

微小 RNA 在银屑病免疫调节机制中的研究进展

赵宗峰 朱 健 陆 晟 吴秀娟*

上海市徐汇区中心医院皮肤科 上海 200031

【摘要】：银屑病是一种遗传与环境因素共同作用诱发的免疫介导的慢性、炎症性、免疫性、系统性疾病，其临床症状表现为红斑、鳞屑性病损。microRNA 是一种短的、非蛋白质编码的调节小 RNA，在银屑病发病机制起重要作用。微小 RNA 参与细胞增殖、分化、凋亡及器官形成和发育等多种生物学过程、参与机体免疫调节，并作为抑制或降解靶信使 RNA 的转化因子。在银屑病中，microRNAs 在基因水平发挥了重要的调控作用。为了深入了解银屑病中 microRNAs 的生物学功能，查阅相关文献进行总结。

【关键词】：银屑病；miRNA；免疫调节

Research progress of microRNAs in the immunomodulatory mechanism of psoriasis

Zongfeng Zhao, Jian Zhu, Sheng Lu, Xiujuan Wu*

(Department of Dermatology, Shanghai Xuhui District Central Hospital, Shanghai, 200031)

Abstract: Psoriasis is an immune-mediated chronic, inflammatory, immune, and systemic disease induced by genetic and environmental factors, and its clinical symptoms are erythematous and scaly lesions. MicroRNA is a short, non-protein-coding regulatory small RNA that plays an important role in the pathogenesis of psoriasis. MicroRNAs participate in various biological processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis, organ formation and development, participate in immune regulation, and act as conversion factors that inhibit or degrade target messenger RNA. In psoriasis, microRNAs play an important regulatory role at the gene level. In order to better understand the biological function of microRNAs in psoriasis, the relevant literature was reviewed for summary.

Keywords: psoriasis; miRNA; Immunomodulation

银屑病是多因素引起的最常见的皮肤病之一，其特征是免疫介导的慢性皮肤炎症，免疫、遗传、环境和心理等因素在该病中发挥了重要作用。目前已发现有超过 250 个 miRNA 在银屑病中异常表达^[1]。miRNA 可能通过调控相关的信号通路及其相关下游靶蛋白参与银屑病的发生发展，本文将银屑病相关的 miRNA 的研究进展进行总结。

1 miRNA 概述

每个 miRNA 可以有多个靶基因，而几个 miRNAs 也可以调节同一个基因。这种复杂的调节网络既可以通过 1 个 miRNA 来调控多个基因的表达，也可以通过几个 miRNAs 的组合精细调控某个基因的表达。miRNAs 参与许多细胞过程的调控，包括细胞分化、增殖、凋亡和代谢、体内平衡、信号转导等生理过程和自身免疫、炎症反应及肿瘤的发生、发展等病理过程^[2]。

2 miRNA 与银屑病的关系

银屑病是免疫介导的皮肤慢性炎症，免疫因素在银屑病的发病机制中起着重要作用，银屑病皮损和血浆中有多数异常表达的 miRNA，它们在银屑病病情及进展过程中发挥着重要的调控作用，一些 miRNA 与银屑病免疫炎症反应、角质形成细胞功能异常相关，某些 miRNA 在银屑病患者血清中差异表达，有望成为银屑病诊断及评价药物治疗效果的生物标志物^[3]。

3 上调的 miRNAs 与银屑病

3.1 miR-203

miR-203 是第一个被鉴定的与银屑病相关的特异性 miRNA，具有典型的皮肤组织特异性，直接靶向和负调控几种表皮基因，以蛋白激酶 C 依赖的方式调节角质形成细胞的增殖和分化。银屑病组织中 miR-203 增加与细胞因子信号转导抑制因子 3(SOCS3) 减少以及信号转导与转录激活因子 -3(STAT3) 升高密切相关，STAT3 是角质形成细胞转录因子，是银屑病发展的基础，在银屑病发生、发展中扮演着重要角色^[4]。miR-203 还可以通过直接靶向抑制肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)、IL-8 和 IL-24mRNA，从而抑制促炎症反应。并且，miR-203 在基底上层角质形成细胞表达量明显上调，它通过抑制基底细胞“多能性”的关键调节因子 p63 发挥作用，因此，miR-203 对皮肤形态发生和角质形成细胞分化非常重要^[5]。

