限制衰老模型,常用于长期的饮食限制及抗衰老药物的筛选研究^[37]。

3 Wnt 信号通路

Wnt 蛋白家族包括以下成员 Wnt1、Wnt2、Wnt2B、Wnt3、Wnt3A、Wnt4、Wnt5A、Wnt5B、Wnt6、Wnt7A、Wnt7B、Wnt8A、Wnt8B、Wnt9A、Wnt9B、Wnt10A、Wnt10B、Wnt11 和 Wnt16^[38]。Wnt 信号分子借助 7 次跨膜受体蛋白 Frizzled 家族蛋白和单次跨膜的辅助受体 LRP5/6 或 ROR1/2 共同作用,进而激活下游的经典或非经典 Wnt 信号通路^[39]。

经典 Wnt 信号通路是 Wnt 通过与 Frizzled 和 LRP5/6 受体作用,进而导致胞质破坏复合体[复合体包括糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)、Axin 和 APC]解聚,抑制 GSK3 β 对 β -catenin

的磷酸化降解,使 β -catenin 处于稳定状态,并由胞质进入细胞核,促进 β -catenin 依赖的受体 T 细胞因子/淋巴细胞增强-结合因子(TCF/LEF)下游靶基因的转录(Wnt/ β -catenin 信号通路)^[40];同时抑制 β -catenin 非依赖的 FOXM1、NRF2、YAP 和其他蛋白质的表达(Wnt/稳定蛋白信号通路)^[41]。相反地,非经典 Wnt 信号通路是通过 Frizzled 或 ROR 受体激活 Dishevelled 依赖的 Rho-ROCK 和 Rac-JNK 级联反应(Wnt/PCP 信号通路)^[42];G 蛋白依赖的钙通道蛋白-NFAT、CAMK2-NLK 和 PKC 级联反应(Wnt/G 蛋白偶联受体信号通路)^[43]。

Wnt 信号调控细胞自我更新、代谢、存活、增殖及上皮间充质转化^[44-46],此外还与 FGF、Hedgehog、Notch 及 TGF- β 信号通路之间有交互作用(Crosstalk)^[47-49]。最新研究发现 Wnt 信号通路在细胞衰老及衰老相关疾病中发挥着至关重要的作用。

4 Wnt 信号通路在衰老相关疾病中的调控作用

衰老是人类主要疾病包括糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病和癌症的主要诱因。利用衰老模型研究发现,Wnt 信号通路在衰老过程中发挥着关键的调控作用(见图 1)。

