



Hippo 信号通路及其相关 miRNA 在阿尔茨海默病与帕金森病中的潜在作用机制*

刘醒然^{1,3)} 张蒙¹⁾ 寇现娟^{1,2)**}

⁽¹⁾ 武汉体育学院运动医学院, 武汉 430079; ⁽²⁾ 运动训练监控湖北省重点实验室, 武汉 430079;

⁽³⁾ 广西医科大学体育与健康学院, 南宁 530021)

摘要 以阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 为代表的神经退行性疾病主要特征是神经元进行性的不可逆丢失, 导致不同程度的病理变化和认知功能的丧失, 目前仍无有效的治疗方法。随着全球老龄化问题的加重, 神经退行性疾病的患病人数正在快速上升, 已发展成为严重的全球公共卫生事件, 迫切需要开发有效的治疗手段。Hippo 信号通路是一种高度进化保守的途径, 在细胞增殖、分化、发育以及凋亡等生物过程中发挥重要作用, 并与 miRNA 互作用产生广泛的生物效应, 在多种疾病的发生中发挥作用。但在神经退行性疾病中对 Hippo 信号通路及 miRNA 的探讨相对缺乏。本文通过梳理 Hippo 信号通路以及相关 miRNA 在 AD 与 PD 中的作用机制, 探讨其内在联系, 以期拓展神经退行性疾病的防治提供新的思路和视角。

关键词 衰老, 神经退行性疾病, Hippo 信号通路, 哺乳动物 STE20 样激酶 1, Yes 相关蛋白

中图分类号 Q189, Q426, R592

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0408

神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases) 是指中枢神经系统或周围神经系统中的神经元进行性的功能丧失, 导致运动功能或认知功能障碍。衰老被认为是神经退行性疾病最主要的危险因素, 由衰老引起的神经退行性疾病往往以不可逆的方式发展且没有有效的治疗方法, 而神经退行性疾病也表现出加速机体老化的作用。神经退行性疾病如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等常见于老年人群, 患病风险随年龄增长而增加, 其中以 AD 与 PD 最为常见^[1]。随着社会经济的发展以及医疗水平的持续提高, 人均预期寿命不断延长, 人口老龄化迅速加剧, 增龄性神经退行性疾病患者人群明显上升, 对社会经济造成沉重负担。目前对于神经退行性疾病仍迫切需要有效的预防手段或治疗方法。近年来, Hippo 信号通路被证明在调控多个生理过程中, 如细胞的分化、衰老、凋亡以及器官发育和稳态等, 有着不可替代的作用。Hippo 信号通路的失调会导

致多种疾病, 包括癌症、免疫功能障碍、神经退行性疾病等。因此探讨 Hippo 信号通路对于机体神经系统调控的基本机制及其在神经退行性疾病发病及进展中的作用, 将很大程度上拓宽对于神经退行性疾病潜在治疗靶点的研究方向。此外, 微 RNA (miRNA) 也在神经发育中起到不可替代的调控作用, 被证实在神经退行性疾病发生过程中出现明显失调。而 miRNA 与 Hippo 在神经退行性疾病中的相互作用尚未得到过多关注。本文就 Hippo 信号通路及其相关的 miRNA 在 AD 与 PD 中调控机制的最新研究予以综述, 以期研究和发现神经退行性疾病干预的潜在治疗靶点提供参考。

1 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路最初在对于果蝇肿瘤抑制的研

* 国家自然科学基金 (81601228), 湖北省自然科学基金创新发展联合基金项目 (2024AFD242) 和广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (2023KY0130) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 13627292193, E-mail: kouxianjuan@126.com

收稿日期: 2023-10-26, 接受日期: 2024-01-29

究中被发现，其信号网络转导较为复杂，与其他较多的信号通路联系密切。Hippo 信号转导高度参与细胞物理及生化环境，参与调节关键靶基因以调节多种生物过程，包括细胞增殖、存活、分化、器官大小和组织稳态^[2-3]。

Hippo 信号通路主要由上游的哺乳动物 STE20 样激酶 (mammalian Sterile 20-like kinases 1/2, MST1/2) 及其接头蛋白萨尔瓦多蛋白 (Salvador, Sav)、中游的大肿瘤抑制因子 1/2 (large tumour suppressor, LATS1/2) 及其衔接蛋白 MOBKL1A/MOBKL1B (MOB1A/B)、下游效应蛋白 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 和 PDZ 结合域的转录共刺激因子 (transcriptional coactivator with

PDZ-binding motif, TAZ) 组成。此通路激活后，MST1/2 与萨尔瓦多蛋白同源物 1 (Salvador homologue 1, SAV1) 磷酸化并激活 LAST1/2。然后 LAST1/2 与 MOB1A/B 磷酸化 YAP 及 TAZ。磷酸化的 YAP/TAZ 与 14-3-3 蛋白结合后被隔离在细胞质中，导致 YAP/TAZ 的表达受到抑制。随后磷酸化的 YAP/TAZ 被酪蛋白激酶 (casein kinase 1, CK1) 介导的 β 转导重复相容蛋白 (beta-transducin repeats-containing proteins, β -trCP) 泛素化和蛋白酶体降解。相反，此信号通路去激活或抑制状态下，YAP/TAZ 去磷酸化活化后进入细胞核进行转录，进而完成相关的生理功能^[4-5] (图1)。

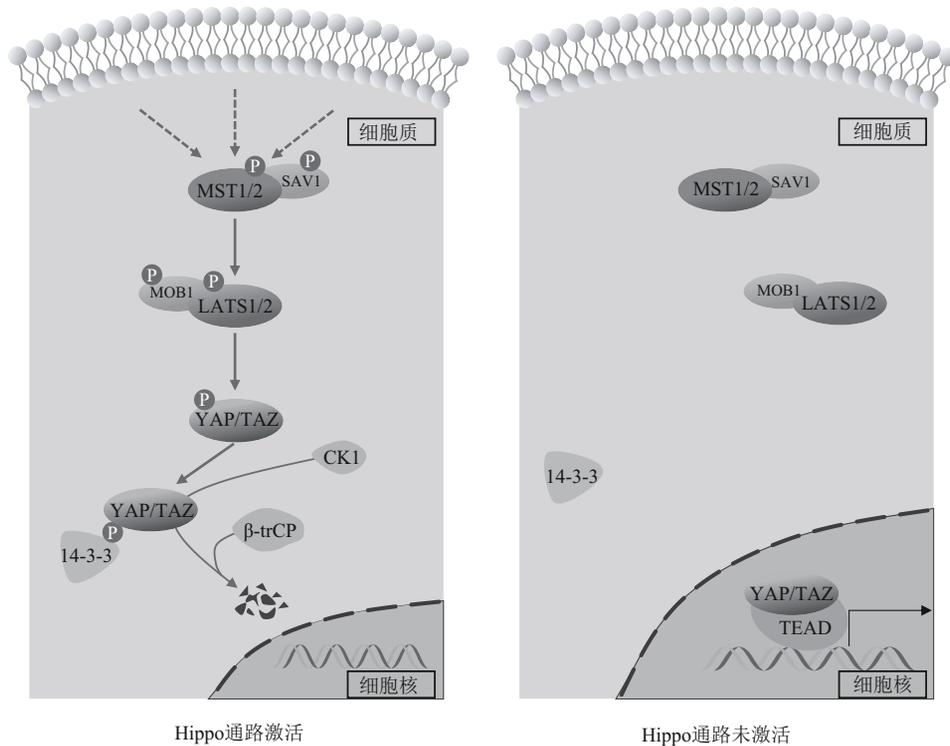


Fig. 1 Hippo signaling pathway

图1 Hippo信号通路

Hippo 信号通路激活时，MST1/2在支架蛋白SAV1的作用下，激活并磷酸化LATS1/2。活化后的LATS1/2随即磷酸化YAP/TAZ，同时抑制YAP和TAZ的转录活性。Hippo 信号通路去激活或抑制状态下，YAP/TAZ去磷酸化活化后进入细胞核进行转录，发挥其相应的生理学功能。

2 Hippo信号通路在AD与PD中的作用

Hippo 信号通路在神经系统发育过程中发挥重要的生物学功能，包括调控神经细胞的增殖与分化，以及促进突触发育等。神经元中的Hippo 信号通路过度激活也可导致多种神经退行性疾病^[6]。

本节将重点介绍导致AD与PD的异常Hippo 信号通路的实例以及利用该通路作为分子靶点进行治疗的方法。

2.1 Hippo信号通路调控脑衰老

衰老的典型标志是体内衰老细胞的持续增加。细胞衰老在慢性和与年龄相关的疾病中起直接作

用, 例如糖尿病、动脉粥样硬化、神经血管功能障碍等。同时衰老的大脑内表现出整体突触和树突棘减少, 伴随神经元丢失、巨噬细胞和小胶质细胞的受损以及星形胶质细胞炎性反应的增加, 最终导致增龄性病变的累积, 出现神经变性, 诱发神经退行性疾病。目前认为缓解增龄性相关疾病(如认知功能障碍和神经退行性疾病)的关键可能是将干预措施集中在衰老发生的生物学机制上^[7]。

研究表明, MST1是参与衰老和衰老相关疾病病理生理学的多种代谢途径的重要调控因子^[8]。在一项对正常小鼠衰老过程观察实验中发现, 衰老小鼠的皮质、海马和纹状体以及体外衰老星形胶质细胞中的MST1 mRNA均在早期衰老过程中呈年龄依赖性增加^[9-10]。研究发现, 在小鼠胚胎成纤维细胞中MST1可通过抑制沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)介导的p53去乙酰化以及p53和SIRT1之间的相互作用而增加p53乙酰化和DNA损伤诱导的细胞凋亡^[11]。同时MST1也在体外培养的血管内皮细胞中表现出降低SIRT1活性, 抑制自噬, 进而增强细胞凋亡^[12]。而SIRT1的激活通常被认为可以延长生物体寿命^[13]。以上研究提示, MST1可能起到促进脑衰老的作用。

与MST1相反, YAP被证实在老年小鼠的海马星形胶质细胞以及体外的自然衰老、D-半乳糖(D-galactose, D-gal)或百草枯诱导的衰老星形胶质细胞中均以Hippo途径依赖性方式下调和失活。在通过抑制D-gal诱导的星形胶质细胞衰老模型中以及敲除YAP的衰老小鼠海马内发现YAP的缺失加速星形胶质细胞的衰老。而YAP被激活后可通过YAP-细胞分裂蛋白激酶6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)途径在体内或体外延缓衰老^[10]。AMP活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)的信号激活可以调节多种长寿途径以促进健康老龄化^[14]。有研究表明, 在人胚胎肾细胞293中AMPK的激活可以直接磷酸化YAP S94, 破坏YAP-TEA结构域(TEA domain transcription factor, TEAD)相互作用, 抑制YAP靶基因结缔组织生长因子和富含半胱氨酸蛋白61, 进而抑制细胞生长^[15]。另有研究显示, 在野生型和AMPK-null的小鼠胚胎成纤维细胞中发现AMPK也可以通过直接磷酸化和稳定人血管动蛋白样1抑制YAP, 说明Hippo/YAP信号通路与细胞增殖、生长的联系^[16]。目前认为, YAP/TAZ

高度参与体内代谢调节, 如促进糖酵解、脂肪生成和谷氨酰胺分解。同时发现, 葡萄糖、脂肪酸、激素以及其他代谢因素同样可以对YAP/TAZ进行调节。而AMPK作为关键的细胞能量传感器, YAP/TAZ与AMPK的相互关系在维持新陈代谢以及细胞生长中可能具有潜在的关键作用^[17]。综合以上研究发现, YAP在参与生物体衰老发展过程中可能存在多种潜在途径调控生物体的脑衰老。

2.2 Hippo信号通路调控AD

AD是一种伴随认知功能障碍、运动功能障碍以及其他神经症状的神经退行性疾病, 是导致痴呆症最常见原因, 其病因多样, 发病机制复杂, 主要与 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的沉积、Tau蛋白过度磷酸化引起的神经原纤维缠结和神经元的丢失有关。目前仍无有效的治疗方法。大量研究证据表明, 衰老是AD的主要危险因素。随着全球老年人口的增加, AD将影响到11% 65岁以上人口以及将近一半的85岁以上人口^[18]。

