

The Role and Research Progress of MicroRNA-142 in Allergic Diseases

Xianyong Song Yuli Zhang*

Otolaryngology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

MicroRNA(miRNA) is a short single-stranded non-coding RNA and an important genetic regulator, which is related to allergic, infectious and tumor diseases. At present, allergic diseases are challenging, especially the treatment and prognosis of advanced allergic diseases. Allergic reaction, also known as hypersensitivity, refers to the abnormal adaptive immune response that the body is stimulated by some antigens, resulting in physiological dysfunction or tissue and cell damage. The purpose of this review is to collect the latest findings about the regulation of allergic diseases by miRNA-142, including allergic rhinitis (AR), allergic asthma (AA) and multiple sclerosis (MS), and to discuss the future prospects of miR-142 and allergic diseases, which makes miR-142 a potential marker of allergic diseases for scientific research.

Keywords

miRNA-142; allergic rhinitis; allergic asthma; multiple sclerosis

MicroRNA-142 在过敏性疾病中的作用及研究进展

宋先永 张宇丽*

承德医学院附属医院耳鼻喉科, 中国·河北承德 067000

摘要

MicroRNA(miRNA)是短的单链非编码RNA,重要的遗传调节因子,与过敏性、感染性和肿瘤等疾病相关。目前过敏性疾病都具有挑战性,尤其是进展期过敏性疾病的治疗及预后。过敏反应,又称超敏反应,是指机体受到某些抗原刺激,出现生理功能紊乱或组织细胞损伤的异常适应性免疫应答。本综述旨在汇集有关miRNA-142调节过敏性疾病的最新发现,包括变应性鼻炎(Allergic rhinitis,AR)、过敏性哮喘(Allergic asthma,AA)和多发性硬化症(Multiple sclerosis,MS),讨论miR-142和过敏性疾病领域的未来前景,这让miR-142有望作为过敏性疾病潜在标志物,为科学研究、临床精准诊断和新型靶向治疗提供线索和指导。

关键词

miRNA-142; 变应性鼻炎; 过敏性哮喘; 多发性硬化

1 miRNA 和 miRNA-142

1.1 miRNA 概述

miRNA是一种长度为18~22个核苷酸的短小非编码RNA,在进化过程中高度保守。1993年Victor Ambros发现Lin-4是一种短RNA分子,通过RNA-RNA相互作用阻止线虫基因的表达,miRNA的作用才被知晓。目前miRNA被认为是基因表达的调控机制之一。成熟miRNA的5'末端可以通过6~8个核苷酸互补序列与其目标mRNA的3'非翻译区结合。这种相互作用能够通过降解或抑制翻译目标

mRNA来抑制靶基因表达,进而导致基因表达的降低。人类基因组中编码了1000多种miRNA,与mRNA的互补性非常短,单个miRNA可以靶向数百个基因。大约30%的基因被认为受到miRNA调控。另外单个基因也可能被多个miRNA靶向,增加了miRNA和靶基因调控网络的复杂性。已证实miRNAs参与多种生物学过程,如信号转导、细胞增殖及分化、细胞凋亡和应激反应等。异常的miRNA表达是各种疾病的共同特征之一,之前异常表达的miRNA主要被证明参与多种癌症的发展,最近miRNA的作用也在许多过敏性、炎症性疾病中被揭示出来。对于过敏性疾病,Rebane和Akdis提出了以下三种作用机制:①Th2极化;②炎症组织中的天然免疫;③上皮中的慢性炎症和组织重塑。

1.2 microRNA-142

miR-142在胚胎发育、稳态平衡和疾病进展过程中有重要作用,特别是在过敏性疾病中的研究已成为热点。miR-

【作者简介】宋先永(1996-),男,中国山东滕州人,硕士,医生,从事耳鼻喉研究。

【通讯作者】张宇丽(1976-),女,满族,中国河北承德人,硕士,主任医师,从事耳科学研究。

142 是一种由发夹 RNA 转录加工而成的单链 RNA, 是许多细胞相关信号通路的有效调节因子。编码人 miR-142 的基因位于人染色体 17q22。pre-miR-142 具有特征性茎环结构, 编码两种 miRNA (miR-142-3p、miR-142-5p), miR-142-3p 位于 3' 臂的茎环结构中, 而 miR-142-5p 位于 5' 臂的茎环结构中, 两者因作用位点不同, 在过敏性疾病发展中产生的生物学效应既协同, 也可拮抗。

