

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00902

• 综述 •

microRNA 调控 T 细胞活化在多发性硬化发病中的作用

解冰, 徐晓璐*

第二军医大学长海医院内科教研室, 上海 200433

[摘要] 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种能累及中枢神经系统的自身免疫性疾病。目前已知 T 细胞功能的异常是导致 MS 发病的主要原因。最近研究发现, microRNA 在调控 T 细胞活化以及介导致病过程中起到关键作用, 已成为当前研究的热点之一。本文就目前已知的 microRNA 在调控 T 细胞活化并介导 MS 发病机制的相关研究作一综述。

[关键词] 微 RNAs; T 淋巴细胞; 多发性硬化; 自身免疫疾病

[中图分类号] R 744.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)08-0902-04

Role of microRNA-mediated T lymphocyte activation in multiple sclerosis: recent progress

XIE Bing, XU Xiao-lu*

Department of Internal Medicine Teaching, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease involving the central nervous system. T lymphocytes are known to play an important role in maintaining the body's autoimmunity, and their dysfunction is the leading cause of MS. Recent study has found that microRNAs play a key role in T lymphocyte activation and pathogenesis of neurodegenerative diseases, and it has become a focus of study. This article reviews the roles of existing microRNA in T lymphocyte activation and in the pathogenesis of MS.

[Key words] microRNAs; T-lymphocytes; multiple sclerosis; autoimmune diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(8):902-905]

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种常见的中枢神经系统脱髓鞘病变, 多发于 20~40 岁的中青年。其临床特点是症状复杂多变, 根据受累的部位不同而出现相应的临床表现, 病程呈自然缓解与复发的波动进展, 最终可导致肢体残疾。有研究证实脑部损伤容易引起患者出现认知障碍甚至自杀倾向, 而 MS 多数集中在脑和脊髓, 特别是脑部, 因此, 有部分 MS 患者可因精神障碍自杀^[1-2]。一般认为 MS 是一种自身免疫性疾病, 即个体的免疫系统攻击轴突的髓鞘组织引起神经脱髓鞘改变。已有研究发现, T 细胞功能异常在介导 MS 患者自身免疫损伤上起到重要作用^[3]。

微小 RNA(microRNA)是一类由约 22 个核苷酸的非编码小分子组成的单链 RNA, 在转录后水平发挥重要的调节作用, 参与人类生命活动及疾病进程的调控^[4]。最近研究发现, 在 MS 发病过程中存在特异性的 miRNA 表达模式, 后者的异常表达可能是导致 MS 发病的“启动因素”, 而这种致病作用很可能是通过调控 T 细胞的活化来实现的^[5-7]。目前相关报道还很有限, 现就当前已知的研究结果作一综述。

1 MS 与 T 细胞功能异常

目前研究表明, 髓鞘特异性 CD4⁺ T 细胞在促发 MS 患者自身免疫反应过程中发挥关键作用^[8]。尽管在 MS 患者

和健康人外周血单核细胞中均能检测出几乎相同数量的髓鞘特异性 CD4⁺ T 细胞, 但前者激活的 T 细胞的数目明显高于后者, 而且活化的 T 细胞更容易黏附并通过血脑屏障对中枢神经系统产生慢性炎症反应及自身免疫反应^[9]。Mason 等^[10]通过氨基酸替代序列分析发现, CD4⁺ T 细胞激活与 T 细胞受体(TCR)的功能退化, 有可能导致 TCR 识别特异性降低。T 细胞的活化需要双信号通路才能实现, 共刺激信号起到降低活化阈值和增强抗原抗体结合的作用。目前已经发现的重要共刺激因子有 CD28、CTLA-4/CD80 及 CD86。在正常情况下, CD28 参与 CD4⁺ T 细胞活化并产生大量细胞因子, 而后 T 细胞下调 CD28 表达, 同时表达 CTLA-4、CTLA-4 通过传递负性活化信号, 抑制 T 细胞的活化和增殖反应。而对于 MS 动物模型研究发现, 缺乏 CD28 或 CTLA-4 的小鼠同样可以活化自身的 CD4⁺ T 细胞, 并且不产生负性抑制信号, 导致大量 T 细胞活化、增殖, 引起自身免疫反应, 对于这种不依赖于 CD28 的活化机制目前仍不清楚^[11]。此外, 还有学者研究发现, MS 患者体内存在调节性 T 细胞 CD4⁺ CD25⁺ Treg 的免疫抑制功能降低(而非数目减少), 可以导致免疫耐受下调, 提示 Treg 功能异常也参与 MS 发病过程^[12]。