来自AD或痴呆症患者的海马、内嗅皮层、扣带回、感觉皮层、运动皮层和小脑等的研究显示, 与健康对照相比, 这些区域内的Hippo信号通路成分表达显著降低^[19], 表明Hippo信号通路激活的改变在AD发生过程中可能具有重要调控作用。对于5 \times FAD小鼠和C57BL/6小鼠的研究显示, MST1的激活伴随着AD病理情况的出现。同时通过病毒载体AAV对小鼠双侧海马体注射MST1后发现, 过表达MST1通过扰乱神经活动模式导致空间记忆受损, 出现认知功能衰退和突触功能障碍。而在海马内抑制或敲除MST1后, 神经元凋亡及AD情况得到改善^[20-21]。此外, 在A β_{1-42} 诱导的大鼠原代皮层神经元细胞中发现, A β 的沉积会促进MST1的激活, 并通过MST1磷酸化叉头框蛋白O3a(forkhead box protein O3a, FOXO3a), 激活细胞凋亡途径, 导致神经元死亡^[22]。

也有研究表明, A β 的聚集体可降低AD患者大脑中皮质神经元中的核YAP水平, 最终导致AD患者的皮层神经元中YAP表达水平降低^[23]。同样在APP/PS1小鼠海马中发现, YAP的蛋白质水平显著降低, p-YAP与p-YAP/YAP的比例明显增加。而MST1/2抑制剂XMU-MP-1可以抑制Hippo信号通路并激活YAP-CDK6途径而改善AD小鼠模型的认知功能^[10]。而在对AD患者大脑皮质神经元的非典型细胞死亡的研究中发现, YAP依赖性非典型细胞死亡是AD病理学早期细胞死亡的主要形

式^[23]。另有研究表明,组蛋白去乙酰化酶3可以使APP/PS1小鼠海马中的非受体酪氨酸激酶/MST1/YAP信号通路失活,改善氧化应激反应并减轻AD小鼠的空间记忆缺陷^[24]。因此通过对于MST1/2及YAP等相关蛋白质的干预而调整Hippo信号通路的状态可能对于治疗和改善AD具有重要意义。

2.3 Hippo信号通路调控PD

PD目前被认为是继AD之后影响老年人的第二常见的神经退行性疾病。PD是一种以运动症状为主要特征的中枢神经退行性疾病,包括运动迟缓、肌肉强直和静止性震颤等运动症状,并伴有一系列的非运动症状,如出现与AD相似的认知障碍,以及抑郁、嗅觉功能障碍、自主神经障碍等。其典型的病理特征包括黑质(substantia nigra, SN)致密部中部多巴胺(dopamine, DA)能神经元进行性丧失,黑质纹状体通路进行性破坏,以及路易体和路易神经突的沉积。PD发病机制并不明确,病理学涉及神经系统的广泛区域,并与遗传、环境、衰老和免疫条件有关,涉及多种细胞内关键过程,包括蛋白质错误折叠和聚集、自噬分解代谢的破坏、内质网应激、线粒体功能障碍或钙稳态丧失。目前缺乏有效的PD治疗方法^[25-26]。

研究发现,与健康的大脑相比,PD患者SN中的MST1表达明显增强且YAP明显降低。轴突生长诱向因子1(Netrin 1, Ntn1)的缺乏可以诱导DA能神经元丢失以及运动功能障碍。在对Netrin f/f小鼠的观察发现,SN中的Netrin的缺乏可刺激MST1的磷酸化导致YAP减少,并伴随着Caspase-3的激活,诱发神经元凋亡。通过外源性增加Netrin f/f小鼠SN中的Ntn1可以抑制MST1,诱导DA能神经元的生物标志物酪氨酸羟化酶升高,减少DA能神经元的损失。上述研究提示,Ntn1可能通过调节Hippo/MST1信号通路介导PD发生^[27]。MST1同样被证实在1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺)诱导的SH-SY5Y和人脑神经母细胞瘤细胞PD细胞模型中呈剂量依赖性上调,而抑制MST1后可以抑制细胞凋亡,增加细胞活性^[28]。此外,抗PD药物CGP3466B可通过增加蛋白L-异天冬氨酸-O-甲基转移酶的表达抑制MST1激活进而减轻大鼠脑损伤的神经元凋亡,起到保护神经元的作用^[29]。以上研究预示着Hippo/MST1/YAP途径可能是治疗PD进展的潜在靶点。

近年来,Hippo信号通路被发现在细胞生长与增殖方面发挥关键作用,并调控组织稳态与器官发育。尽管早期关于Hippo信号通路的研究多集中于其对肿瘤发生的影响,但Hippo信号通路对于神经发育以及中枢神经系统疾病发展过程的关键作用正逐渐受到重视。目前证据表明,在神经退行性疾病(如AD、PD)发展过程中,Hippo信号通路出现明显失调,具体表现为Hippo信号通路的过度激活,包括MST1表达增强以及YAP表达下调。同时,使用化学拮抗剂、基因敲除等手段尝试稳定Hippo信号通路水平来减缓AD、PD发展的研究取得了一定成果。但对于Hippo信号通路在神经退行性疾病发生过程的作用远未充分理解。一方面,对于Hippo信号通路在神经退行性疾病中的观察仍欠完善。缺乏AD、PD之外的神经退行性疾病(如HD、ALS)发生中Hippo信号通路的变化研究。针对于AD、PD中Hippo信号通路的研究局限于观察相关蛋白质基因表达水平的变化。另一方面,尽管在使用Hippo通路成分的激动剂或抑制剂干预AD、PD模型上取得一定效果,但方法较为单一且均未进行广泛测试。不过,通过限制Hippo信号通路来稳定神经发育、修复受损的神经元可能是未来防治神经退行性疾病的新方向。

3 调控Hippo信号通路的miRNA对AD与PD的影响

miRNA是长度约为18~25个核苷酸的非编码RNA,可在转录后调节mRNA,并在进化过程中高度保守。大量研究证明,miRNA通过调控不同的生物过程,成为发育和细胞稳态的关键调节剂,其复杂的调控功能涉及细胞增殖、分化、侵袭、迁移和凋亡等多个生物学过程。随着对miRNA的深入研究,一系列miRNA已被鉴定并被证实参与多种疾病,miRNA对于疾病预测、诊断、预防和治疗具有重要的潜在价值。早期对miRNA的研究主要集中在miRNA对癌症调控作用的探索,并发现特异性抑制或过表达特定miRNA可促进或抑制肿瘤的发生^[30]。随着对miRNA的进一步理解,发现miRNA还与众多的神经退行性疾病有关,如AD、PD、HD、ALS等。多数研究证明,miRNA在大脑中含量丰富,并在神经发育和突触可塑性中发挥重要作用。众多特异性的miRNA,如miR-9、miR-124等与衰老相关神经退行性疾病的发生有

关^[31-32]。目前认为miRNA可以作为神经退行性疾病诊断和预后的生物标志物。

此外, 基于miRNA的新型疗法在治疗和阻止慢性疾病方面也开始凸显出其巨大的潜在优势。较传统基因疗法, miRNA具有安全性高、易于制造、效果持续时间长以及具有更广泛的治疗靶点等独特优势。目前两种miRNA治疗策略的应用研究较为普遍。一种是利用外源性miRNA模拟物来改善某些miRNA的异常下降并调节其特异性靶蛋白的表达。另一种是采用miRNA抑制剂来限制异常升高的miRNA。然而, 正是由于miRNA多基因的靶向性, 模拟物或拮抗剂的脱靶效应仍然是一个主要问题。此外, 针对神经退行性疾病的miRNA治疗策略的研发还需考虑血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)对miRNA递送的影响, 如何实现miRNA相关生物制剂的高效靶向递送也是限制miRNA相关疗法应用于神经退行性疾病新型治疗剂研发的主要因素^[33-34]。不过随着miRNA领域的快速发展, 基于miRNA的新型疗法仍在神经退行性疾病的新型治疗策略研发中具备无可比拟的优势。因此, 阐明miRNA对于神经退行性疾病调控机制是研发miRNA靶向神经退行性疾病治疗策略的必要前提。

3.1 miRNA与Hippo信号通路的相互作用

大量研究证据表明, miRNA与Hippo信号通路之间存在相互调节。不仅是miRNA在Hippo信号通路相关基因的转录后或翻译调控中发挥重要作

用。反过来, Hippo信号通路也控制miRNA的生成^[35]。本文以常用的生物信息学数据库Targetscan、miRmap、miRwalk、Tarbase、MiRDB、Starbase、MirDIP为数据源, 分别以“MST1”和“YAP”为检索词对Hippo信号通路相关的不同种属(人、小鼠)miRNA进行预测, 并对每个数据库预测结果逐一汇总和维恩(Venn)分析。Venn分析过程中, 排除预测数量较少且预测的miRNA与其他数据库交集为0的数据库, 最后分别对预测的MST1和YAP相关的miRNA结果进行5个数据库的Venn分析(其中MST1 mmu预测数据较少, 采用4个数据库进行Venn分析)。Venn分析共获得与MST1和YAP相关且概率最大的42个交集miRNA(表1)。随后采用检索式“((YAP) OR (MST1) OR (Hippo)) AND (42个交集miRNA, 每个miRNA之间检索逻辑为OR)”, 在PubMed进一步检索以搜索交集miRNA中已被实验研究证实与Hippo信号通路存在调控关系的miRNA(图2)。检索发现, 已知的交集miRNA与Hippo信号通路相关研究多集中在肺癌、胃癌、结直肠癌等恶性肿瘤研究上, 少部分在哮喘、子宫内膜异位症、糖尿病肾病以及代谢性疾病中。而在神经退行性疾病的探讨较为缺乏, 相关研究的检索仅得到1篇关于miR-135a-5p与MST1在体外PD模型中调控自噬减少细胞凋亡的机制探讨^[28](表2)。

Table 1 Predicted miRNAs related to Hippo signaling pathway

表1 Hippo信号通路相关的预测miRNA

基因	种属	预测miRNA
MST1	人	miR-1231, miR-124-3p, miR-135a-5p, miR-135b-5p, miR-2355-5p, miR-632
	小鼠	miR-3470b
YAP	人	miR-1277-5p, miR-141-3p, miR-195-5p, miR-200a-3p, miR-424-5p, miR-429, miR-146a-5p, miR-146b-5p, miR-200b-3p, miR-200c-3p, miR-486-5p, miR-497-5p, miR-15a-5p, miR-15b-5p, miR-205-5p, miR-21-5p, miR-509-3p, miR-590-5p, miR-16-5p, miR-1914-3p, miR-27a-3p, miR-27b-3p, miR-665, miR-877-5p, miR-194-5p, miR-361-3p
	小鼠	miR-1968-5p, miR-3057-3p, miR-3095-3p, miR-3109-3p, miR-344g-3p, miR-503-5p, miR-532-3p, miR-3060-3p, miR-674-3p

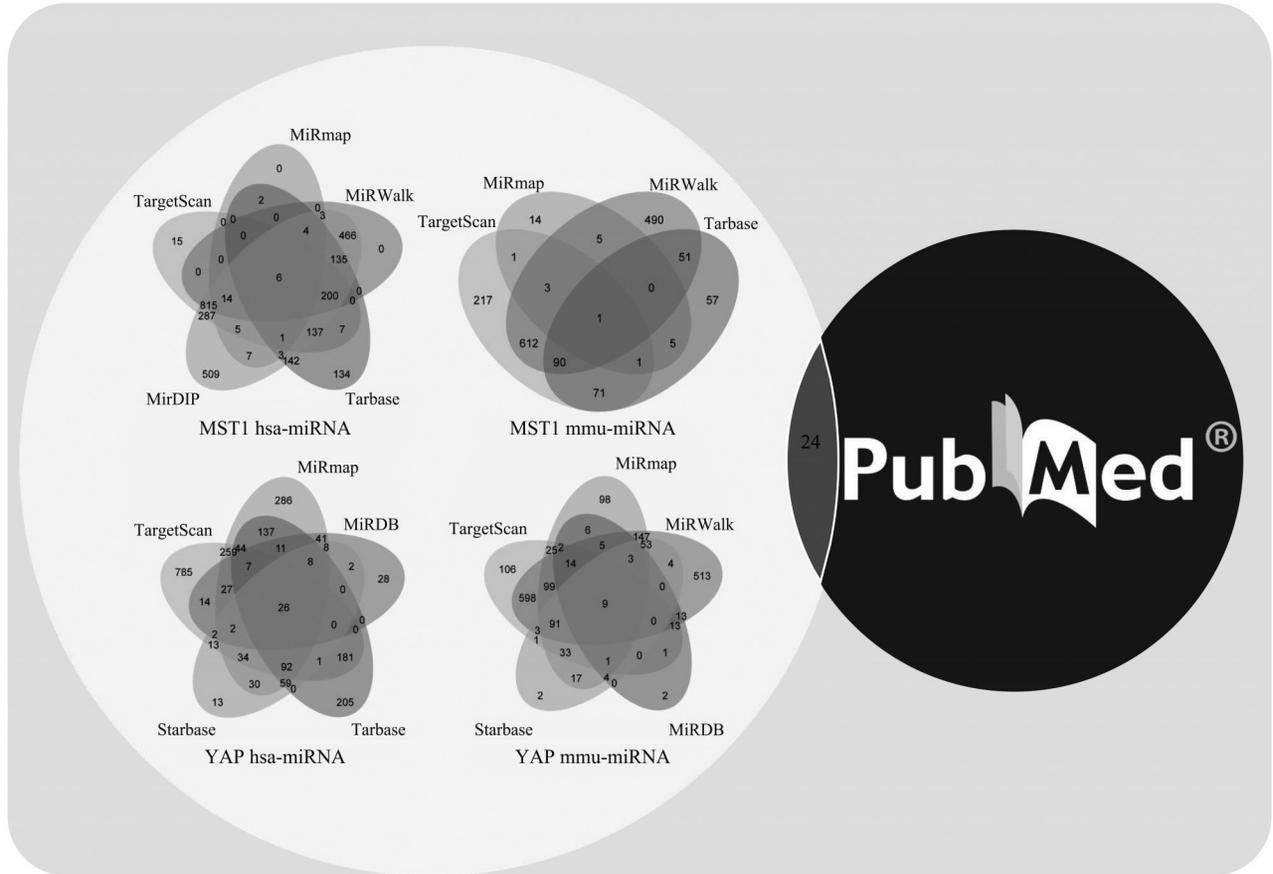


Fig. 2 miRNA database prediction and PubMed search of Hippo signaling pathway-related miRNA (Venn diagrams)

