

Wnt/ β -catenin 信号通路与干细胞衰老

张大勇^{1,2} 谭玉珍^{1*} 王海杰¹¹ 复旦大学上海医学院, 人体解剖与组织胚胎学系, 上海 200032;² 浙江大学城市学院, 医学与生命科学学院, 杭州 310015)

摘要 Wnt/ β -catenin 信号通路作为一条进化保守的信号通路, 有着广泛的生物学作用。研究发现, Wnt/ β -catenin 信号通路与干细胞衰老之间存在联系。激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可导致干细胞发生衰老变化, 而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可延缓干细胞的衰老。本文对 Wnt/ β -catenin 信号通路与干细胞衰老之间的关系及其作用机制作一综述。

关键词 干细胞; 衰老; Wnt/ β -catenin 信号通路

衰老是生物界的普遍现象, 发生在个体、细胞以及分子等不同水平。研究表明, 干细胞同其它细胞一样, 也可发生衰老变化。衰老的干细胞不但形态上会发生变化, 其增殖及多向分化能力也会发生不同程度的下降^[1]。干细胞的衰老是导致老年器官生理功能下降的原因之一, 也是影响老年患者接受干细胞移植疗效的主要限制因素, 故干细胞衰老正成为衰老研究的热点^[2]。研究发现, 随着年龄增长, 干细胞微环境变化所引起的一些信号通路改变是导致干细胞衰老的重要原因^[3]。近来的研究提示, Wnt/ β -catenin 信号通路对干细胞衰老发挥重要的调控作用^[4,5]。为此, 本文针对 Wnt/ β -catenin 信号通路与干细胞衰老之间的关系及其作用机制作了综述。

1 Wnt/ β -catenin 信号转导的分子机制

1987年, Rijsewijk 等^[6]通过对果蝇无翅基因 *Wg* 和小鼠致癌基因 *int-1* 的基因序列对比, 发现二者具有高度的序列同源性, 因此将二者合称为 *Wnt*。随着研究的不断进展, 现已在哺乳动物基因组内克隆出 19 种 *Wnt* 基因。*Wnt* 的共同特点为能够编码一组含 23~24 个半胱氨酸保守序列的 *Wnt* 蛋白(*Wnt1*~*Wnt16*)^[7]。

Wnt 信号通路是指由 *Wnt* 调控的信号转导系统, 具有广泛的生物学功能。*Wnt* 信号通路由胞外信号分子(*Wnt* 蛋白)、跨膜受体和复杂的胞内级联蛋白所组成, 可分为经典途径和非经典途径两种。目前, 研究最广泛、最清楚的是 Wnt/ β -catenin 信号通路, 也称为经典的 *Wnt* 信号通路。*Wnt1*、*Wnt3a* 和 *Wnt8* 等通过经典 *Wnt* 信号通路发挥生物学作用, 而 *Wnt4*、

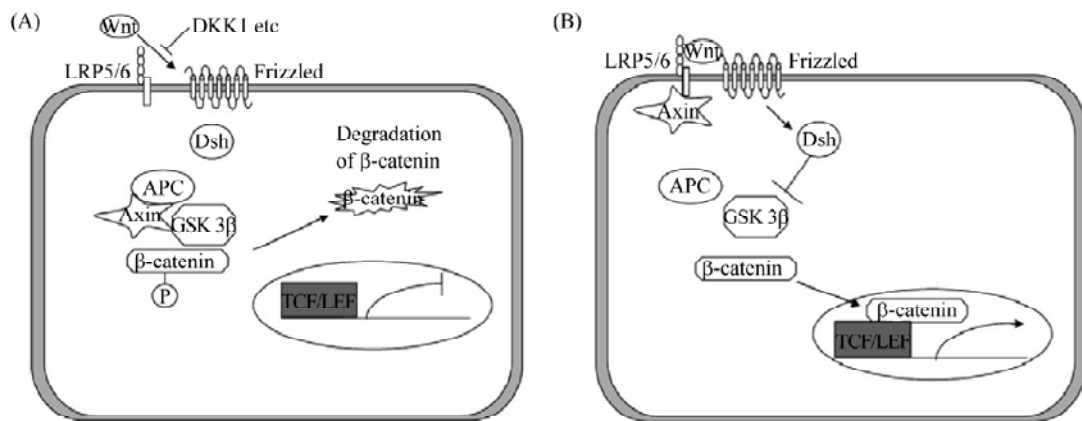
Wnt5a 和 *Wnt11* 等则通过非经典 *Wnt* 信号通路进行信号转导^[8]。

