

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.025>

MicroRNA 与 IgA 肾病的研究进展

兰竞超^{1,2,3} 综述 沈颖^{1,2,3} 审校

(1. 首都医科大学附属北京儿童医院肾内科, 北京 100045; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院儿童慢性肾脏病与血液净化北京市重点实验室, 北京 100045; 3. 首都医科大学附属北京儿童医院儿科重大疾病研究教育部重点实验室, 北京 100045)

[摘要] IgA肾病发病机制复杂, 尚未完全了解。一些microRNA(miRNA)在IgA肾病患者中出现差异性的表达, 提示可能参与IgA肾病的发病机制, 作为新的非创伤性生物标志物, miRNA为诊断、预防以及改善IgA肾病预后提供了新的研究方向。

[关键词] IgA肾病; microRNA; 无创性生物标志物

Research progress in microRNA and IgA nephropathy

LAN Jingchao^{1,2,3}, SHEN Ying^{1,2,3}

(1. Department of Nephrology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045; 2. Beijing Key Laboratory of Chronic Kidney Disease and Blood Purification in Childhood, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045; 3. Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Abstract The pathogenesis of IgA nephropathy is complex and has not been fully understood. Some microRNAs (miRNAs) are differentially expressed in patients with IgA nephropathy, suggesting that miRNA may be involved in the pathogenesis of IgA nephropathy. As a new non-invasive biomarker, miRNA provides a new research direction for the diagnosis, prevention and improvement of the prognosis of IgA nephropathy. This paper reviews the literatures about the relationship between IgA nephropathy and some miRNAs at home and abroad.

Keywords IgA nephropathy; microRNA; non-invasive biomarker

IgA肾病是目前最为常见的原发性肾小球疾病, 15%~20%的患者在起病后10年内会进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)^[1-2]。microRNA (miRNA)是一类长20~22 nt的非编码RNA分子, 它通过碱基互补配对原则与其靶基因特异性结合, 通过使mRNA的稳定性下降, 或抑制靶基因mRNA的翻译, 从而在转录后水平控制基因的表达^[3-4]。研究的^[4-5]发现miRNA在多种疾病的发

生与发展过程中起重要作用。

1 MiRNA 与 IgA 肾病发病机制

IgA肾病是一个复杂的多因素致病的疾病, 其确切的发病机制至今尚未完全明确^[6]。众多研究^[7-8]揭示O聚糖铰链区的半乳糖缺乏导致异常糖基化的IgA1在肾小球系膜细胞沉积与IgA肾病发

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-30

通信作者 (Corresponding author): 沈颖, Email: shenyinying@bch.com.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81600551)。This work was supported by National Natural Science Fund of China (81600551).

病密切相关。但IgA肾病中IgA1的异常糖基化机制尚未完全阐明。

Kudo等^[9]发现核心 β 1,3-半乳糖基转移酶(C1GALT1)与IgA肾病中IgA1的异常糖基化密切相关。IgA1的异常糖基化主要是由于IgA1的O聚糖铰链区的半乳糖缺乏所致,该O-聚糖开始由N-乙酰半乳糖胺转移酶2(GalNAc-T2)介导合成,由C1GALT1继续合成半乳糖^[10-11]。Serino等^[12-13]指出:C1GALT1和GalNAc-T2分别是miRNA-148b和let-7b的靶基因,IgA肾病患者中miRNA-148b和let-7b的过度表达抑制了C1GALT1和GalNAc-T2基因的表达,导致了IgA1的异常糖基化。这些半乳糖缺乏的IgA1易聚集形成免疫复合物,沉积在肾小球系膜细胞,诱发细胞增生、细胞外基质过度生成、炎症因子的合成,从而导致肾小球肾炎的发生。此外,miRNA-148b与另一靶基因——megalin基因表达水平呈负相关。Megalin是一个大的跨膜内吞受体,在近曲小管细胞的顶端膜中高度表达,对于近端小管重吸收蛋白质、激素和维生素等至关重要,其功能障碍在IgA肾病中已被报道^[14]。IgA肾病患者中miRNA-148b过度表达是导致megalin基因表达水平明显降低的重要原因之一,这也为miRNA-148b参与IgA肾病发病机制提供了证据^[14]。