miR-142 在造血组织中优先表达, Chen 等人证实 miR-142 在成人的造血组织 (骨髓、脾和肝脏) 中含量丰富^[1]。MiR-142 在造血细胞中的优先富集性表明其在造血和免疫中具有不可或缺的功能。Krammer 等人证明 miR-142 的丢失不仅会导致异常的造血系统形成, 还会导致严重的免疫缺陷, miR-142 缺失小鼠表现出低球蛋白血症和对可溶性抗原及病毒的免疫反应低下。缺失 miR-142 导致脾增大、免疫增殖性疾病、B 细胞和髓系细胞群显著增殖、B 细胞成熟和分化缺陷、B 细胞功能受损, 在这些动物中 T 细胞数量大幅下降, 导致免疫缺陷和对抗原攻击的异常免疫反应^[2]。对于 miR-142 缺失小鼠的独立研究也表明巨核细胞成熟受损与异常血小板形成和血小板减少有关。

miRNAs 可以在疾病模型中存在潜在的基因特异性治疗靶点。血清及血浆中的 miR-142-3p 被发现与早期肺腺癌患者癌症复发的高风险相关, 另一项研究表明 miR-142-3p 参与了食管鳞状细胞癌 (ESCC) 的发展, 并将其确定为潜在的 ESCC 预后生物标志物^[3]。同时, miR-142-5p 被认为是肾移植慢性抗体介导排斥反应早期检测的潜在生物标志物。此外, 研究表明 miR-142-3p 和 miR-142-5p 这两个 miRNA 可作为心力衰竭的特定生物标志物。

2 miR-142 与过敏性疾病

2.1 miR-142 与变应性鼻炎

变应性鼻炎 (AR) 是最常见的过敏性疾病之一, 以儿童、青少年患病居多, 临床表现以鼻痒、阵发性喷嚏、大量水样涕为主。AR 广泛流行, 是哮喘发生的危险因素之一, 如不及时控制, 则可导致严重的身体后遗症以及反复持续发病。AR 是一种免疫球蛋白 E (IgE) 介导的鼻黏膜 I 型超敏反应, 由过敏个体暴露于过敏原所致, 接触过敏原会促进过敏原特异性 IgE (sIgE) 的产生。再次暴露引发反应, 导致临床症状的发生。其特征是 Th1/Th2 细胞失衡和嗜酸性粒细胞浸润。通常是由 Th2 细胞过度活跃反应和全身 IgE 驱动反应的启动引起的。已发现 Th2 细胞因子在 AR 的病理机制中至关重要, 特别是白细胞介素 (IL)-4 诱导 Th2 细胞亚群并激活 IgE 产生, IL-5 对于嗜酸性粒细胞分化、成熟和存活至关重要, IL-13 在黏液分泌、诱导及维持 IgE 产生和 IgE 介导的反应中发挥作用。

近年来对于 miR-142 在过敏性鼻炎的研究愈加深入。Liu 等人通过使用定量 RT-PCR 测量儿童血清 miR-142-5p,

发现 AR 病例组血清中 miR-142-5p、IL-4 的表达量高于对照组, 并发现血清 miR-142-5p 水平与特异性 IgE (蒿) 的表达呈正相关^[4]。Zhen 等人发现 miR-142-5p 是差异性降低的基因, 并预测 CDK5 是 miR-142-5p 直接作用的靶基因, 证明了 miR-142-5p 通过抑制 CDK5 的表达来抑制 DC 成熟。DC 成熟过程中 CDK5 调节 STAT3 信号通路, 抑制 STAT3 信号通路可以逆转 miR-142-5p/CDK5 对 DC 成熟的调节。体内实验表明注射 AR 衍生的 Tfh 可以促进小鼠的 AR。从而得出 Tfh 来源的外泌体通过调节 miR-142-5p/CDK5/STAT3 信号通路诱导 DC 成熟, 从而促进 AR 的发生^[5]。