3.2 miR-146a

miR-146a 是银屑病患者皮损中上调最高的 miRNA 之一，在银屑病皮肤的表皮和真皮以及外周血单个核细胞(PBMC)中均有增加，它是炎症、自身免疫和先天免疫应答的重要负调控因子。miR-146a 在银屑病患者皮肤及 PBMC 中高表达与 IL-17 呈强正相关。该 miRNA 通过直接靶向 TNF 受体相关因子 6 和 IL-1 受体相关激酶 1(IRAK1)，促进银屑病的炎症反应，并通过负调控 NF-κB 依赖的炎症信号的核因子 κ-轻链抑制剂促进免疫应答。MiR-146amRNA 在进行期银屑病血清中表达量相对增高，在静止期和退行期患者中其表达量明显降低，并且随着病情的好转，miR-146a 下调幅度更加显著，表明 miR-146a 的表达量与银屑病

的严重程度和 PASI 相关, 并且有助于判断疾病的严重程度及疗效评估^[6]。

3.3 miR-21

miR-21 是一种重要的致癌基因(即癌基因), 具有促进炎症和抑制凋亡的功能, 可以调节增殖和细胞存活, 具有潜在的调节先天免疫和适应性免疫。miR-21 上调与 IL-22 在体内和体外的表达和功能相关, 并通过 STAT3 和 NF- κ B 信号通路发生^[7]。有研究表明, ITGAM3'UTR 中影响 miR-21 结合的 SNP rs4597342 可能被认为是银屑病发展的危险因素。在 rs4597342 T 等位基因的情况下, miR-21 在银屑病中的上调可能会抑制 CD11b 的产生, 这可能导致 Mac-1 功能障碍, 导致先天免疫细胞功能异常, 并导致参与银屑病发病机制的细胞因子的产生^[8]。

3.4 miR-184

miR-184 在角质形成细胞和角质形成细胞相关疾病中具有独特的作用, 在银屑病皮损中明显上调, 直接靶向 Argonaute RNA 诱导沉默复合物催化组分 2, 促进银屑病的进展。miR-184 还可以抑制 miR-205 以维持角质形成细胞 SH2- 内含磷酸肌醇 5'-磷酸酶 2 的表达水平, 它是 Akt 信号和细胞存活的调节因子。然而, 这种特异性 miRNA 在银屑病中的意义仍然不清楚^[9]。

3.5 miR-210

miR-210 在银屑病皮损中明显上调, 其通过干扰调节性 T 细胞的免疫抑制作用而导致炎症。miR-210 在银屑病患者 CD4+T 细胞中明显增加, 直接靶向调节性 T 细胞发育主要调节因子 (FOXP3) 导致促炎细胞因子的增加 (如 IFN- γ 和 IL-17)。因此, miR-210 的增加通过寻常型银屑病患者 CD4(+) T 细胞中 FOXP3 诱导免疫功能紊乱。这些发现为银屑病中调节性 T 细胞功能障碍和 miRNA 介导的细胞群调节提供理论依据^[10]。

3.6 miR-221 和 miR-222

在银屑病皮损中也可检测到 miR-221 和 miR-222 水平的增加。这些 miRNAs 水平的增加与基质金属蛋白酶家族成员金属蛋白酶组织抑制剂 3 的减少有关。基质金属蛋白酶是一组涉及广泛的关于细胞增殖、血管生成和炎症的酶, 并且在银屑病组织中失调。因此, 增加的 miR-221 和 miR-222 通过促进活化的基质金属蛋白酶促进表皮增殖, 促进银屑病进展。miR-221 和 miR-222 的过度表达导致金属蛋白酶 -3 (TIMP 3) 组织抑制剂的降解。这些发现指示金属蛋白酶组织抑制物 3 和基质金属蛋白酶在银屑病免疫发病机制中有潜在重要性^[11]。

4 下调的 miRNA 与银屑病

4.1 miR-125b

在银屑病组织中 miR-125b 明显下调, 在 miR-125b 抑制后, HaCaT 细胞明显增殖, Notch 信号中的 Jagged-1 配体上调, 阻断 Notch1 受体的活性细胞内结构域, 导致 Notch 信号被激活。同时, 受抑制的 miR-125b 直接作用于 Jagged-1 的上游蛋白 BRD43'-UTR, 最终通过 Jagged-1 的上调激活 Notch 信号。因此推测, miR-125b 抑制 BRD4 表达, 可降低 Jagged-1/Notch 信号通路介导的 HaCaT 细胞增殖。提示 miR-125b 可能是治疗银屑病的生物标志物和潜在治疗靶点^[12]。

