

文章编号:1003-2754(2025)08-0754-08

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2025.0144



综 述

RNA 剪接异常在神经系统变性
疾病中的研究进展蔡敏琪¹, 朱文波², 陈德柱¹, 朱慧铭³综述, 柏 兵²审校

摘 要: RNA 剪接是一系列蛋白与核酸复合体对基因转录后产物进行切割与拼接以生成成熟 RNA 的过程, 对维持细胞正常生命活动至关重要。大量研究表明, RNA 剪接相关蛋白及核酸在神经系统变性疾病中发生凝集等病理变化, 并且病变组织中的 RNA 也表现出剪接不足的现象。它们的基因学改变也可直接引起神经退行性病变。这些说明 RNA 剪接通路异常在神经退行性病变的发病机制中可能起重要作用。现对常见神经系统变性疾病中 RNA 剪接在组织病理、生物化学、基因水平等方面的改变以及响应的细胞与动物方面的研究进展进行综述, 以探讨它们在神经系统变性疾病发生机制中的作用。

关键词: RNA 剪接; 神经系统变性疾病; 阿尔茨海默病; 额颞痴呆; 肌萎缩侧索硬化; 帕金森病; 亨廷顿病; 多发性硬化

中图分类号: R742

文献标识码: A

Research advances in abnormal RNA splicing in neurodegenerative diseases CAI Minqi, ZHU Wenbo, CHEN Dezhu, et al. (Department of Nuclear Medicine, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

Abstract: RNA splicing is an essential cellular process in which a series of protein-nucleic acid complexes cut and splice the products of gene transcription to generate mature RNA, and it plays an important role in maintaining the normal life activities of cells. Extensive studies have shown that proteins and nucleic acids associated with RNA splicing undergo the pathological changes such as aggregation in neurodegenerative diseases, and inadequate RNA splicing is observed in lesions. Genetic alterations within RNA splicing-related genes can cause neurodegenerative diseases. All these findings suggest that abnormalities in RNA splicing pathways may play a significant role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. This article reviews the research advances in the alterations of RNA splicing in common neurodegenerative diseases in terms of histopathology, biochemistry, and genetics, as well as related cell biology and animal models, in order to clarify their role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

Key words: RNA splicing; Neurodegenerative disease; Alzheimer disease; Frontotemporal dementia; Amyotrophic lateral sclerosis; Parkinson disease; Huntington disease; Multiple sclerosis

神经系统变性疾病(neurodegenerative diseases)是一类慢性进行性大脑和脊髓的细胞神经元退行性变性、丢失而导致的疾病的总称,是由衰老、遗传、炎症等因素所引起的神经系统退化性病变^[1]。在临床上表现为运动与感觉功能丧失,在病理上则表现为神经元死亡、轴突丧失,以及异常蛋白凝集沉淀。通常可以分为急性神经系统变性疾病和慢性神经系统变性疾病,前者主要包括脑缺血、脑损伤、癫痫,后者主要包括阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症和额颞叶变性、亨廷顿病、多发性硬化、不同类型脊髓小脑共济失调、Pick病、巴顿病等^[2-4]。总体上,目前临床上对神经退行性病变的治疗方案十分有限,所以对它们的机制性研究显得尤为必要。

现有大量研究表明,神经系统变性疾病的发病机制在病理生理与细胞水平上,主要包括衰老、氧化

应激反应、胞吞异常、线粒体功能障碍、神经元兴奋过渡性损伤,以及神经胶质细胞引起的免疫炎症反应等^[1,5-10];在分子水平上,则主要包括先天基因遗传、蛋白质变性与降解异常、膜磷脂改变与DNA损伤、轴突运输受阻等^[11,12,13-16]。

随着分子机制的广泛研究及不断深入, RNA 剪接(RNA splicing)异常也被发现是神经系统变性疾

收稿日期:2025-01-21;修订日期:2025-04-17

基金项目:国家自然科学基金(82172354, 82472333);江苏省卫健委医学科研(M2021012)及老年健康科研(LK2021028);江苏省卫生健康发展研究中心(JSHD2022006);南京市卫生科技发展专项资金(ZKX22013);南京鼓楼医院临床研究专项资金(2022-LCYJ-MS-02)

作者单位:(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 江苏 南京 210008; 3. 南京大学医学院化学与生物医学创新中心, 江苏 南京 210093)

通信作者:柏 兵, E-mail: bing.bai@nju.edu.cn

病的致病因素^[17,18]。RNA剪接是绝大多数真核细胞中转录后的pre-RNA经切割与拼接后形成成熟的功能性RNA的生物学过程。负责RNA剪接的剪接体(spliceosome)是由数百种相互作用的蛋白质和核内小核糖核酸组成的复合物,包括主要与次要RNA剪接复合体两大类。其中,主要RNA剪接复合体负责细胞内的绝大部分RNA剪接工作,它包括U1、U2、U4、U5和U6 5个剪接复合体,而次要剪接复合体则包括U5和另外的U11、U12、U4atac、U6atac,也是共5个复合体。每个剪接复合体又各自由1个小核RNA(snRNA)及不同蛋白组成,如U1 snRNP中包括U1 snRNA与其独有的U1-70K、U1-A、U1-C及1个环状结构(7个Sm蛋白组成,5个主要剪接复合体均有)。

