

Wnt信号通路在自身免疫性疾病中的作用研究进展

徐小凡^{1,2}, 李一鸣^{1,2}, 徐小虎^{1,2}, 代义龙^{1,2}, 金呈强^{2*}

¹济宁医学院临床学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年9月11日; 录用日期: 2023年12月20日; 发布日期: 2023年12月27日

摘要

Wnt信号通路的异常激活与许多人类疾病的发病机制有关, 越来越多的研究表明, Wnt信号通路的异常调控在多发硬化症、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征等自身免疫性疾病(AID)的发病机制中发挥着关键作用。该文综述了自身免疫性疾病中Wnt通路相关的最新研究进展, 展现了近年来对Wnt信号通路在自身免疫性疾病中的致病作用的认识, 以期能更加全面地了解Wnt信号通路与自身免疫性疾病发生发展的关系, 旨在为自身免疫性疾病的治疗提供新思路。

关键词

Wnt信号通路, 自身免疫性疾病, 类风湿关节炎, 系统性红斑狼疮, 炎症性肠病, 原发性干燥综合征, 系统性硬化症

Research Progress on the Role of Wnt Signaling Pathway in Autoimmune Diseases

Xiaofan Xu^{1,2}, Yiming Li^{1,2}, Xiaohu Xu^{1,2}, Yilong Dai^{1,2}, Chengqiang Jin^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Sep. 11th, 2023; accepted: Dec. 20th, 2023; published: Dec. 27th, 2023

Abstract

The abnormal activation of Wnt signaling pathway is related to the pathogenesis of many human

*通讯作者。

文章引用: 徐小凡, 李一鸣, 徐小虎, 代义龙, 金呈强. Wnt 信号通路在自身免疫性疾病中的作用研究进展[J]. 医学诊断, 2023, 13(4): 432-439. DOI: 10.12677/md.2023.134066

diseases. More and more studies show that the abnormal regulation of Wnt signal pathway plays a key role in the pathogenesis of autoimmune diseases (AID), such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome, and so on. This paper reviews the latest research progress related to Wnt pathway in autoimmune diseases, and shows the understanding of the pathogenic role of Wnt signaling pathway in autoimmune diseases in recent years, in order to more comprehensively understand the relationship between Wnt signaling pathway and the occurrence and development of autoimmune diseases, so as to provide new ideas for the treatment of autoimmune diseases.

Keywords

Wnt Signaling Pathway, Autoimmune Diseases, Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Inflammatory Bowel Disease, Primary Sjogren's Syndrome, Systemic Sclerosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性疾病(Autoimmune Diseases, AID)可影响不同类型的身体组织,其特征包括慢性炎症在内的自身免疫紊乱,致使多个器官损伤或衰竭,以及基因易感个体的自身抗体积累。AID 通常分为两类:系统性自身免疫性疾病和器官或组织特异性自身免疫性疾病,前者如系统性红斑狼疮(SLE),后者包括类风湿性关节炎(RA)和炎症性肠病(IBD)等[1]。已知的自身免疫性疾病根据严重程度由轻到重分为 80 多种,其分类广泛,患病率为 7.6%~9.4%,但其发病机制尚不明确[2]。Wnt 信号通路在调节细胞增殖、干细胞生长分化、组织再生、胚胎发育等诸多方面发挥着至关重要的作用,其异常激活会诱导自身免疫性疾病的发生和发展[3]。研究表明,趋化因子 3 (CXCL3)主要依赖于 Notch 通路及 Wnt 通路信号过度活化诱导类风湿性关节炎的发生[4]。进一步证明,Wnt 信号通路的异常调控在许多自身免疫性疾病(AID)的发病机制中发挥了关键作用[3]。本文对有关 Wnt 通路与自身免疫性疾病的临床研究进展进行了综述,旨在为自身免疫性疾病的治疗提供新思路。

