

综述



林昶东, 同济大学生命科学与技术学院和附属养志康复医院研究员、博士生导师。主要从事整合素介导的细胞黏附信号的功能与调控研究, 围绕不同微环境刺激对细胞黏附信号的调控以及整合素配体选择性识别的机制取得了一系列重要研究进展, 并基于配体-受体相互作用, 开发了“类抗体”小分子药物等新型高通量药物筛选平台。以通讯/第一(含共同)作者身份在*Immunity*、*Sig Transduct Target Ther*(2篇)、*Cell Rep*等期刊发表论文15篇, 在*Springer*出版的英文专著《Integrins in Health and Disease》中撰写1章, 申请中国发明专利2项、PCT国际专利1项。

细胞黏附分子调控干细胞衰老机制的概述

吴 怡^{1,2}, 吕小英^{1,2}, 林昶东^{1,2*}

¹同济大学附属养志康复医院基础研究中心, 上海 200092;

²同济大学生命科学与技术学院细胞干性与命运编辑前沿科学中心, 上海 200092)

摘要: 作为具有自我更新和多向分化潜能的细胞, 干细胞具有组织修复能力, 对于维持组织稳态至关重要。然而, 与体细胞一样, 干细胞也会发生细胞衰老和死亡, 干细胞的衰老会影响机体整体的衰老。因此, 深入研究干细胞衰老的分子机制有助于实现对衰老干细胞乃至衰老机体的有效干预。影响干细胞衰老的因素有很多, 如miRNAs、DNA损伤、细胞极性丧失、端粒缩短以及表观遗传调控等。胞间通讯与干细胞衰老密切相关。存在于干细胞生态位中的细胞黏附分子可以介导干细胞与其他细胞或者基质蛋白之间的相互作用, 对于维持干细胞生态位及调节干细胞衰老有重要作用。本文综述了不同的细胞黏附分子家族: 整合素家族、免疫球蛋白超家族、选择素家族以及钙黏蛋白家族对各类成体干细胞衰老的影响, 总结了干细胞衰老过程中细胞外基质的改变与功能, 并对黏附分子调控干细胞衰老机制的研究及应用进行了展望。本文旨在从胞间通讯角度为进一步探究干细胞衰老新机制及开发抗干细胞衰老策略提供新的方向。

关键词: 干细胞; 细胞衰老; 细胞黏附分子; 调控机制

Regulation and mechanism of cell adhesion molecules in stem cell senescence

WU Yi^{1,2}, LYU Xiaoying^{1,2}, LIN Changdong^{1,2*}

(¹Fundamental Research Center, Shanghai Yangzhi Rehabilitation Hospital (Shanghai Sunshine Rehabilitation Center),

Tongji University, Shanghai 200092, China; ²Frontier Science Center for Stem Cell Research,

School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract: Stem cells have the ability of self-renewal and multi-directional differentiation potential, which

收稿日期: 2023-05-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(32170769, 31970702); 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(23ZR1466200); 上海市青年科技启明星计划(21QA1409700); 中国科协青年人才托举工程(2019QNR001); 中央高校基本科研业务费专项基金

第一作者: E-mail: 2231491@tongji.edu.cn

*通信作者: E-mail: linchangdong@tongji.edu.cn

play a vital role in tissue repair and homeostasis. Whereas, similar to somatic cells, stem cells suffer from cell senescence and death over time. The senescence of stem cells will further affect the overall aging of the whole body. Therefore, in-depth study of the molecular mechanism of stem cell senescence is helpful to develop effective therapeutic intervention in senescent stem cells and even the aging body. A plenty of factors have been demonstrated to affect stem cell senescence, such as miRNAs, DNA damage, loss of cell polarity, telomere shortening, and epigenetic regulation. Recently, increasing evidences show that intercellular communication is related to stem cell senescence. Cell adhesion molecules in the stem cell niche can mediate the interaction between stem cells and other cells or matrix proteins, which play an important role in maintaining stem cell niche and regulating stem cell senescence. In this paper, we have reviewed the effects of different cell adhesion molecule families (including integrin, immunoglobulin superfamily, selectin and cadherin) on the senescence of various adult stem cells, and summarized the changes and functions of extracellular matrix during stem cell senescence. We further prospect the research on the mechanism of adhesion molecules in regulating stem cell senescence and its future application. This review sheds light on exploring the new mechanism of stem cell senescence and developing anti-stem cell senescence strategies from the perspective of intercellular communication.