在病理条件下,RNA剪接不足或剪接异常会导致多种疾病,包括神经退行性病变^[19,20]。比如,因脊髓前角运动神经元变性所致的脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)是一种常染色体隐性遗传病,它的产生就是因为SMN1基因发生了突变,而SMN1蛋白正是RNA剪接体的组装与功能发挥的关键蛋白^[21,22]。另外,TDP-43是一种RNA结合与调节蛋白,它的突变与凝集可导致额颞叶失智症和肌萎缩侧索硬化^[23-26]。此外,核苷酸序列重复扩展也可以使剪接因子失衡,引起RNA剪接异常,导致神经系统变性疾病的发生,如在肌强直性营养不良(myotonic dystrophy, DM)中CTG和CCTG重复扩增和亨廷顿病中的CAG重复扩增^[27-29]。我们还发现在阿尔茨海默病患者脑组织中U1 snRNP的病理变化以及RNA剪接不足现象^[30]。在体外实验的斑马鱼中,U1剪接体的蛋白低表达会直接导致运动神经元的功能缺陷和死亡^[31];以及小鼠中U2 snRNA的基因突变会导致小脑功能丧失和神经元死亡^[32]。

因此,RNA剪接通路异常可能是神经系统性病变的重要发病机制。现将RNA剪接异常在临床常见慢性神经系统变性疾病中的研究进展逐一综述,从而为全面了解这些疾病的发生机制提供新的分子线索。

1 RNA剪接异常在阿尔茨海默病中的研究进展

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种与衰老相关的慢性不可逆性的神经退行性病变。主要表现为进行性认知功能减退,包括记忆、语言、执行和视觉空间障碍、个性和行为能力进行性下降,并逐

步丧失日常工作和基本活动的的能力。AD是老年痴呆病中的最常见原因,占有老年痴呆病诊断的75%左右。随着人口老龄化,我国及全世界的AD患病人数快速增长,而目前尚无有效的治疗方案,给家庭与社会带来日趋严重的负担。

AD的典型病理变化是脑组织中神经元胞外的A β 淀粉样斑块与胞内高度磷酸化Tau蛋白所形成的神经纤维缠结^[33]。其中,A β 肽段是其前体蛋白APP被 β -分泌酶(β -secretase)和 γ -分泌酶(γ -secretase)两个蛋白酶相继切割产生。Tau的纤维缠结数目与磷酸化程度等病理现象,与患者的痴呆程度具有较高的相关性,并且体外培养的细胞模型中,它可介导A β 的神经毒性^[34,35]。相对于Tau而言,A β 斑块等病理虽然与痴呆程度的相关性不明显,但早于Tau的病理改变及痴呆症状出现。更为重要的是,目前所发现的3个AD遗传学基因(APP, PSEN1 and PSEN2),都与A β 产生直接相关^[36]。除A β 与Tau之外,脑组织中的炎症反应在AD发病中也起重要作用^[37,38]。因此,目前研究领域一般认为A β 是AD发生的原始因素,而Tau与炎症则介导了AD的发病过程。

RNA剪接复合体异常与RNA剪接不足也是AD脑组织中重要的病理现象。我们通过质谱技术对AD脑组织的难溶性蛋白进行蛋白组学分析,发现了U1 snRNP中的U1-70K、U1A及snRNA发生凝集,并从神经元核内转移到胞质中形成类似于Tau纤维缠结样的结构^[30]。这种现象不仅几乎100%在AD脑皮质组织中出现,并且可在轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的痴呆早期出现。进一步的脑皮质组织的深度转录组学分析还发现,AD脑中的RNA有剪接不足,表现在总RNA及各基因的内含子读取数目增加。另外,当U1复合体数目或功能不足时,pre-mRNA的转录会出现提前终止的3'端过早切割和聚腺苷酸化(premature 3'-end cleavage and polyadenylation, PCPA)现象,而该现象在AD脑组织中也证实存在^[39,40]。

进一步在体外培养的细胞中研究发现U1-70K与U1C的蛋白表达被敲低时,A β 水平增加,并且与A β 生成直接相关的APP、Nicastrin蛋白在表达水平与isoform分布上都发生了改变^[41]。实际上,U1的病理改变可能与AD中神经元的细胞分裂再活化有关^[42]。另外,在我们近期完成的研究中,小鼠脑组织

神经元中抑制 U1-70K 表达时,小鼠会发生认知功能的降低,并且在机制上可能与 GABA 型神经突触减少有关^[43]。

除 U1 外,与 RNA 剪接密切相关的富含脯氨酸/谷氨酰胺剪接因子 SFPQ 蛋白也在 AD 与额颞痴呆中被发现从脑组织神经元核内转移到胞质,并形成了类似的神经缠结样结构^[44-46]。在近期报道的脑组织全蛋白组学与磷酸蛋白组学分析中, RNA 剪接也是 AD 脑组织中主要的异常通路之一^[47,48]。