尽管多数研究证实 CD4⁺ T 细胞是参与 MS 致病过程的

[收稿日期] 2011-01-22 **[接受日期]** 2011-03-21

[作者简介] 解冰, 第二军医大学临床医学专业八年制 2004 级学员, E-mail: dadania_11@smmu.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873477, E-mail: xiaoluxu@126.com

主要因素,但也有研究发现,相比 CD4⁺ T 细胞,CD8⁺ T 细胞可能在 MS 发病过程中扮演了更重要的角色。Deb 等^[13]研究发现,在脑脊髓炎小鼠(相当于人类 MS 的动物模型)已脱髓鞘的中枢神经细胞中检测到大量 MHC I 类抗原的表达,尽管脑脊髓炎小鼠中枢神经细胞已发生脱髓鞘改变,但是在给予 CD8⁺ T 细胞剥夺性治疗(敲除 CD8⁺ T 细胞的穿孔素编码基因)后第 90 天,仍可检测到良好的神经冲动传导功能,提示活化的 CD8⁺ T 细胞可通过引起神经纤维脱髓鞘来参与 MS 发病,同时也为 MS 的针对性免疫治疗提供了一些启示。

2 MS 与 miRNA 表达异常

尽管一般认为 MS 是一种自身免疫性疾病,但其致病原因仍不清楚,加上 MS 临床表现及对治疗的反应具有多样性,因此,各国学者都在努力研究,期待找出一种或几种可靠的生物学标志物,能够有助于诊断 MS、监测 MS 的病情进展及反映 MS 对于治疗的效果,但结果却不尽如人意^[14]。近些年来,随着 miRNA 在调控人类生长发育及疾病病理、生理进程方面研究的逐渐深入,尤其在最近几年,对于 miRNA 调控免疫系统并参与自身免疫性疾病发病的相关报道不断出现,使人们意识到 miRNA 不但在 MS 病程中具有特殊的表达模式,而且很可能是导致 MS 发病的重要因素^[15]。Keller 等^[16]通过 miRNA 微阵列分析检测复发-缓解型 MS 患者外周血单核细胞中 miRNA 的表达情况,结果发现在检测的 866 种 miRNA 中,有 165 种 miRNA 表达明显异常(上调或下调)。通过进一步研究发现,这 165 种 miRNA 中有 43 种同时与人类其他疾病相关,排除这 43 种,余下的 122 种 miRNA 可以作为 MS 独特的相关生物学标志物。采用其中 48 种 miRNA 的联合标记特点可以有效地来区分患者和健康对照人群(特异度 95%,敏感度 97.6%,准确性 96.3%),其中尤其以 miRNA-145 的表达改变最为显著,单独鉴别 MS 的特异度、敏感度及准确性分别达到 89.5%、90.0%和 89.7%。

既然 MS 患者存在特异性的 miRNA 表达模式,那么不同水平和不同时间段的 miRNA 表达特点是否与 MS 发生以及病情变化有关呢? Otaegui 等^[17]进一步对复发-缓解型的 MS 患者体内 miRNA 的水平变化进行了定量分析,结果发现在 MS 复发时,miRNA-18b 和 miRNA-599 的表达显著上调,而 MS 的缓解与 miRNA-96 的表达上调密切相关。已知 miRNA 的表达上调可以在转录后水平抑制靶基因的蛋白表达。因此,Otaegui 等进一步通过基因处理工具(Gene Ontology)来寻找特异性 miRNA 的靶基因及其可能参与的信号通路,结果发现 miRNA-96 调节的靶基因主要参与经典免疫相关通路(如白介素信号通路、I 组代谢型谷氨酸受体通路等)和 Wnt 信号通路的调控,前者不但在谷氨酸介导的兴奋性毒性 MS 发病过程中起到关键作用,而且可以广泛地参与中枢神经系统中 T 细胞的激活;而后者在效应性 T 细胞的发育以及 Treg 细胞的活化方面发挥显著作用^[18-19]。