2. Wnt 信号通路

2.1. Wnt 信号通路的组成

Wnt 信号通路是一个复杂的调控网络,1982 年肿瘤学家 Nusse 等人发现了 Wnt 家族,之后发现 Wnt 家族蛋白功能具有多样性,Wnt 蛋白可以和七个跨膜卷曲(Fzd)受体结合激活几种不同类型的信号途径。Wnt 通路包括 3 个分支:经典 Wnt 信号通路,即 Wnt/ β -catenin 信号通路;非经典信号通路包括 Wnt/PCP 通路(Planner Cell Polarity Pathway)和 Wnt/ Ca^{2+} 通路,Wnt/ Ca^{2+} 通路由 Wnt5a 和 Wnt11 激活[5]。目前研究最为广泛的是经典 Wnt/ β -catenin 通路。

2.2. 经典 Wnt 信号通路

Wnt/ β -catenin 经典途径由以下部分构成: β -连环蛋白(β -catenin)、Wnt 蛋白、跨膜卷曲受体蛋白(Frizzled, Fzd)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (Low Density Lipo-protein Receptor Related Protein 5/6, LPR5/6)、散乱蛋白(Disevelled, Dvl)、细胞骨架轴蛋白(Axin)、腺瘤性结肠息肉蛋白(Adenomatous Polyposis

Coli, APC)、糖原合成激酶-3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 β , GSK-3 β)、T 细胞因子(T Cell Factor, TCF)/淋巴样增强因子(Lymphoid Enhancing Factor, LEF)等[6]。在 Wnt 信号缺失情况下, β -catenin 能被磷酸化后的多蛋白复合体降解, 而该多蛋白复合体失活情况下, β -catenin 将在胞质内大量蓄积, 达到一定浓度时进入细胞核内与 T 细胞因子(TCF)结合, 激活 TCF 转录, 进而导致下游靶基因进一步转录[7]。 β -catenin 向核内转移, Wnt 蛋白如 Wnt3a、Wnt1 等与受体 Fed 家族或者 LRP5/6 受体结合, 促进 β -catenin 在胞浆中不断聚集, 进而进入细胞核中与 LEF/TCF 结合, 启动下游基因进行转录[8]。

2.3. 非经典 Wnt 信号通路

激活非经典 Wnt 信号通路的信号有 Wnt5a、Wnt11 和 Fzd2 等, 其与 Fzd 受体相结合进而激活, 非经典 Wnt 途径主要由平面细胞极性通路(Wnt/PCP)和 Wnt/Ca²⁺通路构成[3]。c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal Kinase, JNK)介导平面细胞极性途径, Wnt 配体与 Fzd 受体结合后可激活 Dvl 蛋白, 进而激活 Rho/Rac GTP 酶, 从而激活 Rho 激酶(Rho Kinsase, ROCK)和 JNK, 导致转录因子被激活, 诱导靶基因表达, 可使细胞呈非对称分布, 调控细胞迁移, 从而影响细胞骨架重排和基因表达[9]。Wnt/Ca²⁺信号通路包括异源三聚体 G 蛋白的激活、细胞内 Ca²⁺的增加, 以及钙/钙调素调节激酶 II 和蛋白激酶 C (PKC)的激活[10]。Wnt/Ca²⁺途径的活化过程是由 Wnt 配体与 Fzd 受体结合激活 G 蛋白后激活磷脂酶 C (Phospholipase C, PLC), PLC 水解膜磷脂, 从而生成第二信使二脂酰甘油(Diacylglycerol, DAG)和三磷酸肌醇(Inositol Trisphosphate, IP3), DAG 激活蛋白激酶 C, IP3 诱导 Ca²⁺从内质网释放, 导致细胞中 Ca²⁺浓度升高或 cGMP 降低[10]。

3. Wnt 信号通路与自身免疫性疾病(AID)

近年来, 研究显示, Wnt 信号通路不仅维护免疫稳态, 也调节包括 T 淋巴细胞在内的免疫细胞增殖、分化, 该信号通路激活可抑制 T 细胞聚集, Wnt 信号通路的异常与多种自身免疫性疾病的发生和发展密切相关[11]。