Wnt/ β -catenin 信号分子的受体是卷曲蛋白 (*Frizzled*), 而其辅助受体为低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (*LRP 5/6*)。 β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的下游枢纽信号分子。当胞外存在 *Wnt* 信号通路特异性抑制物时(图 1A), *Wnt* 蛋白与其受体的结合受到抑制, 细胞质中的 β -catenin 与结肠腺癌息肉蛋白(*APC*)、糖原合成激酶-3 β (*GSK-3 β*)和轴蛋白(*Axin*)三者共同形成的降解复合物结合, 与此同时, 该降解复合物上的 *GSK-3 β* 可使 β -catenin 磷酸化, 磷酸化后的 β -catenin 通过泛素化途径被蛋白酶体降解, 最终导致细胞质中的 β -catenin 水平显著降低。胞外不存在 *Wnt* 信号通路抑制物时(图 1B), *Wnt* 蛋白则与细胞膜上的 *Frizzled* 和 *LRP 5/6* 受体结合, 进而通过两方面的作用抑制胞质内的 β -catenin 降解, 一方面可激活胞质中的散乱蛋白, 直接导致 *GSK-3 β* 的活性抑制, 使其不能磷酸化 β -catenin; 另一方面也可引起 *Axin* 不稳定, 导致 *APC*、*GSK-3 β* 和 *Axin* 降解复合物形成障碍, 从而抑制 β -catenin 的磷酸化, 最终引起 β -catenin 在细胞质内聚集。当 β -catenin 聚集达到一定量时, 可向细胞核内移位, 并与细胞核内的 *TCF/LEF* 转录复合物结合, 该复合物作为转录激活因子可引起 Wnt/ β -catenin 信号通路的靶基因表达, 从而发挥调控作用^[8]。

收稿日期: 2010-04-28 接受日期: 2010-07-26

国家自然科学基金(No.30470883, No.30971674)和高等学校博士点专项科研基金(No.200802460044)资助项目

* 通讯作者。Tel: 021-54237289-9306, E-mail: yztan@shmu.edu.cn

图1 Wnt/ β -catenin 信号通路示意图Fig.1 Schematic diagrams of the Wnt/ β -catenin signaling

2 Wnt/ β -catenin 信号通路在干细胞衰老中的作用

Wnt/ β -catenin 信号通路作为一条在进化上高度保守的信号通路,是无脊椎动物和脊椎动物发育过程中起关键作用的信号转导通路之一,参与细胞增殖、分化、凋亡和细胞定位控制等过程^[9]。近来研究发现,Wnt/ β -catenin信号通路与干细胞衰老存在联系^[10],尤其在干细胞微环境变化所导致的干细胞衰老过程中,Wnt/ β -catenin 信号通路起着重要作用^[11,12]。

2.1 干细胞微环境与干细胞衰老

干细胞衰老是一个复杂的过程,众多因素参与其中。干细胞的衰老变化可分为两种类型^[13],一种是指大多数正常的细胞增生有一个极限,即使是在体外最佳的培养条件下,到达这一极限后,每一个单一的细胞将停止分裂,这种现象称为“复制性衰老(replicative senescence)”,这一变化主要由一些内在因素决定,如端粒长度、端粒酶活性及其他一些衰老相关基因^[14]。另一种细胞衰老变化,是指当细胞受到某一特定的应激压力刺激时,可启动其永久性的、不可逆的增生阻滞,细胞出现衰老表现,这通常被称为“早熟性衰老(early senescence)”,此种情况主要受细胞微环境的影响^[15]。干细胞微环境狭义来讲仅指干细胞巢(Niche),而广义的干细胞微环境是指能影响干细胞功能的所有环境因素,包括干细胞巢、组织环境和系统环境等^[16]。新近的研究发现,干细胞微环境对干细胞衰老发挥重要作用^[17]。实验表明,将从年轻大鼠获得的干细胞移植入老年心肌梗死大鼠心脏后其功能迅速衰退,以致于修复心肌能力下降^[18],将老年小鼠中已衰老的生殖干细胞移植入年轻小鼠后,其

