

microRNAs 与疾病发生相关性的研究进展

彭广宁¹ 郭珍珍^{1*} 韩 扬²

1. 湖南人文科技学院农业与生物技术学院 湖南 娄底 417000

2. 厦门大学药学院 福建 厦门 361000

摘要:基因组的非蛋白质编码部分对机体生理病理过程有着重要的调控作用, microRNA 就是一类具有重要功能的非编码 RNA 受到诸多关注。文献报道 microRNA 的生物发生和功能调控与其他细胞过程有紧密的联系, 其表达异常与肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病等众多疾病的发生发展有重要的联系。本文介绍了 microRNA 在抗肿瘤、糖尿病及其他生理疾病中的作用以及在疾病发生发展方面的研究现状。

关键词: microRNA; 肿瘤; 糖尿病; 心血管疾病; 神经退行性疾病

1 miRNA 的概况

1.1 概念

microRNA(miRNA) 是一类长约 19 到 25 个核苷酸的内源、单链、非编码 RNA, 广泛存在于动植物细胞体内, 大多数具有进化上的保守性。据预测, 人类基因组能编码一千多种 miRNA, 其主要功能是通过直接与靶基因的 mRNA 结合从而抑制靶基因的表达^[1]。

1.2 miRNA 的成熟过程及靶点识别

miRNA 在细胞核内转录后要经过一系列的生物加工过程才能成为成熟的 miRNA^[2]。在核内, miRNA 基因通过 RNA 聚合酶 II (pol II) 转录生成 pri-miRNA, 接下来, Drosha 及其辅助子 DGCR8 组成微处理器, 切割 pri-miRNA 形成单个发卡形状的 pre-miRNA, pre-miRNA 会通过 Exportin5 从细胞核输出到胞质, 在胞质中, 被另一种 RNase III Dicer 及其辅助子 TARBP2、PRKRA 等切割生成小 RNA 双链中间体。双链 RNA 中间体进一步结合 AGO 蛋白家族, 选择一条链成为成熟的 miRNA, 另一条链 (miRNA*) 被丢弃。miRNA 的靶点识别, 是通过 miRNA 序列与靶 mRNA 的 3' UTR 内的位点互补配对。形成 miRNA-mRNA 相互作用后, 通过沉默结构域与 CCR4-NOT、PARN2-PARN3 等的相互作用, 刺激翻译抑制和 mRNA 降解, 从而实现在转录后水平调控基因表达的功能。

2 miRNA 在疾病中的研究进展

2.1 miRNA 与肿瘤

miRNA 参与细胞增殖与凋亡、细胞分化和脂肪代谢等一系列重要的生命活动, 并且细胞增殖与凋亡常常在肿瘤中发生异常。Cazzoli 等研究证明了 miRNA 作为肺癌筛查试验和诊断试验生物标志物的潜能^[3]。miR-1246 是一种常见的循环 miRNA, 在食管鳞状细胞、小细胞肺癌和结肠癌、乳腺癌、宫颈癌和卵巢癌患者的血清样本中被发现升高^[4]。miR-193b 可通过下调 Cyclin D1 来调控黑色素瘤细胞周期

^[5]。miR-205 在正常乳腺组织和非恶性乳腺上皮细胞株高表达, 在乳腺癌细胞中低表达^[6]。

2.2 miRNA 与糖尿病

不同 miRNA 的失调影响胰岛素分泌细胞和胰岛素靶组织的转录调控, 导致二型糖尿病的发生。miR-9 是维持颗粒化素水平和优化胰岛素分泌所必需的, 在胰岛素分泌细胞 INS-1 中, 过表达 miR-9 导致 Onecut2 表达水平降低, 使 Granuphilin 增加, 进而导致胰岛素分泌减少^[7]。miR-7a2 通过靶向参与胰岛素分泌和释放的相关基因, 影响胰岛素颗粒与质膜的融合和 SNARE 复合物活性。在肥胖/糖尿病小鼠模型和人类胰岛中, 均观察到 miR-7a 水平下调^[8]。

2.3 miRNA 与神经退行性疾病

阿尔茨海默病的特征是大脑中淀粉样斑块和过度磷酸化 tau 蛋白的积累, 导致认知障碍的逐渐下降。在阿尔茨海默病患者的外周血中, 发现 miRNA 序列被解除控制, 通过对 miRNA 的网络分析, 发现它们与免疫系统、细胞周期、基因表达、细胞衰老等相关。研究发现, 正常血液和阿尔茨海默病血液中的特定蛋白质 miRNA 浓度的差异, 突出了其作为一种诊断程序的潜力^[9]。

2.4 miRNA 与心血管疾病

miRNA 在所有阶段的心脏组织发育中起着重要作用。有报道称 miRNA 与几种心血管疾病有关, 急性和慢性血管应激导致 miR-143/145 的表达降低^[10]。与间充质干细胞-细胞外囊泡相关的 miRNA 也在心脏保护中发挥重要作用, 研究发现, miR-22 负载的 EV 靶向甲基 CpG 结合蛋白 2 (Mecp2), 促进心肌梗死后的心脏重构^[11]。