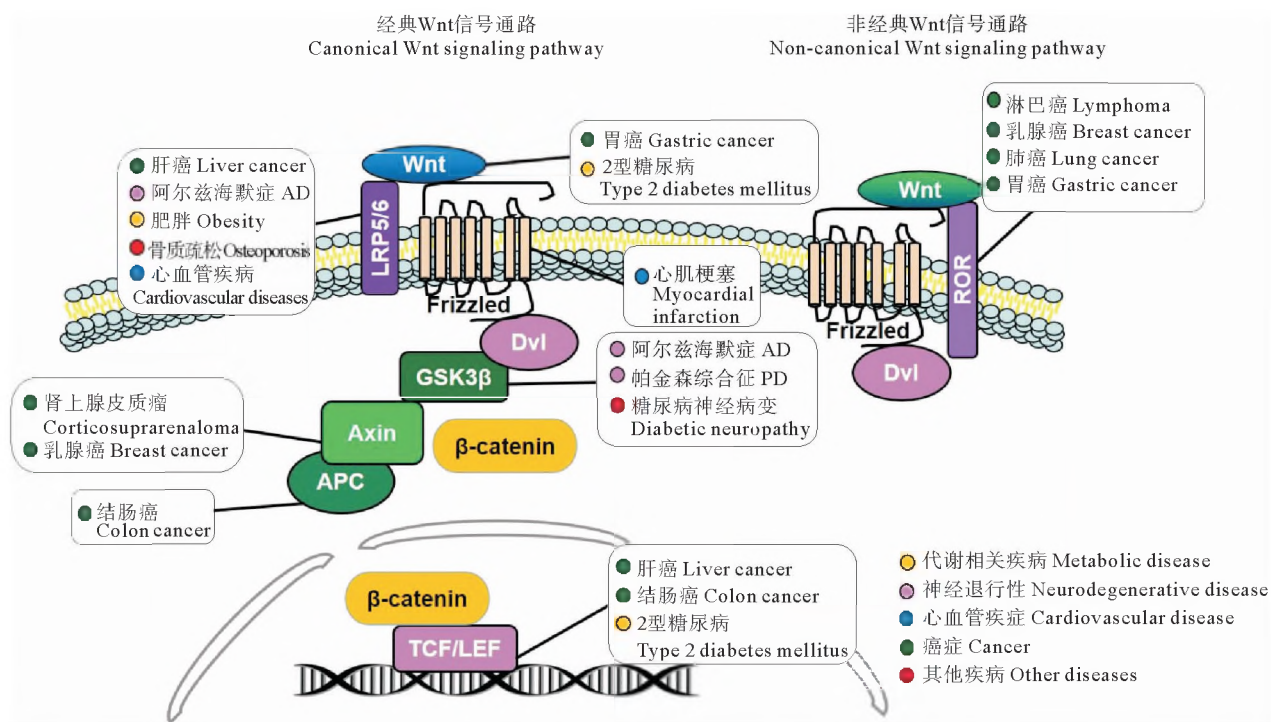


图1 Wnt 信号通路及与其相关的衰老疾病

Fig.1 Wnt signaling pathway and related aging diseases

4.1 2 型糖尿病

全世界确诊的糖尿病患者共有 4 亿多人,预计到 2035 年将超过 5 亿人,这种快速增长主要归因于衰老、不健康的饮食、缺乏运动、超重和肥胖^[50]。在衰老的过程中,糖耐量受到损害,并表现出一些明显的糖尿病特征,如餐后高血糖^[51]。研究表明,Wnt 信号通路参与胰腺 β 细胞增殖、脂质代谢和葡萄糖诱导的胰岛素分泌过程^[52-53]。研究还发现,Wnt5B 基因单核苷酸发生变异与 2 型糖尿病有关^[54]。此外,Wnt 通路在糖尿病神经病变中也起到重要作用,例如,GSK3 β 与糖尿病神经病变受试者中胰岛素受体磷酸化水平升高之间具有相关性^[55]。经典 Wnt 信号通路与糖尿病肾病的发生也存在联系^[56]。这些研究共同指出了 Wnt 信号在糖尿病病理生理学中的重要性。因此,Wnt 信号通路有望成

为治疗该类疾病的有效作用靶点。

4.2 神经退行性疾病

神经退行性疾病的特征是动态和进行性神经元细胞损伤和神经元丢失,典型的疾病主要是阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)和帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)。

