

The role and study of MicroRNA-155 and microRNA-142-5p in allergic rhinitis

Ziyi Xu Yuli Zhang*

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

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is a nasal related non-infectious inflammatory disease mediated by immunoglobulin E (IgE), the main clinical symptoms include nasal congestion, runny watery nose and paroxysmal sneezing. AR may lead to sleep disorders, decreased attention and even depression. Many factors such as environmental pollution, climate change and lifestyle are considered to be reasons for the increase in the incidence of allergic diseases. Although the treatment for AR has made great progress, but there are still some patients with symptoms have not been enough to alleviate. Therefore, it is necessary to further study the pathogenesis of AR, so as to improve the diagnosis and treatment. MicroRNA(miRNA) is a class of short single-stranded non-coding RNA composed of 18-22 nucleotides, which regulates the expression of genes by inducing RNA degradation or blocking protein synthesis by binding to the 3'-terminal on the target messenger RNA(mRNA). It is believed to be related to inflammatory diseases, vascular diseases, cancer, etc. It is the research focus of domestic and foreign scholars. In this paper, the research progress of individual miRNAs closely related to AR was briefly reviewed, hoping to provide help for the research progress of AR diagnosis and treatment.

Keywords

allergic; miRNA; nasal mucosa; diagnostic treatment

MicroRNA-155、microRNA-142-5p 在变应性鼻炎中的作用及研究进展

徐子祎 张宇丽*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

变应性鼻炎 (Allergic rhinitis, AR) 是由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的鼻部非感染性炎症性疾病, 主要临床症状为鼻塞、阵发性喷嚏、清水样涕, 可导致睡眠障碍、注意力不集中甚至抑郁, 环境污染、气候变化和生活方式等被认为是过敏性疾病发病率增加的原因。尽管对于 AR 的治疗取得颇大进展, 但仍有部分患者的症状未得到足够缓解。因此有必要进一步研究 AR 的发病机制从而提高 AR 的诊疗水平。MicroRNA(miRNA) 是由 18~22 个核苷酸组成的短单链非编码 RNA, 通过结合靶信使 RNA (mRNA) 上的 3'-末端诱导 RNA 降解或阻断蛋白质合成来调节基因的表达, 被认为与炎症性疾病、血管疾病、癌症等相关, 是国内外学者的研究重点。本文章就与 AR 密切相关的 miRNA 研究进展作一简述, 希望能对 AR 诊疗的研究进展提供帮助。

关键词

变应性鼻炎; miRNA; 鼻黏膜; 诊断和治疗

1 引言

变应性鼻炎 (Allergic rhinitis, AR) 是特异性个体接触变应原后发生的由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的鼻部相关的非感染性炎症性疾病, 辅助性 T 型 1 (Th1) 细胞和辅助性 T 型 2 (Th2) 细胞的交替极化被认为是 IgE

介导的过敏性炎症的主要机制^[1], 抗原提呈细胞将过敏原提交给 CD4 T 淋巴细胞, CD4 T 淋巴细胞释放细胞因子刺激 B 细胞分化为浆细胞, 浆细胞产生 IgE, IgE 抗体与肥大细胞和嗜酸性粒细胞上的受体结合后引起炎症细胞因子的释放诱导 Th2 反应而抑制 Th1 反应^[2]。miRNA 通过影响 Th1/Th2 交替极化促进上皮和组织的炎症反应, 激活先天免疫细胞^[3], 从而加速变应性疾病的发生与发展, 当个体再次处于存在变应原的环境时, 变应原与上述两种细胞表面 IgE 受体结合, 诱导其释放多种炎症介质导致个体出现 AR 的症状^[4]。

【作者简介】徐子祎 (1997-), 女, 满族, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事耳鼻咽喉研究。