图2 miRNA数据库预测和PubMed检索Hippo信号通路相关miRNA (维恩图)

Table 2 PubMed search database predicts Hippo signaling pathway related miRNAs

表2 PubMed检索数据库预测Hippo信号通路相关的miRNA

miRNA	疾病类型	表达水平	作用靶点	生物学功能	参考文献
miR-124-3p	直肠癌	下降	YAP1	YAP1通过抑制miR-124-3p促进侵袭和转移	[36]
miR-135a-5p	结直肠癌	上调	YAP1	miR-135a-5p抑制LATS2激活YAP1促进结直肠癌转移	[37]
miR-135a-5p	PD	下降	MST1	miR-135a-5p抑制MST1激活自噬减少细胞凋亡	[28]
miR-135b-5p	结直肠癌	上调	YAP1	miR-135b-5p诱导YAP1激活促进结直肠癌的增值	[38]
miR-141-3p	卵巢癌	上调	YAP1	miR-141-3p靶向YAP1促进卵巢癌的发展	[39]
miR-146a-5p	宫颈癌	上调	YAP	miR-146a-5p激活YAP宫颈癌转移	[40]
miR-15a	慢性胰腺炎	下降	YAP1	miR-15a可通过抑制YAP1的表达改善慢性胰腺炎炎症水平	[41]
miR-15b-5p	哮喘	下降	YAP1	miR-15b-5p抑制YAP1减缓气道平滑肌的炎症反应	[42]
miR-16-5p	胆管癌	下降	YAP1	miR-16-5p阻断胆管癌中的YAP1并抑制细胞增长	[43]
miR-194-5p	肾母细胞瘤	下降	YAP	miR-194-5p抑制YAP的表达进而限制肾母细胞瘤的发展	[44]
miR-195-5p	结直肠癌	下降	YAP1	miR-195-5p通过靶向YAP1抑制结直肠癌的进展	[45]
miR-200a-3p	乳腺癌	下降	YAP1	miR-200a-3p可以抑制YAP1减缓乳腺癌的发生	[46]
miR-205	乳腺癌	下降	YAP1	低水平的miR-205可激活YAP1促进乳腺肿瘤组织的生长	[47]
miR-21-5p	子宫内膜异位症	上调	YAP1	YAP1通过上调miR-21-5p来诱导子宫内膜异位症	[48]
miR-27a-3p	肝内胆管癌	下降	YAP1	miR-27a-3p通过限制YAP1的表达抑制肝内胆管癌增殖和侵袭	[49]
miR-27b-3p	乳腺癌	下降	YAP	miR-27b-3p可抑制YAP的表达促进乳腺癌细胞的凋亡	[50]

续表2

miRNA	疾病类型	表达水平	作用靶点	生物学功能	参考文献
miR-361	肺癌	下降	YAP	miR-361通过抑制YAP减少肺癌中的细胞增殖	[51]
miR-424-5p	糖尿病肾病	下降	YAP1	miR-424-5p可以抑制2型糖尿病db/db小鼠糖尿病肾病中的YAP1活化, 缓解细胞凋亡和上皮到间充质的转化	[52]
miR-424-5p	肝内胆管癌	下降	YAP1	circACTN4可以海绵miR-424-5p上调YAP1表达增加肝内胆管癌增殖和肿瘤发生	[53]
miR-429	代谢紊乱	上调	YAP1	抑制miR-429可上调YAP1并促进白色脂肪组织褐变	[54]
miR-486-5p	卵巢癌	下降	YAP1	miR-486-5p通过调节YAP1抑制卵巢癌的进展	[55]
miR-497-5p	肺癌	下降	YAP1	miR-497-5p通过下调YAP1和TEAD1抑制肺癌细胞增殖	[56]
			TEAD1		
miR-509-3p	肺癌	下降	YAP1	miR-509-3p通过下调YAP1来抑制肺癌细胞干性	[57]
miR-590-5p	胃癌	下降	YAP1	miR-590-5p通过下调YAP1表达抑制胃癌的发展	[58]
miR-632	结直肠癌	下降	YAP1	YAP1调控LINC00152海绵化miR-632促进结直肠癌的发展	[59]
miR-665	胃癌	下降	YAP1	miR-665通过靶向胃癌中的YAP1发挥肿瘤抑制作用	[60]

miRNA 失调与多种疾病的密切关联, 使 miRNA 成为开发新型治疗方法的有吸引力的工具和靶标。但由于 miRNA 表达的显著异质性以及庞大且复杂的调控网络, 导致多数疾病的 miRNA 临床疗法仍处于初级阶段。此外, 对神经退行性疾病中 miRNA 失调的研究发现, 这些 miRNA 在调节不同的细胞途径方面存在重要的功能重叠。意味着这些失调的 miRNA 可能存在协同作用, 多个失调的 miRNA 可能直接抑制单个靶标, 或者单个 miRNA 以直接或间接的方式参与调控多个生物途径。而对于神经退行性疾病中 miRNA 失调的研究通常为单个 miRNA 的孤立研究, 对多种 miRNA 失调背后的机制知之甚少。同样, Hippo 信号转导由于其广泛的生物过程调控作用, 自发现以来研究范围不断扩大, 已被大多数研究证明在不同生理过程中广泛存在, 是生物发育、稳态和再生中的主要调节因子。因此 Hippo 信号转导的靶向调控也被视为许多疾病的治疗方向。基于 miRNA 与 Hippo 信号通路之间的相互关系, 推测 miRNA 与 Hippo 信号通路之间可能存在着复杂的疾病调控网络。尽管目前关于两者对于疾病的调控研究多集中于癌症相关领域, 但也恰恰说明 miRNA-Hippo 调控网络在其他发病机制未明的疾病领域的巨大探索空间。因此基于所筛选的 miRNA 和 Hippo 信号通路两个关键蛋白 (MST1、YAP) 的潜在联系, 探究 Hippo 信号通路相关 miRNA 对 AD 与 PD 发展的影响可能会对神经退行性疾病的发病机制形成新的认识, 并为神经退行性疾病的评估和治疗提供新的思路。

3.2 Hippo信号通路相关miRNA介导AD的进展

研究表明, 大脑中的 miRNA 表现出非常特殊的表达模式, 这对于调节重要的生物过程至关重要, 例如神经元的可塑性、代谢、神经发生、细胞增殖、细胞凋亡和神经元分化^[61]。在 AD 的产生和发展过程中, miRNA 可参与 A β 过度沉积、Tau 蛋白磷酸化、神经原纤维缠结、神经炎症、线粒体功能障碍、神经元凋亡、神经元自噬异常等病理过程^[62]。miRNA 被认为是 AD 中潜在的新型生物标志物, 并有望用于治疗 and 调节 AD 复杂的疾病网络的有效途径^[63]。

本文采用 Hippo 信号通路相关 miRNA 与 AD 以 PubMed 为数据源进行并集检索, 发现 Hippo 信号通路相关 miRNA 在 AD 中出现表达失调 (图 3)。现有研究主要集中在 miRNA 的上调或下降可通过调控突触功能、神经元发育、神经炎症、血脑屏障通透性、神经元凋亡等参与 AD 的发展过程。

研究表明, miR-361-3p 在 AD 患者的脑组织中呈现下调, 并与 β 位点 APP 切割酶 1 (β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 的上调有关。过表达 miR-361-3p 可抑制转染瑞典突变形式的淀粉样蛋白前体蛋白 (Swedish mutant form of amyloid precursor protein, APP^{swe}) 的 SH-SY5Y 细胞 (SH-SY5Y/APP^{swe}) 中 BACE1 的表达和 A β 的蓄积, 降低 SH-SY5Y/APP^{swe} 细胞凋亡, 进而通过降低 APP/PS1 小鼠海马内的 BACE1 表达改善 AD 小鼠的认知缺陷^[64]。体外实验显示, 转染 miR-361-3p 的模拟物可以逆转 A β 对 SK-N-SH 细胞和

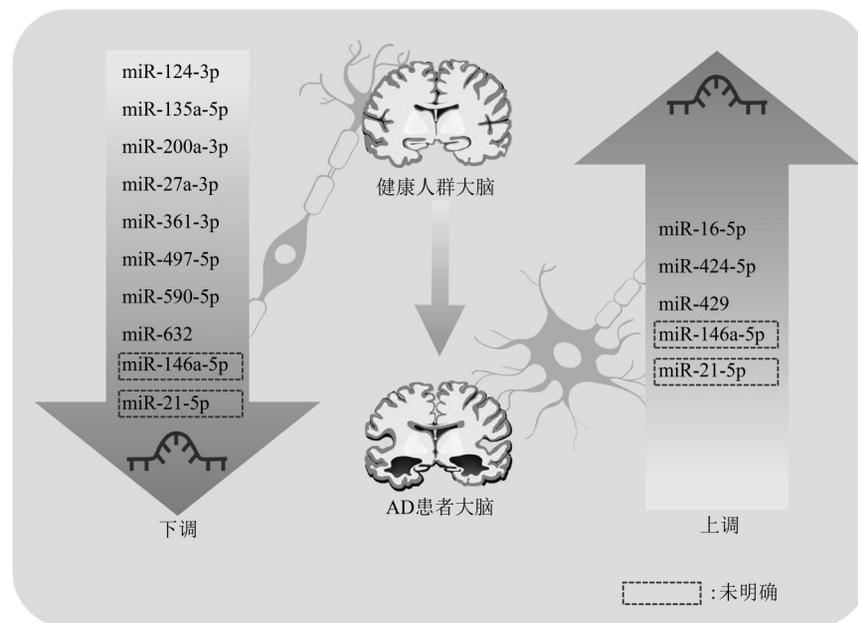


Fig. 3 Dysregulation of Hippo signaling pathway-related miRNAs in AD

图3 Hippo信号通路相关miRNA在AD中的表达失调

CHP 212 细胞诱导的细胞损伤^[65]。此外, 研究显示, miR-135a-5p 的表达在 6 月龄 APP/PS1 小鼠海马中开始出现下降, 并出现突触紊乱, 在过表达 Tau、APP 或 PS1 的小鼠原代海马神经元中表达降低。通过 APP/PS1 小鼠的海马体注射 miR-135a-5p 模拟物后可恢复树突棘的密度, 促进树突棘成熟, 并增加神经元树突的密度, 恢复 miR-135a-5p/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2 信号轴, 改善记忆障碍和突触障碍^[66]。而 miR-361-3p、miR-135a-5p 已被证明可以直接通过调控 YAP、LATS2 干预肺癌以及结直肠癌的进展^[37, 51], 表明 YAP、LATS2 也可能是 miR-361-3p、miR-135a-5p 调控 AD 发展的潜在靶点。

此外, 研究发现, miR-424-5p 在 A β 孵育的永生人脑微血管内皮细胞中表达显著增加, 而过表达 miR-424-5p 导致 BBB 通透性增加。抑制 miR-424-5p 的表达可以增加紧密连接蛋白 1 的表达, 降低 BBB 通透性, 减缓 AD 的进展。miR-497-5p 在 AD 环境中下调, 过表达后会促进紧密连接蛋白 1 的表达并降低 AD 环境中的 BBB 通透性^[67-68]。YAP1 作为 miR-424-5p 和 miR-497-5p 共同的靶基因, 可能是 Hippo 通路作为 miR-424-5p 和 miR-497-5p 干预 AD 的中介基因^[53, 56]。在 A β ₂₅₋₃₅ 培养的人海马神经元 (human hippocampal neurons, HHNs)