总而言之,虽然目前尚无直接的基因学证据支持 RNA 剪接复合体异常或 RNA 剪接不足是 AD 发生的原发性因素,但可以肯定的是,作为维持细胞活性的重要生物过程, RNA 剪接异常在 AD 的最终发病过程中,有着不可忽视的重要作用。

2 RNA 剪接异常在额颞痴呆与肌萎缩侧索硬化中的研究进展

额颞叶变性(frontotemporal dementia, FTD)是一组发病率仅次于 AD,以大脑皮质额颞叶部分的萎缩为特征的痴呆综合征,伴有神经元核内和细胞质包涵体^[2]。根据脑组织蛋白病理的不同, FTD 又分为 Tau 阳性[包括皮克病(Pick's disease),皮质基底变性(corticobasal degeneration),进行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy)]、TDP 或 Ubiquitin 阳性,及 FUS 阳性三大类型,分别以这些蛋白所形成的蛋白凝集与沉淀为主要病理特征^[2]。FTD 是继 AD 之后的第二大痴呆症病因。它的特点是显著的人格和行为改变,以及语言技能的逐渐损伤。FTD 和肌萎缩侧索硬化症是渐进的、成人发病的神经系统变性疾病,虽然在临床症状与病理部位上有明显差异,但是两者在遗传性突变基因上却有很多相同^[49]。

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)也叫运动神经元病(motor neuron disease, NMD),又称“渐冻症”,是一种致命的神经系统变性疾病,是由大脑皮质、脑干及脊髓运动神经元的慢性进行性退行性病变所引起的全身性随意运动功能逐步丧失的过程。其特征在于上运动神经元和下运动神经元的进行性退化。上运动神经元的退化会导致痉挛和过度兴奋,而下运动神经元的死亡会导致虚弱、肌束震颤,最终导致肌肉萎缩,随后进行性麻痹。该疾病的平均发病年龄约为 50 岁。绝大多数 ALS 病例被认为是不明原因的散发性,另外 5%~10% 的病例为家族遗传性。

ALS 的病变组织中有很多的谷氨酸转运体 EAAT2 降低,促使神经兴奋性递质谷氨酸回收障碍,从而引起神经元兴奋性死亡,成为 ALS 重要的可能发病机制,而这与 EAAT2 的 mRNA 的选择性剪接发生改变有关。因为剪切发生变化(内含子保留、外显子跳读),它的 mRNA 被快速降解或引起正常 mRNA 表达的显性抑制(dominant negative),从而引起 EAAT2 蛋白表达水平的降低^[50]。进一步研究发现, ALS 的突变基因(ALSoD, <http://alsod.iop.kcl.ac.uk/>)中,直接参与 RNA 剪接的就有: *TDP-43*、*ELP3*、*ANG*、*TAF15*、*FUS*、*SFPQ* 等^[51,52]。其中, *SFPQ* 是与 U1 snRNP 直接结合的相关因子。它与 AD 中的 U1-70K、U1A 等一样,也在神经元内发生了凝集沉淀^[53,54]。这些都说明了 RNA 剪接对 ALS 发病的重要性。

除此之外, TDP-43、FUS 与 FTD 和 ALS 密切相关^[55]。TDP-43 和 FUS 都属于大型异质核糖核蛋白(hnRNP)家族。该家族的成员表现出与 RNA 结合的能力,并且具有相当大的序列特异性,具有高度保守的 RNA 识别基序。TDP-43 和 FUS 具有多种生理功能,参与 RNA 的转录、转运、代谢与翻译等。TDP-43 蛋白含有 414 个氨基酸,其编码基因 *TARDBP* 位于 1 号染色体上,是一种高度保守且普遍表达的 RNA/DNA 结合蛋白。它是 FTD 和 ALS 脑组织中难溶性泛素化内含物的关键成分,并且其突变可直接导致家族性 FTD 和 ALS^[56,57]。除 FTD 和 ALS 外, TDP-43 病变还可引起原发性侧索硬化(primary lateral sclerosis)和进行性肌肉萎缩(progressive muscular atrophy)的神经系统疾病。这些统称为 TDP-蛋白病^[2]。

FUS 突变虽然较少见于 FTD 中,但可见于部分家族性 ALS 中。突变的 *FUS* 在 ALS 病变组织中聚积于胞浆中,导致正常情况下的核内水平不足^[58]。另外,虽然 FTD 中 *FUS* 突变较少,但在部分 FTD 患者的脑皮质中, *FUS* 与 *TDP-43* 在神经元核内与胞浆中变性凝集,形成难溶性内涵蛋白小体(inclusion body),导致行使正常功能的可溶性部分减少,从而引起 RNA 代谢与剪接不足,这被认为是 FTD 与 ALS 的重要发病机制。

值得提出的是, FTD 中 *GRN* 和 *Tau* 基因突变,也是因为突变序列引起它们的 RNA 剪接发生改变,从而产生了异常蛋白有关^[59,60]。另外,与 pre-RNA 结合并可调节其剪接的蛋白 hnRNPA2B1 和 hnRNPA1

