

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.02.027 [http://www.crter.org]

王露霏, 白丁, 韩向龙. Wnt 信号通路拮抗剂 Dkk1 调节骨代谢的最新进展[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(2): 337-341.

Wnt信号通路拮抗剂Dkk1调节骨代谢的最新进展**

王露霏, 白丁, 韩向龙

口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学华西口腔医院正畸科, 四川省成都市 610041

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: Dkk1 是 Wnt 通路的抑制因子, 通过阻断 Wnt/ β -catenin 信号来抑制骨形成并诱导破骨细胞的分化与成熟。
- 2 本综述增加的新信息: Dkk1 是一个非常潜力的防止骨质缺失的治疗靶点, 抗 Dkk1 抗体应用于骨疾病特别是骨质疏松的临床研究越来越多。
- 3 临床应用的意义: 为骨代谢疾病的抗 Dkk1 治疗提供参考。

关键词:

组织构建; 组织构建学术探讨; Dkk1; Wnt 信号通路; 骨重塑; 骨疾病; 破骨细胞; 骨代谢; 成骨细胞; 骨诱导; 骨组织工程; 国家自然科学基金

摘要

背景: Dickkopf-1(Dkk1)是一种 Wnt 信号通路的可溶性胞外抑制剂, 可以通过竞争性地结合 Wnt 蛋白的共同受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 来阻断经典 Wnt/ β -catenin 途径, 进而调控 Wnt/ β -catenin 途径下游靶基因的转录。

目的: 将 Dkk1 调节骨代谢的最新进展作一综述, 为骨疾病的抗 Dkk1 治疗提供理论基础。

方法: 电子检索 CBM 和 Medline 数据库中 1995 至 2012 年关于 Dkk1 对骨代谢调节作用的文章, 检索词为“Dkk1; 骨重塑; 骨疾病”和“Dkk1; bone remodeling; bone diseases”。纳入关于 Dkk1 调节骨代谢的高质量文献, 排除重复发表文献。

结果与结论: 初始检索 118 篇文献, 按纳入排除标准筛选后, 选出 36 篇文献进行综述。骨组织时刻处于动态的重塑过程中, 成骨细胞和破骨细胞的相互作用决定着骨形成和骨吸收之间的平衡。Dkk1 可阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路、抑制骨形成, 同时又通过与骨保护素/核因子 KB 受体活化因子配体/前体细胞表面受体轴的串话作用促进破骨细胞的分化与成熟。促进骨形成、抑制骨吸收是抗 Dkk1 治疗骨代谢相关疾病引起骨质缺失的主要机制与思路, 且临床试验结果良好, Dkk1 是一个非常潜力的骨代谢疾病治疗靶点。

王露霏, 男, 1987 年生, 山东省济南市人, 汉族, 四川大学在读硕士, 主要从事错颌畸形矫治机理研究。
wlf1987@163.com

通讯作者: 韩向龙, 博士, 讲师, 口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学华西口腔医院正畸科, 四川省成都市 610041
xhan@scu.edu.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2013)02-00337-05

收稿日期: 2012-03-30
修回日期: 2012-07-23
(20120330036/D·W)

Progress in Dickkopf-1-mediated bone metabolism

Wang Lu-fei, Bai Ding, Han Xiang-long

State Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Orthodontics, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Dickkopf-1 is a soluble inhibitor of canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway. It blocks Wnt/ β -catenin signaling by competitively binding with Wnt protein co-receptor LRP5/6 and then mediates downstream target gene transcription.

OBJECTIVE: To review the research progress of Dickkopf-1-mediated bone metabolism, and to provide theoretical foundation of anti-Dickkopf-1 therapy for bone disease.