3.1. Wnt 信号通路与系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)

SLE 是一种至今为止病因不明的慢性 AID, 主要的病因与遗传、环境、内分泌、感染和 T 细胞失衡等多种因素有关。SLE 患者外周血单个核细胞 miRNA 分析发现异常 miRNA 的靶基因主要集中在发育过程、转录调节活性、配体结合等方面, 且参与调控 Wnt 信号通路[12]。

在 SLE 患者的外周血 CD4⁺ T 细胞中, 典型 Wnt 信号相关基因 HIG2、TCF7、KHSRP、WWP1、SMAD3、TLK2、AES、CCNI 和 PIM2 表达异常[13]。狼疮性肾炎(LN)是 SLE 的常见临床表现之一, LN 患者肾组织中出现 Wnt 信号活性升高, DKK1 是 Wnt 信号通路的抑制剂, 肾组织和血清中(Dickkopf-1, DKK1)水平的增加伴随肾小管和肾间质组织凋亡细胞频率的增加[14]。SLE 患者的循环补体(包括 C1q、C3 和 C4)水平较低, 虽然循环补体 C1q 低, 但 LN 患者肾组织中 C1q 沉积丰富, C1q 的沉积可能会导致血清中大量存在的循环抗 C1q 抗体攻击肾组织, 从而导致肾小球中免疫复合物的沉积以及肾脏炎症和纤维化[15], C1q 的沉积与激活肾脏中的 Wnt β -连环蛋白信号息息相关, 在 LN 的发病机制中至关重要。

SLE 患者的 CD4⁺ T 细胞中存在显著的 LINC00176 高表达。WIF1 被认为是 LINC00176 的潜在靶基因, 并受到负调控[16]。WNT5a 是非经典 Wnt 家族的成员, 参与多种细胞过程的调节, 包括分化、迁移和炎症。发现 LINC00176 通过下调 WIF1 和激活 WNT5a 信号通路, 间接地增加 SLE 中 CD4 T 细胞的增殖和粘附能力[16] [17]。WNT5a 与 WIF1 表达之间存在负相关, LINC00176/WIF1/WNT5a 轴在 SLE 的发展中起着重要作用。LINC00176 可作为 SLE 潜在的治疗靶点和生物标志物[16], 具体机制需要进一步研究。使用生物信息学分析表明 hsa_circ0000479 通过调节代谢途径和 Wnt 信号通路来调节 SLE 的进展,

hsa_circ_0000479 可作为 SLE 诊断的潜在新生物标志物[18]。

关于 SLE 的治疗, SLE 患者骨髓间充质干细胞呈现衰老特征, 且患者的骨髓间充质干细胞 Wnt/ β -catenin 信号过度激活, 活化的 Wnt/ β -catenin 信号通过激活 p53/p21 途径诱导 SLE 骨髓间充质干细胞(BM-MSC)衰老。Wnt/ β -catenin 信号在 SLE 患者 BM-MSC 衰老中起着重要作用[19], 研究 Wnt/ β -catenin 信号通路有关 SLEBM-MSC 的衰老机制对提高 SLE 患者的移植疗效有很大帮助。

