

文章编号 1006-8147(2023)04-0449-04

综述

Wnt/ β -catenin 信号通路相关长链非编码 RNA 与中枢神经系统疾病

董中兰¹, 贾莉莉², 翁亦齐² 综述, 喻文立² 审校

(1. 天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2. 天津市第一中心医院麻醉科, 天津 300192)

摘要 长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度超过 200 nt, 不具有编码蛋白质能力的转录本。研究发现, 中枢神经系统疾病中一些 lncRNAs 可通过下游相关信号通路, 如 Wnt 信号通路影响疾病的发生、发展。而 Wnt 信号通路可通过影响中枢神经系统中不同的结构在多种中枢神经系统疾病中发挥相应作用。典型 Wnt 信号通路即 Wnt/ β -catenin 信号通路, 与其相关的多种 lncRNAs 可参与包括神经退行性疾病、胶质瘤、中枢神经系统损伤、癫痫、神经精神疾病等多种中枢神经系统疾病的病理生理过程中, lncRNA 与 Wnt/ β -catenin 信号通路的相互作用或许可以作为中枢神经系统疾病的新的治疗靶点, 本文就 Wnt/ β -catenin 信号通路相关长链非编码 RNA 在中枢神经系统疾病进展中的作用进行综述。

关键词 长链非编码 RNA; Wnt/ β -catenin 信号通路; 中枢神经系统疾病

中图分类号 R338.2

文献标志码 A

长链非编码 RNA(lncRNA)通常长度超过 200 nt, 具有调节基因表达和改变代谢途径的能力, 是不具有编码蛋白质的能力的转录本^[1]。越来越多的研究发现, lncRNA 有望作为中枢神经系统疾病的诊断性生物标志物或新型作用靶点, 从而为疾病的诊治提供新思路。lncRNA 可通过 Wnt 相关信号通路参与中枢神经系统疾病中, Wnt 相关信号通路是一种在进化中高度保守的信号通路, 在多种生物学过程中发挥着重要作用, 尤其是与脑的发育及大脑功能密切相关, 此通路异常可能会导致发育缺陷和神经系统疾病^[2]。Wnt 相关信号通路可通过不同的分子机制, 参与中枢神经系统疾病的病理生理过程中, 并在其中发挥一定的作用。目前已有多种靶向 Wnt 信号通路的药理化合物, 未来这些化合物可能被用作神经系统疾病治疗的新方法^[3-5]。现就 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNAs 在中枢神经系统疾病进展中的作用进行综述, 以期为中心神经系统相关疾病的诊治提供新思路。

1 lncRNA

虽然 lncRNA 普遍缺乏蛋白编码能力, 但其时空特异性的表达模式突出了 lncRNA 多样化的功能和复杂的机制^[6]。lncRNA 的生物发生的机制是细胞类型特异性的, 且受阶段特异性刺激的控制^[7]。

基金项目 国家自然科学基金面上项目(82072219); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-045A); 天津市卫生健康委员会科技项目(ZC20223); 天津市自然科学基金面上项目(21JCYB-JC00160)

作者简介 董中兰(1997-), 女, 硕士在读, 研究方向: 术后认知功能障碍; 通信作者: 喻文立, E-mail: yzyuwenli@163.com。

lncRNA 中存在 4 个功能域, 分别是 RNA 结合结构域、蛋白质结合结构域、DNA 结合结构域以及构象转换^[7]。lncRNA 可根据它们的生物合成、结构、定位或者作用机制来进行分类^[8-10]。根据作用方式, lncRNA 可分为顺式作用 lncRNA、反式作用 lncRNA 以及竞争性内源性 lncRNA。与编码蛋白质基因相比, lncRNA 在基因组的定位可将 lncRNA 进一步分为不同的亚型, 包括 sense lncRNA、anti-sense lncRNA、启动子上游 lncRNA、启动子相关 lncRNA、基因间 lncRNA、双向 lncRNA 以及 3'UTR 相关 lncRNA。lncRNA 可能是使高等真核生物变得更加复杂的调控系统中的一部分。lncRNA 的主要生物学功能包括表观遗传调控、染色质重塑以及蛋白质代谢控制等。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 基因是由在果蝇中发现的 Wingless 基因和在小鼠中发现的 int-1 基因合称而来^[11-12]。Wnt 信号通路由 Wnt 配体蛋白、受体、信号转导部分以及转录调控部分组成, 是一种开放性的、多位点的通路, 各种组分发挥的作用不尽相同。根据 Wnt 配体的不同, Wnt 信号通路分为典型 Wnt/ β -catenin 信号通路和非典型 Wnt 信号通路。其中, 非典型 Wnt 信号通路包括 Wnt/PCP 通路和 Wnt/ Ca^{2+} 通路, 且通常能对典型 Wnt/ β -catenin 信号通路产生抑制作用。Wnt/ β -catenin 信号通路包括信号蛋白 Wnt、跨膜受体和胞质蛋白。Wnt/ β -catenin 信号通路受到一系列内源性拮抗剂的调节, 可通过修饰 Wnt 配体, 调节 Wnt 受体之间的相互作用从而发挥作用。Wnt/ β -

