

Advance in Research on Long Noncoding RNA of Central Nervous System Diseases

Shu Li, Xinran Bi

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 1459612969@qq.com

Received: Nov. 21st, 2017; accepted: Dec. 3rd, 2017; published: Dec. 11th, 2017

Abstract

Long noncoding RNAs (lncRNAs) represent a class of transcripts longer than 200 nucleotides but do not encode proteins. Emerging evidence shows that lncRNAs play critical roles in many biological processes, such as brain development, neural differentiation, and synaptic plasticity, and participate in the pathogenesis of a variety of central nervous system (CNS) diseases. This paper is to review the research progress of lncRNA in CNS diseases include ischemic stroke, Parkinson's disease, and multiple sclerosis.

Keywords

lncRNA, Ischemic Stroke, Parkinson's Disease, Multiple Sclerosis

长链非编码RNA在神经系统疾病中的研究进展

李 舒, 毕薪燃

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛
Email: 1459612969@qq.com

收稿日期: 2017年11月21日; 录用日期: 2017年12月3日; 发布日期: 2017年12月11日

摘 要

长链非编码RNA是长度超过200个核苷酸的非编码RNA分子, 在神经系统发育、神经元分化、突触可塑性等生物过程中发挥重要作用, 参与了多种神经系统疾病的发生发展过程。本文主要阐述lncRNA在神经系统疾病包括缺血性脑卒中、帕金森氏病、多发性硬化中的研究进展。

关键词

长链非编码RNA, 缺血性脑卒中, 帕金森氏病, 多发性硬化

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

长链非编码 RNA (Long noncoding RNA, lncRNA) 是长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子, 不编码蛋白质。近年来, 越来越多的研究显示长链非编码 RNA 参与了多种生物过程, 如神经系统发育、神经元分化、突触可塑性[1], 并在脑卒中、神经退行性疾病及脑肿瘤中发挥显著作用[2]。lncRNA 与神经系统疾病密切相关, 有望成为神经系统疾病的新的生物标志物及治疗靶点。本文主要就 lncRNA 在缺血性脑卒中、帕金森氏病及多发性硬化中的研究进展作一综述。

2. lncRNA 简介

哺乳动物基因组绝大多数被转录成 RNA, 然而只有 2% 左右的基因编码蛋白质, 那些不编码蛋白质的基因的转录产物称为“非编码 RNA (ncRNA)”。长链非编码 RNA 是长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 人们曾普遍认为, lncRNAs 是“垃圾 RNA”, 不发挥生物学作用[3]。近年来研究发现, 长链非编码 RNA 在细胞发育、功能维持、凋亡及疾病的发病机制中发挥关键作用。lncRNA 可通过多种方式在各个阶段调控基因的表达, 包括染色质修饰、基因的转录、mRNA 的翻译及表观遗传调控, 此外, lncRNA 还能够作为竞争性内源性 RNA 与 miRNA 结合抑制 miRNA 的表达。

3. lncRNA 与神经系统疾病

3.1. lncRNA 在缺血性脑卒中中的作用

脑卒中是全球第二死亡疾病和第三致残疾病, 包括缺血性脑卒中与出血性脑卒中。每年约有 95.5 万人出现新的或复发性脑卒中, 其中 87% 的脑卒中是缺血性的[4]。最近, 越来越多的证据表明非编码 RNA 在缺血性卒中中发挥神经保护作用。卒中后, lncRNA 的表达谱发生改变。研究表明, 局灶性缺血上调 lncRNA FosDT 的表达, 进一步研究发现, 局灶性缺血会增加 FosDT 与 REST 的抑制因子 coREST 和 Sin3a 的结合, 而下调 FosDT 可抑制 REST 下游基因, 减少缺血后梗死和运动功能障碍[5]。在缺血/再灌注损伤后, 微阵列分析检测到数百种差异表达的 lncRNA。在局灶性脑缺血/再灌注小鼠模型中 lncRNA C2dat1 显著上调, 实验证明, C2dat1 诱导 CaMKII δ 的表达, 进而激活 NF- κ B 信号通路促进神经元的存活[6]。lncRNA-NILR 被证明可能通过抑制 p53 的磷酸化促进对缺血性卒中的神经保护作用, 可能作为缺血性脑损伤后治疗性干预的潜在靶标[7]。

缺血性脑损伤后的血管生成有助于缺血区血液供应的恢复, 改善血管生成可能有助于卒中后的功能恢复。脑卒中后的血管生成受血管生成因子和抗血管生成因子如 VEGF、BDNF 和 bFGF 的调节, 研究表明, 长链非编码 RNA 与血管形成的关键调节因子相关[8]。研究发现, 过表达 lncRNA ANRIL 通过激活 NF- κ B 信号通路上调大鼠 VEGF 表达、促进血管生成[9]。缺血性脑卒中后大鼠的 lncRNAs Meg3 表达显著降低, 进一步上调 Meg3 的表达可以抑制缺血性卒中后的功能恢复及降低毛细血管密度, 下调 Meg3 表达能改善卒中后