功能得以恢复,并可长时间保持未衰老状态^[19]。在体外,用含老年血清培养液培养年轻小鼠来源的干细胞也可引起这些干细胞的增殖能力减弱^[20]。因此,干细胞微环境对干细胞衰老的作用已引起越来越多研究者的关注。

2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路激活与干细胞衰老

2.2.1 老年个体 干细胞衰老受到干细胞微环境内多种因素的影响,目前研究结果显示,干细胞微环境内一些可溶性细胞因子及其相关的信号通路与干细胞衰老存在密切联系^[21]。新近的研究则发现,对比年轻个体,老年个体内干细胞Wnt/ β -catenin信号通路激活水平升高,而这一变化可能是导致老年个体体内干细胞衰老的主要原因之一^[22]。

Brack等^[11]研究发现,随年龄增长小鼠体内Wnt/ β -catenin信号的转导水平逐渐增强。利用老年血清模拟老年微环境的研究结果显示,将年轻小鼠的肌卫星细胞在含有老年血清的培养液中培养后,细胞内的Wnt/ β -catenin信号通路被激活,并导致大部分肌卫星细胞不能向骨骼肌细胞分化,而是分化为成纤维细胞。这是衰老肌卫星细胞的一种典型表现。当在培养液中加入Wnt/ β -catenin信号通路特异性抑制物DKK1后,肌卫星细胞向成纤维细胞的分化趋势被逆转。另外将年轻小鼠与老年小鼠血液循环互通后发现,在这种联体生活条件下,年轻鼠骨骼肌内的肌卫星细胞趋向于向成纤维细胞分化,其组织修复能力减弱;而老年鼠骨骼肌内的肌卫星细胞则趋向骨骼肌细胞分化,修复能力增强。这些结果表明,在老年鼠体内可能存在促进肌卫星细胞衰老的可溶性细胞因子,他们的研究证实,这些可溶性细胞因子正是Wnt蛋白^[11]。以上结果表明,在老年微环境中激活的

Wnt/ β -catenin 信号通路可导致肌卫星细胞发生衰老变化。

*Klotho*是一种抗衰老基因,主要在肾脏和脑组织表达。研究显示,*Klotho*表达缺失小鼠可出现多种类似于人类的衰老表现,故常利用*Klotho*敲除鼠模拟老年个体研究衰老变化。2007年,Liu等^[12]在敲除*Klotho*的衰老小鼠体内发现,体内多处组织的细胞内均可检测到Wnt/ β -catenin信号通路转导活性的增强,而这些组织内的干细胞也都出现了不同程度的衰老变化。体外研究发现,Wnt3a可使高传代次数的小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryo fibroblasts, MEFs)增殖抑制,并促进MEFs出现衰老变化。这些实验结果提示,Wnt/ β -catenin信号通路的持续激活可能是造成*Klotho*敲除小鼠体内多种成体干细胞衰老的重要原因。老年个体的微环境可激活干细胞内的Wnt/ β -catenin信号通路,进而引起干细胞发生衰老变化。

2.2.2 年轻个体 在年轻个体,有人发现通过人为手段持续激活Wnt/ β -catenin信号通路,同样可以造成干细胞的失功能化或者衰老变化,这进一步说明Wnt/ β -catenin信号通路与干细胞衰老之间存在着一定的联系。

对骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)的研究^[23,24]发现,成年小鼠HSCs过表达 β -catenin后,HSCs多向分化能力受损,小鼠骨髓内造血干细胞池耗尽,红细胞、淋巴细胞等血细胞的发生能力减弱。Boyer等^[25]在转基因过表达 β -catenin的成年小鼠体内观察到,转基因小鼠生殖干细胞向生殖细胞的转化过程受到干扰,生殖细胞数量明显减少,转基因小鼠的生育能力下降。Xu等^[26]对同样转基因过表达 β -catenin的成年小鼠研究也发现,转基因小鼠胸腺内未成熟的胸腺细胞不能发育为成熟的T细胞,而是出现细胞衰老表现,衰老相关 β -半乳糖苷酶染色阳性细胞数目明显增加。这些实验结果表明,即使在年轻个体体内,过度激活的Wnt/ β -catenin信号通路同样可引起干细胞发生不同程度的衰老变化。