3.2. Wnt 信号通路与类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)

RA 是一种由不明原因引起的慢性以炎性滑膜炎为主的 AID, RA 的确切发病机制还未被研究透彻。现已知的发病机制中, 成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)起着至关重要的作用, 活化的 FLS 通过自身的增殖、迁移和侵袭参与 RA 的炎症过程[20]。特征为关节肿胀、滑膜增生、骨质破坏、伴有炎性细胞浸润, 分泌的细胞因子和基质金属蛋白等在关节组织形成血管翳。肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor α , TNF α), 白介素 6 (Interleukin-6, IL-6)和白介素 1 (Interleukin-1, IL-1)在 RA 炎症发展过程中至关重要。这一过程部分是由于 DKK-1 的诱导, DKK-1 表达水平升高, 抑制 Wnt 信号通路的活化, 同时促进滑膜血管生成[21] [22]。研究表明, DKK-1 靶向 siRNA 抑制成纤维样滑膜细胞(Fibroblast-Like Synoviocytes, FLSs)中的 DKK-1 的表达, 与对照组相比, siRNA 诱导 FLSs 中的 IL-6、IL-8、基质金属蛋白酶 MMP2、MMP3 和 MMP9 水平显著降低, DKK-1 靶向 siRNA 可抑制 FLSs 的增殖和侵袭, FLSs 中重要的促炎信号分子, 包括白介素-1 受体相关激酶(Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase, IRAK1)和细胞外调节蛋白激酶 1 (Extracellular Regulated Protein Kinases, ERK1), 通过抑制 FLSs 中的 DKK-1 而降低。相反, Wnt 信号通路的关键下游分子 β -catenin 增加, 通过抑制 DKK-1, 可抑制由 ERK 或 IRAK-1 信号通路介导的 RA 来源的 FLSs 的增殖、侵袭和促炎细胞因子分泌[23]。所以抑制 DKK-1 或增强 Wnt/连环蛋白信号可能成为治疗 RA 的新方法。

Wnt7b 是 Wnt 基因家族中与 RA 关系最密切的, Wnt 家族在 RA 滑膜中显著上升, 并伴随着炎性介质 TNF、IL-1、IL-6 的增加。IL-6 与 TNF α 和 DKK-1 一起抑制滑膜细胞中 Wnt 信号的激活。小发夹 RNA (Small hairpin RNA, ShRNA)介导的 IL-6mRNA 敲除显著增加了早期骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMP) 2/7 诱导的成骨, 挽救了 C2C12 细胞中 TNF α 的负作用, 并增强了 KS483 细胞中的骨基质矿化。IL-6 是 TNF α 抑制成骨细胞分化的重要介质[24]。与未患 RA 的患者相比, RA 患者滑膜中 Wnt 配体、Fzd 受体和 Wnt 诱导信号通路蛋白(WISP)的水平更高[25] [26]。研究表明, RA 患者的 FLS 表现出持续高水平地表达 Fzd5 和 Wnt5a, 所以 Fzd5 的受体拮抗剂可作为 RA 的治疗药物。ELISA 和 Westernblot 分析结果证实, 五乙酰京尼平甙(penta-acetyl geniposide, (Ac)₅GP), 可减少 TNF- α 诱导的促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6、IL-8)和基质金属蛋白酶(MMPs, 如 MMP-2 和 MMP-9)的产生。此外, 还可抑制 TNF- α 诱导的 Wnt/ β -连环蛋白途径的激活, 总的来说, (Ac)₅GP 可以抑制 Wnt 通路中由 TNF- α 诱导的迁移、侵袭和炎症, (Ac)₅GP 可作为 RA 治疗的候选药物[27]。分泌卷曲相关蛋白 1 (SFRP1)属于分泌糖蛋白 SFRP 家族, SFRP1 通过 Wnt 信号通路调控类风湿性关节炎的成纤维细胞样滑膜细胞(RA-fls)的焦亡, 从而认为 SFRP1 可能是一种有前景的 RA 治疗靶点和生物标志物[28]。

3.3. Wnt 信号通路与炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)

IBD 是一种特发性胃肠道疾病, 包括克罗恩病(Crohn's Disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)。IBD 的病因尚不完全明确, 宿主肠道菌群的免疫失调为主要原因, 累及结肠和小肠的慢性炎症。可引起结肠和直肠的长期溃疡和炎症和胃肠道各个部位的炎症。临床表现以腹痛、腹泻、血便、肠梗阻、肠穿孔等为主, 特征为肠黏膜慢性反复发炎、引起血性腹泻和严重腹痛等, 反复的组织损伤和修复最终导致黏膜功能的丧失, 并可能引发结肠炎相关癌症[29]。