AD 细胞模型 (AD-HHNs) 中核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 可以诱导 miR-146a-5p 上调促进 AD 的发展和神经元细胞的炎症反应, 并与焦亡水平存在关联。而敲低 NF- κ B 则显著降低 miR-146a-5p 的表达, 缓解 AD-HHNs 细胞内的氧化应激和焦亡^[69]。miR-146a-5p 也在 A β ₁₋₄₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞和脑室接受 A β ₁₋₄₂ 注射的 C57BL/6J 小鼠中被证实可触发氧化应激来增加 A β 沉积^[70]。与之相反, 通过鼻腔增加 miRNA 类似物来增加 APP/PS1 小鼠海马体内 miR-146a 表达的研究证实, miR-146a 的过表达减轻了 AD 的整体病理过程, 包括神经炎症、神经胶质细胞活化、A β 水平和 Tau 过度磷酸化, 表明 miR-146a 的上调在 AD 过程中起着保护神经元的作用, 但机制可能很复杂并且涉及多个靶点^[71]。同时 Hippo 信号通路的上游调节因子含有 WW 和 C2 结构域蛋白 2 (WW-and-C2-domain-containing protein-2, WWC2) 与 miR-146a 存在潜在的结合位点, 并且 miR-146a 已被证实可通过抑制 WWC2 促进 Hippo-YAP 通路的激活^[40]。意味着 WWC2 可能是 miR-146a 通过调控 Hippo 通路干预 AD 的枢纽基因。同样, 在 AD 模型中的观察发现, miR-21 的外源性补充改善了 APP/PS1 小鼠的认知缺陷^[72]。但在 SH-SY5Y/APP^{swe} AD 细胞模型中 miR-21-5p 却表现出异常上调^[73]。

另有研究显示, 过表达 miR-590-5p 可以抑制 E3 泛素连接酶, 并通过抑制肿瘤坏死因子受体相关因子 3/丝裂原活化蛋白激酶途径显著促进 A β 诱导的小鼠小胶质细胞 (BV2) 和小鼠海马神经元细胞的细胞增殖并减少细胞凋亡, 起到神经保护的作用^[74]。在 SH-SY5Y/APP_{swe} 细胞中, miR-200a-3p 可通过抑制 BACE1 和 cAMP 依赖性蛋白激酶催化亚单位 β 基因的表达减少 A β 过度生成和 Tau 过度磷酸化, 发挥神经保护作用^[75]。此外, miR-429 则被发现在 APP_{swe}/PS Δ E9 小鼠模型和 A β 诱导的小鼠皮质神经元中异常上调。敲低 miR-429 可以通过 SOX2 和 BCL2 来减轻 A β 诱导的小鼠皮质神经元损伤^[76]。而 miR-590-5p、miR-200a-3p、miR-429 均对 YAP 存在调控关系^[46, 54, 57], 可干预身体代谢或癌症的发展, 表明 YAP 可能是多个相关 miRNA 在参与 AD 发展中的关键基因。与前面一致的是, 证据显示, miR-146a-5p 在 AD 患者和 AD 动物模型中上调, 而 miR-146a-5p 的下调可通过减少 SH-SY5Y 细胞中 A β_{1-42} 诱导的神经损伤起到神经保护的作用^[70]。

3.3 Hippo信号通路相关miRNA介导PD的进展

PD 的发病过程同样伴随着 miRNA 表达谱的失调, 参与 PD 的发病过程, 如 SN 中 DA 能神经元的丧失以及 α 突触核蛋白的积累。而特定的 miRNA 能够靶向 PD 相关基因抑制神经炎症、改善线粒体功能障碍、减少神经元凋亡延缓 PD 的发展, 也可作为早期 PD 诊断的潜在稳定生物标志物^[77]。

本文对 Hippo 信号通路相关 miRNA 与 PD 的相关研究进行检索后发现, Hippo 信号通路相关 miRNA 也在 PD 中出现异常表达 (图 4)。在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 和 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 诱导的 PD 小鼠模型以及 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y PD 细胞模型中, miR-124-3p 均出现表达下调, 同时出现细胞凋亡水平的升高, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18、IL-6 等炎症因子表达水平的上调和 mTOR 的磷酸化水平激活。然而 miR-124-3p 的干预则可分别通过卵泡抑素样蛋白 1、死亡相关蛋白激酶 1、核富集转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript1, NEAT1) 或磷酸酶及张力蛋白同源基因的表达抑制细胞毒性, 降低神经炎症,

减少细胞凋亡进而增加细胞活力, 促进神经元发生和增殖进而改善 PD 小鼠运动障碍^[78-81]。以上研究表明, miR-124-3p 通过阻止神经毒性、神经元凋亡、神经炎症、氧化应激, 激活自噬, 在 MPP⁺ 诱导的 PD 细胞模型中发挥神经保护作用。此外, miR-124-3p 也在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理的 BV2 细胞和 6-OHDA 处理的 PC12 细胞模型中表现出抵抗神经炎症, 抑制神经凋亡的神经保护作用^[82-83]。另一项体内研究中, 对雄性 C57BL/6 小鼠单侧纹状体注射 6-OHDA 后, 再通过小细胞外囊泡向脑室内递送 miR-124-3p, 结果表明, miR-124-3p 可以有效地保护 DA 能神经元免受 6-OHDA 诱导的毒性, 并改善与 PD 相关的运动缺陷^[81]。其中, YAP 已被证实在体外直肠癌细胞模型中可被 miR-124-3p 靶向调控^[36], 因此 miR-124-3p/YAP 也可能是干预 PD 进展的有效途径。此外, miR-200a-3p、miR-205-5p 在 MPP⁺ 诱导的神经元损伤中出现下降。过表达上述 miRNA 则减轻了 MPP⁺ 诱导的神经炎症、氧化应激和细胞凋亡, 发挥神经元保护作用^[84-85]。另有研究发现, miR-497-5p 在 MPTP 诱导的 C8BL/12 PD 小鼠模型和 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y PD 细胞模型中出现上调, 并诱导选择性自噬接头蛋白 (sequestosome-1, SQSTM1/p62) 显著上调, 抑制微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta, LC3-II) / LC3-I 和肌球蛋白样 BCL2 结合蛋白 (myosin-like BCL2 interacting protein, Beclin1) 的表达造成自噬障碍, 从而加速 PD 的发展。而抑制 miR-497-5p 则可上调成纤维细胞生长因子 2 来抑制 PD 中神经元凋亡和促进自噬, 从而在 PD 中发挥保护作用^[86]。

此外, miR-135a-5p 和 MST1 在对 PD 模型细胞凋亡和细胞自噬的调控中存在相互作用。MST1 在 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞和 CHP 212 细胞中的上调可以抑制 mTOR/Unc-51 样激酶 1/S6 蛋白激酶 1 通路参与调节细胞凋亡和自噬。同时 miR-135a-5p 在 MPP⁺ 处理的细胞中表达明显降低, 过表达 miR-135a-5p 则负调控 MST1, 改善细胞自噬, 抑制细胞凋亡, 发挥神经保护作用^[28], 揭示了 miRNA 可通过调控 Hippo 信号通路在 PD 中发挥潜在作用。

但是有关 miR-15b-5p 在 PD 模型中的研究存在不一致的结果。一方面证据显示, 在 MPP⁺ 处理的 SH-SY5Y 细胞和 MPTP 诱导的 PD 小鼠中,

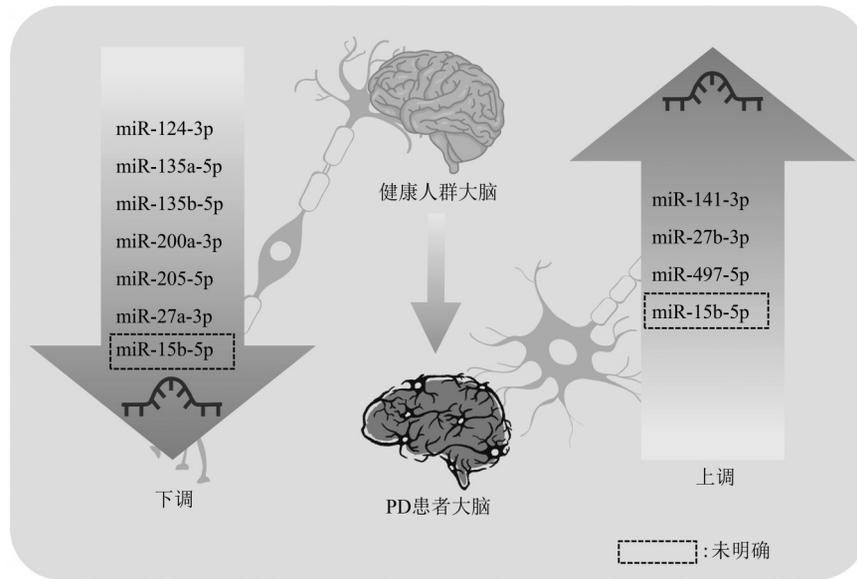


Fig. 4 Dysregulation of Hippo signaling pathway-related miRNAs in PD

图4 Hippo信号通路相关miRNA在PD中表达失调

miR-15b-5p 表达降低，上调 miR-15b-5p 则减少 SH-SY5Y 细胞中 α 突触核蛋白聚集和 α 突触核蛋白诱导的细胞凋亡，降低神经元损伤^[87-88]；另一方面研究表明，在 PD 患者、MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y PD 细胞模型和 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中，miR-15-5p 显著上调，而抑制 miR-15b-5p 可通过调节体内丝氨酸/苏氨酸激酶 3 来抑制 MPTP 诱导的细胞凋亡^[89]。不一致的研究结果提示 miR-15b-5p 在 PD 发展过程中的作用机制仍需进一步阐明。

miR-146a 和 miR-21 在 AD 模型以及 miR-15b-5p 在 PD 模型研究中的差异，说明不同的干预方法、干预时间、剂量、动物模型都可能导致不同的结果，同时也表明 miRNA 在神经退行性病变中的机制还远未明确，多数 miRNA 在神经退行性病变中调控的潜在机制仍需进一步讨论。只有真正了解 miRNA 在神经退行性病变过程中的动态变化和分子机制，才能更好地发挥其靶点潜力，未来需要更深入的研究。MST1 和 YAP 作为以上探讨的 miRNA 潜在靶点，已经有少数研究证明 miRNA 通过 MST1 调控神经退行性疾病的可行性，因此 Hippo 信号通路可能是未来神经退行性疾病的预防、治疗和药物开发的新方向。

4 Hippo信号通路相关miRNA调控AD与PD的潜在路径

神经退行性疾病是多种因素促成的结果，由于

神经系统的复杂性导致神经退行性疾病不同疾病的病因差异很大。神经退行性疾病具有相似或共同的特征和机制，诸如蛋白质的异常聚集、自噬功能障碍、氧化应激以及神经炎症。目前多通过神经退行性疾病的共同机制研发预防或阻止各种类型神经元死亡的方法，从而限制疾病进展。但目前现有治疗手段并不能阻止或逆转疾病的进展。此外，多数药物的研发也以失败告终^[90]，并且现有研究大多数也局限于通过观察干预 miRNA 对氧化应激、神经炎症等相关指标如超氧化物歧化酶 (SOD)、活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA) 的变化而了解其效果，对于其中的分子机制或路径探讨较少。关于 miRNA 调控 Hippo 信号通路在 AD 或 PD 中的研究则更为少见。因此，通过所筛选的 Hippo 信号通路相关 miRNA 在 AD 与 PD 的现有研究，结合常见的神经退行性疾病病理机制，探究 miRNA 调控 Hippo 信号通路影响神经退行性疾病的潜在路径，扩大和多样化治疗靶点，可能有助于开发神经退行性疾病多靶点治疗策略，增加发现神经退行性疾病有效治疗策略的机会。

4.1 Hippo信号通路相关miRNA降低AD与PD中的氧化应激水平

在正常情况下，大脑能有效地调节其氧化还原生成能力，有氧代谢过程中 ROS 产生的有害影响会被抗氧化系统中和。而当 ROS 产生超过抗氧化反应系统的清除能力时，会发生广泛的蛋白质氧化