2.2.3 体外实验 锂离子是一种GSK-3 β 的抑制剂,可以激活Wnt/ β -catenin信号通路。体外培养实验发现,用氯化锂处理动脉内皮细胞后,可检测到Wnt/ β -catenin信号通路的激活,并发现细胞内p53蛋白表达增多,细胞增殖能力下降, β -半乳糖苷酶染色阳性细胞明显增多,细胞形态变大,出现衰老的形态学变化^[27]。另有研究^[28,29]发现,在激活Wnt/ β -catenin信号通路的同时,氯化锂可导致人间充质干细胞和大

鼠椎间盘细胞增殖能力下降, β -半乳糖苷酶染色阳性细胞比例增加。

Damalas等^[30]发现过表达 β -catenin可以导致MEFs内p53蛋白增多,细胞增殖能力减弱,并出现衰老细胞的形态学表现。然而,Binet等^[31]的研究表明,无论在复制性衰老还是在癌基因诱导衰老的MEFs内,都可检测到高表达的Wnt16b蛋白,在培养液内加入Wnt16b蛋白可促进MEFs出现衰老变化,而用siRNA抑制Wnt16b蛋白表达后,MEFs内p53、p21蛋白表达减少,细胞衰老变化被抑制。

上述研究结果表明,Wnt/ β -catenin信号通路与干细胞衰老之间存在密切联系,激活的Wnt/ β -catenin信号通路可引起干细胞发生衰老变化。然而,对于Wnt/ β -catenin信号通路引起干细胞衰老的作用环节及其机制还需进一步探讨。

3 Wnt/ β -catenin 信号通路引起干细胞衰老的机制

Wnt/ β -catenin信号通路的激活可促进干细胞衰老,已引起众多研究者的关注^[32],但对其作用机制目前仍知之甚少。有人认为,DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)和p53途径可能在Wnt/ β -catenin信号通路激活引起干细胞衰老的过程中发挥重要作用。

3.1 DNA 损伤反应

对于原代培养的哺乳动物细胞,*Ras*等癌基因的激活并不导致细胞恶变,而是促进其衰老,这一现象称为癌基因诱导的衰老(oncogene-induced senescence, OIS)^[33]。研究发现,DNA损伤反应是导致OIS的重要原因,癌基因的过度表达可促使DNA复制压力增大,进而引起DNA损伤反应^[34]。由于DNA的损伤,细胞启动DNA修复机制,致使细胞退出细胞周期,并发生衰老变化,最终导致OIS^[35]。近来,Blackburn等^[36]发现,DNA损伤反应可以抑制端粒酶的活性,从而提出了DNA损伤反应参与细胞衰老的新机制。

细胞核内磷酸化的组蛋白(H2AX)聚集是DNA损伤反应发生时的一种特异性表现^[37]。Liu等^[12]研究发现,Wnt/ β -catenin信号通路的激活可引起干细胞的DNA损伤反应。在*Klotho*敲除小鼠的衰老干细胞核内可检测到H2AX异常聚集,而在体外培养的MEFs中加入Wnt3a蛋白后,同样观察到MEFs核内出现H2AX的异常聚集现象,由此提出,Wnt/ β -catenin信号通路引起干细胞衰老的可能机制是Wnt/ β -catenin

信号通路的持续激活引起干细胞 DNA 损伤反应, 最终导致干细胞发生衰老变化。Xu 等^[26]的研究也发现, 胸腺细胞过表达 β -catenin 后也可引起胸腺细胞的 DNA 损伤反应, 核内出现 H2AX 聚集等现象, 细胞同样发生衰老变化, 这些结果进一步证实 Wnt/ β -catenin 信号通路持续激活可通过 DNA 损伤反应途径导致细胞衰老。