WIF-1 是 Wnt 信号通路的一种抑制蛋白, 在 CD 和 UC 的活检组织中, WIF-1 的表达明显增强[30]。IBD 小鼠中 miRNA31 表达量增加, 调节 Wnt 和 Hippo 信号通路促进上皮再生, 免疫反应减弱, 减轻炎症程度[31]。以 CD 为例, Paneth 细胞是小肠的一种分泌上皮细胞, 存在于 Lieberkühn 隐窝底部的小肠内。通过产生抗菌肽, 尤其是人 α -防御素 5 (HD5) 和 HD6, 在宿主防御和微生物群调控中发挥着关键作用, CD 中 HD5 和 HD6 的表达受损, 导致屏障紊乱和微生物群落改变[32]。单核细胞通过 Wnt 信号直接控制 Paneth 细胞, 回肠 CD 患者浸润单核细胞中 Wnt 配体的产生受损, 导致防御素的诱导能力受损, Paneth 细胞和单核细胞在回肠 CD 中存在缺陷相互作用[32], 关于调控单核细胞中 Wnt 配体表达的确切机制尚未研究清楚, 这对进一步开发肠道疾病治疗新方法意义重大。MAP1S 是一种参与自噬的微管结合蛋白, 研究发现 CD 患者炎症上皮细胞 MAP1S 和自噬水平上调, MAP1S 相关的自噬通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肠上皮细胞(Intestinal Epithelial Cells, IECs)凋亡, 这一发现可能在保护肠黏膜屏障、抑制 CD 进展研究中发挥重要作用[33]。

3.4. Wnt 信号通路与其它 AID

系统性硬化症(Systemic Sclerosis, SSc)是一种罕见的高死亡率的自身免疫性结缔组织疾病, 内脏器官的纤维化往往是患者死亡的主要原因。甲基帽结合蛋白 MeCP2 通过 Wnt 拮抗剂 sFRP1 的表观遗传抑制积极调节细胞外基质的表达, 导致 Wnt 信号传导增强, 启动和驱动 SSc 中成纤维细胞活化[34]。转化生长因子- β (TGF- β)和 WNT/ β -连环蛋白信号通路, 以及信号转导子和转录激活子 3 (STAT3), 在这一纤维化过程中起着关键作用[35]。使用 UPS 抑制剂选择性地破坏受体或共受体复合物的形成或阻断细胞内信号可能会在急需的治疗方面取得进展, 以改善 SSc 患者的纤维化[35]。在黑色素瘤患者中, 长链非编码 BANCR 普遍存在高表达, 可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路调控黑色素瘤细胞迁移和侵袭能力[36]。I 型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)是胰岛 β 细胞破坏导致胰岛素绝对缺乏的一种 AID, 多发于青少年, 通过抑制 GSK3 增强的经典 Wnt 信号通路显示出糖尿病患者 β 细胞的功能和质量再生能力的潜力[37], 通过 Wnt3a 的过表达激活 Wnt/ β -catenin 的连环蛋白信号可促进猪胰腺干细胞(PSCs)增殖[38]。在 I 型糖尿病小鼠中, 胰岛素处理显著增加了胰岛素受体底物 1 (phosphor-IR Substrate 1, IRS1)的水平、Ki67 的表达, 以及 Wnt/ β -catenin 信号通路相关因子 β -catenin、TCF4、c-Myc 和 cyclin D1 的表达[37]。所以 Wnt 通路可能与 T1DM 的发病机制有关, 可为 T1DM 的治疗提供新思路。原发性干燥综合征(Primary Sjogren's Syndrome, PSS)的典型临床表现为口、眼干燥, 累及多个系统, PSS 患者血清 DKK1 和硬化蛋白水平降低, PSS 患者的唾液腺中 Wnt1 和 Wnt3a 的表达水平升高[39], 因此可以推断, Wnt/ β -catenin 通路参与 PSS 的发病机制。血管紧张素 II-受体 1 信号通路(Ang II-ATR1)可激活纤维化 Wnt 信号通路传导, 在自身免疫性心肌炎的发病机制中发挥重要作用[40]。研究表明, 百日咳毒素通过抑制 Wnt 信号的传导促进实验性自身免疫性葡萄膜炎的自身免疫反应, 可推断 Wnt 信号通路参与自身免疫性葡萄膜炎的发生发展[41]。