脑损伤, 增加血管生成; 并且发现, 下调 Meg3 的促血管生成作用机制可能与 Notch 信号的激活有关[8]。

3.2. lncRNA 在帕金森氏病中的作用

随着人口老龄化的增加, 神经退行性疾病对家庭和社会造成了巨大负担[10]。帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的慢性进行性神经退行性疾病, 导致运动缓慢、震颤、步态和平衡障碍等运动功能受损及多种非运动症状, 如直立性低血压、便秘、睡眠障碍[11]。以前, 帕金森氏病被认为主要是由环境因素引起的, 但研究表明, 帕金森氏病是由基因与环境因素的复杂的相互作用所致[12]。lncRNA 表达谱分析显示, 帕金森氏病患者的脑组织标本中有 5 种 lncRNA 表达具有显著差异, 包括 H19、lincRNA-p21、Malat1、SNHG1 和 TncRNA; 分析显示, 这些差异表达的 lncRNA 在帕金森氏病的早期阶段已经被改变, 并先于 PD 进程, 可能称为帕金森氏病新的潜在生物标志物[13]。MPP+处理 SH-SY5Y 建立 PD 的体外细胞模型, 发现 MPP+显著上调了细胞中 lncRNA MALAT1 及 α -突触核蛋白表达水平, 进一步实验显示, MALAT1 的过表达能上调 α -突触核蛋白表达水平, 而敲低 MALAT1 能显著下调 α -突触核蛋白表达水平[14]; 表明 lncRNA MALAT1 参与了帕金森氏病的病理生理过程。对帕金森氏病患者黑质的 lncRNA 表达谱进行分析, 发现 lncRNA AL049437 和 lncRNA AK021630 表达水平变化最明显, AL049437 在 PD 患者黑质样本中上调, 而 AK021630 则下调, 紧接着实验发现 lncRNA AL049437 可能增加患 PD 的风险, 而 lncRNA AK021630 可能抑制 PD 的发生[15]。在帕金森氏病小鼠模型的中脑中, lncRNA HOTAIR 表达上调, 进一步研究发现 HOTAIR 通过调节 LRRK2 表达促进 MPTP 诱导的 PD [16]。

由与正义链互补配对的反义链转录而来的 RNA 分子称为反义转录物, 反义 lncRNA 能够在不同水平调控基因的表达。UCHL1/PARK5 的错义突变与早发性家族性 PD 有关, lncRNA AS Uchl1 是 UCHL1 的反义转录物, 通过作用于 Uchl1 mRNA 增加 Uchl1 蛋白的表达, 因此调控 AS Uchl1 的表达可能作为帕金森氏病治疗干预的工具[17]。微管相关蛋白 tau (MAPT)基因是散发性 PD 相关基因, 其编码的蛋白质有助于稳定轴突细胞骨架。已证明在帕金森氏病患者的白细胞和脑组织中, MAPT 启动子发生异常甲基化[18]。另有研究表明, MAPT 的高表达可能导致神经变性的增加[19]。MAPT-AS1 是从 MAPT 启动子区域的反义链转录的长 840 bp 的 lncRNA, 能够调节 MAPT 启动子活性及甲基化, 被认为是 PD 中 MAPT 表达的潜在的表现遗传调控因子[20]。

3.3. lncRNA 与多发性硬化

多发性硬化(MS)是中枢神经系统的慢性炎性脱髓鞘疾病, 以轴索变性和神经胶质细胞增生为特征, 导致严重的神经功能障碍。与健康对照组相比, 多发性硬化患者血清中有 84 种 lncRNA 已验证或预测能够调节促炎基因、抗炎基因和微小 RNA 的表达, 其中 RN7SK RNA、TUG1 和 NEAT1 的表达显著上调[21]。实验发现, 多发性硬化患者循环血细胞中有三种 lncRNA 表达失调, PVT1 和 FAS-AS1 表达显著下调, THRIL 表达显著上调, 但这些 lncRNA 的具体调节机制需要进一步探究[22]。维生素 D 作为免疫调节剂被广泛用于多发性硬化患者, 数据显示, lncRNA HOTAIR 可能与 MS 的发病机制密切相关, 但其作用机制尚不明确, 而炎症和 VD 可能通过影响 HOTAIR 的表达影响 HOTAIR 相关机制[23]。

3.4. lncRNA 与神经系统其他疾病

此外, lncRNA 也在阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症、脑膜瘤、神经胶质瘤的发生、发展中起重要作用。

4. 小结

长链非编码 RNA 在神经系统疾病包括脑卒中、帕金森氏病、多发性硬化等的发生、发展中扮演着重

要角色。随着高通量测序技术和生物信息学的发展, 对 lncRNA 在神经系统疾病中的作用机制的研究将不断深入, 其可能成为神经系统疾病的新的 RNA 分子标记物, 并为神经系统疾病的预防和治疗提供更多的理论指导。

参考文献 (References)