4.2 miR-99a

miR-99a 在银屑病皮肤发展中起重要作用。miR-99a 在银屑病皮损中减少, 并且在表皮与直接靶胰岛素样生长因子 -1R 相互表达。胰岛素样生长因子 -1R 是已知角质形成细胞增殖的启动子和细胞分化抑制剂。这些研究表明 miR-99a 在正常皮肤中的功能可以通过直接抑制它们各自的 mRNA 靶标来帮助维持表皮稳态^[13]。

4.3 miR-424

利用组织 miRNA 进行的 PCR 阵列分析表明, 在银屑病皮损内 miR-424 水平明显降低。在正常人类角质细胞中转染 miR-424 特异性抑制剂导致 MEK1 或 cyclin E1 蛋白升高, 并导致细胞增殖, 当转染 MEK1 或 cyclin E1 siRNA 时, 细胞数量显著减少。因此, miR-424 可能通过蛋白激活蛋白激酶 1 (MEK1) 和细胞周期蛋白 E1 蛋白表达的增加来促进异常的角质形成细胞增殖^[14]。

5 结语

综上所述, 银屑病中 miRNA 基因调控机制非常复杂, 已发现大量的 miRNAs 通过调控不同靶基因及通路参与银屑病发病的不同环节, 证明 miRNA 在银屑病的发病机制中起着重要作用。这些异常表达的 miRNA 可能是银屑病潜在的疾病标志物以及治疗的新靶点。总之, 银屑病领域相关 miRNA 调控的机制精细复杂, 研究以 miRNA 为靶点的药物而阻断疾病的发生发展有着重要的意义, 因此, miRNA 通过作用于其下游的靶基因, 在调控角质形成细胞增殖、分化、免疫细胞炎症反应等不同层面参与银屑病发病。

参考文献:

- [1] Zhao M, Lu Q. The aberrant epigenetic modifications in the pathogenesis of psoriasis[J]. *Investing Dermatol Symp Proc*, 2018, 19(2): S81-S82.
- [2] Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D155-D162.
- [3] Alcantara C, Reiche E, Simo A. Cytokines in psoriasis[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 138(100): 171-204.
- [4] Yang Xiuli, Wang Honglin. miRNAs Flowing Up and Down: The Concerto of Psoriasis[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8(2): 646796.
- [5] SRIVASTAVA A, NIKAMO P, LOHCHAROENKAL W, et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 550-561.
- [6] Yang Xiuli, Wang Honglin. miRNAs Flowing Up and Down: The Concerto of Psoriasis[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8(2): 646796.
- [7] Abdallah F, Henriette E, Suet A, Arar A, Clemençon R, Malinge JM, Lecellier G, Baril P, Pichon C. miR-21-3p/IL-22 Axes Are Major Drivers of Psoriasis Pathogenesis by Modulating Keratinocytes Proliferation-Survival Balance and Inflammatory Response[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2547-2568.
- [8] Hruska P, Kuruczova D, Vasku V, Bienertova-Vasku J. MiR-21 binding site SNP within ITGAM

associated with psoriasis susceptibility in women[J].*PLoS One*,2019,14(6):e0218323.

[9] 刘瑞凤, 杨晓红, 梁见楠, 张开明, 银屑病患者皮损间充质干细胞环状 RNA 表达异常研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2018,51(10):723-728.

[10] 李锴, 押丽静, 王磊, 王英, 白彦萍. 清热凉血方对咪喹莫特诱导银屑病样小鼠模型 Th17/Treg 细胞失衡的影响及 miR-210 激动剂的干预作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2018,42(11):910-917.

[11] Zibert J.R., Lovendorf M.b., Litman T., et al. MicroRNAs and potential target interactions in psoriasis[J]. *J Dermatol Sci*, 2010,58(3):177-185.

[12] Min Pan, Yao Huang, Xiaofang Zhu, Xiangfei Lin, Dan Luo. miR125b mediated regulation of cell proliferation through

the Jagged1/Notch signaling pathway by inhibiting BRD4 expression in psoriasis[J]. *Mol Med Rep*, 2019,19(6):5227-5236.

[13] Wang, M.J., Xu, Y.Y., Huang, R.Y., et al. Role of an imbalanced miRNAs axis in pathogenesis of psoriasis: novel perspectives based on review of the literature[J]. *oncotarget*, 2017,8(3):5498-5507.

[14] Alatas E.t., Kara M., Dogan G., et al. Blood microRNA expressions in patients with mild to moderate psoriasis and the relationship between microRNAs and psoriasis activity[J]. *An Bras Dermatol*, 2020,95(6):702-707.

基金项目: 上海市徐汇区医学科研项目 (编号: SHXH202002), 江苏大学医教协同创新基金资助项目 (项目编号 JDYY2023093)