最近,有学者提出异常表达的 miRNA 可以通过参与调控中枢神经系统少突胶质细胞的分化和髓鞘蛋白质的合成,再导致 MS 发病,但具体的机制仍有待深入研究^[20]。

3 miRNA 调控 T 细胞活化与 MS 发病

调节 T 细胞功能的药物(如干扰素、多肽聚合物醋酸盐)和 TCR 单克隆抗体在缓解 MS 病情上得到了成功的应用,这使学者们在 T 细胞不同表型及功能改变与 MS 致病机制方面展开了广泛研究和探讨^[21]。同时,有关 miRNA 在 MS 患者中表达特点的研究结果也将学者们的研究重心转移到 miRNA 与 T 细胞功能异常的关系上。在 T 细胞的不同亚型均有特异性的 miRNA 转录组分布,它(们)对于原始 CD4⁺ T 细胞的发育、分化,效应 T 细胞的活化,Treg 细胞免疫耐受功能维持以及记忆性 T 细胞的产生等都具有十分重要的调控作用,通过抑制 miRNA 的功能或改变 miRNA 的表达均可导致 T 细胞异常,进而引起 MS 等自身免疫性疾病的发生^[22]。

从当前的研究结果来看,miRNA 在 MS 患者 T 细胞的异常表达是启动 MS 自身免疫致病过程的关键,其中主要涉及 Th1 细胞、Th17 细胞、Treg 细胞及 CD8⁺ 细胞等^[23]。Th17 细胞和 Treg 细胞均来自于原始 CD4⁺ T 细胞,但两者的作用却恰恰相反,前者主要促进自身免疫炎症反应的发生,而后者却发挥抑制组织炎症和维持自身免疫耐受的作用^[24]。不同 miRNA 的表达异常可以影响原始 CD4⁺ T 细胞的活化、增殖、分化以及凋亡,而上述各环节异常均参与了 MS 的发病过程。MS 患者中 miRNA17-92 簇(包括 miRNA-17-3p、miRNA-17-5p、miRNA-18、miRNA-19a、miRNA-19b、miRNA-20a 及 miRNA-92)表达异常与 CD4⁺ T 细胞异常密切相关^[5]。高表达 miRNA17-92 簇有抑制肿瘤抑制因子 PTEN 及促凋亡蛋白 Bim 的作用,使小鼠淋巴细胞异常增殖并且不易凋亡,更容易诱发淋巴细胞增生性疾病及自身免疫性疾病^[25]。Mathew 等^[6]进一步研究发现,MS 患者中并非所有的 miRNA17-92 簇均表达异常,其中仅 miRNA-17 和 miRNA-20 的表达降低与 MS 发病有关。然而,Lindberg 等^[26]研究发现,相比健康人群,MS 患者 CD4⁺ T 细胞的 miRNA-17 表达增高,进而抑制了靶基因 PTEN 的表达,而 PTEN 是 PI3K/Akt 通路中 PI3K 的主要抑制蛋白,其表达降低反而活化了 PI3K,导致其下游 PDK-1、Akt 等一系列分子激活,促进了 CD4⁺ T 细胞增殖以及向 Th1 细胞和 Th17 细胞的分化。同时,高表达的 miRNA-17 还抑制了 PI3K 的调节亚基 PI3KR1 的表达,使得后者对 T 细胞共刺激分子 CD3/CD28 的抑制作用降低,从而加速了 CD4⁺ T 细胞活化^[27]。最近,Du 等^[28]发现 MS 患者相比健康对照组外周血中 Th17 细胞的数目显著增多。进一步通过 MS 动物实验证实,脑脊髓炎小鼠外周血中同样存在 Th17 细胞数目的异常增高,并且其数目变化与 miRNA-326 水平呈正相关,高表达的 miRNA-326 可以抑制靶基因产物 Ets-1(一种调节 Th17 分化的负性因子)的表达,促进原始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞的分化,引发小鼠脑脊髓炎或加重 MS 患者病情。同 Th17 细胞一样,Treg 细胞的产生和功能发挥同样离不开 miRNA 的调控。miRNA-25 和 miRNA-106b 是目前研究发现在炎症反应下参与 Treg 细胞维持免疫自稳的重要分子,它们通过抑制 TGF-β 通路中两个重要的靶蛋白 CDKN1A/p21 及

