

miRNA调控阿尔茨海默症患者认知功能研究进展

钱源*, 张越林#

西安医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年2月9日; 录用日期: 2022年3月2日; 发布日期: 2022年3月14日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最普遍的神经系统退行性疾病, 由于其高发病率和残疾率, AD已经变成了一种严峻的社会和公共卫生问题。尽管如此, AD的病因仍然未知, 虽然人们普遍认为它与遗传和环境因素有关, 但没有任何药物可以有效逆转认知缺陷。国内外研究发现miRNA (microRNA)被认为是阿尔茨海默病的重要调节因子和治疗靶点, 参与并且干预其表达可改善AD的认知功能, 其中miR-19b-3p、miR-16-5p、miR-132、miR-15a等发挥着重要的作用。文章总结近年来的阿尔兹海默症病理机制研究结果, 从国内外研究进展进行综述。期待为临床治疗AD提供有效的治疗策略。

关键词

阿尔茨海默症, miRNA, β 淀粉样蛋白, Tau蛋白

Advances in miRNA Regulation of Cognitive Function in Alzheimer's Disease Patients

Yuan Qian*, Yuelin Zhang#

Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 9th, 2022; accepted: Mar. 2nd, 2022; published: Mar. 14th, 2022

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative illness, and its high incidence and impairment rates have made it a severe socio-economic and public health issue. The cause of

*第一作者。

#通讯作者。

AD remains unknown, however, and although it is widely believed to be linked to genetic and environmental factors, no drug has been shown to be effective in reversing cognitive impairment. MiRNA (microRNA) has been found to be important modulators and therapeutic targets of Alzheimer's disease at home and abroad, and their expression can improve the cognitive function of AD, miR-19b-3p, miR-16-5p, miR-132, miR-15a and so on play an important role. This article summarizes the clinical research results of Alzheimer's disease in recent years, and reviews the research progress at home and abroad. It is anticipated that it will provide a viable therapeutic method for the clinical treatment of Alzheimer's disease.

Keywords

Alzheimer's Disease, miRNA, A β , Tau Protein

Copyright © 2022 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

阿尔茨海默病(AD)是一种由神经系统疾病引起的进行性记忆减退、消失和认知障碍。且其发病率正在逐年增加,预测患病人数在2050年左右翻一倍[1][2]。AD具有起病隐蔽,不可逆转并且有极高的致残率,它对人们的生产力和工作生活质量有重大影响[3]。因为它的经济和社会成本很高,自然目前主要重点是了解其发病机制,并制定早期诊断和有效干预措施。国内外研究发现其病理特征有细胞外神经炎症斑块中聚集的 β 淀粉样蛋白(β -amyloidprotein, A β)和胆碱能神经元的丧失、突触的改变和大脑中的慢性炎症都与神经原纤维缠结中的高磷酸化 Tau 蛋白聚集有关。这些病因导致认知能力逐渐下降和脑组织损伤[4]。但其发病机制仍很模糊,疾病早期的诊断,行之有效的治疗仍不明确。目前针对 AD 的病理原因,各种学说假设更是五花八门,难以统一。对应的治疗方案层出不穷,但仍未找到及时有效的措施。miRNA 是一类非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA),在神经退行性疾病中起着重要作用。miRNA 也被认为是阿尔茨海默病的重要调节因子和治疗靶点,参与并且干预其表达可改善 AD 的认知功能[5][6]。本文旨在探讨 miRNA 在 A β 肽和 Tau 蛋白的过磷酸化的病理机制中发挥的作用。

2. miRNA 的产生及作用

miRNA 是一种不编码的、由 18~30 个核苷酸组成的、调控基因表达的小分子 RNA [7][8],基因的表达主要是通过和靶因子的信使 RNA (messengerRNA, mRNA)序列碱基互补相互作用来介导 mRNA 的降解或对 mRNA 的翻译的抑制[9]。它在细胞核中被 RNA 酶 II 转录为前体转录物(Pri-miRNA),然后被核糖核酸酶 III 转化为前体(Pre-miRNA),最后在细胞质中通过核糖核酸酶 III 帽子-22-nt microRNA 的剪切加工等一系列操作后形成成熟的 miRNA [10][11][12]。miRNA 可稳定存在于血浆、血清样本中[13]。据估计,大约超过一半以上的人类基因受 microRNA 调控,随着科学研究的进行,其数量呈上升趋势,表明这些 microRNA 在基因表达中起着关键作用。具体来讲,miRNA 在神经元发育、突触可塑性、神经元分化和神经胶质瘤的发病机制中起着相当重要的作用。随着人们的研究实验发现,多种癌症、心血管疾病、自身免疫系统疾病等疾病的病理生理过程与 miRNA 有着密不可分的联系。尤其是神经元构造与功能的损伤,以及对认知功能的影响的疾病,比如:包括 AD、震颤麻痹(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD) [14]。越来越多的人开始着手研究 miRNA 在神经系统疾病的基因调控,以了解