3.2 p53 途径

p53 是一种肿瘤抑制蛋白, 有研究显示 p53 在细胞衰老过程中发挥重要作用^[38]。过表达 p53 蛋白的小鼠对多种肿瘤有抵抗力, 但却出现加速衰老现象^[39]。在用氯化锂激活 Wnt/ β -catenin 信号通路的实验^[27,29]和过表达 β -catenin 的实验^[30]中, 均可检测到 p53 蛋白表达增加, 这提示激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路可通过激活 p53 途径促进细胞衰老。最近的一项研究^[40]也证实, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活可以导致 p53 蛋白表达增多。Oren 等^[41]研究发现, β -catenin 水平上升可促使 p53 蛋白的重要负性调节因子 Mdm2 (murine double minute-2) 失活, 从而导致 p53 蛋白增多, 故认为 β -catenin 水平上升引起 Mdm2 失活是 Wnt/ β -catenin 信号通路激活导致 p53 蛋白水平上调的机制之一。

衰老与肿瘤是医学研究的两大热点, 而 Wnt/ β -catenin 信号通路与 p53 蛋白之间的联系, 为我们更好地认识干细胞衰老和肿瘤发生的关系提供了新的思路。Damalas 等^[30]推测 Wnt/ β -catenin 信号通路所介导的细胞衰老对于肿瘤的发生起到一定的保护作用, 而当某些因素导致这一肿瘤保护机制失效时, 过量的 β -catenin 就会导致细胞持续增殖, 并可能最终导致肿瘤的发生。因此, 对 Wnt/ β -catenin 信号通路与 p53 蛋白之间关系的进一步研究, 很有可能为延缓干细胞衰老及肿瘤的防治提供新的思路。

DNA 损伤反应和 p53 途径可能在 Wnt/ β -catenin 信号通路引起干细胞衰老的过程中发挥重要作用(图 2)。然而, 对于 DNA 损伤反应和 p53 途径之间的关系目前还存在争议。Ashcroft 等^[42]认为激活的 DNA 损伤反应可进一步激活 p53 途径, 最终导致细胞衰老。Xu 等^[26]的研究则发现, DNA 损伤反应可以不依赖于 p53 途径, 而是直接导致细胞衰老。

4 小结

干细胞衰老是一个多因素相互作用的复杂过程, 衰老的干细胞不仅可以导致老年人组织或器官的稳

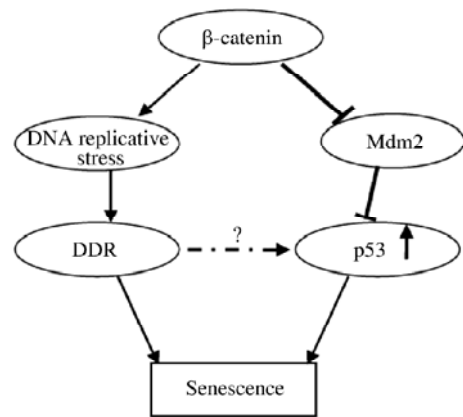


图 2 Wnt/ β -catenin 信号通路导致干细胞衰老的分子机制示意图

Fig.2 The molecular mechanism of stem cell aging induced by Wnt/ β -catenin signaling

定性和组织修复能力下降, 而且可严重影响老年患者接受干细胞移植治疗的效果, 因此干细胞衰老研究具有很大的发展潜力和应用前景。目前研究表明, Wnt/ β -catenin 信号通路与干细胞衰老之间存在密切联系, 但有关二者的确切关系及其机制还有待于进一步阐明。深入研究 Wnt/ β -catenin 信号通路在干细胞衰老中的作用及其机制, 不仅可使我们更好地认识干细胞衰老这一自然现象, 而且可为延缓衰老、提高干细胞移植疗效, 甚至肿瘤的防治开拓新的研究领域。

参考文献(References)