IgA肾病患者B淋巴细胞中C1GALT1特异性分子伴侣(Cosmc)基因的表达水平低于正常对照组。Cosmc是C1GALT1的特异性分子伴侣,为C1GALT1活化所必需,Cosmc基因表达水平与IgA1的异常糖基化水平呈负相关^[15-16]。Hu等^[17]发现:Cosmc是miR374-b的靶基因,miR374-b在IgA肾病患者B淋巴细胞中表达水平显著升高。正常对照组中B细胞miR374-b的过度表达导致Cosmc的低表达以及IgA1的异常糖基化。相反,用miR374-b ASO转染IgA肾患者的B细胞,Cosmc基因产物明显增加且IgA1的异常糖基化水平显著下降。同时,该研究还发现IgA肾患者的B细胞中miR374-b的过度表达还可以抑制PTEN的表达。PTEN的减少与多种疾病的细胞增生有关。综上,IgA肾病患者B细胞中miR374-b表达上调可通过靶向作用于Cosmc和PTEN促进IgA1的异常糖基化和B淋巴细胞增殖。抑制miR374-b的表达可以减少B淋巴细胞增殖、降低IgA1的异常糖基化水平,这也为治疗IgA肾病提供了一个新的治疗方向。

除上述机制外,机体黏膜免疫反应与IgA肾病发病机制密切相关,分泌型IgA(SIgA)作为黏膜免疫反应的主要免疫蛋白,在IgA肾病发病机制中扮演重要角色^[18]。与健康人群相比,IgA肾病患者血

清及尿液中SIgA的水平显著升高,其机制可能是通过诱导IL-8,IL-1 β 等促炎症因子过度表达引起肾脏损伤^[16,18]。Liang等^[18]发现:miRNA-100-3p和miRNA-877-3p分别抑制IL-8和IL-1 β 基因的表达。肾小球系膜细胞被SIgA激活后,miRNA-100-3p和miRNA-877-3p的表达水平下降,导致IL-8和IL-1的过度表达,从而引发肾小球系膜细胞发生炎症反应。这提示SIgA通过miRNAs在IgA肾病中发挥致病作用。

2 MiRNA 在 IgA 肾病中的差异性表达

IgA肾病的早期诊断是预防及控制肾脏发展为ESRD的重要一环。肾组织活检是目前诊断和监测IgA肾病的金标准。但作为有创检查,肾活检有一定的局限性且会引起相关并发症^[15,19]。通过对IgA肾病患者外周血、尿液中miRNA表达水平的研究,发现多种miRNA可能成为诊断IgA肾病的一种非侵袭性的生物标志物。

Hu等^[17]研究发现:B淋巴细胞和循环内皮细胞中miRNAs 374b和233的表达水平,与IgA肾病的组织学表现有关。Serino等^[12-13]证实miRNA-148b和let-7b在IgA1糖基化过程中起重要作用,通过多中心回顾性研究发现,可以通过检测血清miRNA-148b和let-7b表达水平区分IgA肾病和健康对照组及其他肾病对照组。综上,相关血清miRNA表达水平检测可能有助于IgA肾病的临床诊断,尤其是对于拒绝肾组织活检的患者。

肾患者的肾小球滤过和/或再吸收可能受损,血液或肾细胞分泌的miRNA可能出现在尿液中。尿液样本中提取的miRNA易于收集、稳定、可重复、特异性强,可能成为临床诊断指标^[20-21]。Duan等^[22]发现IgA肾患者的尿沉渣中miRNA-144-3p、miRNA-486-5p、miRNA-25-3p的表达水平高于对照组,其中miRNA-144-3p、miRNA-25-3p水平与肾小球滤过率的改变呈正相关。此外,该团队发现:相比正常对照组及其他肾病组,IgA肾病患者尿液中miRNA-152-5p水平明显升高,且其表达水平与蛋白尿及肾脏病理分型的等级呈正相关。由于尿液中某些特定miRNA在IgA肾病患者表达的差异性和特异性,临床可以通过检测尿液中相关miRNA的表达水平,协助IgA肾病的诊断^[23]。

外泌体是一种能被大多数细胞分泌的微小膜泡,是细胞外泌囊泡中体积较小的一种,存在于包括尿液在内的几乎所有生物体液内。胞外体miRNA是新近发现的一种细胞外miRNA^[24-25]。

Min等^[26]发现:与健康组相比,IgA肾病患者的尿液胞外体中至少存在41种miRNA存在明显的差异表达。其中,miRNA-146a,miRNA-29c和miRNA-205三者与IgA肾病的发病机制与病程进展密切相关。IgA肾病患者的尿液胞外体中miRNA-29c和miRNA-205的表达下调,而miRNA-146a的表达显著上调,提示尿液胞外体中miRNA-146a、miRNA-29c,miRNA-205可以作为潜在的诊断IgA肾病的生物标志物。

3 MiRNA 与 IgA 肾病的预后

IgA肾病的预后多种多样且存在个体差异。高血压、大量蛋白尿、病理分型是影响IgA肾病预后的危险因素^[27-28]。IgA肾病病理特征复杂,包括以系膜细胞增生、毛细血管内皮细胞和/或细胞外基质增生为主的增生性损伤;以肾小球硬化和肾间质纤维化为主的瘢痕性损伤。其中,肾间质的纤维化是影响预后的独立因素^[27]。早期识别高危因素并提早干预对IgA肾病的结局至关重要^[29]。