4.2.1 阿尔兹海默症 AD 是一种常见的年龄相关神经退行性疾病,其主要特征是:淀粉样 β 肽在细胞外积累形成老年斑;神经元缠结(主要是由高度磷酸化的 tau 蛋白组成)^[57]。Wnt 信号通路是中枢神经系统发育的基础,与 AD 发病机制密切相关^[58]。该信号通路在成人脑中起着重要作用,此外还参与调节突触可塑性和记忆过程^[59]。已有大量的 AD 动物模型和临床研究显示 AD 疾病中的 Wnt 信号通路是被破坏的,例

如, *LRP6* 单核苷酸多态性与迟发性 AD 有关, 因此 *LRP6* 被视为 AD 的易感基因^[60]。最新研究发现, 与年龄匹配的对照相比, Wnt 活性缺失的 AD 患者中, β -catenin 水平下降, 他们的脑皮质中 GSK3 β 磷酸化水平上升^[61]。另外, 研究还发现 Wnt 抑制剂因子 Dickkopf-1(DKK1) 也与 AD 有关。当 AD 脑中的 DKK1 活性增加, 致使 Wnt 信号被抑制, 进而会导致认知能力的下降^[62]。此外, Wnt 信号通路与 tau 蛋白磷酸化有关, 研究发现 GSK3 β 通过抑制 Wnt 介导 tau 的磷酸化^[63]。

4.2.2 帕金森综合征 PD 是一种进展性的、不可治愈的和年龄相关的疾病, 临床特征主要表现为静止性震颤、僵硬、姿势不稳定、运动障碍并伴有认知障碍^[64]。Wnt 信号通路与 PD 发病机制相关, 研究发现 PD 患者脑组织中的 Wnt 信号通路成分表达显著下调^[65]。体内研究结果证实, 激活星形胶质细胞中的经典 Wnt 信号通路可以恢复受损中脑腹侧的多巴胺神经元^[66]。