Key Words: stem cell; cell senescence; cell adhesion molecule; regulatory mechanism

干细胞(stem cells, SCs)是一种具有自我更新和多向分化能力的多潜能细胞,具有再生各种组织器官的能力,医学界称其为“万用细胞”。成体干细胞(adult stem cells, ASCs)包括造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、神经干细胞(neural stem cell, NSCs)、肝脏干细胞(liver stem cells, LSCs)以及表皮干细胞(epidermal stem cells, ESCs)等,广泛存在于人体的不同组织和器官中,为器官提供生长和再生的能力,在防止器官和组织衰老方面起着至关重要的作用^[1]。然而,与其他体细胞一样,成体干细胞也会发生细胞衰老和死亡,在扩增和培养过程中显示出形态变化、增殖活性降低和生物功能不平衡等衰老特异性表型,其损伤修复及自我更新、分化的能力会随着细胞的衰老而递减^[2]。干细胞衰老是机体衰老和各种老年疾病发生的重要诱因,因此深入探究干细胞衰老机制有助于进一步推动干细胞临床应用,针对衰老相关疾病制定有效的治疗策略,甚至实现逆转组织器官和机体功能的退化。

1 干细胞衰老的已知机制

已知影响干细胞衰老的因素有很多,如基因

组不稳定性、DNA损伤积累、细胞极性丧失、端粒磨损、线粒体功能障碍、蛋白稳态丧失以及表观遗传改变等^[3,4]。干细胞衰老最普遍的机制是氧化应激损伤,即机体代谢产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)等衰老相关的毒性代谢物不断积累,不良的细胞外微环境可导致干细胞功能紊乱,甚至发生DNA损伤,从而使干细胞自我复制和分化的能力发生改变,最终诱导干细胞衰老^[5]。

干细胞存在于一个特殊的组织微环境,即生态位(niche)中。在生态位内,干细胞可以与其他细胞以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发生相互作用,这对组织稳态和损伤修复至关重要。生态位的改变,包括生态位中细胞本身的变化以及由一些分泌因子(如炎症细胞因子、生长因子、可溶性细胞黏附分子和细胞外基质的结构成分)诱导的间接功能改变等,是干细胞衰老的一大诱因^[6]。如在端粒功能障碍的衰老细胞中,DNA损伤信号促进炎症细胞因子的分泌。在端粒功能障碍的衰老小鼠中,这种衰老相关的分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP)作为衰老细胞一种特有的细胞间通讯手段,会促使骨髓微环境发生改变、血液中炎症细胞因子增加以及抑制

淋巴细胞生成等^[7]。此外,在伤口愈合、炎症、心脏再生等过程中,整合素 $\alpha_6\beta_1$ 和基质信号蛋白细胞通信网络因子1(cellular communication network factor 1, CCN1)可以发生相互作用,通过活化可产生ROS的Rac1-Nox1复合物,诱导ROS产生,从而诱发细胞衰老;而整合素 $\alpha_v\beta_3$ 也被证明通过以细胞自主和非细胞自主的方式激活转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路来诱导衰老^[8]。然而,尽管细胞外基质诱导了ROS的释放,但并没有引起DNA损伤,表明细胞外基质与细胞间的相互作用可能通过不同的机制诱导细胞衰老。

2 干细胞衰老与细胞间通讯的关系

干细胞生态位包括细胞-细胞相互作用、细胞-细胞外基质相互作用以及大量的可溶性信号转导因子,主要靠特殊的神经电信号进行传导,通过细胞间通讯影响干细胞的各种功能。在细胞衰老过程中,干细胞生态位结构遭到破坏,细胞间通讯发生显著改变^[9]。

2023年1月,西班牙奥维耶多大学的Carlos Lopez-Otin和法国古斯塔夫鲁西研究所的Guido Kroemer等学者在*Cell*杂志上发表了题为《Hallmarks of aging: An expanding universe》的综述文章,明确指出了细胞间通讯改变,包括细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)之间,以及与细胞外分子(如ROS、NO等)、来源于组织的可溶性分子和细胞外基质之间的细胞黏附信号,对于细胞衰老过程发挥重要作用^[10]。