研究^[30]发现IgA肾病患者肾内miRNA-200c水平下调,而miRNA-141、miRNA-205、miRNA-192水平上调。其中,肾内miRNA-200c表达水平与蛋白尿有关,miRNA-205水平与肾小球滤过率及肾小管间质瘢痕化程度相关,miRNA-192表达水平与肾小球硬化相关。Wang等^[31]发现IgA肾病患者肾组织中miRNA-146a和miRNA-155的表达水平上调。二者的表达水平与蛋白尿呈正相关,与肾小球滤过率呈负相关。此外,miRNA-146a、miRNA-155与多种促炎症因子的表达密切相关,miRNA-146a水平与IL-1 β 、IL-6及TNF- α 的表达呈负相关,miRNA-155与IL-1 β 、TNF- α 的表达呈负相关。IgA肾病患者miRNA-29b、miRNA-29c水平明显低于健康人群,而miRNA-93水平高于健康人群。同时miRNA-29b、miRNA-29c与蛋白尿水平呈正相关,miRNA-93水平与肾小球瘢痕化呈正相关^[32]。综上所述,上述肾组织miRNA在IgA肾病的临床表现与病理改变中发挥重要作用,检测其表达水平可以对IgA肾病病情进展及预后进行评估。

IgA肾病患者血清miR-192与肾小管间质损害有关。研究^[2]发现:相比正常对照组,IgA肾病患者血清中miR-192表达水平降低,同时转化生长因子 β (TGF- β)表达增加、E-钙黏蛋白的表达降低。TGF- β 参与肾脏纤维化,E-钙黏蛋白调控肾小管上皮细胞的上皮-间质转化,IgA肾病患者中二者水平的改变可导致间质纤维化发生。进一步研究

发现,miR-192的表达水平与TGF- β 、E-钙黏蛋白的表达相关。在IgA肾病的发展过程中,检测血清miR-192表达水平能间接反映IgA肾病肾纤维化程度,可能具有成为预测IgA肾病预后的潜力。

miRNA-21-5p,miRNA-214-3p和miRNA-199-5p在IgA肾病中纤维化发生中扮演重要角色。在IgA肾病患者中,三者的表达水平上调,其中以miRNA-21-5p变化最为显著。MiRNA-21-5p高水平表达的患者存活率明显降低^[30]。Bao等^[28]发现miRNA-21-5p通过抑制PTEN/Akt通路的激活,导致肾间质纤维化。动物实验进一步证实,敲除miRNA-21-5p的小鼠发生肾纤维化的概率明显降低。转染miRNA-21-5p拮抗剂可预防小鼠发生肾纤维化。综上,靶向抑制miRNA-21-5p可能成为治疗IgA肾病的一个新的研究方向。越来越多的证据支持miRNA靶向治疗作为新的治疗方向,多靶点拮抗miRNA可能通过调控不同的环节控制疾病发生或改善预后,如敲除miRNA-374b,148b等可以减少异常糖基化IgA1水平,敲除miRNA-21可以抑制肾组织纤维化,从而降低肾小球损伤,减少蛋白尿。因为一个miRNA可能同时调控数个靶基因,所以miRNA靶向治疗需谨慎进行^[15]。

4 结语

目前,已有较多关于miRNA与IgA肾病相关作用的研究,但仍处于初级阶段。MiRNA的具体作用与其调控机制并未完全明确。但由于miRNA在IgA肾病中的差异性表达以及在发病机制中所起的重要作用,MiRNA具有成为IgA肾病相关的非侵袭性生物标志物的潜力,也为IgA肾病的靶向治疗以及改善预后提供了一个极为重要的研究方向。

参考文献

1. Liu Y, Liu X, Jia J, et al. Comprehensive analysis of aberrantly expressed profiles of mRNA and its relationship with serum galactose-deficient IgA1 level in IgA nephropathy[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 320.
2. Fan Q, Lu R, Zhu M, et al. Serum miR-192 is related to tubulointerstitial lesion and short-term disease progression in IgA nephropathy[J]. Nephron, 2019, 142(3): 195-207.
3. Chandrasekaran K, Karolina DS, Sepramaniam S, et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease[J]. Kidney Int, 2012, 81(7): 617-627.
4. Amr KS, Bayoumi FS, Eissa E, Abu-Zekry M. Circulating microRNAs