Wang Lu-fei, Studying for master's degree, State Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Orthodontics, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
wlf1987@163.com

Corresponding author: Han Xiang-long, Ph.D., Lecturer, State Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Orthodontics, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
xhan@scu.edu.cn

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 31000419*; the Scientific and Technological Supporting Project of Sichuan Province, No. 2010SZ0174*

Received: 2012-03-30
Accepted: 2012-07-23

METHODS: A computer-based online search was conducted in Medline and CBM databases from 1995-2012. Articles focusing on Dickkopf-1-mediated bone metabolism were collected using the keywords of "Dkk1; bone remodeling; bone diseases" in English and Chinese, respectively. High-quality studies were included, while repetitive studies were excluded.

RESULTS AND CONCLUSION: 118 articles were obtained initially, and after screening procedure 36 literatures were selectively included in this review finally. Bone tissue is always in dynamic remodeling process. The interaction between osteoblasts and osteoclasts determines the dynamic balance between bone formation and bone resorption. Dickkopf-1 not only inhibits bone formation by blocking Wnt/ β -catenin pathway, but also promotes osteoclast differentiation and maturation through the crosstalk with osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/receptor activator of nuclear factor-kappa B axis. Promoting bone formation and inhibiting bone resorption is the biological mechanism of anti-Dickkopf-1 for preventing bone loss which occurs in bone metabolic diseases, and the clinical results are favorable. Therefore, Dickkopf-1 should be a potential target in the treatment of bone disease.

Keys Words: tissue construction; academic discussion in tissue construction; Dickkopf-1; Wnt signaling pathway; bone remodeling; bone diseases; osteoclasts; bone metabolism; osteoblasts; bone induction; bone tissue engineering; National Natural Science Foundation of China

Wang LF, Bai D, Han XL. Progress in Dickkopf-1-mediated bone metabolism. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(2): 337-341.

0 引言

Wnt信号通路对细胞功能如分化、极化及迁移等具有调节作用,一直是骨代谢研究和骨骼系统相关疾病发病机制的研究热点。Dickkopf1(Dkk1)是一种Wnt信号通路的天然拮抗物,通过直接或间接竞争性结合Wnt蛋白的共同受体-低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6,进一步阻断Wnt信号通路。本文将Dkk1通过阻断Wnt信号通路在骨代谢中的最新研究进展作一综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者电子检索于1995年2月至2012年2月,中国生物医学文献数据库(CBM)<http://sinomed.imicams.ac.cn/zh/b/>以及Medline数据库(PubMed入口)<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>收录的Dkk1与骨代谢相关研究论著、综述等。

中英文检索词分别为“Dkk1;骨重塑;骨疾病”和“Dkk1; bone remodeling; bone diseases”。

1.2 入选标准

纳入标准:文献所述内容与Dkk1调节骨代谢相关,且针对性强、具有代表性的文章。

排除标准:重复性研究。

1.3 质量评估 对纳入资料统一入选标准,不符合者除外,使用原文资料,重复资料、文摘、资料不全者及来源于国外的资料除外。初始检索118篇文献,由通讯作者按纳入排除标准筛选后,共选出36篇文献。

2 结果

2.1 Wnt信号通路及Dkk1的生物学特征 Wnt信号通路有3条,即Wnt/ β -catenin信号途径、Wnt/ Ca^{2+} 信号途径和Wnt/平面细胞极性信号途径。在最为经典的Wnt/ β -catenin途径中,胞外的Wnt蛋白与跨膜受体卷曲蛋白结合后与共同受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6形成Wnt-Frizzled-低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6复合体,传导信号到细胞质内,激活散

乱蛋白(disheveled, Dsh)磷酸化, 抑制下游的酪蛋白激酶-结直肠腺瘤性息肉蛋白-糖原合成酶激酶 β -轴蛋白(CK-APC- GSK β -Axin) 复合体对胞质内 β -catenin降解的促进作用, 使 β -catenin在细胞内累积, 进入细胞核与T细胞因子/淋巴样增强因子形成复合体, 特异性结合靶基因转录启动子, 共同调控转录过程进而影响细胞的行为^[1-2]。