4.3 心血管疾病

Wnt 信号通路在心脏发育中发挥着至关重要的作用, Wnt 的失调会导致一系列心脏和血管疾病, 特别是心血管疾病^[67]。研究发现, *LRP6* 基因突变是高血压患者颈动脉狭窄的危险因素^[68]。*LRP5/6* 抑制因子 DKK1 在冠状动脉患者和颈动脉斑块患者的血浆和病变组织中显著增加^[69]。另外, DKK1 在血小板中高表达以抑制内皮细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路活性, 进而导致内皮功能障碍^[69]。还有研究发现 Wnt5A 与晚期动脉病变相关^[70]。

4.4 癌症

Wnt 信号通路在癌症的发展中起着复杂的作用, 通常该通路中的关键分子的突变与肿瘤的相关过程有关, 包括不可控的细胞增殖、上皮间充质转化和转移。结直肠癌中 APC 多出现突变, 是一个有效的治疗靶点, 而 APC 蛋白则是经典 Wnt 信号通路中的破坏复合物的重要组分, 表明 Wnt 信号通路在结直肠癌的发生发展中起着重要作用^[71]。此外, 研究发现靶向 *LRP5/6* 在治疗肿瘤中取得显著成果, 例如, 在前列腺癌中, Mesd 能够结合细胞膜上的 *LRP5/6*, 从而抑制 *LRP5/6* 与配体的结合及下游 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活, 从而抑制癌细胞的增殖^[72]。Niclosamide 是另外一种靶向细胞膜上 *LRP6* 的抑制剂, 能够促进癌细胞的细胞凋亡^[72]。有研究发现, Wnt5A 在肿瘤细胞的代谢和炎症中发挥重要作用^[73]。当 Wnt 与受体结合后, β -catenin 从胞质破坏复合体中释放出来, 进入细胞核, 随后与 TCFs 结合调控下游靶基因的转录^[74]。其中, TCF4 是 TCL/LEF 家族中研究最多的成员, 既有肿瘤促进作用^[75], 也有肿瘤抑制作用^[76], 后来证实 TCF4

的矛盾作用是由其可变剪接造成的^[77]。另外一个与癌症相关的 Wnt 信号通路分子是 PTK7, 它是一种孤儿受体(Orphan receptor), 研究证实它与多种癌症相关, 并且可以作为癌症中显著上调的分子标记物^[78]。

5 结语

Wnt 信号通路在衰老及相关疾病中发挥着重要作用。衰老的过程非常复杂, Wnt 信号通路并非是左右细胞衰老和衰老相关疾病的唯一信号通路。但对于某些衰老相关疾病来说, 干预 Wnt 信号通路可能是比较新颖且有效的策略。研究已证实, 激活经典的 Wnt 通路对 2 型糖尿病、阿尔茨海默病和帕金森综合征的病理生理过程均有积极影响, 这为针对 Wnt 信号通路开发抗衰老及治疗衰老相关疾病的药物或提供新的治疗方案具有重要意义。此外, 利用衰老模型能够更好地模拟人类衰老的生理过程以及衰老相关病变, 并为开发和筛选靶向药物治疗衰老及相关疾病提供理论支撑。水生动物作为最大且最多样化的脊椎动物群, 已经成为人类发育、行为、遗传学等领域理想的研究模型。因此, 水生动物作为衰老模型所表现出的巨大潜力, 势必将会成为该领域研究的热点。

参考文献:

- [1] Beard J R, Officer A, de Carvalho I A, et al. The world report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing[J]. The Lancet, 2016, 387(10033): 2145-2154.
- [2] Freid V M, Bernstein A B, Bush M A. Multiple chronic conditions among adults aged 45 and over: Trends over the past 10 years[J]. NCHS Data Brief, 2012, 100(100): 1-8.
- [3] Finkel T, Serrano M, Blasco M A. The common biology of cancer and ageing[J]. Nature, 2007, 448(7155): 767-774.
- [4] Samani N J, Van d H P. Biological ageing and cardiovascular disease[J]. Heart, 2008, 94(5): 537-539.
- [5] Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation [J]. Nature, 2016, 539(7628): 180-186.
- [6] Alemayehu B, Warner K E. The lifetime distribution of health care costs[J]. Health Services Research, 2004, 39(3): 627-642.
- [7] Harrison D E, Strong R, Sharp Z D, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice[J]. Nature, 2009, 460(7253): 392-395.
- [8] Nemeth M J, Topol L, Anderson S M, et al. Wnt5a inhibits canonical Wnt signaling in hematopoietic stem cells and enhances repopulation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(39): 15436-15441.
- [9] Vicencio J M, Galluzzi L, Tajeddine N, et al. Senescence, apoptosis or autophagy? [J]. Gerontology, 2008, 54(2): 92-99.
- [10] Özcan S, Alessio N, Acar M B, et al. Unbiased analysis of senescence associated secretory phenotype (SASP) to identify common components following different genotoxic stresses[J]. Aging (Albany NY), 2016, 8(7): 1316-1327.
- [11] Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N, et al. Impact of senes-