3 细胞黏附分子与干细胞衰老

细胞黏附分子是指细胞表面的一类蛋白质,它们以受体-配体结合的形式发挥作用,使细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间发生黏附,参与细胞的识别与活化、增殖与分化、伸展与运动以及信号转导等过程,根据其结构特点主要分为整合素家族(integrin)、选择素家族(selectin)、免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)以及钙黏蛋白家族(cadherin)四类蛋白家族^[11],它们在不同的成体干细胞中发挥各自的作用。细胞黏附分子广泛存在于干细胞生态位中,整合了从周围

微环境到细胞内部的增殖、分化和促生存信号,介导了干细胞生态位中大量的细胞-细胞和细胞-基质相互作用,从而调节干细胞生态位及干细胞衰老进程^[12]。

3.1 整合素家族与干细胞衰老

2022年9月,被誉为诺贝尔奖风向标的“拉斯克奖”将基础医学研究奖授予了Richard O. Hynes、Erkki Ruoslahti和Timothy A. Springer三位科学家,表彰他们发现了介导细胞-细胞和细胞-基质黏附的介质——“整合素”在生理和疾病中的关键作用。整合素是由 α 、 β 两条链通过非共价键连接组成的异源二聚体,是一种I型跨膜蛋白,其主要功能是参与细胞和细胞、细胞外基质以及病原体之间的黏附和信号传导,进而调控基因表达、影响细胞增殖和分化以及细胞迁移运动等生物学过程^[13]。

整合素在生物体内分布广泛且类型众多,目前在脊椎动物中发现了18种不同的 α 亚基和8种不同的 β 亚基,它们之间相互组合成至少24种整合素。整合素的多样性和复杂性,决定了其生理功能的丰富性和重要性。其中,含 α_4 和 β_1 亚基的整合素与干细胞衰老联系密切。

(1) α_4 整合素包括 $\alpha_4\beta_1$ 和 $\alpha_4\beta_7$ 两种,通过与血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和纤连蛋白(fibronectin, Fn)相互作用来介导细胞-细胞和细胞-细胞外基质黏附。 α_4 整合素的基因缺失会导致小鼠胚胎致死^[14]。 α_4 整合素介导的细胞黏附信号在造血干/祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cells, HSPCs)增殖、分化以及衰老过程中也发挥重要作用。最新的研究结果中,科学家绘制了小鼠造血干/祖细胞的整合素表达谱,发现在组成整合素的18种 α 亚基和8种 β 亚基中, α_4 、 β_1 和 β_7 三种亚基在小鼠造血干/祖细胞中显示出最高的表达,且在由造血干细胞向祖细胞分化过程中呈递增趋势^[15]。其中, $\alpha_4\beta_1$ 整合素已被鉴定为早期胚胎发育中最重要的干细胞表面标记之一,主要在造血干/祖细胞中表达^[16]。在小鼠以及斑马鱼中, α_4 整合素对胎儿肝脏内的正常造血功能至关重要,当抑制 α_4 亚基功能之后,造血干/祖细胞的归巢过程会受到显著干扰^[17]。

(2) β_1 整合素指含 β_1 亚基的一类整合素,分别

由 β_1 亚基和多种不同的 α 亚基组合而成, 主要介导细胞与细胞外基质之间的黏附。一方面, β_1 整合素可以通过与基质蛋白相互作用激活已知的促衰老因素来发挥作用。例如, 在伤口愈合、炎症、心脏再生等过程中, 基质信号蛋白CCN1通过与整合素 $\alpha_6\beta_1$ 和硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPGs)结合, 活化可产生ROS的Rac1-Nox1复合物, 诱导ROS产生, 从而诱发细胞衰老^[18,19]; 另一方面, β_1 整合素与基质蛋白的结合及其产生的信号通过某种未知方式可以直接引发细胞衰老。衰老肌肉干细胞的蛋白质组学研究揭示了衰老过程中整合素信号的变化。研究发现, β_1 整合素的功能在衰老肌肉干细胞中显著减弱, 这与肌肉干细胞功能下降和肌肉干细胞数量减少有关^[20]。肌肉干细胞中的 β_1 整合素与肌肉外部环境中的许多其他蛋白质相互作用。在这些众多的结合蛋白中, 与年轻肌肉相比, 老年肌肉表达纤连蛋白的水平大大降低, 证明 β_1 整合素与纤连蛋白的相互作用与肌肉干细胞再生联系密切。另有证据表明, 肌肉干细胞中 β_1 整合素活性受损和纤连蛋白含量不足都是造成肌肉衰老的主要原因^[21]。因此, β_1 整合素和纤连蛋白是非常有前途的治疗干细胞衰老的靶点。

