

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.05.015

## 长链非编码 RNA 与风湿性疾病\*

刘厚辰<sup>1</sup>▲ 屠宇杰<sup>1</sup>▲ 综述 董冠军<sup>1,2</sup>△ 审校

(<sup>1</sup> 济宁医学院基础医学院, <sup>2</sup> 济宁医学院免疫学研究所, 济宁 272067)

**摘要** 长链非编码 RNA 作为关键的表观遗传调控基因, 参与调控基因转录、蛋白合成等多种生物学过程, 目前已成为研究的热点之一。大量研究表明, 长链非编码 RNA 通过调控免疫细胞的分化、发育及活化影响机体免疫系统的功能, 进而参与多种疾病的发生发展。本文将主要介绍长链非编码 RNA 在免疫调控及炎症中的作用, 重点介绍其在多种风湿性疾病发病中的研究进展。

**关键词** 长链非编码 RNA; 免疫细胞; 炎症; 风湿性疾病

中图分类号: R392.12 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2018)10-363-04

### Research progress of long non-coding RNA in rheumatic diseases

LIU Houchen<sup>1</sup>, TU Yujie<sup>1</sup>, DONG Guanjun<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup> College of Basic Medicine, Jining Medical University;

<sup>2</sup> Institute of Immunology and Molecular Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

**Abstract:** Long non-coding RNA has emerged as key epigenetic regulators that govern gene expression and influence multiple biological processes. At present, the research on long non-coding RNA has become a hot topic. Numerous studies show that long non-coding RNA participates in the pathogenesis of many diseases through regulating the differentiation, development and activation of immune cells. This article mainly presents the roles of long non-coding RNA in immune regulation and inflammation and the research progress of long non-coding RNA in the pathogenesis of rheumatic diseases.

**Keywords:** Long non-coding RNA; Immune cells; Inflammation; Rheumatic diseases

基因异常表达能够引起或促进多种疾病的发生发展。近年来全基因组研究发现人类 70% 的基因组能够转录成 RNA, 然而最终仅有 2% 的基因组翻译成蛋白质。越来越多的研究表明, 非编码 RNA 能够调控基因的表达及多条信号通路的活化, 从而参与多种疾病的发生发展<sup>[1-2]</sup>。根据非编码 RNA 的长度可将其分为长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和短链非编码 RNA (small non-coding RNA, sncRNA)。lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 哺乳动物体内存在数万个能表达 lncRNA 转录本的遗传位点。最初, 许多学者认为 lncRNA 是 RNA 聚合酶 II 转

录的副产物, 虽然这些分子由多个外显子编码并且经过正常的 RNA 剪接, 但是不具有翻译成蛋白质的能力和生物学功能, 并且 lncRNA 展现出较低的进化保守性<sup>[3]</sup>。因此, 在很长一段时间内 lncRNA 被普遍认为仅仅是基因的“转录噪音”。然而, 后续的研究发现 lncRNA 在个体发育的不同阶段、不同组织、不同疾病发病进程中均表现出异常的表达谱<sup>[4]</sup>, 这就提示 lncRNA 很有可能具有生物学活性。近年来的研究发现, lncRNA 参与许多的生物学过程, 比如印记基因的表达调控、染色质重塑、组蛋白修饰、剂量补偿效应、细胞周期以及干细胞特性等<sup>[4-5]</sup>。因此, lncRNA 对这些生物学过程的调控作用越来越受到人们的关注。本文主要介绍 lncRNA 在天然免疫和获得性免疫调控中的作用及其在风湿性疾病发病中的研究进展。

\* [基金项目] 国家自然科学基金项目 (81601426); 济宁医学院大学生创新训练计划项目 (CX2017003)