2.5 miRNA 与骨科、炎症、纤维化和免疫性疾病

骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是一种以进行性退行性变、关节增生、关节间隙变窄和细胞外基质代谢为特征性疾病。最近的研究表明, OA 的发病机制与 miRNA 有关, 其病理机制可能是降低 OA 的有效途径, circRNA.33186 直接

结合并抑制 miR-127-5p, 从而增加 MMP-13 的表达, 并有助于 OA 的发病机制^[12]。

miR-21 在炎症反应中也能起动态作用。它可以通过脂多糖的刺激来诱导单核细胞, 从而抑制脂多糖诱导的 NF- κ B 的激活和 IL-6 的表达并增强 IL-10 的表达。另一方面, miR-21 通过与 Toll 样受体 (TLR) 家族、TLR7 和 TLR8 的受体结合也可能刺激炎症发生^[13]。

miRNA 的作用也在许多免疫学和炎症性疾病中被揭示, 包括过敏性炎症。Soujalehto 等人在哮喘患者鼻活检中发现 miR-296-5p、miR-16-5p、miR-203 和 miR-30d-5p 与支气管高反应性相关, 而 miR-155 与呼出气一氧化氮、鼻腔一氧化氮和 IgE 相关^[14]。在 miR-155 的哮喘表达小鼠模型中, miR-21 和 miR-18a 与支气管肺泡灌洗液中的 Th2 细胞因子水平相关^[15]。

本综述系统性地回顾了 miRNA 在癌症发生、糖尿病、神经退行性疾病和中枢神经系统疾病以及免疫性疾病和炎症等疾病中的相互作用, 并指明了 miRNA 可能作为病理学中潜在治疗靶标的组成部分, 为今后疾病的相关研究提供一个治疗方向。

参考文献:

[1]Garofalo M, Croce C M. microRNAs: Master Regulators as Potential Therapeutics in Cancer. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2011. 51(1): 25-43.

[2]Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019. 20 (1): 5-2.

[3]Cazzoli R, Buttitta F, Nicola M D, et al. MicroRNAs derived from circulating exosomes as non-invasive biomarkers for screening and diagnose lung cancer. J Thorac Oncol. 2013. 8(9): 1156.

[4]González-Quintana V, Palma-Berré L, Campos-Parra A D, et al. MicroRNAs are involved in cervical cancer development, progression, clinical outcome and improvement treatment response (Review). Oncol Rep. 2016. 35 (1): 3-12.

[5] Chen J, Feilotter H E, Pare G C, et al. Micro RNA-193b represses cell proliferation and regulates cyclin D1 in melanoma. Am J Pathol. 2010. 176 (5): 2520-9.

[6] Coarfa C, Fiskus W, Eedunuri V K, et al. Comprehensive proteomic profiling identifies the androgen receptor axis and other signaling pathways as targets of microRNAs suppressed in metastatic prostate cancer. Oncogene. 2016. 35 (18): 2345-2356.

[7] Sebastiani G, Po A, Miele E, et al.

MicroRNA-124a is hyperexpressed in type 2 diabetic human pancreatic islets and negatively regulates insulin secretion. Acta Diabetol. 2015. 52: 523 - 530.

[8]Latreille M, Hausser J, Stützer I, et al. MicroRNA-7a regulates pancreatic β cell function. J Clin Investig. 2014. 124: 2722 - 2735.

[9]Ewers M, Mattsson N, Minthon L, et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. A large-scale international multicenter study. Alzheimers Dement. 2015. 11(11):1306-15.

[10]Zhao W, Zhao S P, Zhao Y H. MicroRNA -143/-145 in cardiovascular diseases. BioMed Res Int. 2015: 531740.

[11]Feng Y, Huang W, Wani M, et al. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22. PLoS One. 2014. 9 (2): e88685.

[12]Zhou Z B, Huang G X, Fu Q, et al. circRNA. 33186 Contributes to the Pathogenesis of Osteoarthritis by Sponging miR-127-5p. Mol Ther. 2019. 27 (3): 531-541.

[13] Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Tolllike receptors to induce prometastatic inflammatory response. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. 109(31):E2110 - E2116.

[14]Davis J, Sun M, Kho A, et al. Circulating microRNAs and association with methacholine PC20 in the childhood asthma management program cohort. PLoS One. 2017. 12:e0180329.

[15]Xiao R, Noel A, Perveen Z, et al. (2016) In utero exposure to secondhand smoke activates pro-asthmatic and oncogenic miRNAs in adult asthmatic mice. Environ Mol Mutagen. 2016. 57:190 - 199.

项目资助:

2021 年, 湖南省教育厅青年项目 21B0786

2023 年, 湖南省自然科学基金资助项目 2023JJ50467。

作者简介:

彭广宁 (2005—), 女, 汉族, 湖南岳阳人, 本科。
郭珍珍 (1991.05—), 女, 汉, 河南周口人, 博士, 讲师, 主要研究方向胚胎着床与生殖相关疾病研究。

韩扬 (1993.07—), 女, 满, 河北唐山人, 博士, 主要研究方向为蛋白质运输与疾病发生。