【通讯作者】张宇丽 (1976-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事耳鼻喉科研究。

2 miRNA 概述

迄今为止已发现 2500 个 miRNA^[5], 大多数 miRNA 通过参与基因表达的调控发挥其生物学作用, 具体作用机制是与 mRNA 的 3' 非翻译区结合降解其靶基因从而对蛋白质的翻译产生影响, 这种结合意味着一个 miRNA 可抑制多个靶基因表达, 故一个 miRNA 可以受到多个 miRNA 的影响, 但该过程并不影响 mRNA 的稳定性, 因此它们可以被用作生物标志物^[6]。有研究结果与上述机制相反, 认为少量 miRNA 亦可与 mRNA 的 5' 翻译区结合, 结合方式可以完全互补, 也可以非完全互补, 导致相应蛋白质翻译异常从而调控基因表达^[7]。

3 miRNA 与过敏性疾病

3.1 变应性鼻炎是由 IgE 介导肥大细胞脱颗粒释放以组胺为主的多种活性物质, 这些活性物质作用于鼻腔黏膜血管、腺体及神经末梢上的特异性受体, 导致局部鼻腔黏膜发生病理改变, 引起血管收缩性及通透性增强、腺体分泌增多等相应反应, 与之相对应的体征及临床表现为鼻腔黏膜苍白水肿、鼻塞、鼻腔内清水样分泌物增多^[8-9]。一些临床实验及动物模型基础研究实验均证实 miRNA 对炎症因子具有正向或负向调节作用, 可缓解或加重 AR 症状^[10], 并有研究表明 miRNA 参与调控免疫反应相关细胞的发育、活化等生物学过程, 并能够靶向干预这些细胞内的 miRNA 表达, 还有研究证实 miRNA 参与了 AR 疾病进展中 T 细胞的免疫应答, 通过靶向 miRNA 对多个免疫步骤及调节网络进行调节而表现出与 AR 的相关性^[11], 这些研究成果对 AR 的早期诊断、治疗和预后评价提供了巨大的帮助。

3.2 特应性皮炎 (Atopic dermatitis, AD) 是一种慢性炎症性皮肤病, 发病机制为皮肤屏障缺陷和环境过敏原和/或内在因素激活皮肤免疫反应, 虽然 2 型炎症反应和 IgE 升高被认为是 AD 的主要特征, 但部分患者体内会产生更强的 T 辅助细胞 (Th) Th17/Th22 反应^[5]。早期研究的结果表明, AD 患者皮肤中 miRNA 水平的变化与银屑病皮肤的变化存在重叠, 并且包括在其他炎症条件下被调节的多种 miRNA, 如 miR-21 和 miR-146a 在 AD 患者的皮肤中表达上调, miR-146a 可通过靶向 NF- κ B 通路的多个因子抑制角质形成细胞中的促炎趋化因子, miR-146a 缺陷小鼠在 AD 和牛皮癣模型均出现更强烈的炎症反应^[12-16]。此外, 还研究表明缺乏 miR146a 小鼠体内存在 IgE 产生缺陷, 并与 Th1/Th17 交替极化相关: miR-146a 是产生 IgE 和抑制小鼠 Th1/17 细胞介导的免疫反应所必需的, 在患者的血清样本中也观察到 miR-146a 与 IgE 水平呈负相关^[17-19]。因此, 在 IgE 升高的变应性炎症中 miR-146a 表达升高可能对 2 型细胞介导的免疫反应影响有限。

4 变应性鼻炎相关的 miRNA

4.1 miRNA-142 与变应性鼻炎

已有研究证实 miR-142 参与各种过敏性疾病的发生和发展, 调节免疫细胞增殖活化、炎症反应、自身免疫性疾病、免疫排斥、肿瘤免疫和病毒复制^[20]。He 等人研究发现 AR 患者鼻黏膜中 miR-142-3p 表达较对照组升高^[21]。此外还有研究证实与健康对照相比, AR 患者血清中 miR-142-3p 水平升高, 这与 He 等人研究 AR 鼻黏膜 miR-142-3p 水平的结果一致, 该研究中血清 miR-142-5p 的表达与 AR 的特异性 IgE 水平呈正相关, 表明 miR-142-5p 可能参与特异性 IgE 水平调节^[22]。目前所有文献未报道关于 AR 血清 miR-142-5p 与特异性 IgE 相关性的文献, 故其机制有待研究。