- cence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases[J]. *Cancer Science*, 2017, 108(4): 563-569.
- [12] Bernadotte A, Mikhelson V M, Spivak I M. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(1): 3-11.
- [13] Partridge L, Deelen J, Slagboom P E. Facing up to the global challenges of ageing[J]. *Nature*, 2018, 561(7721): 45-56.
- [14] Kaerberlein M. Lessons on longevity from budding yeast[J]. *Nature*, 2010, 464(7288): 513-519.
- [15] Okabe E, Takemoto M, Onishi S, et al. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan[J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012, 60(5): 997-998.
- [16] Shen P, Yue Y, Park Y. A living model for obesity and aging research; *Caenorhabditis elegans*[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2018, 58(5): 741-754.
- [17] Bouleau S, Tricoire H. Drosophila models of Alzheimer's disease: Advances, limits, and perspectives[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2015, 45(4): 1015-1038.
- [18] Essers P, Tain L S, Nespital T, et al. Reduced insulin/insulin-like growth factor signaling decreases translation in Drosophila and mice[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1-9.
- [19] Jafari M. Drosophila melanogaster as a model system for the evaluation of anti-aging compounds[J]. *Fly*, 2010, 4(3): 253-257.
- [20] Du C, Anderson A, Lortie M, et al. Oxidative damage and cellular defense mechanisms in sea urchin models of aging[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, 63: 254-263.
- [21] Peggy R Biga, Julien Bobe, Martin Grosell. 8th aquatic models of human disease conference held at the University of Alabama at Birmingham, in January, 2017 [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2018, 208: 1-130.
- [22] Khor E S, Noor S M, Wong P F. Understanding the role of ztor in aging-related diseases using the zebrafish model[J]. *In Vivo*, 2019, 33(6): 1713-1720.
- [23] Lepilina A, Coon A N, Kikuchi K, et al. A dynamic epicardial injury response supports progenitor cell activity during zebrafish heart regeneration[J]. *Cell*, 2006, 127(3): 607-619.
- [24] Valdesalici S, Cellerino A. Extremely short lifespan in the annual fish *Nothobranchius furzeri*[J]. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 2003, 270(suppl_2): S189-S191.
- [25] Platzer M, Englert C. *Nothobranchius furzeri*: A model for aging research and more[J]. *Trends in Genetics*, 2016, 32(9): 543-552.
- [26] Graf M, Cellerino A, Englert C. Gender separation increases somatic growth in females but does not affect lifespan in *Nothobranchius furzeri*[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e11958.
- [27] Du C, Anderson A, Lortie M, et al. Effects of calorie restriction on reproductive and adrenal systems in Japanese quail: Are responses similar to mammals, particularly primates? [J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2005, 126(9): 967-975.
- [28] Vanhooren V, Libert C. The mouse as a model organism in aging research: Usefulness, pitfalls and possibilities[J]. *Ageing Research Reviews*, 2013, 12(1): 8-21.
- [29] Folch J, Busquets O, Ettcheto M, et al. Experimental models for aging and their potential for novel drug discovery[J]. *Current Neuropharmacology*, 2018, 16(10): 1466-1483.
- [30] Edrey Y H, Hanes M, Pinto M, et al. Successful aging and sustained good health in the naked mole rat: A long-lived mammalian model for biogerontology and biomedical research[J]. *ILAR Journal*, 2011, 52(1): 41-53.
- [31] Selman C, Nussey D H, Monaghan P. Ageing: It's a dog's life [J]. *Current Biology*, 2013, 23(10): 451-453.
- [32] Borràs D, Ferrer I, Pumarola M. Age-related changes in the brain of the dog[J]. *Veterinary Pathology*, 1999, 36(3): 202-211.
- [33] Reynolds B S, Chetboul V, Nguyen P, et al. Effects of dietary salt intake on renal function: A 2-year study in healthy aged cats [J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2013, 27(3): 507-515.
- [34] Ryan J M, Lascelles B D, Benito J, et al. Histological and molecular characterisation of feline humeral condylar osteoarthritis[J]. *BMC Veterinary Research*, 2013, 9(1): 110.
- [35] Colman R J, Anderson R M, Johnson S C, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys[J]. *Science*, 2009, 325(5937): 201-204.
- [36] Fischer K E, Austad S N. The development of small primate models for aging research[J]. *ILAR Journal*, 2011, 52(1): 78-88.
- [37] Marchal J, Dal-Pan A, Epelbaum J, et al. Calorie restriction and resveratrol supplementation prevent age-related DNA and RNA oxidative damage in a non-human primate[J]. *Experimental Gerontology*, 2013, 48(9): 992-1000.
- [38] Katoh M. WNT and FGF gene clusters[J]. *International Journal of oncology*, 2002, 21(6): 1269-1273.
- [39] Niehrs C. The complex world of WNT receptor signaling[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012, 13(12): 767-779.
- [40] Yang K, Wang X, Zhang H, et al. The evolving roles of canonical WNT signaling in stem cells and tumorigenesis: Implications in targeted cancer therapies[J]. *Laboratory Investigation*, 2016, 96(2): 116-136.
- [41] Acebron S P, Niehrs C. β -Catenin-independent roles of Wnt/LRP6 signaling[J]. *Trends in Cell Biology*, 2016, 26(12): 956-967.
- [42] Katoh M. WNT/PCP signaling pathway and human cancer[J]. *Oncology Reports*, 2005, 14(6): 1583-1588.
- [43] Zhuo W, Kang Y. Lnc-ing ROR1-HER3 and hippo signalling in metastasis[J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(2): 81-83.
- [44] Holland J D, Klaus A, Garratt A N, et al. Wnt signaling in stem and cancer stem cells[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2013, 25(2): 254-264.
- [45] Lamb R, Bonuccelli G, Ozsvári B, et al. Mitochondrial mass, a new metabolic biomarker for stem-like cancer cells: Understanding WNT/FGF-driven anabolic signaling[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 30453.
- [46] Tam W L, Weinberg R A. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(11): 1438.
- [47] Ranganathan P, Weaver K L, Capobianco A J. Notch signalling in