△ 董冠军, E-mail: guanjun0323@126.com

▲ 刘厚辰, 屠宇杰, 济宁医学院临床医学院 2015 级学生

## 1 lncRNA 与免疫

免疫系统在维持机体稳态中发挥重要作用,免疫系统异常活化可导致自身免疫病、感染及肿瘤等多种疾病的发生发展。免疫系统包括天然免疫和适应性免疫。造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)是血液系统中的成体干细胞,具有分化为髓系及淋巴系血细胞的潜能。通常情况下,髓系祖细胞分化发育为髓系细胞,淋巴样祖细胞分化为淋巴系细胞。固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是组成免疫系统对抗病原体的第一道防线,主要分布于肠道、肺脏等直接与环境接触的黏膜层。大量研究表明,一些 lncRNA 在免疫细胞中的表达表现出谱系特异性和阶段特异性,并且在调控天然免疫和获得性免疫中具有重要的作用<sup>[6-7]</sup>。

### 1.1 lncRNA 与天然免疫反应

**1.1.1 lncRNA DC** 树突状细胞是哺乳动物免疫系统中抗原提呈能力最强的细胞。Wang 等利用基因芯片与 RNA 测序分析发现 lncRNA DC 在传统的髓样树突状细胞(mDCs)中特异性表达,降低 lncRNA DC 的表达显著抑制人 DCs 中与 T 细胞活化相关的表面受体的表达、破坏抗原摄取并且减少 LPS 引起的炎性因子的表达<sup>[8]</sup>。

**1.1.2 lncRNA HOTAIRM1** HOXA 转录本反义 RNA 髓系特异性 1(HOXA transcript antisense RNA myeloid specific 1, HOTAIRM1)是第一个被发现与骨髓细胞发育有关的 lncRNA。HOTAIRM1 在髓样前体细胞终末分化为粒细胞的过程中特异性高表达,而抑制 HOTAIRM1 表达不仅能够显著减少 HOXA1 和 HOXA2 的表达,还能减少 CD11b 和 CD18 的表达<sup>[9]</sup>。

**1.1.3 lncRNA EPS** 促进红细胞存活的长链非编码性 RNA(lncRNA erythroid prosurvival, lncRNA EPS)为红系细胞分化调节子。EPS 在静息的巨噬细胞中显著高表达,而 TLR 配体激活则显著抑制其表达;EPS 参与调控多个与免疫反应密切相关的基因的表达,缺失 EPS 的小鼠对内毒素的抵抗作用明显减弱,表现为炎症加重及死亡率升高等<sup>[10]</sup>。

### 1.2 lncRNA 与获得性免疫

获得性免疫反应对于介导针对病原体的体液免疫和细胞免疫至关重要。幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化后分化为效应 T 细胞,包括 1 型辅助性 T 细胞

(T helper cells 1, Th1), Th2 细胞, Th17 细胞以及调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)。Th1 细胞主要通过分泌干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )介导抗细胞内细菌及原虫的免疫反应,发挥抗病毒及抗微生物免疫的作用;Th2 细胞主要介导抗细胞外多细胞寄生虫的免疫反应;Th17 细胞是一种能够分泌白介素 17(interleukin 17, IL-17)的 T 细胞亚群,在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要的意义;Tregs 细胞是一类表达转录因子 Foxp3 并且能够调控机体自身免疫反应性的 T 细胞亚群,主要介导免疫抑制。鉴于目前有关 B 细胞中 lncRNA 的研究非常少,我们将主要讨论 lncRNA 对 T 细胞分化及功能的影响。

**1.2.1 lncRNA NRON** 活化的 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)是一个钙依赖性的转录因子,对于 T 细胞的活化至关重要。研究发现, NFAT 的非编码抑制因子(noncoding repressor of NFAT, NRON)能够与脚手架蛋白含 IQ 模序 GTP 酶活化蛋白 1(IQ motif-containing GTPase-activation protein 1, IQGAP1)以及 NFAT 激酶共同组成蛋白复合物,抑制 NFAT 的活性,进而阻断 CD4<sup>+</sup> T 细胞的异常活化<sup>[11]</sup>。