2.2 miR-142 与过敏性哮喘

哮喘是一种异质性疾病, 全球超过 3 亿人患病, 在男性儿童和成年女性中更常见, 并有遗传倾向。哮喘是一种以可变气道阻塞、气道高反应性和气道炎症为特征的慢性气道疾病。临床症状包括喘息、咳嗽、胸闷以及呼吸困难急性加重。没有单一的组织病理学特征, 但常见的包括气道炎症细胞浸润嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞、杯状细胞增生等。哮喘分为 T2 高反应和 T2 低反应, 过敏性哮喘 (AA) 属于 T2 高反应型, 通常始于儿童时期, 并伴有湿疹、过敏性鼻炎或食物过敏等其他过敏性疾病。敏感患者接触吸入性过敏原可能立即或接触过敏原后 4~6 小时引起症状。常见的过敏原包括室内尘螨、蟑螂、猫皮屑和季节性花粉, 减少接触可减少临床症状。

近年来, miRNA 在哮喘的作用引起了广泛关注。研究发现通过微调 Wingless/Integrase I (WNT) 信号传导, 确定了 miR-142-3p 在肺部发育过程中调节气道平滑肌 (ASM) 前体细胞增殖中的关键作用。发现 miR-142-3p 在小鼠和人类哮喘的肺部过度增殖区域中增加, 并在早发或晚发严重哮喘患者的支气管活检中观察到 miR-142-3p 的差异表达, 这与差异性 WNT 特征相一致。因此 miR-142-3p 通过控制 WNT 信号传导参与调节哮喘 ASM 细胞增殖和分化之间的平衡, 表明 miR-142 可能是预防哮喘中 ASM 过度增殖的一个靶标。Wang 等人研究冰片通过下调 miR-142-3p, 抑制体内 CD4+T 细胞的浸润和体外增殖。miR-142-3p 通过靶向 Pten 促进 CD4+T 细胞体外增殖。冰片通过减少小鼠外周血中 CD4+T 细胞的浸润而减轻哮喘^[6]。研究发现用 OVA 致敏并暴露于 OVA 小鼠的巨噬细胞表达更高水平的 M2 样表型标记物, 并且 miR-142-5p 的表达显著改变。用 miR-142-5pASO 转染单核细胞足以破坏细胞促进气道重塑的能力。因此 miR-142-5p 失调是控制 OVA 致敏小鼠巨噬细胞极化和相关气道重塑的重要因素。研究显示, 在哮喘 miR-142-5p、miR-376c-3p 等的表达水平下调, 而 miR-27b-3p、miR-26b-5p 等检测为上调。进而表明, miR-142-5p、miR-376c-3p 等通过涉及 p53 信号通路的机制抑制 TGF- β 表达, 从而促进泛素介导的蛋白水解, 这些失调的 miRNA 可用作哮喘的诊断和预后生物标志物。研究健康受试者、轻度至中度和

重度哮喘患者的痰上清液中的 miRNA 表达,表明与健康受试者相比,重度患者痰液中 miR-142-3p 的表达显著上调,并且在中性粒细胞增多症患者中表达最高,miR-142-3p 在中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞中表达,同样也与气道阻塞相关,重症哮喘患者痰液中 IL-1 β 和 IL-8 蛋白水平显著升高,且与痰液中中性粒细胞增多呈正相关。从而得出严重哮喘患者痰液中 miR-142-3p 的表达增加,并与中性粒细胞气道炎症相关,表明 miR-142-3p 与哮喘炎症表型有关^[7]。

2.3 miR-142 与多发性硬化症

多发性硬化症 (MS) 是 IV 型超敏反应,亦称迟发型超敏反应,通常是在再次接触抗原后 24~72 小时后出现,是受抗原刺激产生的效应 T 细胞介导的以单个核细胞浸润为主要特征的炎症性免疫应答。MS 约在 150 年前发现,然而该疾病的病因和机制尚不明确,且当前无法治愈。目前可用的治疗方法效果有限,因此了解该疾病的发展机制非常重要。MS 是一种慢性免疫介导的中枢神经脱髓鞘和退行性疾病,常累及脑室周围、近皮质、视神经等,其大脑表现出髓磷脂丢失、轴突横断、神经元丢失、小胶质细胞激活和少突胶质细胞丢失,其特征是活化的 T 细胞和 B 细胞浸润到中枢神经系统,并伴有区隔性中枢神经系统炎症。效应细胞从毛细血管向微静脉迁移并渗入大脑形成斑块,这是该疾病的标志。