3.2 免疫球蛋白超家族与干细胞衰老

在参与细胞间相互识别、相互作用的黏附分子中, 许多分子具有与免疫球蛋白分子(immunoglobulin, Ig)可变区(variable region, V区)或恒定区(constant region, C区)相似的折叠结构, 其氨基酸组成也有一定的同源性, 属于免疫球蛋白超家族的成员。免疫球蛋白超家族种类繁多、分布广泛、识别功能多样。其中, VCAM-1是免疫球蛋白超家族成员之一, 通常具有7个C2型免疫球蛋白结构域, 广泛表达于活化内皮细胞、平滑肌细胞、骨髓基质细胞、巨噬细胞、树突状细胞及成纤维细胞等表面, 其功能主要为促进血管-免疫系统的相互作用(如T细胞和巨噬细胞进入大脑)^[22]。研究发现, 在年轻小鼠大脑中, 血管内皮细胞中VCAM-1的表达量处于正常水平, 小胶质细胞保持在稳定状态; 而在衰老的小鼠大脑中, VCAM-1表达增加, 将更多白细胞束缚在血管一侧, 激活了小胶质细胞, 推断其分泌的促炎因子

抑制了神经元的产生。脑内皮细胞上VCAM-1的表达是老年血液加速年轻大脑衰老必需的, 且其表达会随衰老逐渐上调, 并导致衰老血浆中VCAM-1表达水平增加。尽管VCAM-1不直接影响NSCs, 但它会对衰老的增殖细胞, 如神经祖细胞(neural progenitor cells, NPCs)产生负面影响^[23]。

3.3 选择素家族与干细胞衰老

选择素又称选择蛋白、选择凝集素, 是细胞黏附分子中的又一个主要家族, 为I型单链跨膜糖蛋白, 其胞膜外凝集素结构域能与特异糖基识别并结合, 参与白细胞与血管内皮细胞之间的识别与黏着, 介导炎症、免疫和止血等生理反应。选择素家族有L-Selectin、P-Selectin和E-Selectin三个成员, 它们分别来自淋巴细胞(lymphocytes)、血小板(platelets)和内皮细胞(endothelium)^[24]。

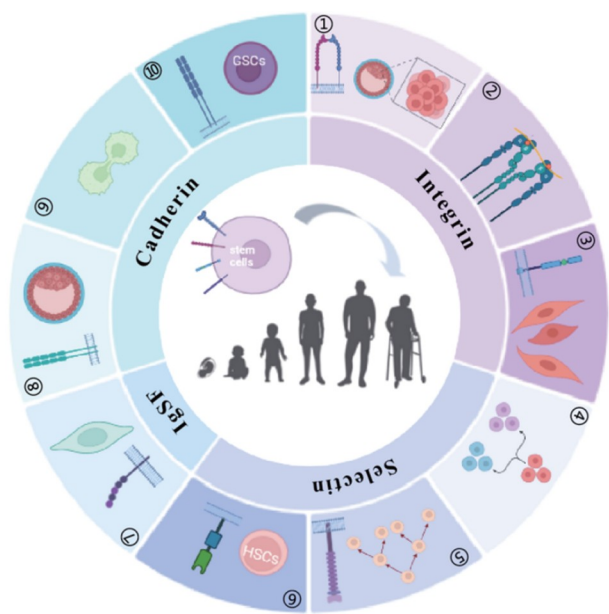
(1) L-Selectin在所有粒细胞、单核细胞和大多数淋巴细胞中都有表达, 参与淋巴细胞归巢和与周围淋巴结内皮细胞的黏附。此外, L-Selectin还在造血干细胞中高表达, 在干细胞运输和分化中起着关键作用^[25]。

(2) P-Selectin存在于血小板及内皮细胞的储存颗粒中, 可在细胞活化后数分钟内转运至细胞表面, P-Selectin对造血至关重要, 其缺乏会增强HSCs的再增殖作用。研究发现, HSCs中P-Selectin的表达随着年龄的增长而增加, 与同龄对照相比, 缺乏P-Selectin的老年小鼠显示出长期HSCs水平的增加, 推测P-Selectin可能在衰老的HSCs中发挥作用^[26]。