- solid tumours: A little bit of everything but not all the time[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11(5): 338-351.
- [48] Gonzalez D M, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Science Signaling*, 2014, 7(344): re8.
- [49] Katoh M, Nakagama H. FGF receptors: Cancer biology and therapeutics[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2014, 34(2): 280-300.
- [50] Moreno G, Mangione C M, Kimbro L, et al. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society guidelines for improving the care of older adults with diabetes mellitus: 2013 update[J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2013, 61(11): 2020-2026.
- [51] Cruz-Jentoft A J, Carpena-Ruiz M, Montero-Erasquin B, et al. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2013, 61(5): 734-738.
- [52] Rulifson I C, Karnik S K, Heiser P W, et al. Wnt signaling regulates pancreatic β cell proliferation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(15): 6247-6252.
- [53] Fujino T, Asaba H, Kang M J, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100(1): 229-234.
- [54] Kanazawa A, Tsukada S, Sekine A, et al. Association of the gene encoding wingless-type mammary tumor virus integration-site family member 5B (WNT5B) with type 2 diabetes[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2004, 75(5): 832-843.
- [55] King M R, Anderson N J, Liu C, et al. Activation of the insulin-signaling pathway in sciatic nerve and hippocampus of type 1 diabetic rats[J]. *Neuroscience*, 2015, 303: 220-228.
- [56] Xiao L, Wang M, Yang S, et al. A glimpse of the pathogenetic mechanisms of Wnt/ β -catenin signaling in diabetic nephropathy[J]. *BioMed Research International*, 2013, 2013(3): 987064.
- [57] Roychaudhuri R, Yang M, Hoshi M M, et al. Amyloid β -protein assembly and Alzheimer disease[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(8): 4749-4753.
- [58] De Ferrari G V, Avila M E, Medina M A, et al. Wnt/ β -catenin signaling in Alzheimer's disease[J]. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 2014, 13(5): 745-754.
- [59] Inestrosa N C, Varela-Nallar L. Wnt signaling in the nervous system and in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2014, 6(1): 64-74.
- [60] De Ferrari G V, Papassotiropoulos A, Biechele T, et al. Common genetic variation within the low-density lipoprotein receptor-related protein 6 and late-onset Alzheimer's disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(22): 9434-9439.
- [61] Folke J, Pakkenberg B, Brudek T. Impaired Wnt signaling in the prefrontal cortex of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(2): 873-891.
- [62] Killick R, Ribe E M, Al-Shawi R, et al. Clusterin regulates β -amyloid toxicity via Dickkopf-1-driven induction of the wnt-PCP-JNK pathway[J]. *Molecular Psychiatry*, 2014, 19(1): 88-98.
- [63] Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2008, 104(6): 1433-1439.
- [64] Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Yao Z, et al. PINK1 is necessary for long term survival and mitochondrial function in human dopaminergic neurons[J]. *Plos One*, 2008, 3(8): e2455.
- [65] Zhang L, Deng J, Pan Q, et al. Targeted methylation sequencing reveals dysregulated Wnt signaling in Parkinson disease[J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2016, 43(10): 587-592.
- [66] L'Episcopo F, Tirolo C, Testa N, et al. Wnt/ β -catenin signaling is required to rescue midbrain dopaminergic progenitors and promote neurorepair in ageing mouse model of Parkinson's disease[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(8): 2147-2163.
- [67] Foulquier S, Daskalopoulos EP, Lluri G, et al. WNT signaling in cardiac and vascular disease[J]. *Pharmacological Reviews*, 2018, 70(1): 68-141.
- [68] Sarzani R, Salvi F, Bordicchia M, et al. Carotid artery atherosclerosis in hypertensive patients with a functional LDL receptor-related protein 6 gene variant[J]. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2011, 21(2): 150-156.
- [69] Ueland T, Otterdal K, Lekva T, et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2009, 29(8): 1228-1234.
- [70] Malgor R, Bhatt P M, Connolly B A, et al. Wnt5a, TLR2 and TLR4 are elevated in advanced human atherosclerotic lesions[J]. *Inflammation Research*, 2014, 63(4): 277-285.
- [71] Powell S M, Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis[J]. *Nature*, 1992, 359(6392): 235-237.
- [72] Lu W, Lin C, Roberts M J, et al. Niclosamide suppresses cancer cell growth by inducing Wnt co-receptor LRP6 degradation and inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29290.
- [73] Asem M S, Buechler S, Wates R B, et al. Wnt5a signaling in cancer[J]. *Cancers*, 2016, 8(9): 79.
- [74] Hreckulak D, Kolar M, Strnad H, et al. TCF/LEF transcription factors: An update from the internet resources[J]. *Cancers*, 2016, 8(7): 70.
- [75] van De Wetering M, Sancho E, et al. The β -catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells[J]. *Cell*, 2002, 111(2): 241-250.
- [76] Angus-Hill M L, Elbert K M, Hidalgo J, et al. T-cell factor 4 functions as a tumor suppressor whose disruption modulates colon cell proliferation and tumorigenesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(12): 4914-4919.
- [77] Sumithra B, Saxena U, Das A B. Alternative splicing within the Wnt signaling pathway: Role in cancer development[J]. *Cellular Oncology*, 2016, 39(1): 1-13.
- [78] Dunn N R, Tolwinski N S. Ptk7 and Mcc, unfancied components in non-canonical Wnt signaling and cancer[J]. *Cancers*, 2016, 8(7): 68.

Research Advances on the Wnt Signaling Pathway in Regulating Aging-Related Diseases

FAN Ting-Jun, ZHENG Ming-Yue, XU Bin

(College of Marine Life Sciences, Ocean University of China, Qingdao 266100, China)

Abstract: Since the 1950s, aging of global population has gradually increased. Aging is associated with progressive deterioration of physiological function and increased susceptibility to diseases. It is very important to establish aging models for studying aging and the aging-related diseases. It has been found that Wnt signaling pathway plays a key regulatory role in the aging-related physiological and pathological processes. Therefore, we overview the research advances on the commonly used aging models and Wnt signaling pathway in regulating aging-related diseases.

Key words: aging; Wnt signaling pathway; aging-related diseases; aging model

责任编辑 高 蓓