自身免疫性疾病用药进展专题

·综 述·

微 RNA-326 与自身免疫性疾病关系研究进展

吕凤艺，夏光涛*
（山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科，山东济南 250021）

摘要：微 RNA（micro RNA，miR）是一类内源性非编码小分子 RNA，长度为 20 ～ 23 个核苷酸，是免疫应答的重要调节因子。MiR-326 参与体内多种病理生理过程，调节包括免疫细胞在内的多种细胞稳态和分化，与多种自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）密切相关，有望成为新的治疗靶点。现综述 miR-326 与 AID、免疫细胞的关系及研究进展，旨在为新药研究提供一定参考。

关键词：微 RNA-326；自身免疫性疾病；免疫细胞
中图分类号：R593.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）01-0001-04
DOI：10.13683/j.wph.2024.01.001

Research progress on the relationship between micro RNA-326 and autoimmune diseases

LYU Fengyi, XIA Guangtao*
（*Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China*）

Abstract: Micro RNA（miR）is a class of endogenous non-coding small molecule RNA with a length of 20 - 23 nucleotides, which is an important regulator of immune response. MiR-326 is involved in various pathophysiological processes *in vivo*, regulating various cell homeostasis and differentiation, including immune cells, and is closely related to multiple autoimmune disease（AID）, which is expected to become a new therapeutic target. This article reviewed the relationship between miR-326 and AID and immune cells and the research progress, aiming to provide some reference for the research of new drugs.

Key words: micro RNA-326; autoimmune disease; immune cell

微 RNA（micro RNA，miR）是一类广泛存在于动植物体内的基因调控因子，在生物生长发育过程中至关重要。MiR 通过参与转录后基因表达调控，抑制翻译调节蛋白质合成，从而调节生长发育[1]。近年来，miR 因在许多疾病的发生发展中起到关键作用而备受关注。

MiR-326 在调节肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭及转移中发挥作用[2—3]。自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）是一组因免疫功能紊乱所致的疾病，其发病机制与遗传、性别、基因以及环境等因素相关[4—6]。在如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、多发性硬化症（multiple sclerosis，MS）、系统性硬化症（systemic sclerosis，SSc）、1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus，T1DM）等 AID 中，亦有 miR-326 的参与。本文综述 miR-326 与 AID、免疫细胞的关系及研究进展，旨在为新

收稿日期：2023-08-28
作者简介：吕凤艺，主治医师，研究方向：类风湿关节炎、强直性脊柱炎等风湿病诊治。
通信作者：夏光涛，主任医师，研究方向：类风湿关节炎、强直性脊柱炎等风湿病诊治。

药研究提供一定参考。

1 MiR-326 与 T1DM

T1DM 是一种 AID，miR 通过破坏 T1DM 患者的胰岛 β 细胞，导致其胰岛素绝对缺乏，进而参与到 T1DM 的发生发展。Sebastiani 等 [7] 对 T1DM 患者外周血 miR-326 进行定量分析，提出 miR-326 在具有持续胰岛自身免疫的 T1DM 患者中表达水平更高。Azhir 等 [8] 检测 T1DM 患者与健康对照人群的 miR-326 表达水平，提出 T1DM 患者 miR-326 水平较健康对照人群高，而 miR-326 的过表达可能通过促进辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17 分化而参与到 T1DM 的发展过程中。

2 MiR-326 与 SLE

SLE 是一种累及多器官损害的全身炎症性 AID，临床上可累及多个系统及器官，包括肌肉、关节、神经及心脏等，表现为关节疼痛、狼疮性脑病（lupus encephalopathy）及疣状心内膜炎（verrucous endocarditis）等。研究显示，在 SLE 患者的调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）中，miR-326 表达的增加可能抑制 E26 转录因子（E26 transformation-specific，Ets）-1 的表达，从而参与 SLE 病理过程；SLE 患者 miR-326 表达水平升高，而 miR-326 表达与 C 反应蛋白水平呈正相关，同时与 Ets-1 表达呈负相关 [9]。进一步研究显示，miR-326 可通过抑制 SLE 中的 Ets-1 表达以刺激 B 细胞，促进自身抗体产生，且 miR-326 可促进 SLE 患者炎性细胞因子的分泌和肾病进展 [10]。SLE 患者 CD 19$^+$ B 细胞中的 miR-326 水平与疾病活动度呈正相关，Ets-1 的表达与活动度呈负相关 [11]。有学者通过对比 SLE 患者和健康对照人群的血清样本，得出 SLE 患者的免疫球蛋白 G 对 miR 水解活性高于健康对照人群，进而对 SLE 的发生发展产生影响 [12]。