4.2 miRNA-142 与变应性鼻炎

许多报道表明 miR-155 与 Th17 密切相关, Escobar 等人研究发现 STAT3 调控的 miR-155 是 Th17 介导的炎症性疾病的治疗靶点^[23]。有实验研究采用卵清蛋白诱导建立 AR 小鼠模型, 鼻腔内给予 miRNA-155-5p 过表达或沉默病毒进行干预, 实验结果表明在 AR 小鼠外周血中 Th17 型细胞因子表达量和 Th17 百分比明显增加; miRNA-155-5p 过表达慢病毒干预后, 炎症细胞浸润明显, 间质增生和充血情况加重, 而采用 miRNA-155-5p 沉默慢病毒干预后鼻黏膜炎症细胞浸润减少, 而过表达 miRNA-155-5p 后的小鼠体内 Treg 相关细胞因子表达水平较 AR 组更低, Th7 相关细胞因子的表达水平更高; 而沉默 miRNA-155-5p 后, 结果恰恰相反, 这足以表明 miRNA-155-5p 通过影响 Treg / Th7 免疫平衡参与 AR 发病^[24]。

5 总结与展望

过敏性疾病仍是世界性难题, 影响着工业化国家 25% 以上的人口^[25], 而近年来发病率也在发展中国家逐渐上升, 成人的 AR 患病率为 20% ~ 30%。值得关注的是, 现关于变应性鼻炎的治疗多为药物, 考虑到变应性鼻炎发病机制与免疫相关, 免疫治疗很可能成为唯一一种治愈变应性鼻炎的治疗手段。目前诸多研究证明 miRNA 由多器官合成, 以多种形式存在于体内发挥生物学作用^[26]。miRNA 与基因关系复杂, 几种 miRNA 组合靶向关键 RNA 将是未来研究的一个有前途的领域, 同时研究多个 miRNA 或多个 miRNA 介导的信号通路, 建立完善的 miRNA 调控系统, 将使 AR 诊断的灵敏度、特异度大幅增加。

参考文献

- [1] 张芳, 刘海, 张建辉. 外泌体在变应性鼻炎中的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(02): 209-213. DOI: 10.16571/j.cnki.2097-2768.2023.02.018.
- [2] Jingyan H, Songli H, Xiaoli L, et al. miR-155: An Important Role in Inflammation Response[J]. Journal of Immunology Research