(3) E-Selectin是HSCs血管生态位的关键成分。研究发现, E-Selectin可以诱导HSCs增殖, 在体内注射小剂量的人工合成的E-Selectin拮抗剂可以阻断HSCs微环境的增殖信号, 从而使HSCs维持在静息状态, 促进HSCs的自我更新和提高化疗药物治疗后的生存率^[27]。

3.4 钙黏蛋白家族与干细胞衰老

钙黏蛋白是一类钙离子依赖的黏附分子家族, 为I型跨膜蛋白, 与免疫学关系密切的钙黏蛋白有E-Cadherin、N-Cadherin和P-Cadherin。Cadherin在胚胎发育过程中的细胞识别、迁移和组织分化以及成体组织器官的构成中起着重要作用^[28]。



$\alpha_4\beta_1$ 整合素是早期胚胎发育中最重要的干细胞表面标记之一；整合素 $\alpha_6\beta_1$ 和基质信号蛋白CCN1发生相互作用并产生ROS来诱导衰老；在衰老肌肉干细胞中， β_1 整合素的功能减弱；L-Selectin在HSCs中高表达，在干细胞运输和分化中起关键作用；E-Selectin是HSCs血管生态位的关键成分，诱导HSCs增殖、自我更新；P-Selectin在衰老HSCs中发挥作用，HSCs中P-Selectin的表达随着年龄的增长而增加；衰老血浆中VCAM-1水平增加，对非衰老的增殖细胞(如NPCs)产生负面影响，加速年轻大脑衰老；P-Cadherin为人类胚胎干细胞的表面标志物，通常与E-Cadherin共同表达，促进胚胎发育和胚胎干细胞分化；表达N-Cadherin的BMSCs通过分泌SCF等因子来维持HSCs的干性；E-Cadherin介导的细胞黏附对于生态位中的GSCs锚定至关重要

图1 各类黏附分子与干细胞衰老的关系总结

(1) E-Cadherin在上皮细胞中具有较高的表达，主要通过Wnt、Hippo信号通路及Rho家族的小GTPases影响上皮细胞的增殖。E-Cadherin还可以通过增强细胞活性和抑制细胞迁移来维持NSCs的干性^[29]。此外，研究发现，随着年龄的增长，干细胞生态位中E-Cadherin的下降也促进了干细胞的衰老。生殖干细胞(germline stem cells, GSCs)与其微环境通过E-Cadherin紧密相连，E-Cadherin介导的细胞黏附对于生态位中GSCs的锚定至关重要，随着年龄的增长，果蝇卵巢和睾丸的GSCs中E-Cadherin表达量逐渐下降，GSCs的增殖能力降低，其与生态位之间的黏附作用也随之减弱^[30]。

(2) N-Cadherin是人类间充质干细胞细胞标志物，表达N-Cadherin的骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)通过分泌干细胞因子(stem cell factor, SCF)等来维持HSCs的干性，

特别是对HSCs在化疗损伤后的修复起着重要作用^[31]。

(3) P-Cadherin作为人类胚胎干细胞的表面标志物，在胚胎干细胞和许多上皮干细胞生态位中都有表达，通常与E-Cadherin共同参与胚胎发育的调节、维持成体组织结构的完整性，对细胞分化、细胞形状、细胞极性、生长和迁移非常重要^[32]。

4 干细胞衰老中细胞外基质的改变与功能

ECM是干细胞微环境的重要组成部分，由各种胶原、蛋白聚糖和纤维蛋白组成^[33]。ECM稳态的维持不断经历基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和具有血小板反应蛋白基序的解整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)家族等重塑蛋白的调节^[34]，是一个高度动态的过程。干细胞生态位中ECM能够在一定程度上影响干细胞衰老。研究发现，ECM和衰老细胞可能具有双向关系^[35]，ECM可以发出信号并影响衰老细胞的行为，而衰老的细胞会导致ECM中蛋白质成分的大量损害，如糖基化、羰基化、氨甲酰化以及碎片化胶原蛋白积累、交联增加等，从而导致组织纤维化^[36]。胶原蛋白不适当的交联增加导致组织变硬，因此老化的组织在机械上更弱，弹性更低，比年轻组织更坚硬^[36,37]。此外，僵硬的ECM将有助于激活发育途径，衰老基质刚度的增加也可能有利于Wnt信号诱导成纤维细胞的激活和促纤维化基因的表达^[38]。ECM与衰老之间的这种串扰可能有助于调节衰老细胞的存在以及改善一些年龄相关的疾病。