BCL2L11/Bim 的表达水平起到降低 TGF- β 通路活性的作用,而 TGF- β 通路对于 Treg 的增殖、分化、成熟以及保持对生长因子的敏感性具有非常重要的调节作用^[29]。De Santis 等^[7]发现 MS 患者上述 2 种 miRNA 的表达明显上调,通过抑制 TGF- β 通路导致 Treg 数目降低及自稳功能异常,是引发 MS 的主要原因之一。此外,Yu 等^[30]研究发现了一种新的调控途径,即 miRNA 可能通过与蛋白结合对靶基因发挥抑制作用。Roquin 是一种酶蛋白,可以特异性结合诱导性 CD4⁺ T 细胞共刺激分子 ICOS 的 mRNA,促进其降解,进而阻止 CD4⁺ T 细胞活化、增殖及聚集。研究发现 miRNA-101 可以通过特定互补序列结合 Roquin 来启动其降解功能,而在脑脊髓炎小鼠 miRNA-101 的表达下调,使得 Roquin 对 ICOS mRNA 的降解作用减弱,导致 CD4⁺ T 细胞异常活化,引发疾病。

近年来,关于 miRNA 如何调控 MS 免疫致病机制的研究结果正在不断地被揭示,许多结论令人鼓舞,但对于“引起 miRNA 异常表达的原因以及其上游因子是什么”这一问题目前仍属未知。大量研究表明 TGF- β 参与 MS 发病过程,并且有报道发现 TGF- β 可以通过调控 miRNA 的表达影响相关通路的功能实现^[31]。结合以上论述的研究结果,推测 TGF- β 很可能是 MS 发病机制中影响 miRNA 表达的上游因子,通过调控 miRNA 不同表达水平来影响 T 细胞的功能,参与 MS 致病过程。当然,这还有待于进一步研究证实。

4 小结

综上所述,虽然目前对于 miRNA 调控 T 细胞活化在 MS 发病机制中的研究已经取得了一定结果,但还有许多问题仍不清楚,部分结论还有待深入研究来验证。尽管一些针对异常表达 miRNA 的实验性疗法距离 MS 患者的临床治疗还有很大差距,但已初步显示了诱人的应用前景。

[参考文献]