其与认知功能之间的关系。

3. miRNA 与 AD

3.1. miRNA 与 A β

研究发现 miRNA 通过影响淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)等 AD 相关分子的功能表达, 作用 AD 的病理机制[15]。A β 级联假说作为 AD 发病机制之一, 它阐明了产生的 A β 通过的纤维化聚集等过程造成神经元的凋亡。它是 β -分泌酶(主要是 β -分泌酶, BACE1)和 γ -分泌酶(主要是 PS-1)等不断在蛋白水解下形成的多肽片段。普通情况下, A β 在 AD 患者大脑中积累, 几乎不会造成损伤, 只有当 A β 的异常纤维化聚集和沉积, 打破了正常情况合成和降解的平衡, 才会形成神经毒性, 造成神经元的变性凋亡, 最终导致 AD 的发生[16] [17]。AD 主要的病理特征之一的神经炎症斑块是由 A β 组成的。miRNA 也能通过一定的化学途径调节 APP、BACE1 (β -Site APP cleaving enzyme 1, β -secretase 1, Asp2, memapsin 2)、早老素-1 (Presenilin-1, PS-1)等促使 A β 合成。APP 基因突变通过影响细胞信号传导途径, 导致 γ -分泌酶活性的改变, 继而使得 APP 聚集, 同时形成更多的 A β [18]。BACE1 产生 A β 的关键因素, A β 和 BACE1 基因的控制过程对 AD 的治疗至关重要[19]。它是形成 A β 的第一步限速酶。现已有证据显示通过调节 BACE1 的活性, 能增加 A β 的合成。A β 长时间的异常聚集在大脑, 其神经毒性造成神经元的丧失、突触改变和脑组织的萎缩[20] [21]。研究表明: miR-19b-3p 对治疗结果有影响, 可能与 BACE1 的 3'UTR 区存在潜在的结合靶点, miR-16-5p 和 miR-19b-3p 已被证明在 AD 中下降[22] [23]。Nan Zhang 等人发现 β 淀粉样蛋白处理神经母细胞瘤细胞(Human neuroblastoma cells, SH-SY5Y)中 miR-16-5p 和 miR19b-3p 明显下调, 而 BACE1 蛋白表达增强。miR-16-5p 或 miR-19b-3p 的过表达减弱了 β -淀粉样蛋白诱导的 SH-SY5Y 细胞活性抑制和凋亡的加速, 而其敲低加重了 β -淀粉样蛋白诱导的损伤。此外, BACE1 的上调还减轻了 miR-16-5p 和 miR-19b-3p 对淀粉样蛋白 β 诱导的损伤的调节作用。表明 miR-16-5p 和 miR-19b-3p 可通过靶向 SH-SY5Y 细胞中的 BACE1 缓解 β -淀粉样蛋白诱导的损伤, 是治疗阿尔茨海默病的保护剂[6]。

3.2. miRNA 与 Tau 蛋白

Tau 是一种在中枢神经系统神经元中具有多种功能的微管相关蛋白。Tau 是一个位于 17 号染色体上的 MAPT (Recombinant Tau Protein)基因。在人类大脑中, Tau 表示为六种分子异构体, 它们前 mRNA 中是外显子 2、3 和 10 选择性剪接的结果[24]。Tau 蛋白在各个脑变活动中都是以神经纤维形式存在。并在神经元内表达丰富, 具有调节及稳定微管蛋白的作用[25]。人脑的 Tau 蛋白在额叶、颞叶、海马和内嗅皮层等脑区水平较高, 与认知功能息息相关。正常情况下, Tau 蛋白位于神经元轴突, 具有高稳定性。而 Tau 磷酸化蛋白与微管蛋白的结合性能仅为 1/10, 导致两者之间的亲和力下降, 从而影响到微管的平衡[26]。Tau 的过表达就会导致中枢神经系统损伤。Tau 蛋白的过度磷酸化是由体内的蛋白激酶引起的, 根据作用部位可以分为两类, 分别是脯氨酸引导的蛋白激酶(PDPK), 比如丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、葡萄糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、分裂素原活化蛋白激酶(p38MAPK)、CDK5 (Cyclin-dependent kinase5); 另外是非脯氨酸引导的蛋白激酶(non-PDPK), 如钙调蛋白质酶(CaM) II、蛋白激酶 A、蛋白激 C 等。当中以 GSK-3 β 、CDK5 和 MAPK 这三种蛋白激酶的功能地位特别关键[27] [28]。经研究后表明, microRNA 家族参与了 Tau 蛋白的磷酸化, 其作用机制是调控激酶。

