

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.16.024

微 RNAs 调控 p38MAPK 信号通路与疾病关系的研究进展*

周巧¹综述,马渝^{2△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院重症医学科 400016; 2. 重庆市急救医疗中心 ICU 400014)

[摘要] 微 RNAs(miRNAs)是一类由内源基因编码长度为 21~25 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,通过转录后水平降解或抑制靶基因的表达从而参与组织细胞的多种病理生理过程。近几年,越来越多的研究发现 miRNAs 在许多疾病中表达异常,参与疾病的发生、发展过程。p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)是信号转导过程中主要的信号分子,通过调控细胞内外免疫炎症反应参与疾病的发生、发展过程。目前,研究发现 miRNAs 通过转录后负性调节靶基因的表达,继而调控 p38MAPK 信号通路参与形成疾病病理机制。本文就疾病中 miRNAs 调控 p38MAPK 信号通路的研究进展作一综述。

[关键词] 微 RNAs;p38MAPK 信号通路;肿瘤;糖尿病肾病;动脉粥样硬化;炎症性疾病

[中图分类号] R363.2+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)16-2210-03

微 RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类由内源基因编码,在组织细胞中特异性表达的非编码单链 RNA 分子,可参与调控细胞增殖、分化及凋亡等过程。p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)是信号转导过程中主要的信号分子,通过调控细胞内外免疫炎症反应参与疾病发生、发展过程。目前,研究发现 miRNAs 通过转录后负性调节靶基因的表达,继而调控 p38MAPK 信号通路参与形成疾病的病理机制^[1]。本文就疾病中 miRNAs 调控 p38MAPK 信号通路的研究进展作一综述。

1 miRNAs

miRNAs 是一类由内源基因编码,长度为 21~25 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,由高等真核生物基因组进行编码,miRNAs 通过与靶基因的 3'非翻译区(3'UTR)结合,使靶基因沉默或降解,起到转录后调节靶基因表达的作用。miRNAs 在物种进化中相当保守,在真菌、植物及动物中发现的 miRNAs 均具有组织细胞特异性和时序性,它们只在特定的组织细胞和发育阶段表达,决定着组织细胞的功能特异性。已经发现了超过 2 000 种人类的 miRNAs,以及超过 60%的人类蛋白编码基因接受 miRNAs 的调控,参与细胞分化、增殖、生长及凋亡等生理功能。研究发现 miRNAs 在各种不同类型肿瘤组织中均有特异性的表达谱,参与肿瘤潜伏、生长、转移的各个阶段,且在每个阶段都有特异基因的 mRNA 和蛋白发生变化^[2-4]。另有文献报道,miRNAs 在糖尿病^[5]、冠心病^[6]及炎症性肠病(IBD)^[7]的发生、发展过程中均伴随相应的改变。由此可见,miRNAs 在病理生理机制上与疾病的发生、发展有一定关系,也许会在治疗领域成为一个潜在的新靶点。

2 p38MAPK

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族是非常保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是信号转导过程中主要

的信号分子,参与基因表达调控、细胞增殖及凋亡等机制。其中 p38MAPK 信号通路是 MAPK 家族中控制炎症反应最重要的成员,它可因生理性应激、脂多糖(LPS)等多种内外界因素而被激活。p38MAPK 激活是细胞内磷酸化级联反应的最终步骤,在 MAPK 激酶(MKK)的作用下于酪氨酸和苏氨酸残基处发生磷酸化而被激活。其中 MKK3 和 MKK6 是 P38MAPKs 的主要激活剂,另外转化生长因子 β 激活激酶(TAK)亦可以通过激活 MKK4,进而激活 P38。P38 活化后发生核转位,并对许多蛋白激酶和转录因子具有磷酸化和激活的作用。p38MAPK 信号通路参与生成和活化多种炎症性细胞因子,如肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1 及 IL-6 等,继而调控细胞内外炎症反应^[8]。因此,p38MAPK 信号通路从细胞信号转导水平上参与炎症反应,有可能揭示许多疾病的病理机制。

3 miRNAs 调控 p38MAPK 信号通路与疾病的关系

目前,只有一小部分 miRNAs 的生物学功能得到了阐明。这些 miRNAs 参与了细胞生长、凋亡及组织分化等生理过程,通过对基因组上 miRNAs 的位点分析,显示其在发育和疾病中起了至关重要的作用。研究发现,miR-33s 可通过直接靶向结合 p38MAPK 的 3'UTR 来负性调节 LPS 诱导的炎症反应^[9]。另有研究报道,miR-411-5p 通过下调靶基因 SPRY4,继而激活 p38MAPK 蛋白磷酸化,从而诱导横纹肌肉瘤细胞的增殖和分化^[10]。由此可见,miRNAs 不仅可以直接调控 p38MAPK 信号通路,还可以通过调节下游靶基因来间接调节 p38MAPK 信号通路,从而参与疾病的发生、发展。