**1.2.2 lncRNA IFNG-AS1** CD8<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞均能够通过产生细胞因子增强免疫防御。增强子型 lncRNA IFNG-AS1 已被证实能够在转录和翻译水平促进 IFN- $\gamma$  的表达,进而参与调控细胞毒性 T 细胞和 1 型辅助性 T 细胞的功能<sup>[12]</sup>。

**1.2.3 lncRNA FLICR** Tregs 细胞在免疫耐受中发挥重要的作用,参与自身免疫病、感染和肿瘤等的发生发展,调控 Tregs 细胞分化的最重要的转录因子是 Foxp3。LncRNA Foxp3 long intergenic non-coding RNA(FLICR)位于 Foxp3 位点附近,特异性表达在人的 Tregs 细胞中,主要通过修饰染色质的开放性顺式调控 Foxp3 的表达<sup>[13]</sup>。

## 2 lncRNA 与风湿性疾病

### 2.1 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种典型的自身免疫性疾病,主要特征表现为多器官、多系统的损伤以及患者血清中存在的大量自身抗体。SLE 病因十分复杂,患者体内凋亡缺陷以及异常活化的干扰素通路和 TLRs 通路均参与该病的发生发展<sup>[14]</sup>。尽管有研究报道一些

lncRNA 在 SLE 患者体内异常表达<sup>[15-16]</sup>,但是有关健康人及 SLE 患者体内特定类型细胞中 lncRNA 的表达差异及其致病作用鲜有报道。

研究表明,核富含的转录本 1 (nuclear-enriched abundant transcript 1, NEAT1) 广泛参与调控天然免疫及获得性免疫反应<sup>[17-18]</sup>。有意思的是,与健康人相比,SLE 患者外周血单个核细胞中 NEAT1 的表达水平显著升高,并且与疾病活动指数、趋化因子和细胞因子的表达显著正相关<sup>[15,19]</sup>,表明 NEAT1 可能促进 SLE 患者体内上述分子的表达。不仅如此,NEAT1 可通过调控维甲酸诱导基因 I 信号通路促进 IFN-I 通路活化<sup>[20]</sup>,提示 NEAT1 可能与 SLE 中 IFN-I 通路的异常活化有关。生长阻滞特异转录物 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5) 是最新鉴别出的一个 SLE 易感基因。与健康人相比,SLE 患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 GAS5 的表达水平显著升高<sup>[21]</sup>。GAS5 的转录本包含两个糖皮质激素反应元件模拟序列,能够与糖皮质激素受体 DNA 结合结构域竞争性结合,从而抑制糖皮质激素引起的基因表达、细胞的代谢状态,导致细胞凋亡的敏感性增强<sup>[22]</sup>。

### 2.2 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性的自身免疫病,典型特征为小关节的对称性滑膜炎,其病理变化主要包括免疫细胞介导的软骨和硬骨损伤,进而导致关节畸形。已有研究报道类风湿患者 PBMCs 和滑膜中 lncRNA 的表达存在巨大的差异<sup>[24]</sup>。TNF- $\alpha$  能够引起滑膜成纤维细胞和 PBMCs 中 HOTAIR 的表达,HOTAIR 在 RA 患者上述细胞及血清外泌体中显著高表达,然而 RA 患者破骨细胞和滑膜细胞中 HOTAIR 的表达降低<sup>[25]</sup>。另有研究发现,外泌体中 HOTAIR 的高水平表达能够增强 RA 靶组织中巨噬细胞的募集,而在破骨细胞和滑膜细胞中降低 HOTAIR 的表达则能够促进 MMP2 和 MMP13 的表达,导致软骨骨基质损伤<sup>[25]</sup>。

### 2.3 系统性硬化症

系统性硬化症 (systemic scleroderma, SSc) 是一种免疫相关性风湿性疾病,典型症状为血管病变引起的皮肤和内脏的纤维化。SSc 患者皮肤中的真皮成纤维细胞能够产生多种细胞外基质蛋白,主要为 I 型胶原蛋白。与健康人和 SLE 患者相比,SSc 患者血清及真皮成纤维细胞中 lncRNA TSIX 的表达显著增加;抑制 TSIX 的表达显著抑制 SSc 患者