5 基于干细胞生态位对干细胞衰老进行调控

目前，针对常见的干细胞衰老机制进行靶向调控对于逆转干细胞衰老状态、恢复其受损的生物学功能具有一定效果。此外，研究人员还通过调控干细胞生态位对衰老的干细胞进行干预。最新*Cell Stem Cell*杂志的一项研究发现，干细胞生态位在衰老过程中变得更加坚硬，基质硬度密切调控骨髓造血微环境，在柔软的甲基丙烯酸酯水凝胶(gelatin methacryloyl, GelMA)中将BMSCs与

HSCs在体外3D共培养, 不仅可以促进HSCs自我更新和淋系分化, 而且能够显著逆转衰老HSCs的各项功能指标^[39]。

6 结论与展望

衰老研究中的紧迫问题之一是探索维持干细胞功能并延缓衰老过程的分子机制。目前认为, 干细胞衰老与基因组不稳定性、DNA损伤积累、细胞极性丧失、端粒磨损、线粒体功能障碍、蛋白稳态丧失、表观遗传改变以及细胞间通讯改变等多种机制有关。其中, 细胞黏附分子作为一种重要的细胞间通讯介质, 广泛存在于干细胞生态位中, 整合了从细胞周围微环境到细胞内部的分化、增殖和促生存信号, 能够在一定程度上调控干细胞衰老。为了深入探究黏附分子对干细胞衰老的调控机制, 首先需要研究细胞黏附分子在不同组织干细胞衰老过程中的作用, 通过绘制干细胞衰老过程中细胞间通讯的变化图谱, 由点到面深入明确细胞间通讯改变对干细胞衰老的调控机制; 进一步研究不同类型干细胞之间以及与细胞外基质微环境的相互作用变化; 进而发现细胞间通讯中异常的效应分子, 并揭示该效应分子对细胞衰老的调控机制和信号通路; 最后鉴定得到靶向效应分子的先导药物。探究黏附分子对干细胞衰老的调控机制对于揭示衰老及组织再生的关键靶点有重要意义, 为逆转干细胞衰老和机体抗衰老过程提供了新的思路。

参考文献

- [1] Mousaei Ghasroldasht M, Seok J, Park HS, et al. Stem cell therapy: from idea to clinical practice. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2850
- [2] Jasper H. Intestinal stem cell aging: origins and interventions. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82(1): 203-226
- [3] Samoilova EM, Belopasov VV, Ekusheva EV, et al. Epigenetic clock and circadian rhythms in stem cell aging and rejuvenation. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1050
- [4] Mi L, Hu J, Li N, et al. The mechanism of stem cell aging. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(4): 1281-1293
- [5] Rudolph KL. Stem cell aging. *Mech Ageing Dev*, 2021, 193: 111394
- [6] Brunet A, Goodell MA, Rando TA. Ageing and rejuvenation of tissue stem cells and their niches. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(1): 45-62
- [7] Fafián-Labora JA, O'Loughlen A. Classical and nonclassical intercellular communication in senescence and ageing. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(8): 628-639
- [8] Borghesan M, O'Loughlen A. Integrins in senescence and aging. *Cell Cycle*, 2017, 16(10): 909-910
- [9] Lim R, Banerjee A, Biswas R, et al. Mechanotransduction through adhesion molecules: emerging roles in regulating the stem cell niche. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 966662
- [10] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, 186(2): 243-278
- [11] Taylor L, Wankell M, Saxena P, et al. Cell adhesion an important determinant of myogenesis and satellite cell activity. *Biochim Biophys Acta*, 2022, 1869(2): 119170
- [12] Morante-Redolat JM, Porlan E. Neural stem cell regulation by adhesion molecules within the subependymal niche. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 102
- [13] Moreno-Layseca P, Icha J, Hamidi H, et al. Integrin trafficking in cells and tissues. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(2): 122-132
- [14] Bouvard D, Brakebusch C, Gustafsson E, et al. Functional consequences of integrin gene mutations in mice. *Circ Res*, 2001, 89(3): 211-223
- [15] Wang J, Liu Z, Zhang S, et al. Lineage marker expression on mouse hematopoietic stem cells. *Exp Hematol*, 2019, 76: 13-23.e2
- [16] Li D, Xue W, Li M, et al. VCAM-1⁺ macrophages guide the homing of HSPCs to a vascular niche. *Nature*, 2018, 564(7734): 119-124
- [17] Karpova D, Rettig MP, Ritchey J, et al. Targeting VLA4 integrin and CXCR2 mobilizes serially repopulating hematopoietic stem cells. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2745-2759
- [18] Feng T, Meng J, Kou S, et al. CCN1-induced cellular senescence promotes heart regeneration. *Circulation*, 2019, 139(21): 2495-2498
- [19] Jun JI, Lau LF. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(7): 676-685
- [20] Schüller SC, Kirkpatrick JM, Schmidt M, et al. Extensive remodeling of the extracellular matrix during aging contributes to age-dependent impairments of muscle stem cell functionality. *Cell Rep*, 2021, 35(10): 109223
- [21] Roza M, Li L, Fan CM. Targeting β 1-integrin signaling enhances regeneration in aged and dystrophic muscle in mice. *Nat Med*, 2016, 22(8): 889-896
- [22] Patry C, Remme C, Betzen C, et al. VCAM-1 expression is upregulated by CD34(+)/CD133(+)-stem cells derived