Dickkopf-1于1998年首次在两栖动物非洲蟾蜍胚胎细胞中被发现^[3], 编码为Dkk1, 是一种强大的Wnt信号通路的拮抗剂, 随后的研究证实人类的Dkk1基因位于10号染色体10q11上。在脊椎动物中, Dkk家族共有4种: Dkk1、Dkk2、Dkk3和Dkk4。其中Dkk1的作用最强, 对于胚胎头颈形成的过程发挥重要作用。哺乳动物的Dkk1含266个氨基酸残基, 通过cDNA编码, 含有两个富含半胱氨酸的区域称为保守区域, 被50-55个氨基酸组成的连接区域分割^[4-5]。在所有Dkks家族成员中, Dkk1呈现高度保守状态, 它目前确认的受体有两类: LRP-5与LRP-6。含kringle结构域的Kremen蛋白受体。Mao等^[6-7]发现Dkk1可通过与Wnt蛋白竞争结合LRP受体而直接抑制Wnt蛋白活性, 或通过含kringle结构域的Kremen受体间接与LRP受体结合, 形成三聚体, 降低Wnt蛋白向细胞内传导信号, 阻断经典Wnt/ β -catenin-T细胞因子传导途径, 以及c-Jun氨基末端激酶与Wnt/平面细胞极性传导途径。

2.2 Dkk1调节骨代谢的分子机制 骨组织时刻处于重塑的动态平衡中, 此平衡受全身激素及局部细胞因子的调节。在骨重塑过程中, 成骨细胞和破骨细胞的活动及其相互作用决定骨形成和骨吸收之间的平衡, 保持骨组织强度和结构的完整^[8]。在Wnt 家族的相关信号分子中, 任何分子的表达异常都可能破坏Wnt信号所维系的动态平衡, 导致骨骼系统疾病^[9], Dkk1经Wnt/ β -catenin信号通路调控骨重塑的具体机制叙述如下。

2.2.1 Dkk1通过阻断Wnt/ β -catenin 信号通路抑制骨形成 Wnt信号途径促进骨形成的作用, 主要表现为促进成骨细胞的增殖和分化。在成骨细胞分化的不同阶段, Wnt/ β -catenin信号可以促使: 间充质干细胞向成骨细胞分化。成骨细胞的增殖和成熟^[10-11]。在Dkk家族中, Dkk1和Dkk4明显抑制Wnt通路, Dkk2可以抑制也可促进Wnt通路, 而Dkk3对Wnt通路没有影响^[12]。

Dkk1过表达导致 β -catenin水平降低, 抑制成骨细胞分化, 并促进成骨细胞凋亡。Qiang等^[13]通过在前成骨细胞中过表达Dkk1和沉默低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6证实了这一点。以Col1A1 3.6 kb和Col1A1 2.3 kb为启动子的Dkk1过表达转基因小鼠出现了严重的骨量缺失, 成骨细胞数目降低了49%, 血清骨钙素浓度下降了45%; 体外实验发现Dkk1重组蛋白对成骨细胞矿化结节形成的抑制作用呈剂量依赖性^[14]。相反, Dkk1缺陷的杂合子小鼠Dkk+/-, 成骨细胞数目和骨形成率均明显高于野生型^[15]。可见, 体内、外研究从正反两方面证实了Dkk1对成骨细胞的生物学活性具有强大的负性调控作用。

下调Dkk1的表达有利于骨形成。在小鼠体内, 骨量的多少与Dkk1的表达水平呈负相关, 抑制Dkk1和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6的结合会刺激骨形成^[16]。Glantschnig等^[17]应用抗Dkk1抗体有效地治疗了雌激素缺失导致的骨质疏松, 发现抗体治疗后的小鼠血清总骨型前胶原N端肽显著增加, 新骨形成明显。将Dkk1基因沉默可以限制糖皮质激素诱导的抑制成骨细胞分化的作用^[18]。此外, 系统性炎症是导致全身骨质缺失的重要因素, 研究发现抗Dkk1抗体能够阻断并治疗肿瘤坏死因子转基因小鼠的骨质缺失^[19]。