- ch,2022,20227437281-7437281.
- [3] M N H ,Fedaa N ,M E E , et al.Role of MicroRNA-155 as a Potential Biomarker for Allergic Rhinitis in Children.[J].Canadian respiratory journal,2021,20215554461-5554461.
- [4] Li Y ,An R ,Wu M , et al.miR-224-5p Attenuates Allergic Responses in Mice with Allergic Rhinitis by Modulating the Th1/Th2 Response.[J].Analytical cellular pathology (Amsterdam),2024,20245531970-5531970.
- [5] Julie W ,Sabine B ,Ayse K , et al.Spotlight on microRNAs in allergy and asthma.[J].Allergy,2020,76(6):1661-1678.
- [6] 姜辉,王嘉玺,刘大新,等.MicroRNA与变应性鼻炎关系的研究进展[J].医学综述,2021,27(15):2952-2956.
- [7] Lu S ,Kong H ,Hou Y , et al.Two Plasma MicroRNA Panels for Diagnosis and Subtype Discrimination of Lung Cancer[J].Lung Cancer,2018,12344-51.
- [8] 曾祥英,秦晨光,聂国明.武汉市4~14岁儿童过敏性鼻炎的危险因素分析[J].中国儿童保健杂志,2018,26(05):551-554.
- [9] 姚红斌,鲁建凤.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的长期疗效及安全性观察 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31 (05): 377-381. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.05.012.
- [10] Tao L ,Ha M L ,Bruce H , et al.MicroRNA-21 as a potential colon and rectal cancer biomarker.[J].World journal of gastroenterology,2013,19(34):5615-21.
- [11] 杨志强,陈小婉,张小兵.Micro-RNA在变应性鼻炎中的作用及其研究进展[J].中国耳鼻咽喉颌底外科杂志,2023,29(01):123-128.
- [12] Sonkoly E, Wei T, Janson PCJ, et al. MicroRNAs: novel regulators in-volved in the pathogenesis of psoriasis? PLoS One. 2007;2(7):e610.
- [12] Shaoqing Y ,Ruxin Z ,Guojun L , et al.Microarray Analysis of Differentially Expressed microRNAs in Allergic Rhinitis[J]. American Journal of Rhinology & Allergy,2011,25(6):e242-e246.
- [13] Hermann H, Runnel T, Aab A, et al. miR-146b probably assists miRNA-146a in the suppression of keratinocyte proliferation and inflammatory responses in psoriasis. J Invest Dermatol. 2017;137(9):1945-1954.
- [14] Meisgen F, Xu Landén N, Wang A, et al. MiR-146a negatively regulates TLR2-induced inflammatory responses in keratinocytes. J Invest Dermatol. 2014;134(7):1931-1940.
- [15] Rebane A, Runnel T, Aab A, et al. MicroRNA-146a alleviates chronic skin inflammation in atopic dermatitis through suppression of innate immune responses in keratinocytes. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):836-847.
- [16] Sonkoly E, Janson P, Majuri M-L, et al. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):581-589.
- [17] Carreras-Badosa G, Runnel T, Plaas M, et al. microRNA-146a is linked to the production of IgE in mice but not in atopic dermatitis patients. Allergy. 2018;73(12):2400-2403.
- [18] Li F, Huang Y, Huang YY, et al. MicroRNA-146a promotes IgE class switch in B cells via upregulating 14-3-3sigma expression. Mol Immunol. 2017;92:180-189.
- [19] Okoye IS, Czesio S, Ktistaki E, et al. Transcriptomics identified a critical role for Th2 cell-intrinsic miR-155 in mediating allergy and antihelminth immunity. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(30):E3081-E3090.
- [20] S.F. Xu, W.T. Zhang, G.X. Wu, Research progress of miR-142 in immune function, J. Zhongguo mian Yi Xue Za Zhi 35 (18) (2019) 2296–2301.
- [21] Ping H ,Jin N ,Hui Z , et al.Diagnostic value of miR-221 and miR-142-3p expressions of allergic rhinitis, and miR-221 level is positively correlated with disease severity[J].INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE,2017,10(5):7834-7842.
- [22] Huihui L ,Guiqin M ,Enhong X , et al.Expression and diagnostic value of miR-142-5p and miR-155-5p in the serum of children with allergic rhinitis[J].International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology,2023,165111425-111425.
- [23] 唐庆,范恒,张丽娟,等.小檗碱对结肠炎小鼠Th17/Treg细胞分化及IL-35的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(01):1-5.
- [24] 唐桥斐,张爽,王嶝,等.MiR-155-5p介导Treg/Th17免疫失衡致变应性鼻炎机制研究[J].现代免疫学,2019,39(02):126-132.
- [25] Li Y ,An R ,Wu M , et al.miR-224-5p Attenuates Allergic Responses in Mice with Allergic Rhinitis by Modulating the Th1/Th2 Response.[J].Analytical cellular pathology (Amsterdam),2024,20245531970-5531970.
- [26] Valadl H, Ekstrom K, Bossios A, eS al Exosome-mediated transfer ofmRNAsand micooRNAsisanoeamechanism ofgeneiic exchangebetween ceas[J/ .NaiCeaBioa,2007,9(6) :654-659.