3 MiR-326 与 MS

MS 是一种累及神经系统的 AID，其发病机制主要为自身反应性 CD4$^+$ T 细胞攻击神经纤维外的髓鞘，导致脑及脊髓灰质、白质形成脱髓鞘病灶，损害神经系统，引发一系列症状和体征 [7,13]。MS 患者血液中含针对 miR 的抗体，这些抗体可有效识别、催化 miR-326 的位点，发生特异性水解 [13]。与正常人群相比，复发性 MS 患者外周血白细胞具有更高的 miR-326 表达，但缓解性 MS 患者外周血白细胞 miR-326 表达未显著升高 [14]。MiR-326 与 MS 的复发、缓解形式之间存在潜在关联，证明 miR 组合在区分 MS 患者和健康受试者方面较单一，miR 表现更佳 [15]。MiR-326 主要通过影响 Th17，在自身免疫性脑脊髓炎（experimental autoimmune encephalomyelitis）发生发展中起作用。MiR-326 通过翻译抑制 Ets-1，介导产生白介素 -17 的 Th17 分化 [14]。MiR-326 作为 MS 诊断标志物，不仅可用于检测复发，且可用于评估药物治疗有效性，同时亦可作为 MS 疾病进展的治疗靶标 [16]。

MiR 在维持 MS 病程稳定中起重要作用。Sharaf-Eldin 等 [15] 通过分析初治、复发和缓解期 MS 患者外周血白细胞中免疫相关 miR 的表达，发现与复发 MS 相比，miR-326 在缓解期表达上调。Azimi 等 [9] 通过纯化来自复发缓解 MS 患者的 T 细胞外泌体，检测 miR-326 表达水平，结果显示，复发缓解 MS 患者较对照组 T 细胞衍生的外泌体中 miR-326 的表达增加，外泌体中 miR-326 失调可作为诊断和预后判断的生物标志物。研究显示，接受那他珠单抗（natalizumab）治疗的复发缓解型 MS 患者 miR-326 表达水平下调 [17]。Karimi 等 [18] 认为，miR-326 有助于调节 Th1、Th17 分化，miR-326 表达改变可能与 MS 的治疗有关。

4 MiR-326 与类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）

RA 是一种慢性全身性 AID，其主要临床表现为侵蚀性、对称性多关节炎，常以对称性手、腕以及足等多关节肿痛为首发症状。在 RA 中，circ_0088036 通过靶向调控 miR-326/ 卷曲类受体 4 信号通路，促进肿瘤坏死因子 -α 诱导的 RA 进展 [19]。有学者将 RA 患者及同期健康受试者作为研究对象，发现 RA 患者 miR-326 表达显著低于健康受试者；接受治疗后，

RA 患者 miR-326 表达显著升高，外周血中 miR-326 与类风湿因子（rheumatoid factor，RF）呈负相关，miR-326 表达与疾病病程、进展、病理活动分期及临床表现密切相关[20]。另一项研究显示，RF 阳性的 RA 患者血清 miR-326 水平高于 RF 阴性的 RA 患者，表明 miR-326 水平在存在 RF 的 RA 患者中显著升高[21]。研究结果差异可能与患者群体及标本不同有关，尚待通过完善动物试验进一步验证 miR-326 与 RF 之间的关系。

5 MiR-326 与肿瘤

研究显示，miR-326 与多种肿瘤的发生相关。在乳腺癌（breast cancer）中，miR-326 通过靶向抑制 GATA 结合蛋白 6 表达，抑制肿瘤细胞生长和转移；学者通过对宫颈鳞状细胞癌（cervical squamous cell carcinoma）患者进行分析，发现 miR-326 在肿瘤组织中的表达降低，而其中 miR-326 表达较高的患者具有更好的治疗反应[22—23]。miR-326 通过靶向抑制沉默调节蛋白 1，抑制化疗耐药性，从而抑制非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer）进展[24]；在胚胎肺间充质细胞中，miR-326 通过直接作用于 Smoothened 蛋白，与人锌指蛋白作为神经系统性疾病音猬因子信号的负调控器而发挥作用[25]。以上均表明 miR-326 有望成为一种新的肿瘤标志物，并为 miR-326 在 AID 中的研究提供新的方向。

6 结语

MiR-326 在 AID 中发挥着重要作用，深入研究 miR-326 在 AID 中的作用机制对相关疾病诊治具有重要意义。MiR-326 参与体内多种病理生理过程，调节包括免疫细胞在内的多种细胞稳态和分化，有望成为新的治疗靶点。

参考文献：

[1] Bushati N, Cohen SM. MicroRNA functions[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2007, 23: 175-205.

[2] Pan YJ, Wan J, Wang CB. MiR-326: promising biomarker for cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 10411-10418.