4. 结语

综上所述, Wnt 信号通路在细胞增殖、分化、胚胎发育、干细胞维持和组织稳态中发挥着重要作用, Wnt 信号通路在多种 AID 的发病机制中发挥着重要作用, 其具体机制及 Wnt 信号通路与其它通路之间的相关性还需进一步研究。值得注意的是, 许多其它细胞因子通过靶向作用于 Wnt 信号通路, 从而影响与 Wnt 通路有关疾病的发生与发展, 它们是疾病发病机制中重要的调控因子。AID 的具体病因尚不明确, 所以探索针对 Wnt 信号通路的新治疗靶点成为研究热点, 可为 AID 提供新的诊断、预后标志物及治疗策略。

参考文献

- [1] Conrad, K., Shoenfeld, Y. and Fritzler, M.J. (2020) Precision Health: A Pragmatic Approach to Understanding and Addressing Key Factors in Autoimmune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102508. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102508>
- [2] Cooper, G.S., Bynum, M.L. and Somers, E.C. (2009) Recent Insights in the Epidemiology of Autoimmune Diseases: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Diseases. *Journal of Autoimmunity*, **33**, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>
- [3] Shi, J., Chi, S., Xue, J., Yang, J., Li, F. and Liu, X. (2016) Emerging Role and Therapeutic Implication of Wnt Signaling Pathways in Autoimmune Diseases. *Journal of Immunology Research*, **2016**, Article ID: 9392132. <https://doi.org/10.1155/2016/9392132>
- [4] 龚晓红, 李桓, 陆超群, 等. 基于 Notch 与 Wnt/ β -Catenin 通路探讨黄芩甲苷对人成纤维细胞间质转化的作用[J/OL]. 中华中医药学刊, 2023: 1-20. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230828.1435.008.html>
- [5] Zhu, H., Zou, X., Lin, S., Hu, X. and Gao, J. (2020) Effects of Naringin on Reversing Cisplatin Resistance and the Wnt/Beta-Catenin Pathway in Human Ovarian Cancer SKOV3/CDDP Cells. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/0300060519887869>
- [6] 施佳蕾, 乔丹丹, 何倩, 何慧芬, 秦爱建, 钱琨. Wnt 信号通路在疾病中的调控作用研究进展[J]. 中国动物传染病学报, 2021, 29(4): 31-43.
- [7] Nusse, R. and Clevers, H. (2017) Wnt/Beta-Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*, **169**, 985-999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>
- [8] 王佳, 刘毅, 赵毅. Wnt 信号途径与自身免疫疾病发生发展的关系研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(3): 146-148.
- [9] Katoh, M. (2005) WNT/PCP Signaling Pathway and Human Cancer (Review). *Oncology Reports*, **14**, 1583-1588. <https://doi.org/10.3892/or.14.6.1583>
- [10] Kühl, M., Sheldahl, L.C., Malbon, C.C. and Moon, R.T. (2000) Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Is Stimulated by Wnt and Frizzled Homologs and Promotes Ventral Cell Fates in Xenopus. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 12701-12711. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.17.12701>
- [11] Galluzzi, L., Spranger, S., Fuchs, E. and Lopez-Soto, A. (2019) WNT Signaling in Cancer Immunosurveillance. *Trends in Cell Biology*, **29**, 44-65. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.08.005>
- [12] Liu, D., Zhao, H., Zhao, S. and Wang, X. (2014) MicroRNA Expression Profiles of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Histochemica*, **116**, 891-897. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2014.02.009>
- [13] Deng, Y.J., Huang, Z.X., Zhou, C.J., Wang, J.W., You, Y., Song, Z.Q., et al. (2006) Gene Profiling Involved in Immature $CD4^+$ T Lymphocyte Responsible for Systemic Lupus Erythematosus. *Molecular Immunology*, **43**, 1497-1507. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2005.07.039>
- [14] Long, L., Liu, Y., Wang, S., Zhao, Y., Guo, J., Yu, P., et al. (2010) Dickkopf-1 as Potential Biomarker to Evaluate Bone Erosion in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Immunology*, **30**, 669-675. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9436-z>
- [15] Tan, Y., Song, D., Wu, L.H., Yu, F. and Zhao, M.H. (2013) Serum Levels and Renal Deposition of C1q Complement Component and Its Antibodies Reflect Disease Activity of Lupus Nephritis. *BMC Nephrology*, **14**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-63>
- [16] Lu, C., Shao, X., Zhou, S. and Pan, C. (2021) LINC00176 Facilitates $CD4^+$ T Cell Adhesion in Systemic Lupus Erythematosus via the WNT5a Signaling Pathway by Regulating WIF1. *Molecular Immunology*, **134**, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.02.018>
- [17] Maclauchlan, S., Zuriaga, M.A., Fuster, J.J., Cuda, C.M., Jonason, J., Behzadi, F., et al. (2017) Genetic Deficiency of Wnt5a Diminishes Disease Severity in a Murine Model of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1375-0>
- [18] Guo, G., Wang, H., Ye, L., Shi, X., Yan, K., Lin, K., et al. (2019) Hsa_circ_0000479 as a Novel Diagnostic Biomarker of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2281. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02281>
- [19] Gu, Z., Tan, W., Feng, G., Meng, Y., Shen, B., Liu, H., et al. (2014) Wnt/Beta-Catenin Signaling Mediates the Senescence of Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells from Systemic Lupus Erythematosus Patients through the p53/p21 Pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **387**, 27-37. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1866-5>
- [20] Bartok, B. and Firestein, G.S. (2010) Fibroblast-Like Synoviocytes: Key Effector Cells in Rheumatoid Arthritis. *Immuno-*