和健康人真皮成纤维细胞中 I 型胶原蛋白的表达<sup>[26]</sup>,表明 TSIX 可能起到调控 I 型胶原蛋白表达的作用。目前,TSIX 已被看作系统性硬化症潜在的生物标记物或治疗靶点。

### 2.4 干燥综合征

干燥综合征 (sjogren syndrome, SS) 主要发生于中年女性,主要病理特征为淋巴细胞浸润引起外分泌腺功能缺陷。SS 患者体内 lncRNA IFNG-AS1 的表达显著升高,并且 IFNG-AS1 的表达与直接靶向 SJ 格林综合征相关抗原 A 的抗体含量、血清中 IgG 水平以及红细胞沉降率显著正相关<sup>[27]</sup>,表明 IFNG-AS1 在 SS 发病过程中起到重要的调控作用。值得注意的是,SS 是一种发病率较高的自身免疫性疾病,研究并阐明 lncRNA 在 SS 发病中的作用及其机制能够为 SS 的临床治疗提供一定的理论依据。

## 3 小结

lncRNA 数量庞大,一些 lncRNA 仅在特定类型的免疫细胞中表达,仅有一小部分 lncRNA 在免疫反应和免疫细胞分化中的作用比较明确。虽然 lncRNA 广泛参与多种疾病的发生发展,但是 lncRNA 在风湿性疾病发病中的作用机制研究仍处于初步阶段。将来的研究重点在于鉴定与风湿性疾病发病相关的 lncRNA 并揭示其具体作用机制。对于那些已经探明的在健康人及风湿性疾病患者免疫细胞或损伤组织中存在差异表达的 lncRNA,人们应该着重研究其具体的致病机制,阐明其调控免疫反应的潜在分子机制,从而使风湿性疾病相关的功能性 lncRNA 能够作为潜在的疾病生物标记物和治疗靶点,更好地为风湿性疾病的临床治疗和诊断提供帮助。此外,lncRNA 编码基因中的多核苷酸多态性位点对 lncRNA 的表达及功能影响较大,我们进行需要更多的研究去揭示这些 lncRNA 相关位点的致病机制,以便进一步了解风湿性疾病发病的具体机制。

### 参考文献:

- [1] Bie B, Wang Y, Li L, et al. Non-codingRNAs: Potential players in the self-renewal of mammalian spermatogonial stem cells [J]. Mol Reprod Dev, 2018, Jul 3. DOI: 10.1002/mrd.23041.
- [2] 姜辉,汪永忠,霍星星,等. 自身免疫性疾病中链非编码 RNA 的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(11): 1578-1582.