[3] Jadideslam G, Ansarin K, Sakhinia E, *et al*. The microRNA-326: autoimmune diseases, diagnostic biomarker, and therapeutic target[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(12): 9209-9222.

[4] Dilas LT, Icin T, Paro JN, *et al*. Autoimmune thyroid disease and other non-endocrine autoimmune diseases[J]. Med Pregl, 2011, 64(3): 183-187.

[5] Lin LN, Zhang QM, Ge YY, *et al*. A review of miR-326 and female related diseases[J]. Acta Histochem Cytochem, 2021, 54(3): 79-86.

[6] Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs[J]. Nat Med, 2001, 7(8): 899-905.

[7] Sebastiani G, Grieco FA, Spagnuolo I, *et al*. Increased expression of microRNA miR-326 in type 1 diabetic patients with ongoing islet autoimmunity[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(8): 862-866.

[8] Azhir Z, Dehghanian F, Hojati Z. Increased expression of microRNAs, miR-20a and miR-326 in PBMCs of patients with type 1 diabetes[J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6): 1973-1980.

[9] Azimi M, Ghabaee M, Naser Moghadasi A, *et al*. Altered expression of miR-326 in T cell-derived exosomes of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2019, 18(1): 108-113.

[10] Xia Y, Tao JH, Fang X, *et al*. MicroRNA-326 upregulates B cell activity and autoantibody production in lupus disease of MRL/lpr mice[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 11: 284-291.

[11] Jin L, Fang X, Dai C, *et al*. The potential role of Ets-1 and miR-326 in CD19 $^{+}$ B cells in the pathogenesis of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(4): 1031-1038.

[12] Ermakov EA, Kabirova EM, Sizikov AE, *et al*. IgGs-abzymes from the sera of patients with systemic lupus erythematosus hydrolyzed miRNAs[J]. J Inflamm Res, 2020, 13: 681-699.

[13] Ermakov EA, Kabirova EM, Buneva VN, *et al*. IgGs-abzymes from the sera of patients with multiple sclerosis recognize and hydrolyze miRNAs[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 2812.

[14] Du C, Liu C, Kang J, *et al*. MicroRNA miR-326 regulates Th-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. Nat Immunol, 2009, 10(12): 1252-1259.

[15] Sharaf-Eldin WE, Kishk NA, Gad YZ, *et al*. Extracellular miR-145, miR-223 and miR-326 expression signature allow for differential diagnosis of immune-mediated neuroinflammatory diseases[J]. J Neurol Sci, 2017, 383: 188-198.

[16] Honardoost MA, Kiani-Esfahani A, Ghaedi K, *et al*. MiR-326 and miR-26a, two potential markers for diagnosis of relapse and remission phases in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Gene, 2014, 544(2): 128-133.

[17] Ingwersen J, Menge T, Wingerath B, *et al*. Natalizumab restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis and reveals a critical role for miR-20b[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2(1): 43-55.

[18] Karimi L, Eskandari N, Shaygannejad V, *et al*. Comparison of expression levels of miR-29b-3p and miR-326 in T helper-1 and T helper-17 cells isolated from responsive and non-responsive relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon-β[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2020, 19(4): 416-425.

[19] Geng X, Zhao C, Zhang Z, *et al*. Circ_0088036 facilitates the proliferation and inflammation and inhibits the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes through targeting miR-326/FZD4 axis in rheumatoid arthritis[J]. Autoimmunity, 2022, 55(3): 157-167.

[20] Sui X, Liu H, Zhou Y. Expression of miR-495 and miR-326 in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients and its significance[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(4): 3766-3774.

[21] Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Rzeszotarska E, *et al*. MiR-10 and its negative correlation with serum IL-35 concentration and positive correlation with STAT5a expression in patients with rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7925.

[22] Yang L, Chen Y. Circ_0008717 sponges miR-326 to elevate GATA6 expression to promote breast cancer tumorigenicity[J]. Biochem Genet, 2023, 61(2): 578-596.

[23] Zhang J, Li Y, Ren Y, *et al*. Mir-326 potentiates radiosensitivity of cervical squamous cell carcinoma through downregulating SMO expression in the Hedgehog signaling pathway[J]. Genes Genomics, 2022, 44(8): 981-991.

[24] Wei J, Meng G, Wu J, *et al*. MicroRNA-326 impairs chemotherapy resistance in non small cell lung cancer by suppressing histone deacetylase SIRT1-mediated HIF1α and elevating VEGFA[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 5685-5699.

[25] Jiang Z, Cushing L, Ai X, *et al*. MiR-326 is downstream of Sonic hedgehog signaling and regulates the expression of Gli2 and smoothened[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 51(2): 273-283.

（编辑：虞　瑛）