catenin 信号通路可受到上游非编码 RNA,如 lncRNA、miRNA 的调控,影响下游相关转录因子的表达,从而发挥不同的作用。

3 Wnt 相关信号通路和中枢神经系统相关结构

Wnt 信号通路相关蛋白在脑中的表达主要集中在大脑皮层、嗅球、海马、新皮层和下丘脑。Wnt 相关信号通路通过影响不同的中枢神经系统相关结构,从而在多种疾病模型中发挥相应的作用。研究显示,大脑侧脑室的心室-脑室下区和海马齿状回的亚颗粒区两个区域可生成神经干细胞/祖细胞的新神经元^[13],而 Wnt/ β -catenin 信号通路的几种相关配体和受体在海马齿状回的亚颗粒区有所表达,其能促进神经干细胞的增殖,并调控其分化^[14]。Wnt 相关信号通路还可影响神经元的迁移,当此通路异常时,皮质层状结构消失。Wnt/ β -catenin 信号通路中的不同组分会对不同的中枢神经系统结构产生影响。McMahon^[15]等研究发现,敲除小鼠 Wnt1 基因后,小鼠的中后脑发育会有明显的缺陷,而当敲除 Wnt3a 基因后,小鼠的海马发育受损明显^[16]。

4 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 与中枢神经系统疾病

lncRNA 可通过参与各种信号通路(包括 Wnt/ β -catenin 信号通路),在脑组织内各种细胞中发挥重要的调节作用,从而参与多种中枢神经系统疾病的病理生理过程。大量研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路在神经发育以及多种中枢神经系统疾病中发挥重要作用,其中包括阿尔茨海默症(AD)、帕金森病(PD)、胶质瘤、脑损伤、癫痫、抑郁症、精神分裂、多发性硬化症等疾病。多种 lncRNA 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥其相关作用,可作为中枢神经系统疾病治疗的重要靶点。

4.1 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 与神经退行性疾病

神经退行性疾病是一种以进行性神经元功能障碍和(或)退化为特征,并影响神经系统功能的中枢神经系统疾病。患者可出现认知及运动功能障碍的临床表现。

研究表明,AD 中多种 lncRNA 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路来发挥特定作用,从而对疾病的发生、发展产生影响。lncRNA SOX21-AS1、lncRNA-17A 以及 lncRNA Rpph1 均可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路在 AD 中发挥作用。lncRNA SOX21-AS1 沉默可通过上调 FZD3/5,并随后激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,减轻 AD 小鼠神经元氧化应激,抑制神经元凋亡的发生^[17]。AD 相关的 lncRNA 不仅在脑组织内有

所变化,在 AD 患者外周血中也存在相关 lncRNA 的变化。研究表明,lncRNA-17A 可在人类神经细胞中特异性表达,而近期的一项临床研究表明,AD 患者外周血单核细胞中的 lncRNA-17A 的表达明显增加,且受 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活调控。lncRNA-17A 可能是 AD 患者潜在的具有诊断和预后价值的分子标志物^[18]。而细胞水平的研究表明,lncRNA Rpph1 可通过直接靶向 mir122 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而减轻 A β 所致的神经元凋亡^[19]。

PD 是继 AD 之后,世界范围内第二大神经退行性疾病^[20]。PD 的特征是黑质多巴胺能神经元减少,纹状体内多巴胺水平降低,而 Wnt 信号通路参与产生多巴胺能细胞。虽然 PD 的具体机制尚未完全明确,但发现越来越多的 lncRNA 在 PD 的发生过程中发挥了一定作用,并且发现 Wnt/ β -catenin 信号通路在 PD 中可作为解开内源性大脑修复之谜的关键。有研究发现,过表达 lncRNA H19 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来保护 PD 模型下多巴胺能神经元的丢失^[21]。