研究发现 MS 患者的外周血单核细胞 (PBMC) 以及小鼠模型中 miR-142-3 p 显著上调,表明 miR-142 在其发病机制中发挥关键作用。DeVito 等人研究认为 miR-142-3p 是神经炎症条件下 TNF 介导的神经兴奋性毒性的关键调节剂,MS 患者脑脊液中的 miR-142-3p 水平与疾病进展、IL-1 β 信号传导和兴奋性相关,强调在脑脊液中的早期检测对 MS 预后重要,而且对建立潜在靶向 miR-142-3p 的个性化治疗也很重要^[8]。并进一步提出 miR-142-3p 作为炎症突触病的分子参与者,炎症突触病是 MS 及其小鼠模型实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 的新致病标志,可导致独立于脱髓鞘的神经元损失。在 MS 患者中脑脊液 miR-142-3p 水平与临床进展、IL-1 β 信号传导以及经颅磁刺激测量的突触兴奋性之间呈正相关^[9]。

在 MS 的治疗方面,发现自体造血干细胞移植 (AHST) 使 MS 患者的 miR-142-3p 表达正常化。评估了 AHST 后的 T 细胞和 B 细胞重建、miRNA 和免疫调节基因表达,发现早期免疫重建主要是由外周稳态增殖驱动的。治疗 6 个月后,miR-142-3p 的表达降至正常水平,并保持下调,因而表明 AHST 使 miRNA 和基因表达正常化,从而改善免疫调节网络,进而该机制对于 AHST 治疗后疾病的早期控制很重要。醋酸格列酮 (GA) 是一种免疫调节药物,目前用于治疗 MS,GA 治疗可显著降低 MS 患者 PBMCs 中 miR-142-3p 的表达。由于 miR-142-3p 在 MS 患者的 PBMC、脑白质病变和 EAE 小鼠中表达上调,GA 可能调节 miRNA 的

表达,从而改善 MS 患者的疾病状态。珠单抗是一种抗 α 4 整合素的单抗,用于治疗多发性硬化症患者,miRNA 芯片分析发现,与未经治疗的复发缓解型多发性硬化症 (RRMS) 患者相比,治疗 6 个月后 RRMS 患者外周血中 miR-142-5p 表达上调^[10]。

3 结语

综上所述,miRNA-142 在过敏性疾病中发挥着重要作用,特别对于 AR、AA 和 MS 的预测以及疾病的进展和预后方面起着不可忽略的作用。总之,miR-142 为调节过敏性疾病发展提供了新的思路,它可以作为过敏性疾病预后和诊断中的非侵入性生物标志物。miR-142 也可能成为未来分子医学的潜在治疗靶点,然而这些还需要进一步的研究来证实。

参考文献

- [1] Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation[J]. *Science*, 2004, 303 (5654): 83-86.
- [2] Kramer NJ, Wang WL, Reyes EY, et al. Altered lymphopoiesis and immunodeficiency in miR-142 null mice[J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3720-3730.
- [3] Lin RJ, Xiao DW, Liao LD, et al. MiR-142-3p as a potential prognostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2012, 105(2): 175-182.
- [4] Liu H, Ma G, Xing E, et al. Expression and diagnostic value of miR-142-5p and miR-155-5p in the serum of children with allergic rhinitis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2023(165): 111425.
- [5] Teng ZX, Zhou XC, Xu RT, et al. Tfh Exosomes Derived from Allergic Rhinitis Promote DC Maturation Through miR-142-5p/CDK5/STAT3 Pathway[J]. *Inflamm Res*, 2022(15): 3187-3205.
- [6] Wang JY, Dong X, Yu Z, et al. Borneol inhibits CD4 + T cells proliferation by down-regulating miR-26a and miR-142-3p to attenuate asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021(90): 107223.
- [7] Maes T, Cobos FA, Schleich F, et al. Asthma inflammatory phenotypes show differential microRNA expression in sputum[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1433-1446.
- [8] De Vito F, Balletta S, Caioli S, et al. MiR-142-3p is a Critical Modulator of TNF-mediated Neuronal Toxicity in Multiple Sclerosis[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(12): 2567-2582.
- [9] De Vito F, Musella A, Freseghna D, et al. MiR-142-3p regulates synaptopathy-driven disease progression in multiple sclerosis[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(2): 12765.
- [10] Sievers C, Meira M, Hoffmann F, et al. Altered microRNA expression in B lymphocytes in multiple sclerosis: towards a better understanding of treatment effects[J]. *Clin Immunol*, 2012, 144(1): 70-79.