3.1 miRNAs 与肿瘤 研究发现,miR-125b 在神经胶质瘤细胞中表达升高,且随胶质瘤恶性程度增加而表达升高^[11]。敲除内源性 miR-125b 发现,下调的 miR-125b 可以激活 p38MAPK 信号通路,从而促进神经胶质瘤细胞的凋亡。另外,FANG 等^[12]发现,

* 基金项目:重庆市卫生与计划生育委员会科研计划重点资助项目(2016ZDXM030)。 作者简介:周巧(1991-),在读硕士,主要从事微 RNAs 在脓毒症方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:yr7964@sina.com。

miR-30c 在耐药的人类乳腺癌细胞中表达降低。在乳腺癌细胞中转染 miR-30c, 结果发现 miR-30c 通过与 YWHAZ 3' UTR 结合下调该靶基因的表达, 抑制 p38MAPK 信号通路, 从而可以降低乳腺癌患者对阿霉素的耐药性。

神经菌毛素 1 (NRP1) 是非酪氨酸激酶受体, 为 miR-338 的下游靶基因, 在胃癌的发生、发展过程中有着非常重要的作用。研究发现, miR-338 是一种抑癌基因, 在胃癌中低表达^[13]。在胃癌细胞中转染 miR-338, 过表达的 miR-338 可以通过抑制 NRP1 的表达, 导致磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2), 蛋白激酶 B (Akt) 及 p38MAPK 的表达下降, 从而抑制胃癌细胞的生长、增殖、侵袭转移及胃癌的上皮间充质转化。另有研究发现, miR-122 在肝癌细胞中表达降低^[14]。通过在 BCLC9 细胞中转染 miR-122, 可以促进 p38MAPK 磷酸化及 p38 蛋白表达增加, 导致磷酸化 ERK1/2 与 p38 百分比降低, 从而抑制肝癌的侵袭转移及减少肝癌的复发。miRNAs 在肿瘤方面研究的不断深入将为肿瘤疾病的早期诊断、预防及治疗提供分子靶点。

3.2 miRNAs 与糖尿病肾病 文献^[15]报道, miR-23b 在糖尿病肾病中表达明显降低。ASK1 是 miR-23b 的直接靶基因, 并受 miR-23b 的负性调控。下调的 miR-23b 可以通过调控靶基因 ASK1 激活高糖诱导的 p38MAPK 信号通路, 在糖尿病肾病的发生、发展过程中起着重要作用。另外 ZHAO 等^[16]发现, miR-23b 在糖尿病肾病中表达降低。通过体外转染 miR-23b, 过表达的 miR-23b 可以通过负性调控靶基因 G3BP2 从而降低 p38 的表达, 使炎性因子 (TNF- α 、IL-1 及 IL-6) 释放减少, 有利于减轻糖尿病肾病的纤维化及蛋白尿。

足细胞凋亡是糖尿病肾病形成的一个至关重要的因素。研究发现, miR-30s 在大鼠糖尿病肾病模型中表达降低^[17]。下调的 miR-30s 可以通过促进靶基因 Mtdh 的表达, 从而激活高糖诱导的 p38MAPK 信号通路, 导致足细胞的凋亡与糖尿病肾病的形成。另有研究报道, miR-26a 和 miR-30c 协同调控转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 诱导的肾小管上皮间质转化, 从而防止糖尿病肾病持续进展, 保护肾功能^[18]。其机制可能是 miR-26a 和 miR-30c 通过与共同靶基因 CTGF 的 3' UTR 结合后, 协同抑制 TGF- β 1 诱导的 p38MAPK 磷酸化。由于近几年对 miRNAs 的深入了解, 在基因水平上阐述了糖尿病肾病的发病机制, 可能为其诊断及治疗找到更有效的靶点。

3.3 miRNAs 与动脉粥样硬化 氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的血管内皮细胞功能受损被认为是动脉粥样硬化形成的重要机制。研究发现, ox-LDL 可以诱导血管内皮细胞中 miR-21 的表达^[19]。过表达的 miR-21 通过激活靶基因 PTEN, 使 p38 磷酸化及 p38 蛋白表达增加, 导致血管内皮细胞功能受损, 从而参与形成动脉粥样硬化的发生、发展。另外, BAO 等^[20]发现, miR-590 在动脉粥样硬化中表达明显降低。通