4.2 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 与胶质瘤

胶质瘤是目前世界公认的最常见的中枢神经系统原发性肿瘤,占恶性脑肿瘤的 81%^[22]。而胶质母细胞瘤是侵袭性最强的胶质瘤。据报道,胶质母细胞瘤患者的预后很差,平均生存时间不足 15 个月,5 年生存率仅为 3.4%^[23]。因此,进一步深入研究胶质瘤的发病机制及其侵袭性,以寻找有效的治疗靶点具有极为重要的临床意义。

最近的研究表明,上皮间充质转化(EMT)参与了胶质母细胞瘤恶性和侵袭性增加的过程,而 LINC-PINT 可抑制胶质母细胞瘤中肿瘤细胞的增殖、侵袭以及 EMT 过程,而这一抑制作用是通过阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路来进行的^[24]。另一研究发现,p53 转录调控 lncRNA ST7-AS1,抑制胶质瘤的进展,lncRNA ST7-AS1 能与 PTBP1 相互作用抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而在胶质瘤中发挥肿瘤抑制因子作用^[25]。Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 在胶质瘤这一领域研究较多。

4.3 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 与中枢神经系统损伤

中枢神经系统损伤包括了大脑损伤以及脊髓损伤。lncRNA 在中枢神经系统中含量丰富,尤其在中枢神经系统损伤中发挥了关键作用。动物实验证明,lncRNA MEG3 表达下调可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路使大鼠脑缺血再灌注损伤后恢复神经生长,并且减轻神经功能损伤^[26]。细

胞实验证明,lncRNA NEAT1 参与了小胶质细胞的 OGD/R 损伤以及神经炎症损伤,分子机制为转录因子 YY1 使得 lncRNA NEAT1 上调,而上调的 lncRNA NEAT1 参与 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,从而导致小胶质细胞损伤^[27]。上述提及的 lncRNA NEAT1 也可通过 miR-124-Neat1-Wnt/ β -catenin 轴参与调节 SC-NPCs 细胞的功能,以期为未来脊髓损伤的治疗提供新的治疗方法^[28]。

4.4 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 与癫痫 癫痫是以中枢神经系统异常放电为主要特征,且反复发作的一种常见的慢性中枢神经系统疾病。基因表达谱分析发现,Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因与癫痫模型密切相关^[29]。目前,癫痫复杂的病理生理学机制尚未完全阐明,越来越多的研究报道 lncRNA 参与癫痫病理生理过程的调控,而与 Wnt/ β -catenin 信号通路相关的 lncRNA 也被包括其中。在小鼠癫痫模型中,lncRNA Peg13 可通过 miR-490-3p/Psmd11 轴抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制海马组织神经元损伤及炎症,从而减缓癫痫进展^[30]。氯化锂毛果芸香碱(匹罗卡品)致大鼠癫痫的研究表明,抑制 lncRNA PVT1 可通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路,增加海马组织 BD-NF 的表达^[31]。

4.5 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 与神经精神疾病 Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 在部分神经精神疾病中也发挥一定作用。抑郁症是常见的以持续的情绪低落为主要症状的精神障碍性疾病,现有的抗抑郁药物并不能完全缓解抑郁症患者的症状,所以急需寻求新的抑郁症治疗相关靶点。Wnt/ β -catenin 信号通路相关 lncRNA 在抑郁症模型的研究中相对较少,有研究报道,lncRNA TCONS_00019174 与重度抑郁症风险及抗抑郁作用有关,其可依赖于 Wnt/ β -catenin 信号通路在抑郁症中起到一定的治疗作用^[32]。越来越多的研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路也在精神分裂、孤独症等神经精神疾病的病理生理过程中发挥关键作用,但与 Wnt/ β -catenin 信号通路相关的 lncRNA 研究较少,仍需深入研究相关疾病的具体机制,为临床提供更多的治疗思路。

中枢神经系统是体内最为复杂的系统之一,其再生能力差,损伤后难以恢复,目前中枢神经系统疾病仍是威胁人类健康的一大重要因素。综上所述,Wnt/ β -catenin 信号通路及相关 lncRNA 在包括神经退行性疾病、胶质瘤、中枢神经系统损伤、癫痫及抑郁症等多种中枢神经系统疾病中发挥重