- 1 Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(9): 703-13.
- 2 Sahin E, Depinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 2010; 464(7288): 520-8.
- 3 Wallenfang MR. Aging within the stem cell niche. *Dev Cell* 2007; 13(5): 603-4.
- 4 Carlson ME, Silva HS, Conboy IM. Aging of signal transduction pathways, and pathology. *Exp Cell Res* 2008; 314(9): 1951-61.
- 5 Cairney CJ, Sanguinetti G, Ranghini E, Chantry AD, Nostro MC, Bhattacharyya A, et al. A systems biology approach to down syndrome: identification of Notch/Wnt dysregulation in a model of stem cells aging. *Biochim Biophys* 2009; 1792(4): 353-63.
- 6 Rijsewijk F, Schuermann M, Wagenaar E, Parren P, Weigel D, Nusse R. The *Drosophila* homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless. *Cell* 1987; 50(4): 649-57.
- 7 Kestler HA, Kuhl M. From individual Wnt pathways towards a

- Wnt signalling network. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363(1495): 1333-47.
- 8 Eisenberg LM, Eisenberg CA. Wnt signal transduction and the formation of the myocardium. *Dev Biol* 2006; 293(2): 305-15.
- 9 Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006; 127: 469-80.
- 10 Meshorer E, Gruenbaum Y. Gone with the Wnt/Notch: stem cells in laminopathies, progeria, and aging. *J Cell Biol* 2008; 181(1): 9-13.
- 11 Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, *et al.* Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* 2007; 317(5839): 807-10.
- 12 Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, Liu J, Cao L, Chen J, *et al.* Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* 2007; 317(5839): 803-6.
- 13 Fehrer C, Lepperding G. Mesenchymal stem cell aging. *Exp Gerontol* 2005; 40(12): 926-30.
- 14 Reddel RR. The role of senescence and immortalization in carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 477-84.
- 15 Serrano M, Blasco MA. Putting the stress on senescence. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13(6): 748-53.
- 16 Rando TA. Stem cells, ageing and the quest for immortality. *Nature* 2006; 441(7097): 1080-6.
- 17 Sethe S, Scutt A, Stolzing A. Aging of mesenchymal stem cells. *Ageing Res Rev* 2006; 5(1): 91-116.
- 18 Kan CD, Li SH, Weisel RD, Zhang S, Li RK. Recipient age determines the cardiac functional improvement achieved by skeletal myoblast transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11): 1086-92.
- 19 Ryu BY, Orwig KE, Oatley JM, Avarbock MR, Brinster RL. Effects of aging and niche microenvironment on spermatogonial stem cell self-renewal. *Stem Cells* 2006; 24(6): 1505-11.
- 20 Carlson ME, Conboy IM. Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches. *Aging Cell* 2007; 6(3): 371-82.
- 21 Drummond-Barbosa D. Stem cells, their niches and the systemic environment: an aging network. *Genetics* 2008; 180(4): 1787-97.
- 22 DeCarolis NA, Wharton KA Jr, Eisch AJ. Which way does the Wnt blow? Exploring the duality of canonical Wnt signaling on cellular aging. *Bioessays* 2008; 30(2): 102-6.
- 23 Kirstetter P, Anderson K, Porse BT, Jacobsen SE, Nerlov C. Activation of the canonical Wnt pathway leads to loss of hematopoietic stem cell repopulation and multilineage differentiation block. *Nat Immunol* 2006; 7: 1048-56.
- 24 Scheller M, Huelsken J, Rosenbauer F, Taketo MM, Birchmeier W, Tenen DG, *et al.* Hematopoietic stem cell and multilineage defects generated by constitutive beta-catenin activation. *Nat Immunol* 2006; 7: 1037-47.
- 25 Boyer A, Hermo L, Paquet M, Hermo L, Boerboom D. Semiferous tubule degeneration and infertility in mice with sustained activation of WNT/CTNNB1 signaling in sertoli cells. *Biol Reprod* 2008; 79(3): 475-85.
- 26 Xu M, Yu Q, Subrahmanyam R, Difilippantonio MJ, Ried T, Sen JM. β -catenin expression results in p53-independent DNA damage and oncogene-induced senescence in prelymphomagenic thymocytes *in vivo*. *Mol Cell Biol* 2008; 28(5): 1713-23.