和脂质过氧化,引起氧化损伤、细胞变性以及功能下降。同时ROS积累也会增加脑组织对损伤的易感性,并触发各种分子级联反应从而导致神经炎症和神经元过度凋亡。miRNA可以靶向调控许多参与抗氧化防御途径的基因,对神经元分化、存活和活性至关重要。多数研究证明,调控特定miRNA的水平可以减轻病理性氧化损伤^[91-92]。

目前在AD的主要病理假说中,主要存在淀粉样蛋白级联假说、Tau蛋白假说、炎症假说、金属离子假说和氧化应激等假说。尽管多数研究表明每个病理途径是独立进行,但都存在与氧化应激的联系,氧化应激是连接各种途径的关键“桥梁”。氧化应激目前也被认为是AD的关键病因,可通过加速神经坏死、炎症反应和氧化应激来促进AD的发展^[93]。研究表明,miR-361-3p可以抑制A β_{25-35} 对SK-N-SH细胞和CHP 212细胞中核仁小分子RNA宿主基因1的升高和氧化应激,增加细胞活力起到保护神经细胞的作用^[65]。另外,在AD-HHNS细胞内过表达miR-146a-5p后发现,与HHNS细胞相比,AD-HHNS细胞的ROS、MDA和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸水平异常升高,而SOD、还原型谷胱甘肽和过氧化氢酶的水平明显降低。抑制miR-146a-5p表达后细胞内氧化应激水平得到改善,这意味着miR-146a-5p与AD-HHNS内异常升高的氧化应激水平存在密切关联,但目前研究观点并未达成一致,相关机制尚需更深入的研究^[69-71]。此外,miR-361-3p、miR-146a-5p均可通过调控YAP参与肺癌、宫颈癌的发生^[40, 51]。而miRNA通过YAP调控氧化应激可能是探究改善AD进展的进一步研究的方向。

由于SN与DA能神经元具有较快的线粒体氧化磷酸化的基础速率,较小的储备容量,更大的轴突线粒体密度,更高的基底氧化应激水平,以及相当复杂的轴突树化的特有生物能量和形态特征,非常容易受到氧化应激引起的损伤,从而对神经元生理和存活产生负面影响。因此氧化应激同样是PD神经变性一个重要原因^[94]。在MPP⁺处理的PC12细胞模型中发现,miR-141-3p出现升高,并诱导ROS的产生和细胞凋亡,下调线粒体膜电位($\Delta\psi_m$),造成线粒体功能障碍。而miR-141-3p抑制剂则降低了ROS的产生,抑制神经型一氧化氮合酶蛋白表达,增加SIRT1表达减轻PD相关的神经毒性和线粒体功能障碍,起到细胞保护作用^[95]。

此外,尽管有证据显示miR-15b-5p可通过减少MPP⁺诱导的氧化应激而减少SH-SY5Y细胞的损伤^[88],但仍存在一些争议,需要进一步深入探究^[87, 89]。而YAP同样可能是miR-141-3p、miR-15b-5p与Hippo通路建立联系的关键蛋白,一方面miR-141-3p可靶向YAP1促进卵巢癌的发展^[39],另一方面miR-15b-5p可抑制YAP1减缓气道平滑肌的炎症反应^[42](图5)。

大脑具有高耗氧量和高脂质含量,极易受到氧化应激的影响。而氧化应激引起的大脑损伤很有可能对正常的中枢神经系统功能产生负面影响。随着年龄的增长,神经元ROS产生增加和氧化损伤的积累与神经变性的程度密切相关。因此,氧化应激历来被认为与AD和PD等神经退行性疾病发病机制存在密切联系。

目前Hippo通路已被证实与氧化应激或ROS存在相关关系,其中MST1/2是参与ROS介导的细胞凋亡中最重要的Hippo通路成员之一。MST1在氧化应激的刺激下被激活并增强FOXO3的磷酸化,介导FOXO3核转位并诱导神经元细胞凋亡^[96]。此外,氧化应激也可显著下调胃癌及乳腺癌中的YAP的表达及其活性。研究显示,ROS数量的增加稳定了乙酰转移酶CBP,进而促进MOB1的乙酰化导致MOB1-LATS1相互作用增强。此时LATS1被激活并过度磷酸化YAP/TAZ,抑制YAP/TAZ核易位,最终限制抗凋亡和抗氧化靶基因的转录^[97]。尽管基于氧化应激研发相关药物多应用于癌症的治疗,但现有证据也表明,Hippo信号通路在氧化应激造成的神经元损伤中处于关键的调控作用。

同时,氧化应激的发生影响多种miRNA的表达水平。而miRNA也调节参与氧化应激反应的许多基因。氧化应激的过度发生和miRNA失调则可导致如线粒体功能障碍、蛋白质平衡失调和神经炎症增加等神经变性相关的过程,导致神经元死亡,最终参与神经退行性疾病的发生^[92]。因此,通过外源性手段(如天然抗氧化剂的使用、外源性干预miRNA在体内的表达和miRNA靶向药物的使用)调节miRNA减少氧化应激的发生、缓解氧化损伤、保护大脑神经元一直是干预神经退行性疾病的常用研究策略,但效果仍不尽人意,对于神经退行性疾病相关发病机制仍需进一步深入研究。目前,对于miRNA、Hippo信号通路和氧化应激在神经退行性

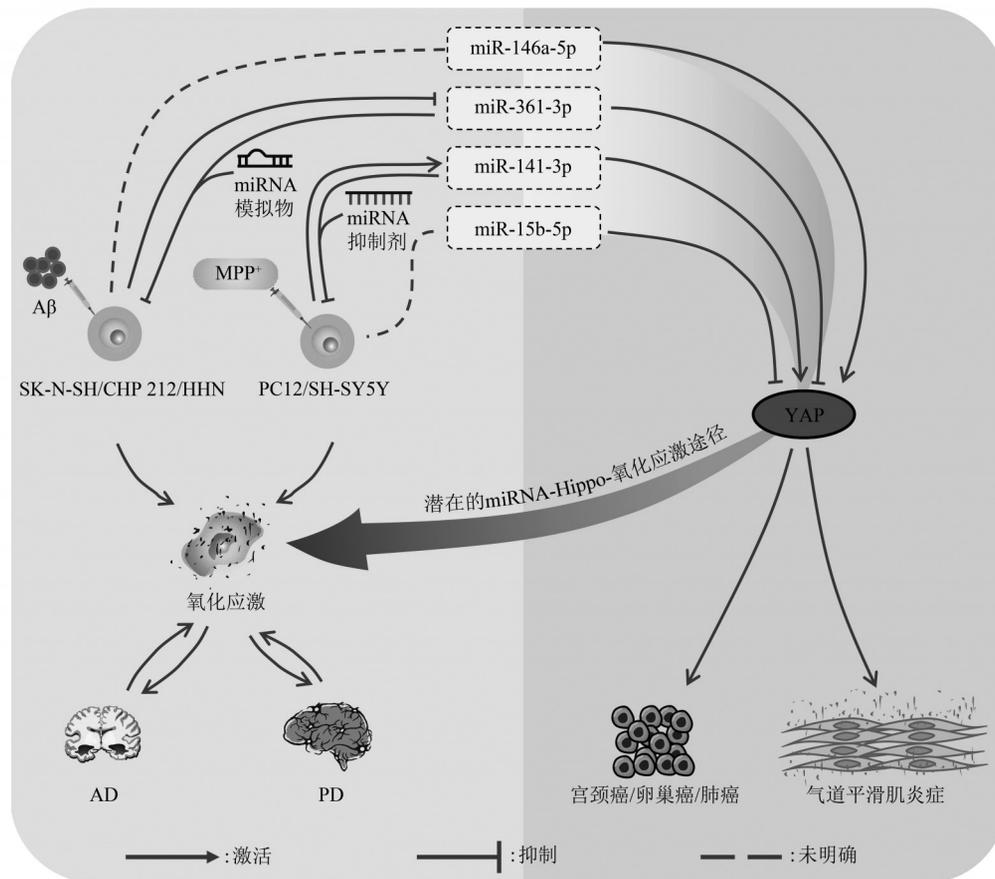


Fig. 5 Hippo signaling pathway-related miRNAs reduce oxidative stress levels in neurodegenerative diseases

图5 Hippo信号通路相关miRNA降低神经退行性疾病中的氧化应激水平

疾病中的潜在关联关系鲜有研究。因此，miRNA-Hippo-氧化应激途径在探明神经退行性疾病的发病机制以及研发新的干预策略方面具有较好的应用前景。

4.2 Hippo信号通路相关miRNA改善AD与PD中的神经炎症

神经炎症被定义为大脑或脊髓内的炎症反应，也是针对中枢神经系统的保护性生理反应。但是过度的炎症会导致不同炎症介质的释放并引发各种神经退行性疾病。同样，miRNA作为关键的调节因子可通过调节多个基因表达和调控多种信号转导通路在许多神经炎症性疾病的发病机制中起着关键作用。炎症性miRNA失调不可避免地影响以神经炎症为特征性疾病，如AD、PD等神经退行性疾病^[98]。

目前研究表明，在大脑炎症发生过程中，IL-1 β 水平的升高会加强其他细胞因子（如IL-6）的形成，IL-6的形成可能会进一步激活细胞周期素依赖蛋白激酶5。而细胞周期素依赖蛋白激酶5则是一

种诱导Tau蛋白过度磷酸化的激酶。此外，由于小胶质细胞参与A β 的清除，小胶质细胞持续的过度活化会造成A β 清除效率下降，最终导致A β 的蓄积，因此神经炎症同样是造成AD的重要因素^[99]。已有研究表明miR-124在病理性神经变性和相关炎症中对于维持神经细胞稳态平衡以及预防神经元功能障碍具有重要作用。在SH-SY5Y/APPswe细胞中过表达miR-124可重塑小胶质细胞可塑性，增加神经元线粒体跨膜电位，降低A β 低聚物，抑制Tau过度磷酸化，减少炎症环境进而改善AD^[100-101]。同样，miR-21-5p参与多种主要中枢神经系统疾病的发展。研究证明，在SH-SY5Y/APPswe细胞以及SH-SY5Y/APPswe细胞移植培养的B6SJLF1/J小鼠海马切片中miR-21-5p出现上调。提示在AD中miR-21-5p的异常升高伴随着炎症因子的上调^[73]。但是在另外的研究中发现，抑制miR-21-5p可致LPS刺激的人小胶质细胞中TNF- α 和IL-1 β 的释放，意味着miR-21-5p可能在大脑中发挥抗炎作用^[102]。

另外, 在APP/PS1小鼠海马体中经慢病毒载体过表达miR-21-5p后可以恢复APP/PS1小鼠的认知缺陷^[72, 103]。以上研究提示, miR-21-5p能否通过抗炎机制发挥神经保护作用, 需要进一步证明。但同时也意味着miR-21-5p可能是神经退行性疾病有希望的生物标志物和治疗靶点。另有研究显示, miR-21-5p与YAP1的相互作用对于子宫内膜异位症的发生具有关键作用^[48], 但两者关系在神经退行性疾病中并无研究。此外, miR-146a同样可以通过降低APP/PS1小鼠海马中星形胶质细胞和小胶质细胞的活化, 抑制炎症因子IL-1 β 、TNF- α 和IL-6的表达, 延缓AD的发展^[71]。由于目前miR-146a-5p在神经退行性疾病中的作用研究未能达成一致, miR-146a-5p在神经退行性疾病发生过程中的抗炎作用仍需进一步探明^[69-71]。

炎性因子同样与PD的发病密不可分。目前认为, 脑衰老过程中的血脑屏障通透性增加和神经血管损伤可能导致炎性因子浸润中脑, 进而诱发DA能神经元死亡和小胶质细胞活化。而小胶质细胞的活化同样会造成 α 突触核蛋白的累积, 诱导PD的发生^[104]。研究发现, 在MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞中TNF- α 和IL-1 β 显著增高, 过表达miR-124-3p后, TNF- α 和IL-1 β 出现下降, 提示miR-124-3p可以通过减轻神经炎症而改善体外PD模型中的神经元损伤^[105]。同样将miR-135b-5p模拟物转染至MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞中发现, miR-135b-5p逆转了MPP⁺诱导TNF- α 和IL-1 β 的升高, 抑制神经炎症, 发挥神经保护作用^[106]。另有研究发现, 在MPTP诱导的C57BL/6小鼠和MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞中, 均出现miR-205-5p的下降, 并伴随SH-SY5Y细胞中TNF- α 和IL-6的升高以及细胞活力的下降。而进一步抑制miR-205-5p后, 则加剧了对MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞中的炎性反应, 降低细胞活力, 意味着miR-205-5p可能通过抑制神经炎性, 减少神经元凋亡进而减缓PD发展^[85]。而miR-135b-5p及miR-205-5p与YAP的相互作用分别体现在对结肠癌、乳腺癌起到调控作用^[38, 47]。以上研究结合数据库预测结果表明, WWC2以及YAP有可能参与miR-146a-5p、miR-21-5p、miR-135b-5p、miR-205-5p和miR-124对AD与PD的调控(图6)。