- [3] Tang Y, Zhou T, Yu X, et al. The role of long non-coding RNAs in rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13 (11): 657-669. DOI: 10. 1038/nrrheum. 2017. 162.
- [4] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function [J]. *Genome Biol*, 2017, 18 (1): 206. DOI: 10. 1186/s13059-017-1348-2.
- [5] 隗思媛, 孟畅, 李淑艳. 长链非编码 RNA 的功能与疾病治疗的潜力 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34 (2): 129-136.
- [6] Mowel WK, Kotzin JJ, McCright SJ, et al. Control of immune cell homeostasis and function by lncRNAs [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39 (1): 55-69. DOI: 10. 1016/j. it. 2017. 08. 009.
- [7] Chen YG, Satpathy AT, Chang HY. Gene regulation in the immune system by long noncoding RNAs [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (9): 962-972. DOI: 10. 1038/ni. 3771.
- [8] Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation [J]. *Science*, 2014, 344 (6181): 310-313. DOI: 10. 1126/science. 1251456.
- [9] Wang XQ, Dostie J. Reciprocal regulation of chromatin state and architecture by HOTAIRMI contributes to temporal collinear HOXA gene activation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (3): 1091-1104. DOI: 10. 1093/nar/gkw966.
- [10] Atianand MK, Hu W, Satpathy AT, et al. A long noncoding RNA lincRNA-EP3 acts as a transcriptional brake to restrain inflammation [J]. *Cell*, 2016, 165 (7): 1672-1685. DOI: 10. 1016/j. cell. 2016. 05. 075.
- [11] Li J, Chen C, Ma X, et al. Long noncoding RNA NRON contributes to HIV-1 latency by specifically inducing tat protein degradation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11730. DOI: 10. 1038/ncomms11730.
- [12] Peng H, Liu Y, Tian J, et al. The long noncoding RNA IFNG-AS1 promotes T helper type 1 cells response in patients with hashimoto's thyroiditis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17702. DOI: 10. 1038/srep17702.
- [13] Zemmour D, Pratama A, Loughhead SM, et al. Flicr, a long noncoding RNA, modulates Foxp3 expression and autoimmunity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114 (17): E3472-E3480. DOI: 10. 1073/pnas. 1700946114.
- [14] Rose T, Dörner T. Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31 (3): 321-333. DOI: 10. 1016/j. berh. 2017. 09. 007.
- [15] Luo Q, Li X, Xu C, et al. Integrative analysis of long non-coding RNAs and messenger RNA expression profiles in systemic lupus erythematosus [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (3): 3489-3496. DOI: 10. 3892/mmr. 2017. 8344.
- [16] 彭武建, 王红蕾, 欧阳昕, 等. 系统性红斑狼疮患者长链非编码 RNA 差异性表达研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22 (11): 42-47.
- [17] Xie Q, Chen S, Tian R, et al. Long noncoding RNA IT-PRIP-1 positively regulates the innate immune response through promotion of oligomerization and activation of MDA5 [J]. *J Virol*, 2018, 92 (17): e00507-18. DOI: 10. 1128/JVI. 00507-18.
- [18] Jiang M, Zhang S, Yang Z, et al. Self-recognition of an inducible host lncRNA by RIG-I feedback restricts innate immune response [J]. *Cell*, 2018, 173 (4): 906-919. e13. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 03. 064.
- [19] 陈兰芳, 唐元家, 沈南. NEAT1 与系统性红斑狼疮发病的相关研究 [J]. *现代免疫学*, 2014, 34 (05): 363-367.
- [20] Ma H, Han P, Ye W, et al. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling [J]. *J Virol*, 2017, 91 (9). DOI: 10. 1128/JVI. 02250-16.
- [21] Suo QF, Sheng J, Qiang FY, et al. Association of long non-coding RNA GAS5 and miR-21 levels in CD4<sup>+</sup> T cells with clinical features of systemic lupus erythematosus [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (1): 345-350. DOI: 10. 3892/etm. 2017. 5429.
- [22] Mayama T, Marr AK, Kino T. Differential expression of glucocorticoid receptor noncoding RNA repressor Gas5 in autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Hormon- und Stoffwechselforschung*, 2016, 48 (8): 550-557. DOI: 10. 1055/s-0042-106898.
- [23] Mousavi MJ, Jamshidi A, Chopra A, et al. RNAs in rheumatoid arthritis pathogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2018. DOI: 10. 1002/jcp. 26911.
- [24] 夏燕, 冯佳, 陈安平, 等. 类风湿关节炎外周血 lncRNA 差异表达研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32 (01): 9-12, 18.
- [25] Wang Z, Jinnin M, Nakamura K, et al. Long non-coding RNA TSIX is upregulated in scleroderma dermal fibroblasts and controls collagen mRNA stabilization [J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25 (2): 131-136. DOI: 10. 1111/exd. 12900.
- [26] Wang J, Peng H, Tian J, et al. Upregulation of long non-coding RNA TMEVPG1 enhances T helper type 1 cell response in patients with sjögren syndrome [J]. *Immunol Res*, 2016, 64 (2): 489-496. DOI: 10. 1007/s12026-015-8715-4.

(收稿日期 2018-07-08)

(本文编辑:石俊强)