的 prion-like 氨基酸序列区域上发生突变时,会使这些蛋白聚集到应激颗粒(stress granules)并在细胞内凝集成内涵体,引起多系统的蛋白病与 ALS^[61]。

此外在 ALS 和 FTD 中, *C9orf72* 基因第一个内含子中的六核苷酸(GGGGCC)重复序列可以被双向转录为突变的 RNA,在细胞核中形成聚集体^[62-64]。研究表明, *C9orf72* 重复扩增可以导致形成含有 hnRNP A1、A2/B1、A3、F、H 和 K 的 RNA 病灶,提示 RNA 结合蛋白被隔离可能是重要的发病机制。此外, hnRNP A1 和 A2/B1 与导致 ALS 和 FTD 的其他 RBP (如 FUS 和 TDP-43)一起被隔离在细胞质应激颗粒中^[65]。因此,核苷酸重复序列可以改变 RNA 代谢,并引起神经系统变性疾病。

3 RNA 剪接异常在帕金森病中的研究进展

帕金森病(Parkinson disease, PD)是发病率仅次于 AD 的常见老年人神经系统变性疾病,主要由中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡导致纹状体多巴胺含量减少而引起。它表现为运动迟缓、肌肉震颤与强直等临床症状。PD 在脑组织病理上主要是大脑底部基底核中的黑质多巴胺能神经元胞内 α -突触核蛋白(α -synuclein)的凝集沉淀形成路易氏小体(Lewy bodies)以及神经元细胞的大量死亡。

PD 有多种发病机制。首先, *Parkin*、*PINK1* 等基因突变可引起早发性常染色体隐性 PD^[66]。这些突变可导致神经元内正常的线粒体自噬过程受损,引起异常线粒体在胞内积累,从而导致神经元死亡。其次,药物[如 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4 phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, MPTP)或鱼藤酮(rotenone)]所引起的 PD 是通过线粒体氧化呼吸链功能抑制,引起 ATP 生成减少与活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)积累。一方面,ATP 生成减少可直接导致神经元病变;另一方面过度产生的 ROS 不仅可以氧化修饰 Parkin 蛋白,导致其功能丧失而引起线粒体自噬受损,还会氧化修饰 α -突触核蛋白,引起其空间构象变化而形成凝集与沉淀。变性沉淀的 α -突触核蛋白继而引起神经细胞间的蛋白传输障碍,还抑制细胞内蛋白降解系统,从而导致神经元死亡。还有,脑内的小胶质细胞与星形胶质细胞活化所引起的神经炎症反应也是推动神经退行性病变的重要因素^[67]。

另外,研究表明 RNA 剪接异常现象存在于 PD 病变脑组织中并可能参与了疾病的发生^[68]。研究

早期即发现重要的 RNA 剪接因子 SRRM2 在 PD 中较为广泛的高表达^[69]。后来基于二代测序的 PD 脑扣带皮质组织深度转录组分析中,显示较多基因的 mRNA 被异常剪接^[70]。随着研究的更加广泛与深入,更多的 PD 致病基因被发现具有 RNA 异常选择性剪接现象,包括 *PARK2*、*SNCAIP*、*LRRK2*、*SNCA* 和 *MAPT* 等^[71]。研究还发现 MPTP 药物可以诱导内源性 LRPPRC 的 mRNA 剪接变化,再现了 LRPPRC IVS35+14C>T 的突变现象^[72],提示线粒体功能降低及缺氧微环境的发生可诱导 RNA 异常剪接的分子机制^[73]。而且,研究还发现 LRPPRC 外显子 33 剪接还受到 RNA 结合与调节的 hnRNP A1 蛋白的调控,并可被高表达 RNA 剪接因子 U1 snRNA 所恢复^[72]。

实际上,PD 相关基因的突变位点富集于 RNA 选择性剪接的 U1 snRNA 结合区域。值得提出的是,从突变位点在 U1 snRNA 结合序列的致病基因 *PARK7* (c. 192G>C)所导致的 PD 患者身上,所提取的细胞进行体外培养中高表达 U1 snRNA 时, *PARK7* mRNA 的剪接可以恢复正常,而且细胞的病理损害可得到有效降低,为 PD 的治疗提供新的思路^[74]。

4 RNA 剪接异常在亨廷顿病中的研究进展

亨廷顿病(Huntington disease, HD),又称舞蹈症,是一种常染色体显性遗传性神经系统变性疾病。它主要表现为中型多棘神经元及星形胶质细胞增生。一般脑中纹状体及基底核首先被侵害,然后累及大脑皮质的额叶与颞叶。正常情况下,纹状体中的下丘脑向苍白球发出信号,启动并调整肌肉运动。HD 患者的下丘脑受损,发生信号减弱,不能有效控制机体的运动,形成舞蹈症(chorea)。疾病晚期时,大脑皮质也逐渐死亡,此时患者可能失去所有行动能力,并出现认知功能下降甚至痴呆。