过体外转染 miR-590, 过表达的 miR-590 可以通过抑制 LOX-1-ROS-p38MAPK 信号通路, 从而抑制 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡, 有利于动脉粥样硬化的逆转及恢复。

文献^[21]报道, miR-155 在动脉粥样硬化模型小鼠及冠心病患者中表达明显增加。过表达的 miR-155 可以通过调控靶基因 MAP3K10 从而抑制 p38、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、ERK 磷酸化的活化, 并在一定程度上改善动脉粥样硬化的进展。另外 LI 等^[22]发现, 通过转染 miR-223 可以抑制内皮细胞中细胞黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达, 从而阻止动脉粥样硬化的形成。其机制可能是 miR-223 抑制了 p38、JNK 及 ERK 的磷酸化。迄今为止, 尚无有效治疗手段可以治愈动脉粥样硬化。未来, miRNAs 对于动脉粥样硬化可能是潜在的诊断及治疗靶点。

3.4 miRNAs 与炎症性疾病 文献^[23]报道, 循环 miRNAs 在炎症性疾病中发生特异性改变, 且与疾病的发生、发展密切相关, 可以作为炎症性疾病的生物标志物。研究发现, miRNAs 在类风湿关节炎中发生特异性改变, 通过负性调控靶基因 (包括 ROR2、ABI3BP、SMOC2 等) 的 mRNA 和蛋白, 继而调控 p38MAPK 信号通路, 导致内在的免疫炎症反应, 从而参与类风湿关节炎的发生、发展^[24-26]。WANG 等^[27]对滑膜成纤维细胞转染 miR-451, 结果发现 p38MAPK 蛋白表达下降, miR-451 通过抑制 p38 信号通路继而减少滑膜成纤维细胞的增殖和炎性因子 (TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6) 的释放, 从而有利于类风湿关节炎的逆转及恢复。

IBD 是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病。以往研究报道, miRNAs 在 IBD 中发生改变, 且与疾病的临床表现型息息相关^[28]。研究发现, miR-133a 在 IBD 中表达增加^[29]。过表达的 miR-133a 通过与靶基因 UCP2 的 3' UTR 结合, 导致下游 p38 蛋白磷酸化及表达增加, 继而激活炎性介质 [TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)] 的释放及过氧化应激反应, 从而参与 IBD 的发生、发展。由于炎症性疾病普遍存在 miRNAs 的异常改变, 使 miRNAs 成为炎症性疾病诊断、预防及治疗的新靶点。

4 小 结

目前, miRNAs 被推荐作为疾病诊断的生物标志物^[30-31]。大量研究已经证实 miRNAs 参与疾病的发生、发展, 但是考虑到许多疾病病理机制的复杂性, 仍需要更多的大规模临床试验来证实 miRNAs 作为疾病诊断标志物的可靠性及准确性。此外, 尽管已经有文献报道 miRNAs 调控 p38MAPK 信号通路参与疾病的发生、发展, 但目前相关研究太少, 尚缺乏大样本、多中心的研究数据。相信随着越来越多的有关 miRNAs 在临床方面的研究, miRNAs 作为疾病诊断标志物将可能得到更大程度的推广, 并且为临床治疗提供新的思路。