- 27 Mao CD, Hoang P, DiCorleto PE. Lithium inhibits cell cycle progression and induces stabilization of p53 in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276(28): 26180-8.
- 28 De Boer J, Wang HJ, Van Blitterswijk C. Effects of Wnt signaling on proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng* 2004; 10(3-4): 393-401.
- 29 Hiyama A, Sakai D, Risbud MV, Tanaka M, Arai F, Abe K, *et al.* Enhanced intervertebral disc cells senescence by Wnt/ β -catenin signaling-induced matrix metalloproteinase expression. *Arthritis Rheum* 2010; 62(10): 3036-47.
- 30 Damalas A, Kahan S, Shtutman M, Ben-Ze'ev A, Oren M. Deregulated beta-catenin induces a p53- and ARF-dependent growth arrest and cooperates with Ras in transformation. *EMBO J* 2001; 20(17): 4912-22.
- 31 Binet R, Ythier D, Robles AI, Collado M, Larrieu D, Fonti C, *et al.* WNT16B is a new marker of cellular senescence that regulates p53 activity and the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Cancer Res* 2009; 69(24): 9183-91.
- 32 White BD, Nguyen NK, Moon RT. Wnt signaling: it gets more humorous with age. *Curr Biol* 2007; 17(21): R923-5.
- 33 Braig M, Lee S, Loddenkemper C, Rudolph C, Peters AH, Schlegelberger B, *et al.* Oncogene-induced senescence as an initial barrier in lymphoma development. *Nature* 2005; 36(7051): 636-7.
- 34 Cichowski K, Hahn WC. Unexpected pieces to the senescence puzzle. *Cell* 2008; 133(6): 958-61.
- 35 Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 2005; 120(4): 497-512.
- 36 Makovets S, Blackburn EH. DNA damage signalling prevents deleterious telomere addition at DNA breaks. *Nat Cell Biol* 2009; 11(11): 1383-6.
- 37 Mallette FA, Ferbeyre G. The DNA damage signaling pathway connects oncogenic stress to cellular senescence. *Cell Cycle* 2007; 6(15): 1831-6.
- 38 Rodier F, Campisi J, Bhaumik D. Two faces of p53: aging and tumor suppression. *Nucleic Acids Res* 2007; 35(22): 7475-84.
- 39 Ferbeyre G, Lowe SW. The price of tumour suppression? *Nature* 2002; 415(6867): 26-7.
- 40 Reed KR, Meniel VS, Marsh V, Cole A, Sansom OJ, Clarke AR. A limited role for p53 in modulating the immediate phenotype of Apc loss in the intestine. *BMC Cancer* 2008; 8: 162.
- 41 Oren M, Damalas A, Gottlieb T, Michael D, Taplick J, Leal JF, *et al.* Regulation of p53: intricate loops and delicate balances. *Biochem Pharmacol* 2002; 64(5-6): 865-71.
- 42 Ashcroft M, Taya Y, Vousden KH. Stress signals utilize multiple pathways to stabilize p53. *Mol Cell Biol* 2000; 20(9): 3224-33.

Wnt/ β -catenin Signaling and Stem Cell Aging

Da-Yong Zhang^{1,2}, Yu-Zhen Tan^{1*}, Hai-Jie Wang¹

(¹Department of Anatomy, and Histology and Embryology, Shanghai Medical School of Fudan University, Shanghai 200032, China; ²School of Medicine and Life Sciences, Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China)

Abstract The Wnt/ β -catenin signaling is an evolutionarily conserved signaling pathway which has extensively biological function. Recent researches suggest that the Wnt/ β -catenin signaling influences stem cell aging. The Wnt/ β -catenin signaling may accelerate the aging of stem cell, and the age-related changes in stem cell may be delayed by altering the Wnt/ β -catenin signaling directly. This review focused on the relationship between the Wnt/ β -catenin signaling and stem cell aging and the mechanism of the Wnt/ β -catenin signaling promoting stem cell aging.

Key words stem cell; aging; Wnt/ β -catenin signaling

Received: April 28, 2010 Accepted: July 26, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30470883, No.30971674) and Scientific Research Foundation of State Education Commission of China (No.200802460044)

*Corresponding author. Tel: 86-21-54237289-9306, E-mail: yztan@shmu.edu.cn