HD 主要是由 Huntingtin 基因(*HTT*)上的 CAG 三核苷酸重复(CAG repeats)引起,导致表达的亨廷顿蛋白上有多聚谷氨酰胺(polyQ)的重复序列。这种亨廷顿蛋白,在神经元内凝集沉淀,形成难溶性内涵体,可直接导致神经毒性。它可与细胞内的运动与微管骨架系统作用,干扰胞内的轴突运输。另外,含有 polyQ 的亨廷顿蛋白因为氨基酸序列、空间构象、理化特性改变,使其下游靶蛋白的结合也发生改变,感染细胞内的诸多信号通路与生物过程,从而引起神经元的自噬、凋亡^[75]。

HD脑组织中也存在着较多异常RNA剪接现象。在对脑皮质BA4区域组织的深度转录组学分析中,HD样本中有593个异常RNA剪接事件^[76]。在该研究中还发现HD脑组织中有4个RNA剪接因子(PTBP1、SFRS4、RBM4、SREK1)自身发生了显著性的异常剪接,并且表达被异常剪接的PTBP1所引起的靶基因RNA剪接改变还与HD中检测到的异常RNA剪接事件具有相关性^[77]。近期研究发现HD脑组织中的RNA异常剪接可能与含有CAG三核苷酸重复的HTT mRNA有关^[78]。实际上,HTT不仅仅是表达的蛋白有毒性,而且其mRNA本身就可以结合蛋白,引起细胞功能紊乱。研究发现HTT mRNA能结合很多蛋白,并且大部分都是RNA剪接因子。这可能导致有效RNA剪接因子含量的不足,从而使HD脑中大量RNA异常剪接,是HTT突变产生毒性的另一个重要因素^[79,80]。

另外,HD的HTT mRNA自身还存在异常剪接现象。CAG三核苷酸的重复序列改变了正常HTT mRNA的剪接位点选择倾向性,使得1号外显子以后的所有外显子都被剪切掉,仅表达大幅缩短了的HTT蛋白N-端片段,更增强了HTT的神经毒性^[81]。

5 RNA剪接异常在多发硬化中的研究进展

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是由自身免疫异常引起的中枢神经和小脑病变,引起神经信号传导受损所导致的运动与认知障碍。根据病程可以分为复发缓解型、继发进展型、原发进展型以及进展复发型。MS主要病理改变是静脉周围炎性病变,导致脱髓鞘斑块,是与可变炎症和轴突缺失相关的脱髓鞘病灶区域,主要影响大脑、脊髓和视神经的白质,但也可能涉及包括软膜下区域在内的大脑皮质。炎症浸润包含T淋巴细胞,以MHC I类限制性CD8⁺T细胞为主;B细胞和浆细胞也存在,但数量要少得多。炎症导致少突胶质细胞损伤和脱髓鞘。轴突在疾病的早期阶段相对保留,但随着疾病的发展,逐渐出现不可逆的损伤^[82]。

研究显示RNA剪接异常也是MS发病中的重要现象^[83]。通过全基因组外显子测序,研究人员发现MS患者中有120个外显子表达水平具有显著性差异,并且预测有340个转录本存在选择性剪接现象,提示它们与MS发病中可能存在着内在联系^[84]。在一份对190例MS与182例对照样本的基因表达数据的Meta分析中,结果提示差异表达的基因富集于

RNA代谢及选择性剪接的通路中^[85],具体包括CELF1等17个RNA剪接因子。该研究还进一步对CELF1所调节的主要靶基因*NFAT5*进行了分析,确证了*NFAT5*在MS患者中的RNA选择性剪接异常。

除RNA剪接因子发生差异性表达外,MS的风险基因(*IL7R*、*PRKCA*、*CTLA-4*、*CD45*、*OAS1*、*KLC1*)本身也直接发生了选择性剪接改变^[86]。*IL7R* (interleukin 7 receptor alpha chain)是MS的主要风险基因,它6号外显子的单核苷酸多态性SNP(rs6897932, T→C, T244I)与MS有极强的相关性。该位点的SNP直接影响了*IL7R* mRNA的剪接,引起6号外显子跳跃,可能与该SNP增强了外显剪接沉默子有关^[86,87]。

作为一种自身免疫病,MS的产生也与一些自身抗原的产生有关,而这些自身抗原的产生是因为RNA剪接异常后新的蛋白产物,如髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)和髓鞘蛋白脂蛋白(myelin proteolipid protein, MPLP)等^[88]。

此外,有研究结果证实了在复发缓解型MS中存在严重的结构性RNA监控缺陷,例如poly(A)+Y1-RNA、poly(A)+18S rRNA和28S rRNA水平升高、错误加工的18S和28S rRNA水平升高以及U类小核RNA水平升高。研究指出复发缓解型MS中U1、U2和U4 RNA的聚腺苷酸化形式以及小剪接体途径的U11和U12组分显著增加,从而引起剪接异常^[89]。

6 总结与展望

综上所述,RNA异常剪接现象广泛存在于常见慢性神经系统变性疾病中,有的非选择性地存在于一般基因中,有的则存在于疾病的风险基因上,还有的直接存在于RNA剪接因子本身。在机制上主要是因为RNA剪接相关基因发生突变(如ALS中的*TDP-43*、*hnRNPA2B1*),或相关蛋白发生病变(如AD中的U1-70K),或基因的RNA剪接位点发生了突变。这些RNA异常剪接,有的是导致疾病的直接原因,也有的是在疾病过程中产生,对疾病的进展起着推动作用。