2.2.2 Dkk1能够诱导破骨细胞的分化与成熟 Wnt信号通路在胚胎发育、干细胞的增殖分化、肿瘤的发生发展、及骨形成过程中发挥关键性作用, 可以通过成骨细胞实现对破骨细胞分化的影响。骨保护素/核因子KB受体活化因子配体/前体细胞表面受体骨调节系统是近年来骨生理研究领域中的重大突破^[20]。

破骨细胞的分化过程主要受源于基质/成骨细胞的巨噬细胞集落刺激因子、核因子 κ B受体活化因子配体调控。核因子KB受体活化因子配体能与破骨细胞前体细胞表面受体-核因子 κ B受体活化因子结合, 通过一系列的级联反应和信号传导, 使前体细胞分化、发育为成熟的破骨细胞; 骨保护素是一种分泌型糖蛋白, 骨保护素可与核因子KB受体活化因子配体结合, 竞争性地阻断核因子KB受体活化因子配体与RANK之间的相互作用, 从而抑制破骨细胞的分化与成熟。许多激素、细胞因子等均通过直接或间接地调节骨保护素/核因子KB受体活化因子配体/前体细胞表面受体轴来调控破骨细胞的分化和凋亡。

近期研究表明, Dkk1与骨保护素/核因子KB受体活化因子配体/前体细胞表面受体轴之间存在“交互对话”效应, 可通过调节成骨细胞分泌的核因子KB受体活化因子配体/骨保护素比值来影响破骨细胞的分化和成熟, 对成骨细胞、破骨细胞具有双向调控作用: Wnt信号通路可促进间充质干细胞向成骨细胞分化, 上调其骨保护素的表达, 从而抑制核因子KB受体活化因子配体发挥诱导破骨细胞分化的生物学效应。Dkk1与成骨细胞表面的低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6结合, 阻断Wnt信号通路, 抑制成骨细胞的增殖与分化, 减少骨保护素的表达, 从而增强核因子KB受体活化因子配体发挥诱导破骨细胞分化的生物学效应^[21-22]。

2.3 Dkk1在治疗骨代谢相关疾病的应用前景 通过阻断Dkk1来促进骨形成、抑制骨吸收, 为治疗炎症、创伤、肿瘤等引起的骨量缺失提供了新的思路。尽管激活Wnt通路有可能导致肿瘤等其它疾病的发生, 但由于Dkk1具有成骨细胞特异性, 仍将成为首选的治疗靶点^[23]。现将抗Dkk1治疗在骨代谢疾病中的转化医学研究叙述如下。

2.3.1 骨质疏松 全球人类基因表达分析发现, 在白种人的绝经后妇女中, Dkk1是与骨密度变化相关的基因^[24]。在去卵巢鼠中通过反义寡核苷酸治疗下调Dkk1的表达会导致核因子KB受体活化因子配体表达下降, 破骨细胞分化受抑制, 组织形态学分析显示破骨细胞数量减少、成骨细胞数量增加, 骨量增加^[25]。通过小干扰RNA和抗Dkk1抗体治疗均可有效减轻雌激素缺乏引起的骨质疏松症状^[25-28]。Voskaridou等^[29]的前期临床试验证实Dkk1中和抗体能够有效地改善地中海贫血造成的骨质疏松。可见, Dkk1是一个非常具有潜力的骨质疏松治疗靶点, 将会越来越多地被应用于临床治疗中^[30]。

2.3.2 骨关节炎与类风湿性关节炎 虽然Dkk1抑制Wnt/ β -catenin信号通路的分子机制还未完全明了, 但其阻止关节炎发生和进展的作用是可以肯定的。为炎症和机械应力导致的骨关节炎经注射抗Dkk1反义核苷酸治疗后, 关节软骨和软骨下骨的破坏得到有效缓解^[31]。类风湿关节患者血清Dkk1水平与疾病活动度成正比^[32], 类风湿关节炎小鼠给予抗Dkk1抗体治疗后, 发现骨吸收被抑制、炎症关节中有骨赘形成, 说明抗Dkk1抗体引起了活跃的骨重塑^[33]。