- [1] Wu, P., *et al.* (2013) Roles of Long Noncoding RNAs in Brain Development, Functional Diversification and Neurodegenerative Diseases. *Brain Research Bulletin*, **97**, 69-80. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.06.001>
- [2] Qureshi, I.A. and Mehler, M.F. (2013) Long Non-Coding RNAs: Novel Targets for Nervous System Disease Diagnosis and Therapy. *Neurotherapeutics*, **10**, 632-646. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0199-0>
- [3] Wang, J., Song, Y.X. and Wang, Z.N. (2015) Non-Coding RNAs in Gastric Cancer. *Gene*, **560**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.02.004>
- [4] Writing Group, M., *et al.* (2016) Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **133**, e38-e360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
- [5] Mehta, S.L., Kim, T. and Vemuganti, R. (2015) Long Noncoding RNA FosDT Promotes Ischemic Brain Injury by Interacting with REST-Associated Chromatin-Modifying Proteins. *Journal of Neuroscience*, **35**, 16443-16449. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2943-15.2015>
- [6] Xu, Q., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA C2dat1 Regulates CaMKII δ Expression to Promote Neuronal Survival through the NF- κ B Signaling Pathway Following Cerebral Ischemia. *Cell Death & Disease*, **7**, e2173. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.57>
- [7] Wu, Z., *et al.* (2016) LncRNA-N1LR Enhances Neuroprotection against Ischemic Stroke Probably by Inhibiting p53 Phosphorylation. *Molecular Neurobiology*.
- [8] Liu, J., *et al.* (2016) Downregulation of the Long Non-Coding RNA Meg3 Promotes Angiogenesis after Ischemic Brain Injury by Activating Notch Signaling. *Molecular Neurobiology*.
- [9] Zhang, B., *et al.* (2017) Overexpression of lncRNA ANRIL Up-Regulates VEGF Expression and Promotes Angiogenesis of Diabetic Mellitus Combined with Cerebral Infarction by Activating NF- κ B Signaling Pathway in a Rat-model. *Oncotarget*, **8**, 17347-17359.
- [10] McGurk, L., Berson, A. and Bonini, N.M. (2015) Drosophila as an *in Vivo* Model for Human Neurodegenerative Disease. *Genetics*, **201**, 377-402. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.179457>
- [11] Sveinbjornsdottir, S. (2016) The Clinical Symptoms of Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **139**, 318-324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- [12] Kalia, L.V. and Lang, A.E. (2015) Parkinson's Disease. *Lancet*, **386**, 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- [13] Kraus, T.F.J., *et al.* (2017) Altered Long Noncoding RNA Expression Precedes the Course of Parkinson's Disease—A Preliminary Report. *Molecular Neurobiology*, **54**, 2869-2877. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9854-x>
- [14] Zhang, Q.S., *et al.* (2016) Beta-Asarone Protects against MPTP-Induced Parkinson's Disease via Regulating Long-non-Coding RNA MALAT1 and Inhibiting Alpha-Synuclein Protein Expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **83**, 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.017>
- [15] Ni, Y., *et al.* (2017) Investigation of Long Non-Coding RNA Expression Profiles in the Substantia Nigra of Parkinson's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **37**, 329-338. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0373-0>
- [16] Liu, S., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA HOTAIR Promotes Parkinson's Disease Induced by MPTP through Up-Regulating the Expression of LRRK2. *Current Neurovascular Research*, **13**, 115-120. <https://doi.org/10.2174/1567202613666160316155228>
- [17] Carrieri, C., *et al.* (2015) Expression Analysis of the Long Non-Coding RNA Antisense to Uchl1 (AS Uchl1) during Dopaminergic Cells' Differentiation *in Vitro* and in Neurochemical Models of Parkinson's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **9**, 114.
- [18] Masliah, E., *et al.* (2013) Distinctive Patterns of DNA Methylation Associated with Parkinson Disease: Identification of Concordant Epigenetic Changes in Brain and Peripheral Blood Leukocytes. *Epigenetics*, **8**, 1030-1038. <https://doi.org/10.4161/epi.25865>
- [19] Adams, S.J., *et al.* (2009) Over-Expression of Wild-Type Murine Tau Results in Progressive Tauopathy and Neurodegeneration. *American Journal of Pathology*, **175**, 1598-1609. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090462>
- [20] Coupland, K.G., *et al.* (2016) Role of the Long Non-Coding RNA MAPT-AS1 in Regulation of Microtubule Associated Protein Tau (MAPT) Expression in Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, **11**, e0157924.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157924>

- [21] Santoro, M., *et al.* (2016) Expression Profile of Long Non-Coding RNAs in Serum of Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Molecular Neuroscience*, **59**, 18-23. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0741-8>
- [22] Eftekharian, M.M., *et al.* (2017) Expression Analysis of Long Non-Coding RNAs in the Blood of Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Molecular Neuroscience*, **63**, 333-341. <https://doi.org/10.1007/s12031-017-0982-1>
- [23] Pahlevan Kakhki, M., *et al.* (2017) HOTAIR But Not ANRIL Long Non-Coding RNA Contributes to the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Immunology*. <https://doi.org/10.1111/imm.12850>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org