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis[J]. Lancet, 2008, 372: 1502-1517.
- Kuipers P, Lancaster A. Developing a suicide prevention strategy based on the perspectives of people with brain injuries[J]. J Head Trauma Rehabil, 2000, 15: 1275-1284.
- Mycko M, MacHlanska A, Cwiklinska H, Szymanska B, Marasiewicz M, Selmaj K. MicroRNA regulation of myelin specific autoimmune T-cell activation[J]. Mult Scler, 2009, 15: S70-S71.
- Li M, Marin-Muller C, Bharadwaj U, Chow K H, Yao Q, Chen C. MicroRNAs: control and loss of control in human physiology and disease[J]. World J Surg, 2009, 33: 667-684.
- Wei B, Pei G. microRNAs: critical regulators in Th17 cells and players in diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2010, 7: 175-181.
- Cox M B, Cairns M J, Gandhi K S, Carroll A P, Moscovis S, Stewart G J, et al. MicroRNAs miR-17 and miR-20a inhibit T cell activation genes and are under-expressed in MS whole blood[J]. PLoS One, 2010, 5: e12132.
- De Santis G, Ferracin M, Biondani A, Caniatti L, Rosaria Tola M, Castellazzi M, et al. Altered miRNA expression in T regulatory cells in course of multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2010, 226: 165-171.
- Bielekova B, Goodwin B, Richert N, Cortese I, Kondo T, Afshar G, et al. Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83-99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand[J]. Nat Med, 2000, 6: 1167-1175.
- Markovic-Plese S, Pinilla C, Martin R. The initiation of the autoimmune response in multiple sclerosis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2004, 106: 218-222.
- Mason D. A very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor[J]. Immunol Today, 1998, 19: 395-404.
- Chiang Y J, Kole H K, Brown K, Naramura M, Fukuhara S, Hu R J, et al. Cbl-b regulates the CD28 dependence of T-cell activation[J]. Nature, 2000, 403: 216-220.
- Sorensen P S. Multiple sclerosis: pathophysiology revisited[J]. Lancet Neurol, 2005, 4: 9-10.
- Deb C, Lafrance-Corey R G, Schmalstieg W F, Sauer B M, Wang H, German C L, et al. CD8⁺ T cells cause disability and axon loss in a mouse model of multiple sclerosis[J]. PLoS One, 2010, 5: e12478.
- Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis[J]. Brain, 2004, 127: 1463-1478.
- Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles[J]. Cell, 2009, 136: 26-36.
- Keller A, Leidinger P, Lange J, Borries A, Schroers H, Scheffler M, et al. Multiple sclerosis: microRNA expression profiles accurately differentiate patients with relapsing-remitting disease from healthy controls[J]. PLoS One, 2009, 4: e7440.
- Otaegui D, Baranzini S E, Armañanzas R, Calvo B, Muñoz-Culla M, Khankhanian P, et al. Differential micro RNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients[J]. PLoS One, 2009, 4: e6309.
- Matute C. Interaction between glutamate signalling and immune attack in damaging oligodendrocytes[J]. Neuron Glia Biol, 2007, 3: 281-285.
- Staal F J, Luis T C, Tiemessen M M. WNT signalling in the immune system: WNT is spreading its wings[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8: 581-593.
- Huynh J L, Casaccia P. Defining the chromatin landscape in demyelinating disorders[J]. Neurobiol Dis, 2010, 39: 47-52.
- Comi G. Treatment of multiple sclerosis: role of natalizumab[J]. Neurol Sci, 2009, 30: S155-S158.
- Liston A, Linterman M, Lu L F. MicroRNA in the adaptive immune system, in sickness and in health[J]. J Clin Immunol, 2010, 30: 339-346.
- Bennett J L, Stüve O. Update on inflammation, neurodegeneration, and immunoregulation in multiple sclerosis: therapeutic implications[J]. Clin Neuropharmacol, 2009, 32: 121-132.
- Weaver C T, Harrington L E, Mangan P R, Gavrieli M, Murphy K M, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties[J]. Immunity, 2006, 24: 677-688.
- Xiao C, Srinivasan L, Calado D P, Patterson H C, Zhang B, Wang J, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes[J]. Nat Immunol, 2008, 9: 405-414.
- Lindberg R L, Hoffmann F, Mehling M, Kuhle J, Kappos L. Altered expression of miR-17-5p in CD4⁺ lymphocytes of relapsing-remitting multiple sclerosis patients[J]. Eur J Immunol, 2010, 40: 888-898.
- Juntilla M M, Kozetzky G A. Critical roles of the PI3K/Akt sig-

- nal pathway in T cell development[J]. Immunol Lett, 2008, 116:104-110.
- [28] Du C, Liu C, Kang J, Zhao G, Ye Z, Huang S, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. Nat Immunol, 2009, 10:1252-1259.
- [29] Petrocca F, Vecchione A, Croce C M. Emerging role of miR-106b-25/miR-17-92 clusters in the control of transforming growth factor beta signaling[J]. Cancer Res, 2008, 68: 8191-8194.
- [30] Yu D, Tan A H, Hu X, Athanasopoulos V, Simpson N, Silva D G, et al. Roquin represses autoimmunity by limiting inducible T-cell co-stimulator messenger RNA[J]. Nature, 2007, 450: 299-303.
- [31] Kato M, Putta S, Wang M, Yuan H, Lanting L, Nair I, et al. TGF-beta activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11: 881-889.

[本文编辑] 徐 佳, 孙 岩