- logical Reviews*, **233**, 233-255. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x>
- [21] Fassio, A., Adami, G., Giollo, A., Viapiana, O., Malavolta, N., Saviola, G., *et al.* (2020) Acute Effects of Glucocorticoid Treatment, TNF α or IL-6R Blockade on Bone Turnover Markers and Wnt Inhibitors in Early Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Calcified Tissue International*, **106**, 371-377. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00649-3>
- [22] Cici, D., Corrado, A., Rotondo, C. and Cantatore, F.P. (2019) Wnt Signaling and Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5552. <https://doi.org/10.3390/ijms2022552>
- [23] Liu, Y.Y., Wang, S.Y., Li, Y.N., Bian, W.J., Zhang, L.Q., Li, Y.H., *et al.* (2020) Activity of Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis Was Impaired by Dickkopf-1 Targeting siRNA. *Chinese Medical Journal (England)*, **133**, 679-686. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000697>
- [24] Malysheva, K., de Rooij, K., Lowik, C.W., Baeten, D.L., Rose-John, S., Stoika, R., *et al.* (2016) Interleukin 6/Wnt Interactions in Rheumatoid Arthritis: Interleukin 6 Inhibits Wnt Signaling in Synovial Fibroblasts and Osteoblasts. *Croatian Medical Journal*, **57**, 89-98. <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.89>
- [25] Cheon, H., Boyle, D.L. and Firestein, G.S. (2004) Wnt1 Inducible Signaling Pathway Protein-3 Regulation and Microsatellite Structure in Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, **31**, 2106-2114.
- [26] Nakamura, Y., Nawata, M. and Wakitani, S. (2005) Expression Profiles and Functional Analyses of Wnt-Related Genes in Human Joint Disorders. *The American Journal of Pathology*, **167**, 97-105. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62957-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62957-4)
- [27] Cai, L., Mu, Y.R., Liu, M.M., Zhou, M.Y., Meng, B., Liu, F.Y., *et al.* (2021) Penta-Acetyl Geniposide Suppresses Migration, Invasion, and Inflammation of TNF- α -Stimulated Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes Involving Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway. *Inflammation*, **44**, 2232-2245. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01495-y>
- [28] Jiang, P., Wei, K., Chang, C., Zhao, J., Zhang, R., Xu, L., *et al.* (2022) SFRP1 Negatively Modulates Pyroptosis of Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis: A Review. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 903475. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903475>
- [29] Ullman, T.A. and Itzkowitz, S.H. (2011) Intestinal Inflammation and Cancer. *Gastroenterology*, **140**, 1807-1816. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.057>
- [30] Terry, R., Chintanaboina, J., Patel, D., Lippert, B., Haner, M., Price, K., *et al.* (2019) Expression of WIF-1 in Inflammatory Bowel Disease. *Histology and Histopathology*, **34**, 149-157.