RNA异常剪接作为慢性神经系统变性疾病的治疗靶点已经有了初步研究。如前已述及的在PD中,针对致病基因*PARK7*的RNA剪接位点的突变,调整U1 snRNA序列,可恢复*PARK7* mRNA的正常剪接,在细胞模型中显示出初步效果^[74]。另外,在HD中,对HTT具有CAG三核苷酸重复序列的1号外显子进

行RNA反式剪接,用正常的外显子序列进行替换,从而起到治疗作用^[90]。类似研究还在不断进行中^[18,91-93]。

另外,异常剪接的RNA还可以作为疾病的标志物。除了与RNA剪接异常相关的基因突变可以直接通过外周血白细胞来检测,一些与疾病相关的特征性异常剪接的RNA产物也有可能出现在脑脊液,甚至血液中^[70],从而为疾病的早期发现提供检测方法,这将是临床生物标志物中的全新领域。

总之,RNA剪切异常可能是神经系统变性疾病的重要发病机制,可为这类疾病的治疗靶点与临床标志物提供新的分子线索。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:蔡敏琪负责论文撰写;朱文波、陈德柱负责文献收集;朱慧铭负责论文修改;柏兵拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15 (10): 565-581.
- [2] Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(7): a028035.
- [3] 颜弘烨,王慧敏,张文雕,等.人脑类器官在神经退行性疾病中的应用与展望[J].*中国科学:生命科学*, 2023, 53 (10): 1383-1396.
- [4] 薛小燕,郭小华,李敏,等.神经退行性疾病发病机制研究进展[J].*中国老年学杂志*, 2015, 35 (11): 3149-3152.
- [5] Bossy-Wetzel E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration[J]. *Nat Med*, 2004, 10 Suppl: S2-S9.
- [6] Gan L, Cookson MR, Petrucelli L, et al. Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1300-1309.
- [7] Hammond TR, Marsh SE, Stevens B. Immune signaling in neurodegeneration[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 955-974.
- [8] Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2022, 110(6): 935-966.
- [9] 张伟,王蓉.衰老作为神经退行性疾病危险因素的科学现状分析[J].*实用老年医学*, 2023, 37(10): 984-988.
- [10] 张燕秋,付佳琳,袁正伟,等.细胞衰老在神经系统疾病发生发展中的作用[J].*中国医科大学学报*, 2023, 52 (9): 847-851.
- [11] Koretsky MJ, Alvarado C, Makarios MB, et al. Genetic risk factor clustering within and across neurodegenerative diseases [J]. *Brain*, 2023, 146(11): 4486-4494.
- [12] Peng C, Trojanowski JQ, Lee VM. Protein transmission in neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16 (4): 199-212.
- [13] Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1332-1340.
- [14] Moll T, Shaw PJ, Cooper-Knock J. Disrupted glycosylation of lipids and proteins is a cause of neurodegeneration[J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1332-1340.
- [15] Maiuri T, Suart CE, Hung CK, et al. DNA damage repair in Huntington's disease and other neurodegenerative diseases[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(4): 948-956.
- [16] Sleight JN, Rossor AM, Fellows AD, et al. Axonal transport and neurological disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15 (12): 691-703.
- [17] Fernandopulle MS, Lippincott-Schwartz J, Ward ME. RNA transport and local translation in neurodevelopmental and neurodegenerative disease[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(5): 622-632.
- [18] Li D, McIntosh CS, Mastaglia FL, et al. Neurodegenerative diseases: A hotbed for splicing defects and the potential therapies [J]. *Transl Neurodegener*, 2021, 10(1): 16.
- [19] Hsieh YC, Guo C, Yalamanchili HK, et al. Tau-mediated disruption of the spliceosome triggers cryptic RNA splicing and neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2019, 29 (2): 301-316. e10.
- [20] Baralle FE, Buratti E. RNA and splicing regulation in neurodegeneration[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 56: 404-405.
- [21] Singh RN, Singh NN. Mechanism of splicing regulation of spinal muscular atrophy genes[J]. *Adv Neurobiol*, 2018, 20: 31-61.
- [22] Sumner CJ, Crawford TO. Two breakthrough gene-targeted treatments for spinal muscular atrophy: Challenges remain [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3219-3227.
- [23] Prasad A, Bharathi V, Sivalingam V, et al. Molecular mechanisms of TDP-43 misfolding and pathology in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 25.
- [24] Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Science*, 2008, 319(5870): 1668-1672.
- [25] Arseni D, Hasegawa M, Murzin AG, et al. Structure of pathological TDP-43 filaments from ALS with FTLTD [J]. *Nature*, 2022, 601 (7891): 139-143.
- [26] Arseni D, Chen R, Murzin AG, et al. TDP-43 forms amyloid filaments with a distinct fold in type A FTLTD-TDP [J]. *Nature*, 2023, 620(7975): 898-903.
- [27] Schwartz JL, Jones KL, Yeo GW. Repeat RNA expansion disorders of the nervous system: Post-transcriptional mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2021, 56(1): 31-53.
- [28] Swinnen B, Robberecht W, Van Den Bosch L. RNA toxicity in non-coding repeat expansion disorders [J]. *EMBO J*, 2020, 39 (1): e101112.
- [29] Rodriguez CM, Todd PK. New pathologic mechanisms in nucleotide repeat expansion disorders [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 130: 104515.
- [30] Bai B, Hales CM, Chen PC, et al. U1 small nuclear ribonucleo-