- from septic patients. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0195064
- [23] Yousef H, Czupalla CJ, Lee D, et al. Aged blood impairs hippocampal neural precursor activity and activates microglia via brain endothelial cell VCAM1. *Nat Med*, 2019, 25(6): 988-1000
- [24] Smart JA, Oleksak JE, Hartsough EJ. Cell adhesion molecules in plasticity and metastasis. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(1): 25-37
- [25] Thankamony SP, Sackstein R. Enforced hematopoietic cell E- and L-Selectin ligand (HCELL) expression primes transendothelial migration of human mesenchymal stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(6): 2258-2263
- [26] Chen YY, Con S, Hu YG, et al. Loss of P-Selectin promotes the function of aged hematopoietic and leukemic stem cells. *Blood*, 2010, 116(21): 667-667
- [27] Winkler IG, Barbier V, Nowlan B, et al. Vascular niche E-Selectin regulates hematopoietic stem cell dormancy, self renewal and chemoresistance. *Nat Med*, 2012, 18(11): 1651-1657
- [28] Mohamet L, Hawkins K, Ward CM. Loss of function of E-cadherin in embryonic stem cells and the relevance to models of tumorigenesis. *J Oncol*, 2011, 2011: 1-19
- [29] Chen D, Wu Z, Luo LJ, et al. E-cadherin maintains the activity of neural stem cells and inhibits the migration. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14247-14251
- [30] Pan L, Chen S, Weng C, et al. Stem cell aging is controlled both intrinsically and extrinsically in the *Drosophila* ovary. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(4): 458-469
- [31] Nakamura-Ishizu A, Suda T. Dynamic changes in the niche with N-Cadherin revisited: the HSC “niche herein”. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(3): 355-356
- [32] Takeda Y, Matsuguchi S, Nozaki S, et al. Suppression of P-cadherin expression as a key regulatory element for embryonic stem cell stemness. *Cell Struct Funct*, 2023, 48(1): 49-57
- [33] Watt FM, Huck WTS. Role of the extracellular matrix in regulating stem cell fate. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(8): 467-473
- [34] Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci*, 2010, 123(24): 4195-4200
- [35] Levi N, Papismadov N, Solomonov I, et al. The ECM path of senescence in aging: components and modifiers. *FEBS J*, 2020, 287(13): 2636-2646
- [36] Birch HL. Extracellular matrix and ageing. *Subcell Biochem*, 2018, 90: 169-190
- [37] Selman M, Pardo A. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101393
- [38] Hu HH, Cao G, Wu XQ, et al. Wnt signaling pathway in aging-related tissue fibrosis and therapies. *Ageing Res Rev*, 2020, 60: 101063
- [39] Zhang X, Cao D, Xu L, et al. Harnessing matrix stiffness to engineer a bone marrow niche for hematopoietic stem cell rejuvenation. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(4): 378-395