GSK-3 β 是一种能够活化 Tau 蛋白的过磷酸化作用的色氨酸/苏氨酸激酶, 其下游基因 miR-26a 可通过活化 Wnt 信号途径提高 GSK-3 β 水平, 从而实现 Tau 过磷酸化作用。miR-153 的作用恰恰相反, 最终减缓 AD 疾病的发展[29]。CDK5 对大脑的正常发育至关重要, 钙蛋白酶 I (CAPN1)诱导蛋白降解为 p25

蛋白, 并引起了 Cdk5 异常活化, 从而促进了 tau 蛋白质的过磷酸化。miR-107、miR-125b2 者经过改变 p35 表达提高 Cdk5 浓度, 从而达到同样的结果[30]。miR-14-3p 对 capn1 目标的 miRNA capn1 的抑制效应减少了 p35 对 p25 降解, 使得细胞更多的存活, 并且在 APP/PS1 小鼠(AD)脑内突出表现的 miR-124-3p, 可减少 A β 聚集, 恢复小鼠的认知能力[31]。细胞外信号调节激酶(ERK)为产生 MAPK 的三个主要信息传递途径之一。在 AD 中, 如 miR-132、miR-15A 等可下调蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信息通道, 从而导致 tau 蛋白的过度磷酸化, 并参与了脑内 A β 的沉积[32]。最终导致阿尔茨海默病痴呆。

4. 总结与展望

阿尔茨海默病是病因复杂、诊治繁难的进行性神经退行性疾病, 早期病情隐匿, 进展缓慢, 待出现相应的临床症状时, 病理已改变。AD 的病理机制至今尚未完全明确。国外的许多研究已经证明, miRNA 广泛分布于神经中, 参与了中枢增殖、神经元分化、细胞凋亡等过程, 且在对 AD 早期诊断过程中存在的相当大的价值。Tau 蛋白过度磷酸化、A β 的异常聚集等都加速 AD 的发生。miRNA 可与 AD 病理机制的各个信号传导通路相互作用, 影响 AD 的进程。miRNA 将有望作为对 AD 检测和预防的新的生物标记体和靶点。并且随着我们科学研究, 先进技术的深入, 终会在未来明确 AD 的病理机制, 做到 AD 的早发现、早诊断、早治愈。找到行之有效的诊治方法。

参考文献

- [1] Lane, C.A., Hardy, J. and Schott, J.M. (2018) Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology*, **25**, 59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- [2] 马英, 曹云鹏. 阿尔茨海默病的神经免疫炎症发病机制及其治疗研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(21): 3200-3204.
- [3] 洪萍, 王培昌. 阿尔茨海默病蛋白标志物研究进展[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2014, 2(2): 28-30.
- [4] Martinez, B. and Peplow, P.V. (2019) Amelioration of Alzheimer's Disease Pathology and Cognitive Deficits by Immunomodulatory Agents in Animal Models of Alzheimer's Disease. *Neural Regeneration Research*, **14**, 1158-1176. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251192>
- [5] Li, D., Li, Y.P., Li, Y.X., et al. (2018) Effect of Regulatory Network of Exosomes and microRNAs on Neurodegenerative Diseases. *Chinese Medical Journal*, **131**, 2216-2225. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.240817>
- [6] Zhang, N., Li, W.W., Lv, C.M., Gao, Y.W., Liu, X.L. and Zhao, L. (2020) miR-16-5p and miR-19b-3p Prevent Amyloid β -Induced Injury by Targeting BACE1 in SH-SY5Y Cells. *Neuroreport*, **31**, 205-212. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001379>
- [7] 徐静, 吴玉泉, 许娟, 等. 阿尔茨海默病患者血清 miR-19b-3p 表达与认知功能的关系[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(11): 994-998.
- [8] Wu, Y., Xu, J., Xu, J., et al. (2017) Lower Serum Levels of miR-29c-3p and miR-19b-3p as Biomarkers for Alzheimer's Disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **242**, 129-136. <https://doi.org/10.1620/tjem.242.129>
- [9] 张燕琼, 文建凡. 单细胞真核生物的 miRNA 系统及其进化意义[J]. 动物学研究, 2010, 31(1): 39-42.
- [10] Lee, Y., Kim, M., Han, J., et al. (2004) MicroRNA Genes Are Transcribed by RNA Polymerase II. *EMBO Journal*, **23**, 4051-4060. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600385>
- [11] Lee, Y., Ahn, C., Han, J., et al. (2003) The Nuclear RNase III Drosha Initiates microRNA Processing. *Nature*, **425**, 415-419. <https://doi.org/10.1038/nature01957>
- [12] Bernstein, E., Caudy, A.A., Hammond, S.M. and Hannon, G.J. (2001) Role for a Bidentate Ribonuclease in the Initiation Step of RNA Interference. *Nature*, **409**, 363-366. <https://doi.org/10.1038/35053110>
- [13] 汪元浚, 杨发满, 董庆玲, 等. microRNA-15a 在阿尔茨海默病中的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1733-1735.
- [14] Kou, X., Chen, D. and Chen, N. (2020) The Regulation of microRNAs in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article No. 288. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00288>
- [15] Vilardo, E., Barbato, C., Ciotti, M., Cogoni, C. and Ruberti, F. (2010) MicroRNA-101 Regulates Amyloid Precursor Protein Expression in Hippocampal Neurons. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 18344-18351.