- protein complex and RNA splicing alterations in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(41): 16562-16567.
- [31] Winkler C, Eggert C, Gradi D, et al. Reduced U snRNP assembly causes motor axon degeneration in an animal model for spinal muscular atrophy[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(19): 2320-2330.
- [32] Jia Y, Mu JC, Ackerman SL. Mutation of a U2 snRNA gene causes global disruption of alternative splicing and neurodegeneration[J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 296-308.
- [33] 裴江燕, 吉维忠. 认知障碍的蛋白组学研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(3): 267-272.
- [34] Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, et al. Tau is essential to β -amyloid-induced neurotoxicity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(9): 6364-6369.
- [35] Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models [J]. *Cell*, 2010, 142(3): 387-397.
- [36] Sims R, Hill M, Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(3): 311-322.
- [37] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease; Where do we go from here?[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-172.
- [38] Bettcher BM, Tansey MG, Dorothée G, et al. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease-a research prospectus[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(11): 689-701.
- [39] Kaida D, Berg MG, Younis I, et al. U1 snRNP protects pre-mRNAs from premature cleavage and polyadenylation[J]. *Nature*, 2010, 468(7324): 664-668.
- [40] Nourse J, Spada S, Danckwardt S. Emerging roles of RNA 3'-end cleavage and polyadenylation in pathogenesis, diagnosis and therapy of human disorders[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 915.
- [41] Zhu W, Wei X, Wang Y, et al. Effects of U1 small nuclear ribonucleoprotein inhibition on the expression of genes involved in Alzheimer's disease[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(39): 25306-25311.
- [42] Bai B. U1 snRNP alteration and neuronal cell cycle reentry in Alzheimer disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 75.
- [43] Chen PC, Han X, Shaw TI, et al. Alzheimer's disease-associated U1 snRNP splicing dysfunction causes neuronal hyperexcitability and cognitive impairment[J]. *Nat Aging*, 2022, 2(10): 923-940.
- [44] Younas N, Zafar S, Shafiq M, et al. SFPQ and Tau: Critical factors contributing to rapid progression of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(3): 317-339.
- [45] Lim YW, James D, Huang J, et al. The emerging role of the RNA-binding protein SFPQ in neuronal function and neurodegeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7151.
- [46] Lu J, Shu R, Zhu Y. Dysregulation and dislocation of SFPQ disturbed DNA organization in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(4): 1311-1321.
- [47] Johnson ECB, Dammer EB, Duong DM, et al. Deep proteomic network analysis of Alzheimer's disease brain reveals alterations in RNA binding proteins and RNA splicing associated with disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 52.
- [48] Guo Q, Dammer EB, Zhou M, et al. Targeted quantification of detergent-insoluble RNA-binding proteins in human brain reveals stage and disease specific co-aggregation in Alzheimer's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 623659.
- [49] Ranganathan R, Haque S, Coley K, et al. Multifaceted genes in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 684.
- [50] Lin CL, Bristol LA, Jin L, et al. Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neuron*, 1998, 20(3): 589-602.
- [51] Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(5): 465-479.
- [52] Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: Diagnostic and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 94-102.
- [53] Luisier R, Tyzack GE, Hall CE, et al. Intron retention and nuclear loss of SFPQ are molecular hallmarks of ALS[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2010.
- [54] Ishigaki S. Aberrant interaction between FUS and SFPQ in neurons in a wide range of FTL spectrum diseases[J]. *Brain Nerve*, 2021, 73(9): 1021-1028.
- [55] Bampton A, Gittings LM, Fratta P, et al. The role of hnRNPs in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(5): 599-623.
- [56] Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(3): 602-611.
- [57] Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Science*, 2006, 314(5796): 130-133.
- [58] Scekic-Zahirovic J, Sanjuan-Ruiz I, Kan V, et al. Cytoplasmic FUS triggers early behavioral alterations linked to cortical neuronal hyperactivity and inhibitory synaptic defects [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3028.
- [59] van Swieten JC, Heutink P. Mutations in progranulin (GRN) within the spectrum of clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(10): 965-974.
- [60] Kar A, Kuo D, He R, et al. Tau alternative splicing and frontotemporal dementia [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2005, 19(S1): S29-S36.
- [61] Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNP A2B1 and hnRNP A1 cause multisystem proteinopathy and ALS[J]. *Nature*, 2013, 495(7442): 467-473.
- [62] Chew J, Cook C, Gendron TF, et al. Aberrant deposition of stress granule-resident proteins linked to C9orf72-associated TDP-43 proteinopathy[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 9.
- [63] Cook CN, Wu Y, Odeh HM, et al. C9orf72 poly(GR) aggregation