- [31] Tian, Y., Xu, J., Li, Y., Zhao, R., Du, S., Lv, C., *et al.* (2019) MicroRNA-31 Reduces Inflammatory Signaling and Promotes Regeneration in Colon Epithelium, and Delivery of Mimics in Microspheres Reduces Colitis in Mice. *Gastroenterology*, **156**, 2281-2296. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.023>
- [32] Armbruster, N.S., Stange, E.F. and Wehkamp, J. (2017) In the Wnt of Paneth Cells: Immune-Epithelial Crosstalk in Small Intestinal Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1204. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01204>
- [33] Bai, W., Bai, J., Li, Y., Tian, D. and Shi, R. (2017) Microtubule-Associated Protein 1S-Related Autophagy Inhibits Apoptosis of Intestinal Epithelial Cells via Wnt/Beta-Catenin Signaling in Crohn's Disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **485**, 635-642. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.034>
- [34] Henderson, J., Brown, M., Horsburgh, S., Duffy, L., Wilkinson, S., Worrell, J., *et al.* (2019) Methyl Cap Binding Protein 2: A Key Epigenetic Protein in Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, **58**, 527-535. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key327>
- [35] Long, Y., Chen, W., Du, Q., Zuo, X. and Zhu, H. (2018) Ubiquitination in Scleroderma Fibrosis and Its Treatment. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2383. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02383>
- [36] 杨晓静, 孟玮, 徐宏俊, 周向昭. 长链非编码BANCR通过激活 Wnt/ β -Catenin 信号通路调控黑色素瘤细胞迁移和侵袭行为[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 50-54+59.
- [37] Wang, W., Walker, J.R., Wang, X., Tremblay, M.S., Lee, J.W., Wu, X., *et al.* (2009) Identification of Small-Molecule Inducers of Pancreatic Beta-Cell Expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 1427-1432. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811848106>
- [38] He, X., Han, W., Hu, S.X., Zhang, M.Z., Hua, J.L. and Peng, S. (2015) Canonical Wnt Signaling Pathway Contributes to the Proliferation and Survival in Porcine Pancreatic Stem Cells (PSCs). *Cell and Tissue Research*, **362**, 379-388. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2220-x>
- [39] Karatas, A., Omercikoglu, Z., Oz, B., Dagli, A.F., Catak, O., Erman, F., *et al.* (2021) Wnt Signaling Pathway Activities May Be Altered in Primary Sjogren's Syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **51**, 2015-2022. <https://doi.org/10.3906/sag-2102-367>
- [40] Czepiel, M., Diviani, D., Jazwa-Kusior, A., Tkacz, K., Rolski, F., Smolenski, R.T., *et al.* (2022) Angiotensin II Receptor 1

Controls Profibrotic Wnt/Beta-Catenin Signalling in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Cardiovascular Research*, **118**, 573-584. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab039>

- [41] Zhang, Z., Li, Y., Chen, N., Li, H., Chen, S., Cui, X., *et al.* (2023) Pertussis Toxin-Induced Inhibition of Wnt/Beta-Catenin Signaling in Dendritic Cells Promotes an Autoimmune Response in Experimental Autoimmune Uveitis. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02707-y>