要作用,仍需进一步研究 Wnt/ β -catenin 信号通路及相关 lncRNA 在中枢神经系统疾病中的潜在临床应用,关注生物标志物以及其治疗靶点,以期未来为中枢神经系统疾病的诊断和治疗提供新的见解,为临床治疗中枢神经系统疾病奠定一定理论基础。

参考文献:

- [1] LI L,ZHUANG Y,ZHAO X,et al. Long non-coding RNA in neuronal development and neurological disorders[J]. *Front Genet*,2019,9:744.
- [2] GAO J,LIAO Y,QIU M,et al. Wnt/ β -Catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases[J]. *Neuroscientist*,2021,27(1):58-72.
- [3] GOMEZ G A,PRASAD M S,WONG M,et al. Wnt/ β -catenin modulates the axial identity of embryonic stem cell-derived human neural crest[J]. *Development*,2019,146(16):dev175604.
- [4] L'EPISCOPO F,TIROLO C,PERUZZOTTI-JAMETTI L,et al. Neural stem cell grafts promote astroglia-driven neurorestoration in the aged parkinsonian brain via Wnt/ β -Catenin signaling[J]. *Stem Cells*,2018,36(8):1179-1197.
- [5] LIU S,FANG F,SONG R,et al. Sevoflurane affects neurogenesis through cell cycle arrest via inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway in mouse neural stem cells[J]. *Life Sci*,2018,209:34-42.
- [6] CAO H,WAHLESTEDT C,KAPRANOV P. Strategies to annotate and characterize long noncoding RNAs:advantages and pitfalls[J]. *Trends Genet*,2018,34(9):704-721.
- [7] MERCER T R,MATTICK J S. Structure and function of long non-coding RNAs in epigenetic regulation[J]. *Nat Struct Mol Biol*,2013,20(3):300-307.
- [8] DAHARIYA S,PADDIBHATLA I,KUMAR S,et al. Long non-coding RNA:classification,biogenesis and functions in blood cells [J]. *Mol Immunol*,2019,112:82-92.
- [9] WU P,ZUO X,DENG H,et al. Roles of long noncoding RNAs in brain development,functional diversification and neurodegenerative diseases [J]. *Brain Res Bull*,2013,97:69-80.
- [10] TSAGAKIS I,DOUKA K,BIRDS I,et al. Long non-coding RNAs in development and disease:conservation to mechanisms[J]. *J Pathol*,2020,250(5):480-495.
- [11] CLEVERS H,NUSSE R. Wnt/ β -Catenin signaling and disease [J]. *Cell*,2012,149(6):1192-1205.
- [12] MOHAMMED M K,SHAO C,JING W,et al. Wnt/ β -catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal,tumorigenesis and cancer chemoresistance [J]. *Genes Dis*,2016,3(1):11-40.
- [13] APPLE D M,SOLANO-FONSECA R,KOKOVAY E. Neurogenesis in the aging brain [J]. *Biochem Pharmacol*,2017,141:77-85.
- [14] HUANG C,FU X H,ZHOU D,et al. The role of Wnt/ β -Catenin signaling pathway in disrupted hippocampal neurogenesis of temporal lobe epilepsy:a potential therapeutic target? [J]. *Neurochem Res*,2015,40(7):1319-1332.
- [15] MCMAHON A P,BRADLEY A. The Wnt-1 (int-1) proto-oncogene is required for development of a large region of the mouse brain[J]. *Cell*,1990,62(6):1073-1085.