大脑中的免疫系统之间沟通和平衡紊乱是衰老过程的一个典型特征。神经炎症则是这种平衡被打破后出现的生理反应, 小胶质细胞的过度激活是主

要的反应特征^[107]。因此, 针对疾病前期小胶质细胞启动和在疾病过程开始后调节大脑中小胶质细胞反应的干预措施也成为通过神经炎症干预神经退行性疾病重要干预策略之一。另一方面, 尽管现有研究已经证明氧化应激和神经炎症是两种不同的病理事件, 但二者在神经退行性疾病的进展过程中存在密切相互作用, 往往同步发生并存在失调趋势一致的情况^[108]。这也能解释, 多数通过氧化应激或神经炎症对神经退行性疾病的干预中往往会同时观察两种途径的相关指标变化来佐证治疗效果。

在对Hippo与神经炎症的研究中发现, MST1可以正向调节NF- κ B信号传导, 在小胶质细胞激活诱导的神经炎症中抑制MST1可以起到抑制炎症以及神经元保护作用^[109]。YAP伴随神经炎症的发展出现下调, 而进一步对YAP进行条件性敲除可抑制TGF- β 信号通路, 加重星形胶质细胞炎症浸润以及小胶质细胞的活化^[110]。此外, YAP的缺失也会导致小鼠小胶质细胞活化和BBB功能障碍^[111]。但在LPS诱导AD模型中发现, YAP随着神经炎症出现而上调, 白藜芦醇可以抑制YAP介导的神经炎症, 改善LPS诱导的焦虑样行为^[112]。

miRNA主要通过调节小胶质细胞活化以及星形胶质细胞反应来调节先天性和适应性免疫并影响外周免疫细胞, 如中性粒细胞、巨噬细胞、白细胞、T细胞以及B细胞活性。目前miRNA通过改善神经炎症干预神经退行性疾病的手段同样分为靶向抑制miRNA或外源性增加miRNA模拟物两种^[113]。由于氧化应激和神经炎症在神经退行性疾病发展过程中密切相关, 对miRNA通过减少神经炎症和抑制氧化应激来干预神经退行性疾病的策略在一定程度上较为相似。但是针对炎症的治疗手段如最早的AD治疗方法之一——非甾体抗炎药目前被证实无效, 意味着非特异性抑制可能并不是一种有效的策略。但通过抑制小胶质细胞的促炎特性、调节小胶质细胞表型改变或在疾病过程早期干预小胶质细胞启动是针对AD中神经炎症发展的轨迹较有针对性的治疗策略^[108]。小胶质细胞的活化存在双面性, 一方面, 小胶质细胞的活化具有积极的免疫监测作用, 可以识别并促进蛋白质的错误表达或清除积累, 另一方面, 小胶质细胞过度激活则不可避免地产生神经伤害。特异性干预小胶质细胞的状态仍存在众多疑问, 并且单纯地着眼于消除神经炎症可能并不能有效改善神经退行性疾病的发展。

鉴于以上在疾病机制与治疗研究中的差异及不

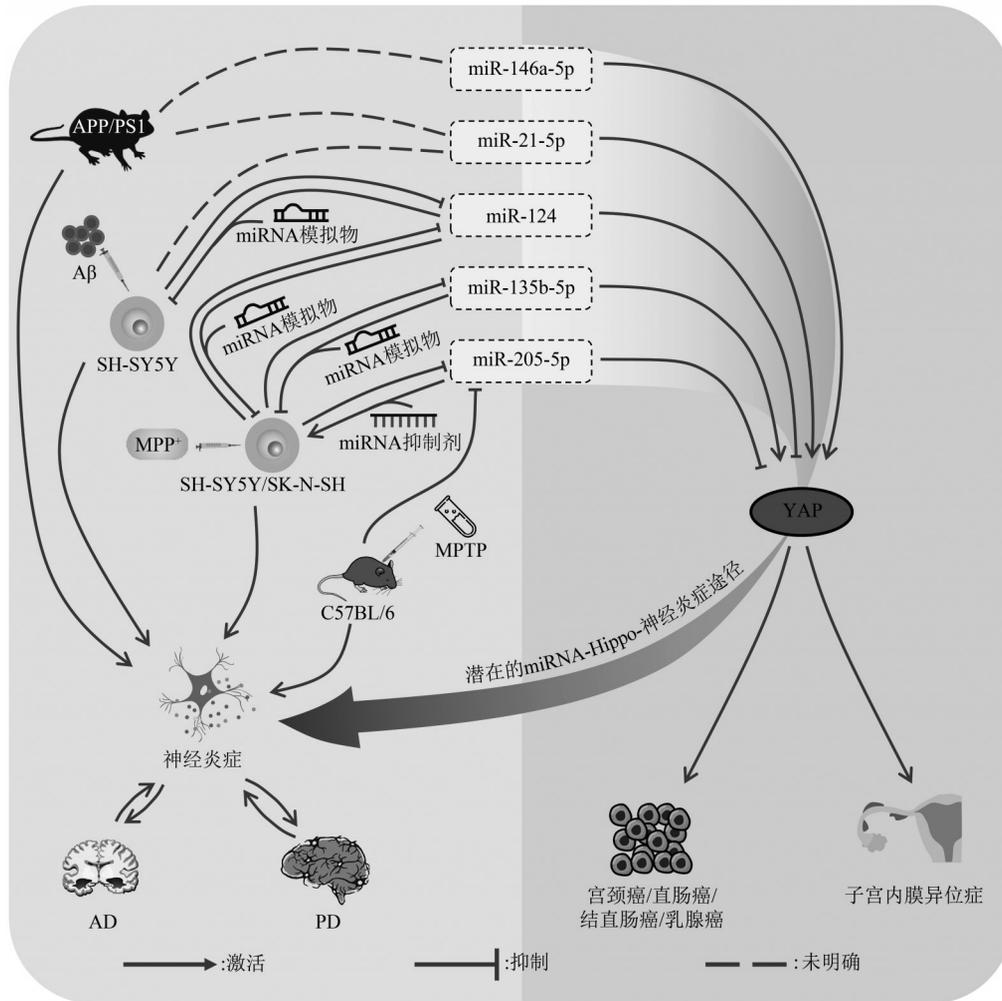


Fig. 6 Hippo signaling pathway-related miRNA improves neuroinflammation in neurodegenerative diseases

图6 Hippo信号通路相关miRNA改善神经退行性疾病中的神经炎症

确定性，神经炎症仍是神经退行性疾病发生的重要诱因，对于其发生的机制以及调节的尺度并不明确，探索在神经退行性疾病不同发展阶段的差异性和特异性靶向治疗路径对于认识神经炎症在神经退行性疾病的作用以及研发新的治疗手段具有重要意义。而Hippo信号通路可能是miRNA通过神经炎症干预神经退行性疾病发生过程中具有较大价值的潜在路径。

4.3 Hippo信号通路相关miRNA稳定AD与PD中的自噬水平

自噬是维持细胞内稳态所必需的分解代谢过程，对于错误折叠的蛋白质和受损细胞器的及时清理有着非常重要的意义。而自噬水平的异常则会导致如Aβ、Tau蛋白、α突触核蛋白以及亨廷顿蛋白的异常累积，进而形成神经退行性疾病。自噬水平

的恢复可能是治疗神经退行性疾病的潜在治疗靶点^[114]。miRNA可在不同生理条件或应激条件下调节多种细胞类型的自噬。目前，通过miRNA介导的自噬途径来治疗一系列疾病已成为一条较有意义的研究途径。

在AD发生过程中自噬缺陷主要表现为自噬体合成受损和自噬底物清除率下降^[115]。研究显示，在APP/PS1小鼠海马组织中自噬水平出现下调，而通过慢病毒载体向海马内注射miR-124可显著改善APP/PS1小鼠海马内自噬水平障碍，减轻Tau蛋白过度磷酸化和神经元的损伤，进而提高认知和探索能力^[116]。此外，在Aβ₁₋₄₂处理的SH-SY5Y体外AD模型中发现miR-146a-5p异常上调，抑制miR-146a-5p后能够通过改善自噬水平减少细胞凋亡并诱导细胞增殖，降低APP的产生，起到神经细胞保护

作用^[117]。

同样, 自噬缺陷也是PD发病的主要原因之一。已有研究发现, 在MPP⁺诱导的SH-SY5Y和CHP 212细胞中, miR-135a-5p异常下调, MST1升高, 并伴随细胞凋亡增加和自噬障碍。而过表达miR-135a-5p可以靶向抑制MST1, 激活细胞自噬, 减少MPP⁺诱导的细胞凋亡^[28]。此外, 在MPTP诱导的PD小鼠模型和MPP⁺处理的SH-SY5Y细胞中自噬功能均出现异常, miR-124水平也出现下降。而过表达miR-124则显著降低PD小鼠大脑和SH-SY5Y细胞中的自噬体标志物LC3II, 减少自噬体

积累, 恢复了溶酶体标志物溶酶体关联膜蛋白1的表达水平, 从而减少黑质多巴胺神经元的凋亡和自噬受损^[118]。此外, miR-497-5p则在MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞中出现上调, 而抑制miR-497-5p后可促进细胞自噬, 减少细胞凋亡, 发挥神经保护作用^[86](图7)。尽管现有研究对于Hippo信号通路相关miRNA与自噬的相互关系对于AD和PD发展中的作用探讨较少, 但是以上研究表明, Hippo信号通路相关miRNA存在通过平衡异常自噬水平来减缓AD和PD发展的潜在可行性。

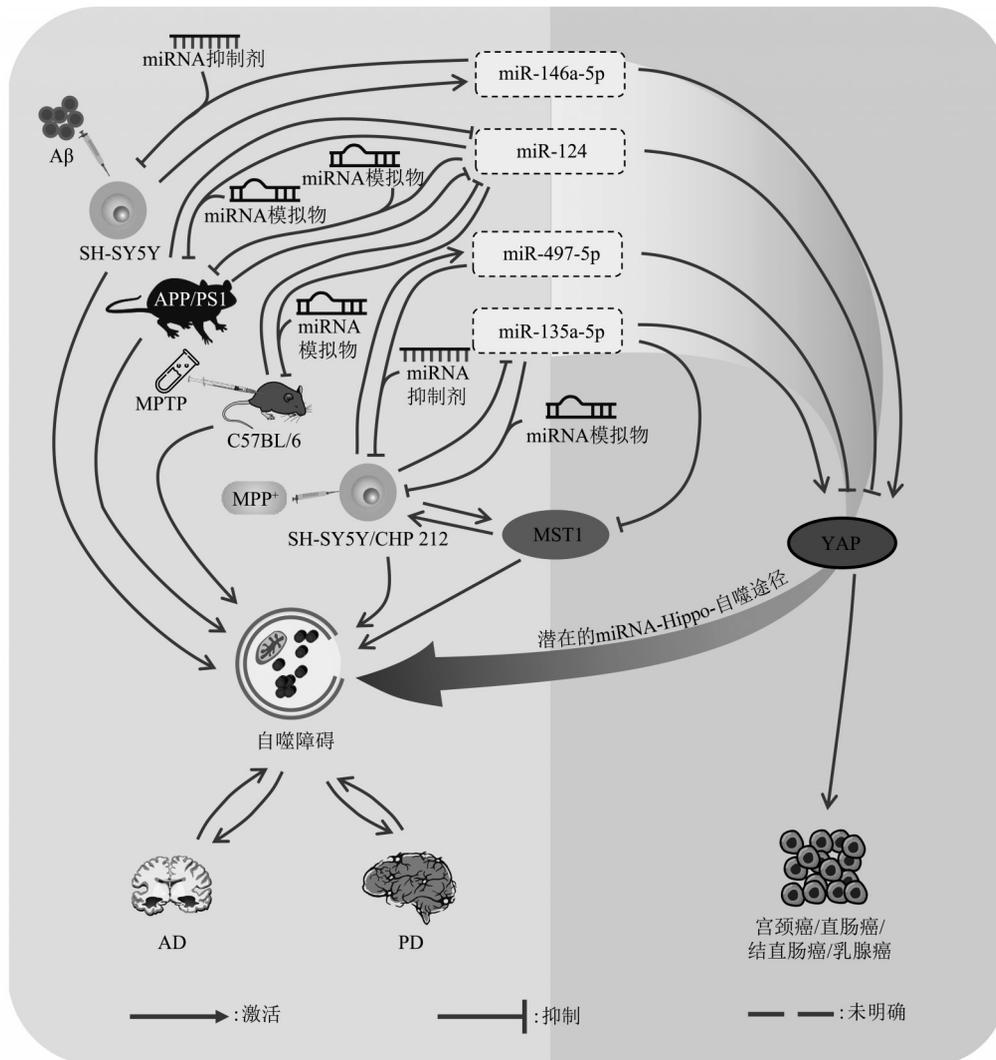


Fig. 7 Hippo signaling pathway-related miRNAs stabilize autophagy levels in neurodegenerative diseases