- <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.112664>
- [16] 李娜. 基于“ $A\beta$ 级联假说”的中药治疗阿尔茨海默病研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1714-1720.
- [17] Wilcox, K.C., Lacor, P.N., Pitt, J. and Klein, W.L. (2011) $A\beta$ Oligomer-Induced Synapse Degeneration in Alzheimer's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **31**, 939-948. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9691-4>
- [18] Li, W., Li, X., Xin, X., Kan, P.C. and Yan, Y. (2016) MicroRNA-613 Regulates the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer's Disease. *BioScience Trends*, **10**, 372-377. <https://doi.org/10.5582/bst.2016.01127>
- [19] Coimbra, J., Marques, D., Baptista, S.J., et al. (2018) Highlights in BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease Treatment. *Frontiers in Chemistry*, **6**, Article No. 178. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00178>
- [20] 蔺莹, 姚璿珈, 梁喜才, 等. 蛇床子素上调 miRNA-9 抑制 BACE-1 表达治疗阿尔茨海默病[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(4): 524-529.
- [21] Revett, T.J., Baker, G.B., Jhamandas, J. and Kar, S. (2013) Glutamate System, Amyloid β Peptides and Tau Protein: Functional Interrelationships and Relevance to Alzheimer Disease Pathology. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **38**, 6-23. <https://doi.org/10.1503/jpn.110190>
- [22] Gui, Y., Liu, H., Zhang, L., Lv, W. and Hu, X. (2015) Altered microRNA Profiles in Cerebrospinal Fluid Exosome in Parkinson Disease and Alzheimer Disease. *Oncotarget*, **6**, 37043-37053. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6158>
- [23] Rahman, M.R., Islam, T., Turanli, B., et al. (2019) Network-Based Approach to Identify Molecular Signatures and Therapeutic Agents in Alzheimer's Disease. *Computational Biology and Chemistry*, **78**, 431-439. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.12.011>
- [24] Iqbal, K., Liu, F. and Gong, C.X. (2016) Tau and Neurodegenerative Disease: The Story So Far. *Nature Reviews Neurology*, **12**, 15-27. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.225>
- [25] 李雪娇, 郎咸圣婕, 张宪亮. miRNA 在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(13): 2883-2888.
- [26] 张蒙, 寇现娟. MiRNA 在阿尔茨海默症发病机制中的作用[J]. 生命的化学, 2020, 40(9): 1547-1557.
- [27] Drewes, G., Lichtenberg-Kraag, B., Döring, F., et al. (1992) Mitogen Activated Protein (MAP) Kinase Transforms Tau Protein into an Alzheimer-Like State. *EMBO Journal*, **11**, 2131-2138. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05272.x>
- [28] Hernández, F. and Avila, J. (2007) Tauopathies. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **64**, 2219-2233. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7220-x>
- [29] 梁春联, 朱华, 黄澜, 等. MicroRNA-153 对靶基因下游信号分子 GSK-3 β 表达水平及细胞抗损伤能力的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(8): 15-19.
- [30] Hernandez, P., Lee, G., Sjoberg, M. and Maccioni, R.B. (2009) Tau Phosphorylation by cdk5 and Fyn in Response to Amyloid Peptide A β (25-35): Involvement of Lipid Rafts. *Journal of Alzheimer's Disease*, **16**, 149-156. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0933>
- [31] Zhou, Y., Deng, J., Chu, X., Zhao, Y. and Guo, Y. (2019) Role of Post-Transcriptional Control of Calpain by miR-124-3p in the Development of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **67**, 571-581. <https://doi.org/10.3233/JAD-181053>
- [32] Wanet, A., Tacheny, A., Arnould, T. and Renard, P. (2012) miR-212/132 Expression and Functions: Within and beyond the Neuronal Compartment. *Nucleic Acids Research*, **40**, 4742-4753. <https://doi.org/10.1093/nar/gks151>