- induces TDP-43 proteinopathy[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(559): eabb3774.
- [64] Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(9): 544-558.
- [65] Geuens T, Bouhy D, Timmerman V. The hnRNP family: Insights into their role in health and disease[J]. *Hum Genet*, 2016, 135(8): 851-867.
- [66] Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 170-178.
- [67] Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, et al. Inflammation and immune dysfunction in parkinson disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(11): 657-673.
- [68] Cognata VL, D'Agata V, Cavalcanti F, et al. Splicing: Is there an alternative contribution to Parkinson's disease?[J]. *Neurogenetics*, 2015, 16(4): 245-263.
- [69] Shehadeh LA, Yu K, Wang L, et al. SRRM2, a potential blood biomarker revealing high alternative splicing in Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9104.
- [70] Henderson-Smith A, Corneveaux JJ, De Both M, et al. Next-generation profiling to identify the molecular etiology of Parkinson dementia[J]. *Neurol Genet*, 2016, 2(3): e75.
- [71] Fu RH, Liu SP, Huang SJ, et al. Aberrant alternative splicing events in Parkinson's disease[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(4): 653-661.
- [72] Gaweda-Walerych K, Mohagheghi F, Zekanowski C, et al. Parkinson's disease-related gene variants influence pre-mRNA splicing processes[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 47: 127-138.
- [73] Jakubauskienė E, Kanopka A. Alternative splicing and hypoxia puzzle in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(8): 1272.
- [74] Boussaad I, Obermaier CD, Hanss Z, et al. A patient-based model of RNA mis-splicing uncovers treatment targets in Parkinson's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(560): eaau3960.
- [75] Tabrizi SJ, Flower MD, Ross CA, et al. Huntington disease: New insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(10): 529-546.
- [76] Lin L, Park JW, Ramachandran S, et al. Transcriptome sequencing reveals aberrant alternative splicing in Huntington's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(16): 3454-3466.
- [77] Llorian M, Schwartz S, Clark TA, et al. Position-dependent alternative splicing activity revealed by global profiling of alternative splicing events regulated by PTB[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(9): 1114-1123.
- [78] Neueder A, Bates GP. RNA related pathology in Huntington's disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1049: 85-101.
- [79] Schilling J, Broemer M, Atanassov I, et al. Deregulated splicing is a major mechanism of RNA-induced toxicity in Huntington's disease[J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(9): 1869-1877.
- [80] Elorza A, Márquez Y, Cabrera JR, et al. Huntington's disease-specific mis-splicing unveils key effector genes and altered splicing factors[J]. *Brain*, 2021, 144(7): 2009-2023.
- [81] Sathasivam K, Neueder A, Gipson TA, et al. Aberrant splicing of HTT generates the pathogenic exon 1 protein in Huntington disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(6): 2366-2370.
- [82] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis-a review[J]. *Euro J Neurology*, 2019, 26(1): 27-40.
- [83] Putscher E, Hecker M, Fitzner B, et al. Genetic risk variants for multiple sclerosis are linked to differences in alternative pre-mRNA splicing[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 931831.
- [84] Tian Y, Apperson ML, Ander BP, et al. Differences in exon expression and alternatively spliced genes in blood of multiple sclerosis compared to healthy control subjects[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 230(1-2): 124-129.
- [85] Paraboschi EM, Cardamone G, Rimoldi V, et al. Meta-analysis of multiple sclerosis microarray data reveals dysregulation in RNA splicing regulatory genes[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 23463-23481.
- [86] Hecker M, Rüge A, Putscher E, et al. Aberrant expression of alternative splicing variants in multiple sclerosis-A systematic review[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(7): 721-732.
- [87] Galarza-Muñoz G, Briggs FBS, Evsyukova I, et al. Human epistatic interaction controls IL7R splicing and increases multiple sclerosis risk[J]. *Cell*, 2017, 169(1): 72-84. e13.
- [88] Evsyukova I, Somarelli JA, Gregory SG, et al. Alternative splicing in multiple sclerosis and other autoimmune diseases[J]. *RNA Biol*, 2010, 7(4): 462-473.
- [89] Spurlock CF 3rd, Tossberg JT, Guo Y, et al. Defective structural RNA processing in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 58.
- [90] Rindt H, Tom CM, Lorson CL, et al. Optimization of trans-splicing for Huntington's disease RNA therapy[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 544.
- [91] 刘 墨, 冯丽荣, 万东君. 线粒体丙氨酰-tRNA 合成酶 2 基因突变相关的脑白质病 1 例及文献回顾[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(2): 156-160.
- [92] Montes M, Sanford BL, Comiskey DF, et al. RNA splicing and disease: animal models to therapies[J]. *Trends Genet*, 2019, 35(1): 68-87.
- [93] Nikom D, Zheng S. Alternative splicing in neurodegenerative disease and the promise of RNA therapies[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(8): 457-473.

引证本文:蔡敏琪,朱文波,陈德柱,等. RNA 剪接异常在神经系统变性疾病中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(8): 754-761.