2.3.3 多发性骨髓瘤 近年来, 越来越多的研究发现伴严重骨损害的骨髓瘤患者都有血清Dkk1的高表达, 且Dkk1是惟一一个与骨髓瘤骨病严重程度相关的指标^[34]。Fulciniti等^[35]评价了抗Dkk1中和抗体治疗多发性骨髓瘤的效果, 发现它不仅能够促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化, 而且降低了白细胞介素6水平。抗Dkk1单克隆抗体(BHQ880)对不同动物模型的多发性骨髓瘤有显著疗效, 主要表现为防止溶骨性病变的发展, 并提高新骨形成率^[35-36]。

3 讨论

Wnt信号通路可通过对成骨细胞和破骨细胞的生物学功能调节来影响骨重塑, Dkk1作为Wnt通路的抑制剂, 可减少成骨细胞数量、抑制骨形成, 诱导破骨细胞分化、促进骨吸收。Dkk1作为治疗以骨质缺失为主要临床表现的骨代谢相关疾病的分子靶向, 随着对其分子生物学机制的不断深入研究, 通过阻断Dkk1实现组织工程骨诱导的研究也必将取得新的突破。

基金资助: 国家自然科学基金项目(31000419); 四川省科技厅科技支撑项目(2010SZ0174)。

作者贡献: 第二、三作者构思并设计本综述, 第一作者分析解释数据并起草成文, 由二、三作者审校, 第三作者对本文负责。

利益冲突: 本课题不涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- [1] Huang HC, Klein PS. Frizzled family: receptors for multiple signal transduction pathways. *Genome Biol.* 2004;5(7):234.
- [2] Cappuccio I, Calderone A, Buseeti CL, et al. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is required for the development of ischemic neuronal death. *J Neurosci.* 2005;25(10):2647-2657.
- [3] Glinka A, Wu W, Delius H, et al. Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. *Nature.* 1998;391(6665):357-362.
- [4] Lee AY, He B, You L, et al. Dickkopf-1 antagonizes Wnt signaling independent of beta-catenin in human mesothelioma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323(4): 1246-1250.