- [16] LIE D C, COLAMARINO S A, SONG H J, et al. Wnt signaling regulates adult hippocampal neurogenesis[J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1370–1375.
- [17] ZHANG L, FANG Y, CHENG X, et al. Silencing of long noncoding RNA SOX21-AS1 relieves neuronal oxidative stress injury in mice with Alzheimer's disease by upregulating FZD3/5 via the Wnt signaling pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5): 3522–3537.
- [18] ZHANG C, LI B. The correlation between lncRNA-17A expression in peripheral blood mononuclear cells and Wnt/ β -catenin signaling pathway and cognitive function in patients with alzheimer disease[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10): 11981–11986.
- [19] GU R, WANG L, TANG M, et al. LncRNA Rpph1 protects amyloid- β induced neuronal injury in SK-N-SH cells via miR-122/Wnt1 axis[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(5): 443–453.
- [20] KUO M C, LIU S C, HSU Y F, et al. The role of noncoding RNAs in Parkinson's disease: biomarkers and associations with pathogenic pathways[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 78.
- [21] JIANG J, PIAO X, HU S, et al. LncRNA H19 diminishes dopaminergic neuron loss by mediating microRNA-301b-3p in Parkinson's disease via the HPRT1-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 8820–8836.
- [22] BEHIN A, HOANG-XUAN K, CARPENTIER A F, et al. Primary brain tumours in adults[J]. *Lancet*, 2003, 361(9354): 323–331.
- [23] ALEXANDER B M, CLOUGHESY T F. Adult glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21): 2402–2409.
- [24] ZHU H, CHEN Z, SHEN L, et al. Long noncoding RNA LINC-PINT suppresses cell proliferation, invasion, and EMT by blocking Wnt/ β -Catenin signaling in glioblastoma[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 586653.
- [25] SHENG J, HE X, YU W, et al. p53-targeted lncRNA ST7-AS1 acts as a tumour suppressor by interacting with PTBP1 to suppress the Wnt/ β -catenin signalling pathway in glioma[J]. *Cancer Lett*, 2021, 503: 54–68.
- [26] YOU D, YOU H. Repression of long non-coding RNA MEG3 restores nerve growth and alleviates neurological impairment after cerebral ischemia-reperfusion injury in a rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 1447–1457.
- [27] HAN D, ZHOU Y. YY1-induced upregulation of lncRNA NEAT1 contributes to OGD/R injury-induced inflammatory response in cerebral microglial cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(7): 501–511.
- [28] CUI Y, YIN Y, XIAO Z, et al. LncRNA neat1 mediates miR-124-induced activation of Wnt/ β -catenin signaling in spinal cord neural progenitor cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 400.
- [29] THEILHABER J, RAKHADE S N, SUDHALTER J, et al. Gene expression profiling of a hypoxic seizure model of epilepsy suggests a role for mTOR and Wnt signaling in epileptogenesis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74428.
- [30] FENG H, GUI Q, ZHU W, et al. Long-noncoding RNA Peg13 alleviates epilepsy progression in mice via the miR-490-3p/Psmd11 axis to inactivate the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(12): 7968–7981.
- [31] ZHAO T, DING Y, LI M, et al. Silencing lncRNA PVT1 inhibits activation of astrocytes and increases BDNF expression in hippocampus tissues of rats with epilepsy by downregulating the Wnt signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 16054–16067.
- [32] NI X, LIAO Y, LI L, et al. Therapeutic role of long non-coding RNA TCONS_00019174 in depressive disorders is dependent on Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Integr Neurosci*, 2018, 17(2): 125–132.

(2022-12-22 收稿)

(上接第 448 页)

描对 COPD 患者颈动脉体增大的研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2022, 32(4): 567–571.

- [22] ITURRIAGA R. Translating carotid body function into clinical medicine [J]. *J Physiol*, 2018, 596(15): 3067–3077.
- [23] ITURRIAGA R. Carotid body ablation: a new target to address central autonomic dysfunction [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(6): 53.
- [24] NARKIEWICZ K, RATCLIFFE L E, HART E C, et al. Unilateral carotid body resection in resistant hypertension: a safety and feasibility trial [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(5): 313–324.
- [25] SCHLAICH M, SCHULTZ C, HERING D, et al. First-in-human evaluation of a transvenous carotid body ablation device to treat patients with resistant hypertension [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26: S57.
- [26] SCHLAICH M, SCHULTZ C, SHETTY S, et al. 1416 Transvenous carotid body ablation for resistant hypertension: main results of a multicentre safety and proof-of-principle cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(Suppl_1): 267.
- [27] NIEWINSKI P, JANCZAK D, RUCINSKI A, et al. Dissociation between blood pressure and heart rate response to hypoxia after bilateral carotid body removal in men with systolic heart failure [J]. *Exp Physiol*, 2014, 99(3): 552–561.
- [28] NIEWINSKI P, JANCZAK D, RUCINSKI A, et al. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(3): 391–400.
- [29] NIEWINSKI P, TUBEK S, PATON J, et al. Oxygenation pattern and compensatory responses to hypoxia and hypercapnia following bilateral carotid body resection in humans [J]. *J Physiol*, 2021, 599(8): 2323–2340.

(2022-10-31 收稿)