图7 Hippo信号通路相关miRNA稳定神经退行性疾病中的自噬水平

由于神经元是极化细胞, 具有大量细胞质和空间异质的内体群体, 并缺少有丝分裂, 在清除功能

失调的细胞器和细胞废物方面对自噬依赖性较强同时具有异常大的树突状和轴突状细胞质, 也会对自

噬液泡的运送造成一定阻碍,因此大脑特别容易受到自噬障碍的影响。此外,年轻的神经元往往可以有效地清除自噬底物,而衰老的神经元则会出现显著的自噬活性降低^[119]。病理性蛋白也会表现出细胞毒性,造成自噬进一步受累。近年来,自噬诱导成为特异性针对神经退行性疾病中的自噬障碍的治疗选择。自噬上游信号通路,如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1、转录因子EB和AMPK被认为是改善自噬通量和整体蛋白质清除率的潜在靶标。

Hippo信号通路与自噬的相互调节较为复杂。一方面,Hippo信号通路可对自噬进行调控,如MST1在Thr50处磷酸化LC3II,从而促进自噬通量;另一方面,YAP/TAZ则可以通过肌球蛋白-II的转录上调有效地促进自噬,YAP还能够通过控制自噬底物p62的表达来调节TEAD依赖性转录反应中的自噬通量^[120-121]。但矛盾的是,MST1的激活可以磷酸化YAP最终使其降解,两者同时激活自噬似乎存在机制上的冲突,另外一项研究则表明,STK4/MST1在其BH3结构域Thr108磷酸化Beclin1,从而抑制Beclin1-Vps34复合物,进而抑制自噬^[122]。这种研究结果的差异性也可能是由于不同病例模型或不同干预阶段所造成的。另一方面自噬状态也会对Hippo信号通路的激活起到调控作用,能量应激在一定程度上可以激活自噬以及Hippo信号通路,证据显示细胞能量应激同样可以诱导YAP磷酸化,部分原因是AMPK依赖性LATS的激活,从而抑制YAP活性^[15, 121]。遗憾的是,目前关于Hippo与自噬关系的研究在神经系统上较为少见,并且不同病例中的调节差异性较大,也凸显Hippo与自噬存在较为复杂的相互作用。但现有研究已经表明,两者在生物体的组织稳态、发育和分化中具有极其重要的协同作用,也在一定程度上控制着疾病的发生。

miRNA同样是调节细胞自噬的关键因子,AD、PD等神经退行性疾病中的miRNA失调与自噬障碍密切相关。一方面,miRNA过度上调和下降可能导致包括自噬在内的细胞应激反应途径的激活。另一方面自噬诱导的应激条件(例如饥饿、能量匮乏、生长因子剥夺等)会影响miRNA的调节。已有的研究表明,miRNA可以直接或间接修饰自噬相关蛋白质和途径的表达来实现对自噬水平的调控,miRNA在不同生理条件和各种应激条件下调节多种细胞类型的自噬。但中枢神经生物事件中的miRNA对自噬的调控较为复杂。相同的miRNA可

能同时靶向自噬途径中的不同蛋白质,不同的miRNA也可以控制同一关键自噬蛋白的表达水平;相同的自噬应激刺激可以影响不同的miRNA,相反,不同类型的刺激也可集中在单个miRNA或多个miRNA上。因此,在探究miRNA对自噬过程中的调节时需要考虑潜在、独立且平行的调控路径,但目前研究往往局限于观察单个miRNA调控自噬在神经退行性疾病发展过程的影响。此外,由于miRNA能够同时靶向数十种信使RNA,甚至参与涉及自噬相关的转录程序的调节信号级联,因此其水平的变化不仅调节单个组分的表达,还导致细胞整体生理的全局变化^[123],提示在探讨miRNA对自噬的调节时,还需考虑细胞其他生物过程的状态。并且在神经退行性疾病的发展过程中,自噬、神经炎症以及氧化应激存在相互作用。证据表明,ROS和活性氮自由基是自噬的上游调节剂,通过负反馈调节,可以诱导自噬提供能量,同时消除氧化损伤。抑制小胶质细胞自噬可导致M1小胶质细胞活化增加,上调促炎细胞因子^[124]。另外,自噬也往往在神经退行性疾病中出现不确定性,在疾病发展初期可能会以代偿的方式升高,后期则出现转运受损,研究还发现,临床试验中的药物或用于对抗AD的药物也可能导致自噬的抑制,且一味地追求自噬激活剂的使用可能会带来适得其反的后果^[125]。以上研究结果说明目前对于自噬在神经退行性疾病中的机制仍有巨大待探索的空间,并凸显探究基因层面调控自噬改善神经退行性疾病的优势。

miRNA、Hippo与自噬的相互作用广泛参与细胞凋亡、细胞增殖、细胞分化、代谢等病理生理过程,并参与调节人类疾病的发病机制。同时在不同组织和疾病上存在一些争议,也恰恰说明这种相互作用存在较多的未知联系以及较大的探索空间。因此miRNA-Hippo-自噬轴在神经退行性疾病发生中可能存在一个极其复杂且具有较大研究价值的调控网络,对于相关机制和治疗上的探索可能有必要从整体上去进行系统和全面的探讨剖析。

4.4 Hippo信号通路相关miRNA可能参与维持神经元线粒体的稳态

线粒体功能障碍是衰老过程的主要特征之一,也是诱发神经退行性疾病的重要因素。由于大脑是身体需要高能量来源的器官之一,神经元能量需求几乎全部来源于线粒体的氧化磷酸化的产生,因此神经元对于线粒体的损伤较为敏感。而线粒体

DNA突变的积累和ROS的产生可以促进衰老。同样,线粒体作为ROS的主要来源,也更容易受到氧化应激的损伤,造成细胞代谢稳态,进一步加剧神经元的损伤^[126]。

在AD中A β 可通过诱导氧化应激、炎症和线粒体功能障碍促进神经元的凋亡。PD则是受线粒体功能障碍的影响最大的神经退行性疾病,常见的PD诱导剂MPTP的代谢物MPP⁺会抑制线粒体电子传递链的复合物I,进而诱发PD的发生^[127]。但是单纯考虑线粒体损伤并不能完全解释神经退行性疾病发生的复杂机制,衰老或受损的线粒体的清除也是线粒体质量控制机制的一个关键途径。目前关于线粒体自噬缺陷的研究已见于衰老以及衰老相关的各种疾病,包括神经退行性疾病。这也意味着线粒体功能障碍对神经退行性疾病的诱发与其他几个重要诱因密不可分,如神经炎症、氧化应激以及自噬障碍。

研究显示,Hippo信号通路可以通过调控线粒体状态参与炎症介导的神经元功能障碍。在LPS诱导的BV2细胞炎性损伤模型中发现,BV2细胞中ATP的产生出现下调,同时MST1升高激活并激活通过线粒体动力相关蛋白促进线粒体裂变最终导致神经元凋亡。而抑制MST1表达后,线粒体抗凋亡因子的水平增加,减少LPS诱导的神经元凋亡^[128]。此外研究发现,在体外神经胶质细胞损伤模型中MST1出现过度激活并诱发线粒体凋亡、破坏线粒体代谢和刺激线粒体氧化应激来加速神经胶质细胞死亡,加剧了神经炎症。而抑制MST1后,线粒体活性恢复正常,最终保护神经胶质细胞免受氧化应激的伤害^[129]。

miRNA通常穿过线粒体的受控双膜系统进入线粒体基质与线粒体内产生的靶向mRNA的3'非翻译区(3'UTR)结合影响线粒体基因的表达和调控。并对线粒体抗氧化性、自噬水平、线粒体的生物发生和线粒体动力学产生影响^[130],但多数机制并不明确。此外,线粒体miRNA也会参与AD与PD的发生。在AD中,miR-107降低导致线粒体体积和嵴减少,线粒体膜电位和电子传递链活性降低;而注射miR-107模拟物可以改善AD小鼠空间记忆障碍,降低磷酸化Tau水平以及A β 神经毒性。PD发展过程中,miR-7可以下调蛋白质外膜电压依赖性阴离子通道,维持线粒体膜电位稳定,并靶向MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞内的BCL2相关X蛋白质和SIRT2,从而抑制促凋亡分子的产生并减少

PD中的神经元细胞死亡^[131]。

以上研究表明,结合在神经退行性疾病中的线粒体功能障碍与其他病理机制的相互作用,意味着尽管目前没有明确研究表明相关miRNA、Hippo信号通路以及线粒体功能障碍之间的协调与调控的关系,但是已经凸显了此路径在探索神经退行性疾病复杂的发病机制以及艰难的治疗研发中存在的巨大潜力。

4.5 Hippo信号通路相关miRNA可能改善血脑屏障的功能障碍

血脑屏障功能障碍(blood-brain barrier disruption, BBBD)也是几种神经退行性疾病的共同典型病理特征。BBB在维持中枢神经系统功能中起着至关重要的作用。BBBD的出现会导致中枢神经毒素、病原体、免疫细胞或离子失调的风险,从而导致神经元功能障碍和退化。磁共振成像(MRI)显示,在正常衰老的体内,海马体中BBB完整性存在年龄依赖性丧失,但通常不会导致病理性改变。而神经退行性疾病的发生则会导致BBBD的进展加速^[132]。

在AD患者脑组织中发现,血源性蛋白质(例如纤维蛋白原、免疫球蛋白、凝血酶原和富血红素沉积物)的积累和血源性细胞(例如T细胞、白细胞、红细胞等)在脑实质中出现渗漏,表明BBB在AD中出现通透性的增加^[133]。研究发现,5 \times FAD小鼠在4个月大时发生BBB分解,意味着BBBD可能出现在AD的病理形成之前,之后血液来源物质的渗漏则可能会促进AD的发展。另外,BBB中的转运蛋白可协助清除超过80%的A β ,BBB的异常则可能造成A β 异常积累^[134]。此外,通过C57BL/6小鼠原代内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞构建的体外BBB模型显示,低聚 α 突触核蛋白可导致显著的星形胶质细胞活化,从而增加血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)和一氧化氮的产生和释放,最终破坏BBB的通透性。而VEGFA受体抑制剂SU5416可阻断低聚 α 突触核蛋白对BBB的有害作用,缓解体内PD小鼠模型中的BBB损伤,并在PD早期阶段保护效果更佳^[135]。值得注意的是,小胶质细胞也参与BBB通透性的调控,但目前的研究不足以表明对BBB的调控是否有利于疾病的恢复^[133-134]。不过这意味着BBBD在神经退行性疾病中与神经炎症和氧化应激存在密切关系。另外,在一项针对AD中BBB与自噬关系的研究表明,荔枝

籽多酚显著降低了 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 bEnd.3 小鼠脑微血管内皮细胞单层通透性的增加并抑制 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体。同时体内实验发现荔枝籽多酚可通过 AMPK/mTOR/Unc-51 样激酶 1 通路诱导 bEnd.3 细胞自噬，增加紧密连接蛋白表达，抑制 APP/PS1 小鼠大脑中 NOD 样受体蛋白 3、Caspase-1、IL-1 β 和 p62 的表达，以及改善空间学习和记忆功能^[136]。提示 BBB 与自噬水平也存在密切联系。