- [5] Endo Y, Beauchamp E, Woods D, et al. Wnt-3a and Dickkopf-1 stimulate neurite outgrowth in Ewing tumor cells via a Frizzled3-and c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanism. *Mol Cell Biol*. 2008;28(7):2368-2379.
- [6] Mao B, Wu W, Davidson G, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature*. 2002;417(6889):664-667.
- [7] Mao B, Wu W, Li Y, et al. LDL-receptor-related protein 6 is a receptor for Dickkopf proteins. *Nature*. 2001;411(6835):321-325.
- [8] Martin TJ, Sims NA, Ng KW. Regulatory pathways revealing new approaches to the development of anabolic drugs for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19(8):1125-1138.
- [9] Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Age-dependent Wnt gene expression in bone and during the course of osteoblast differentiation. *Age (Dordr)*. 2008; 30(4): 273-282.
- [10] Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. *Development*. 2006; 133(16): 3231-3244.
- [11] Rawadi G, Vayssiere B, Dunn F, et al. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res*. 2003;18(10):1842-1853.
- [12] Glass DA 2nd, Karsenty G. Molecular bases of the regulation of bone remodeling by the canonical Wnt signaling pathway. *Curr Top Dev Biol*. 2006;73:43-84.
- [13] Qiang YW, Barlogie B, Rudikoff S, et al. Dkk1-induced inhibition of Wnt signaling in osteoblast differentiation is an underlying mechanism of bone loss in multiple myeloma. *Bone*. 2008;42(4):669-680.
- [14] Li J, Sarosi L, Cattley RC, et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. *Bone*. 2006; 39(4):754-766.
- [15] Morvan F, Boulukos K, Clement-Lacroix P, et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass. *J Bone Miner Res*. 2006;21(6):934-945.
- [16] MacDonald BT, Joiner DM, Oyserman SM, et al. Bone mass is inversely proportional to Dkk1 levels in mice. *Bone*. 2007; 41(3):331-339.
- [17] Glantschnig H, Hampton R, Wei N, et al. Fully human anti-DKK1 antibodies increase bone formation and resolve osteopenia in mouse models of estrogen deficiency induced bone loss. *J Bone Miner Res*. 2008;23(Suppl.S):S60-S61.
- [18] Butler JS, Queally JM, Devitt BM, et al. Silencing DKK1 expression rescues dexamethasone-induced suppression of primary human osteoblast differentiation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:210.
- [19] Heiland GR, Zwerina K, Baum W, et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12):2152-2159.
- [20] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337-342.
- [21] Heath DJ, Chantry AD, Buckle CH, et al. Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *J Bone Miner Res*. 2009;24(3):425-436.
- [22] Goldring SR, Goldring MB. Eating bone or adding it: the Wnt pathway decides. *Nat Med*. 2007;13(2):133-134.
- [23] Yaccoby S, Ling W, Zhan F, et al. Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo. *Blood*. 2007;109(5):2106-2111.
- [24] Reppe S, Refvem H, Gautvik VT, et al. Eight genes are highly associated with BMD variation in postmenopausal Caucasian women. *Bone*. 2010;46(3):604-612.
- [25] Wang FS, Ko JY, Lin CI, et al. Knocking down dickkopf-1 alleviates estrogen deficiency induction of bone loss. A histomorphological study in ovariectomized rats. *Bone*. 2007;40(2):485-492.
- [26] Wang FS, Ko JY, Yeh DW, et al. Modulation of dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation, and bone mass loss. *Endocrinology*. 2008;149(4):1793-1801.
- [27] Glantschnig H, Hampton RA, Lu P, et al. Generation and selection of novel fully human monoclonal antibodies that neutralize Dickkopf-1 (DKK1) inhibitory function in vitro and increase bone mass in vivo. *J Biol Chem*. 2010;285(51):40135-40147.
- [28] Glantschnig H, Scott K, Hampton R, et al. A rate-limiting role for dickkopf-1 in bone formation and the remediation of bone loss in mouse and primate models of postmenopausal osteoporosis by an experimental therapeutic antibody. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;338(2):568-578.
- [29] Voskaridou E, Christoulas D, Xirakia C, et al. Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassemia-induced osteoporosis. Reduction post-zoledronic acid administration. *Haematologica*. 2009;94(5):725-728.
- [30] Zhang W, Drake MT. Potential Role for Therapies Targeting DKK1, LRP5, and Serotonin in the Treatment of Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(1):93-100.
- [31] Weng LH, Wang CJ, Ko JY, et al. Control of Dkk-1 ameliorates chondrocyte apoptosis, cartilage destruction, and subchondral bone deterioration in osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1393-1402.
- [32] Marshal MJ, Evans SF, Sharp CA, et al. Increased circulating Dickkopf-1 in Paget's disease of bone. *Clin Biochem*. 2009; 42(10-11):965-969.
- [33] Polzer K, Diarra D, Zwerina J, et al. Inflammation and destruction of the joints: the Wnt pathway. *Joint Bone Spine*. 2008;75(2):105-107.
- [34] Haaber J, Abildgaard N, Knudsen LM, et al. Myeloma cell expression of 10 candidate genes for osteolytic bone disease. Only overexpression of DKK1 correlates with clinical bone involvement at diagnosis. *Br J Haematol*. 2008;140(1):25-35.
- [35] Fulciniti M, Tassone P, Hideshima T, et al. Anti-DKK1 mAb(BHQ880) as a potential therapeutic for multiple myeloma. *Blood*. 2009;114(2):371-379.
- [36] Heath DJ, Chantry AD, Buckle CH, et al. Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *J Bone Miner Res*. 2009;24(3):425-436,9.