参考文献

[1] CHEN R, ZHANG M, LI Q, et al. The Epstein-Barr vi-

- rus-encoded miR-BART22 targets MAP3K5 to promote host cell proliferative and invasive abilities in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer*, 2017, 8(2): 305-313.
- [2] CHEN W J, GAN T Q, QIN H, et al. Implication of downregulation and prospective pathway signaling of microRNA-375 in lung squamous cell carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(4): 364-372.
- [3] MANIER S, LIU C J, AVET-LOISEAU H, et al. Prognostic role of circulating exosomal miRNAs in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2017, 129(17): 2429-2436.
- [4] INGELMO-TORRES M, LOZANO J J, IZQUIERDO L, et al. Urinary cell microRNA-based prognostic classifier for non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 18238-18247.
- [5] SEBASTIANI G, NIGI L, GRIECO G E, et al. Circulating microRNAs and diabetes mellitus: a novel tool for disease prediction, diagnosis, and staging? [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(6): 591-610.
- [6] CAVARRETTA E, FRATI G. MicroRNAs in coronary heart disease: ready to enter the clinical arena? [J]. *Biomed Res Int*, 2016(2016): 2150763.
- [7] CHEN T, XUE H, LIN R, et al. MiR-34c and PlncRNA1 mediated the function of intestinal epithelial barrier by regulating tight junction proteins in inflammatory bowel disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(1): 6-13.
- [8] 陆邦超, 范晓红, 王春. p38MAPK 通路在急性坏死性胰腺炎中的研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(4): 510-514.
- [9] 赵振宇, 王德明, 肖继. miR-33s 通过靶向 p38 MAPK 负性调节 LPS 诱导的炎症反应[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2015, 14(2): 157-160.
- [10] SUN M, HUANG F, YU D, et al. Autoregulatory loop between TGF- β 1/miR-411-5p/SPRY4 and MAPK pathway in rhabdomyosarcoma modulates proliferation and differentiation[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(8): e1859.
- [11] WU N, LIN X, ZHAO X, et al. MiR-125b acts as an oncogene in glioblastoma cells and inhibits cell apoptosis through p53 and p38MAPK-independent pathways[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(11): 2853-2863.
- [12] FANG Y, SHEN H, CAO Y, et al. Involvement of miR-30c in resistance to doxorubicin by regulating YWHAZ in breast cancer cells[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(1): 60-69.
- [13] 彭阳. miRNA-338 通过 NRP1 抑制胃癌的生长、增殖、侵袭转移及上皮间充质转化[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [14] BOIX L, LÓPEZ-OLIVA J M, RHODES A C, et al. Restoring miR122 in human stem-like hepatocarcinoma cells, prompts tumor dormancy through Smad-independent TGF- β pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 71309-71329.
- [15] 张欣. miRNA 与糖尿病肾病纤维化的关系[J]. *牡丹江医学院学报*, 2014, 35(4): 129-131.
- [16] ZHAO B, LI H, LIU J, et al. MicroRNA-23b targets Ras GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein 2 to alleviate fibrosis and albuminuria in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9): 2597-2608.
- [17] LIU W T, PENG F F, LI H Y, et al. Metadherin facilitates podocyte apoptosis in diabetic nephropathy[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(11): e2477.
- [18] ZHENG Z, GUAN M, JIA Y, et al. The coordinated roles of miR-26a and miR-30c in regulating TGF β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37492.
- [19] 陈君君. MicroRNA-21 在 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞中的功能及丹皮酚的干预作用[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2013.
- [20] BAO M H, LI J M, ZHOU Q L, et al. Effects of miR-590 on oxLDL-induced endothelial cell apoptosis: roles of p53 and NF- κ B[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 867-873.
- [21] 陈婷. microRNA-155 调控 oxLDL 刺激树突状细胞参与动脉粥样硬化免疫炎症反应的作用及机制[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [22] LI J, TAN M, XIANG Q, et al. Thrombin-activated platelet-derived exosomes regulate endothelial cell expression of ICAM-1 via microRNA-223 during the thrombosis-inflammation response[J]. *Thromb Res*, 2017, 154: 96-105.
- [23] MI S, ZHANG J, ZHANG W, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for inflammatory diseases [J]. *MicroRNA (Shariqah, United Arab Emirates)*, 2013, 2(1): 63-71.
- [24] SONG Y J, LI G, HE J H, et al. Bioinformatics-based identification of microRNA-regulated and rheumatoid arthritis-associated genes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137551.
- [25] ESSAFI-BENKHADIR K, REFAI A, RIAHI I, et al. Quince (*Cydonia oblonga miller*) peel polyphenols modulate LPS-induced inflammation in human THP-1-derived macrophages through NF-kappa B, p38MAPK and Akt inhibition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(1): 180-185.
- [26] 朱亚梅, 周玲玲, 彭孝, 等. 清络通痹方调控 miRNA 网络干预类风湿关节炎的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(4): 495-499.
- [27] WANG Z C, LU H, ZHOU Q, et al. MiR-451 inhibits synovial fibroblasts proliferation and inflammatory cytokines secretion in rheumatoid arthritis through mediating p38MAPK signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14562-14567.
- [28] CICCACCI C, POLITI C, BIANCONE L, et al. Polymorphisms in miR122, miR196A2, and miR124A genes are associated with clinical phenotypes in inflammatory bowel diseases[J]. *Mol Diagn Ther*, 2017, 21(1): 107-114.
- [29] JIN X, CHEN D, ZHENG R H, et al. miRNA-133a-UCP2 pathway regulates inflammatory bowel disease progress by influencing inflammation, oxidative stress and energy metabolism[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(1): 76-86.
- [30] XIE W Q, ZHOU L, CHEN Y, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for diagnosis of congenital heart defects[J]. *World J Emerg Med*, 2016, 7(2): 85-89.
- [31] CHEN Y, YANG W, WANG G N, et al. Circulating microRNAs, novel biomarkers of acute myocardial infarction: a systemic review[J]. *World J Emerg Med*, 2012, 3(4): 257-260.