- as potential non-invasive biomarkers in pediatric patients with celiac disease[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2019, 51(4): 159-164.
5. Xiao B, Wang LN, Li W, et al. Plasma microRNA panel is a novel biomarker for focal segmental glomerulosclerosis and associated with podocyte apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 533.
 6. Jin LW, Ye HY, Xu XY, et al. MiR-133a/133b inhibits Treg differentiation in IgA nephropathy through targeting FOXP3[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 195-200.
 7. Lai L, Liu T, Yan M, et al. Abnormal glucose metabolism and galactose-deficient immunoglobulin A1 (IgA1) synthesis: a possible mechanism of IgA nephropathy[J]. *Discov Med*, 2019, 28(151): 39-45.
 8. Wada Y, Matsumoto K, Suzuki T, et al. Clinical significance of serum and mesangial galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206865.
 9. Kudo T, Iwai T, Kubota T, et al. Molecular cloning and characterization of a novel UDP-Gal: GalNAc(alpha) peptide beta 1,3-galactosyltransferase (C1Gal-T2), an enzyme synthesizing a core 1 structure of O-glycan[J]. *J Biol Chem*. 2002;277(49): 47724-47731.
 10. Gale DP, Molyneux K, Wimbury D, et al. Galactosylation of IgA1 is associated with common variation in C1GALT1[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2158-2166.
 11. Coppo R. Corticosteroids in IgA nephropathy: lessons from recent studies[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 25-33.
 12. Serino G, Sallustio F, Curci C, et al. Role of let-7b in the regulation of N-acetylgalactosaminyltransferase 2 in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(7): 1132-1139.
 13. Serino G, Pesce F, Sallustio F, et al. In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3): 683-692.
 14. Wen L, Zhao Z, Xiao J, et al. Renal miR-148b is associated with megalin down-regulation in IgA nephropathy[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181578.
 15. Zhao H, Ma SX, Shang YQ, et al. microRNAs in chronic kidney disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491: 59-65.
 16. Selvaskandan H, Pawluczky I, Barratt J. MicroRNAs: a new avenue to understand, investigate and treat immunoglobulin A nephropathy[J]? *Clin Kidney J*, 2018, 11(1): 29-37.
 17. Hu S, Bao H, Xu X, et al. Increased miR-374b promotes cell proliferation and the production of aberrant glycosylated IgA1 in B cells of IgA nephropathy[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(24 Pt B): 4019-4025.
 18. Liang Y, Zhao G, Tang L, et al. MiR-100-3p and miR-877-3p regulate overproduction of IL-8 and IL-1 β in mesangial cells activated by secretory IgA from IgA nephropathy patients[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 347(2): 312-321.
 19. Wu J, Zhang H, Wang W, et al. Plasma microRNA signature of patients with IgA nephropathy. *Gene*, 2018, 649: 80-86.
 20. Szeto CC, Wang G, Ng JK, et al. Urinary miRNA profile for the diagnosis of IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 77.
 21. Yang JYC, Sarwal RD, Fervenza FC, et al. Noninvasive urinary monitoring of progression in IgA nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4463.
 22. Duan ZY, Cai GY, Bu R, et al. Selection of urinary sediment miRNAs as specific biomarkers of IgA nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23498.
 23. Duan A, Liu L, Lou Y, et al. Diagnostic value of urinary miR-152-5p in patients with IgA nephropathy with elevated proteinuria levels[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(7). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190111.
 24. Mizutani K, Kawakami K, Horie K, et al. Urinary exosome as a potential biomarker for urinary tract infection[J]. *Cell Microbiol*, 2019, 21(7): e13020.
 25. Zang J, Maxwell AP, Simpson DA, et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs miR-21-5p and miR-30b-5p in individuals with diabetic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10900.
 26. Min QH, Chen XM, Zou YQ, et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs in IgA nephropathy[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2): e22226.
 27. Yu J, Yu C, Feng B, et al. Intrarenal microRNA signature related to the fibrosis process in chronic kidney disease: identification and functional validation of key miRNAs[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 336.
 28. Bao H, Hu S, Zhang C, et al. Inhibition of miRNA-21 prevents fibrogenic activation in podocytes and tubular cells in IgA nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(4): 455-460.
 29. Hennino MF, Buob D, Van der Hauwaert C, et al. miR-21-5p renal expression is associated with fibrosis and renal survival in patients with IgA nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27209.
 30. Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Intrarenal expression of microRNAs in patients with IgA nephropathy[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(1): 98-103.
 31. Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Elevated levels of miR-146a and miR-155 in kidney biopsy and urine from patients with IgA nephropathy[J]. *Dis Markers*, 2011, 30(4): 171-179.
 32. Moresco RN, Speeckaert MM, Delanghe JR. Diagnosis and monitoring of IgA nephropathy: the role of biomarkers as an alternative to renal biopsy[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(10): 847-853.

本文引用： 兰竞超, 沈颖. MicroRNA与IgA肾病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(6): 1395-1398. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.025

Cite this article as: LAN Jingchao, SHEN Ying. Research progress in microRNA and IgA nephropathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(6): 1395-1398. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.025