目前，常用于研究减缓神经退行性疾病的经典天然抗氧化剂白藜芦醇已被证实可以通过 Hippo/YAP/TAZ 途径改善脑损伤中的 BBB^[137]。另有研究显示，脑损伤的大鼠脑组织中 MST1 磷酸化水平异常升高，而在脑室内注射 MST1 特异性抑制剂 XMU-MP-1 后发现，敲低 MST1 水平可降低脑损伤大鼠脑组织的氧化应激、炎症反应水平，改善 BBB 的通透性，最终减少脑水肿程度^[138]。关于 Hippo 信号通路在神经退行性疾病中的探讨较少，但也意味着 Hippo 信号通路可能是未来通过 BBB 完善研究神经退行性疾病病理机制探索和治理靶点开发的新型途径。

miRNA 在神经退行性疾病中的 BBB 也具有关键调控作用，已有研究发现，miR-17-5p 在 $A\beta_{1-42}$ 孵育人脑微血管内皮细胞中下降，而过表达 miR-17-5p 则可以调节活化 T 细胞核因子 c3 的表达来恢复紧密连接蛋白来稳定 BBB 的通透性^[139]。另有实验显示，16 周的长期运动会增加 5 \times FAD 小鼠大脑中的 miR-532-5p 水平并靶向抑制 Eph 受体 A4 改善 BBB 的通透性^[140]。Hippo 信号通路相关 miRNA 中的 miR-424-5p、miR-497-5p 也在体外 AD 细胞模型中被证实可以降低 BBB 通透性，减缓 AD 的发展^[67-68]。但是关于 Hippo 信号通路相关 miRNA 在神经退行性疾病 BBB 中作用的探讨仍较为少见，并缺乏体内疾病模型的验证。虽然现有研究可能并不足以说明 miRNA 以及 Hippo 对神经退行性疾病中 BBB 的调控作用，但结合 BBB 与各致病因素的紧密关系，预测 miRNA-Hippo-BBB 是一条可行性较高并具有较大探索空间的神经退行性疾病治疗途径。

综上所述，不同于氧化应激、神经炎症、自噬障碍等常见的发病机制，神经退行性疾病中的线粒体功能障碍和 BBB 目前相关研究尚不充分，而结合 miRNA 与 Hippo 信号通路的探索更不多见。但是线粒体和 BBB 在维持大脑的稳态以及正常的老化中发挥不可替代的作用。因此全面了解两种因素

在神经退行性疾病中的作用以及与其他机制的相互作用将大大拓宽对神经退行性疾病发生机制的了解并提供更有针对性和更有效的干预策略。

5 总结与展望

Hippo 信号通路已被证实参与许多关键生理过程的调节，例如细胞的增殖和分化，胚胎发生和组织再生，Hippo 信号通路的失调也将导致多种疾病的产生。现有证据也以表明 Hippo 信号通路在 AD、PD 中存在异常激活并参与疾病发展。但关于 Hippo 信号通路在其他神经退行性疾病（如 HD、ALS 等）中失调的研究尚待完善。对于神经退行性疾病发生过程中 Hippo 信号通路紊乱的研究仅停留于其成分蛋白表达变化的观察，两者之间互相的调控机制研究较为匮乏，需进一步探索。研究证实，Hippo 信号通路主要成分如 MST1、YAP 等与神经退行性疾病的主要发病机制存在密切关系。因此，针对失调的 Hippo 信号通路成分的治疗策略可能是治疗神经退行性疾病较有价值的干预思路。

另外，miRNA 已被确定为神经退行性疾病诊断生物标志物和治疗靶点。随着现代高通量测序技术的发展以及多个 miRNA 数据库的完善，通过靶基因寻找相关 miRNA 的可信度显著提高。对 Hippo 信号通路相关 miRNA 进行预测后发现，Hippo 信号通路相关 miRNA 与神经退行性疾病常见的发病机制存在直接或间接的关联，对 Hippo 信号通路相关 miRNA 进行外源性干预也可调控神经退行性疾病的发展。尽管目前没有直接证据证明 miRNA 可以通过调控 Hippo 信号通路延缓神经退行性疾病的发展，但研究表明，Hippo 信号通路相关 miRNA 对其他疾病的发生发展有调控作用，且 Hippo 信号通路成分及其相关 miRNA 均可对如氧化应激和神经炎症等神经退行性疾病的重要致病机制有调控作用，意味着 miRNA 与 Hippo 信号通路的相互作用在神经退行性疾病的发展中有着重要的调节作用。因此相关 miRNA 调控 Hippo 信号通路减缓神经退行性疾病发展将是未来老龄化社会值得探索的重要潜在治疗途径。

参 考 文 献

- [1] Hou Y, Dan X, Babbar M, *et al.* Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 2019, **15**(10): 565-581
- [2] Currey L, Thor S, Piper M. TEAD family transcription factors in

- development and disease. *Development*, 2021, **148**(12): dev196675
- [3] Zheng Y, Pan D. The Hippo signaling pathway in development and disease. *Dev Cell*, 2019, **50**(3): 264-282
- [4] Wang S, Zhou L, Ling L, *et al.* The crosstalk between Hippo-YAP pathway and innate immunity. *Front Immunol*, 2020, **11**: 323
- [5] Misra J R, Irvine K D. The Hippo signaling network and its biological functions. *Annu Rev Genet*, 2018, **52**: 65-87
- [6] Sahu M R, Mondal A C. Neuronal Hippo signaling: from development to diseases. *Dev Neurobiol*, 2021, **81**(2): 92-109
- [7] Guo J, Huang X, Dou L, *et al.* Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 391
- [8] Shang H, Vandusseldorp T A, Ma R, *et al.* Role of MST1 in the regulation of autophagy and mitophagy: implications for aging-related diseases. *J Physiol Biochem*, 2022, **78**(4): 709-719
- [9] Lessard-Beaudoin M, Laroche M, Loudghi A, *et al.* Organ-specific alteration in caspase expression and STK3 proteolysis during the aging process. *Neurobiol Aging*, 2016, **47**: 50-62
- [10] Xu X, Shen X, Wang J, *et al.* YAP prevents premature senescence of astrocytes and cognitive decline of Alzheimer's disease through regulating CDK6 signaling. *Aging Cell*, 2021, **20**(9): e13465
- [11] Yuan F, Xie Q, Wu J, *et al.* MST1 promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation. *J Biol Chem*, 2011, **286**(9): 6940-6945
- [12] Lin J, Zhang L, Zhang M, *et al.* Mst1 inhibits CMECs autophagy and participates in the development of diabetic coronary microvascular dysfunction. *Sci Rep*, 2016, **6**: 34199
- [13] Nabil M, Kassem DH, Ali AA, El-Mesallamy H O. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate cognitive impairment in Alzheimer's disease rat model: emerging role of SIRT1. *Biofactors*, 2023, **49**(6): 1121-1142
- [14] Burkewitz K, Zhang Y, Mair W B. AMPK at the nexus of energetics and aging. *Cell Metab*, 2014, **20**(1): 10-25
- [15] Mo J S, Meng Z, Kim Y C, *et al.* Cellular energy stress induces AMPK-mediated regulation of YAP and the Hippo pathway. *Nat Cell Biol*, 2015, **17**(4): 500-510
- [16] Deran M, Yang J, Shen C H, *et al.* Energy stress regulates Hippo-YAP signaling involving AMPK-mediated regulation of angiotensin-like 1 protein. *Cell Rep*, 2014, **9**(2): 495-503
- [17] Koo J H, Guan K L. Interplay between YAP/TAZ and metabolism. *Cell Metab*, 2018, **28**(2): 196-206
- [18] Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener*, 2022, **11**(1): 4
- [19] Xu J, Patassini S, Rustogi N, *et al.* Regional protein expression in human Alzheimer's brain correlates with disease severity. *Commun Biol*, 2019, **2**: 43
- [20] Shang Y, Yan Y, Chen B, *et al.* Over-expressed MST1 impaired spatial memory via disturbing neural oscillation patterns in mice. *Genes Brain Behav*, 2020, **19**(6): e12678
- [21] Wang H, Shang Y, Wang E, *et al.* MST1 mediates neuronal loss and cognitive deficits: a novel therapeutic target for Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 2022, **214**: 102280
- [22] Sahu M R, Mondal A C. The emerging role of Hippo signaling in neurodegeneration. *J Neurosci Res*, 2020, **98**(5): 796-814
- [23] Tanaka H, Homma H, Fujita K, *et al.* YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 507
- [24] Yu L, Liu Y, Jin Y, *et al.* Lentivirus-mediated HDAC3 inhibition attenuates oxidative stress in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *J Alzheimers Dis*, 2018, **61**(4): 1411-1424
- [25] De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, *et al.* Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev*, 2016, **15**(10): 1005-1011
- [26] Jimenez-Moreno N, Lane J D. Autophagy and redox homeostasis in parkinson's: a crucial balancing act. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**: 8865611
- [27] Ahn E H, Kang S S, Qi Q, *et al.* Netrin1 deficiency activates MST1 via UNC5B receptor, promoting dopaminergic apoptosis in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(39): 24503-24513
- [28] Qin Y, Huang J, Zhao X, Chen C. MiR-135a-5p and MST1 regulate MPP⁺-1 induced apoptosis and autophagy in Parkinson's disease model *in vitro*. *Cell Signal*, 2022, **94**: 110328
- [29] Liang F, Shi L, Zheng J, *et al.* Neuroprotective effects of CGP3466B on apoptosis are modulated by Protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase/MST1 pathways after traumatic brain injury in rats. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 9201
- [30] Xiong Q, Zhang Y. Small RNA modifications: regulatory molecules and potential applications. *J Hematol Oncol*, 2023, **16**(1): 64
- [31] Chen M L, Hong C G, Yue T, *et al.* Inhibition of miR-331-3p and miR-9-5p ameliorates Alzheimer's disease by enhancing autophagy. *Theranostics*, 2021, **11**(5): 2395-2409
- [32] Gu X, Xu X, Jia C, *et al.* Molecular mechanisms involved in the regulation of neurodevelopment by Mir-124. *Mol Neurobiol*, 2023, **60**(7): 3569-3583
- [33] Li S, Lei Z, Sun T. The role of microRNAs in neurodegenerative diseases: a review. *Cell Biol Toxicol*, 2023, **39**(1): 53-83
- [34] Marangon D, Raffaele S, Fumagalli M, Lecca D. MicroRNAs change the games in central nervous system pharmacology. *Biochem Pharmacol*, 2019, **168**: 162-172
- [35] Li N, Xie C, Lu N. Crosstalk between Hippo signalling and miRNAs in tumour progression. *FEBS J*, 2017, **284**(7): 1045-1055
- [36] Si M, Song Y, Wang X, *et al.* CXCL12/CXCR7/beta-arrestin1 biased signal promotes epithelial-to-mesenchymal transition of colorectal cancer by repressing miRNAs through YAP1 nuclear translocation. *Cell Biosci*, 2022, **12**(1): 171
- [37] Sun H, Meng Q, Shi C, *et al.* Hypoxia-inducible exosomes facilitate liver-tropic premetastatic niche in colorectal cancer. *Hepatology*, 2021, **74**(5): 2633-2651
- [38] An Y, Xu B, Yan G, *et al.* YAP derived circ-LECRC functions as a "brake signal" to suppress hyperactivation of oncogenic YAP

- signalling in colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2022, **532**: 215589
- [39] Mo Y, Leung L L, Mak C S L, *et al.* Tumor-secreted exosomal miR-141 activates tumor-stroma interactions and controls premetastatic niche formation in ovarian cancer metastasis. *Mol Cancer*, 2023, **22**(1): 4
- [40] Wang W, Wu L, Tian J, *et al.* Cervical cancer cells-derived extracellular vesicles containing microRNA-146a-5p affect actin dynamics to promote cervical cancer metastasis by activating the Hippo-YAP signaling pathway *via* WWC2. *J Oncol*, 2022, **2022**: 4499876
- [41] Almanzar V M D, Shah K, Lacombe J F, *et al.* 5-FU-miR-15a inhibits activation of pancreatic stellate cells by reducing YAP1 and BCL-2 levels *in vitro*. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(4): 3954
- [42] Zeng S, Cui J, Zhang Y, *et al.* MicroRNA-15b-5p inhibits tumor necrosis factor alpha-induced proliferation, migration, and extracellular matrix production of airway smooth muscle cells *via* targeting yes-associated protein 1. *Bioengineered*, 2022, **13**(3): 5396-5406
- [43] Gao Y, Ouyang X, Zuo L, *et al.* R-2HG downregulates ERalpha to inhibit cholangiocarcinoma *via* the FTO/m6A-methylated ERalpha/miR16-5p/YAP1 signal pathway. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, **23**: 65-81
- [44] He X, Luo X, Dong J, *et al.* Long Non-coding RNA XIST promotes wilms tumor progression through the miR-194-5p/YAP axis. *Cancer Manag Res*, 2021, **13**: 3171-3180
- [45] Xiang Z, Huang G, Wu H, *et al.* SNHG16 upregulation-induced positive feedback loop with YAP1/TEAD1 complex in colorectal cancer cell lines facilitates liver metastasis of colorectal cancer by modulating CTCs epithelial-mesenchymal transition. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(14): 5291-5308
- [46] Wang X, Ji C, Hu J, *et al.* Hsa_circ_0005273 facilitates breast cancer tumorigenesis by regulating YAP1-Hippo signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, **40**(1): 29
- [47] Du Y E, Tu G, Yang G, *et al.* MiR-205/YAP1 in activated fibroblasts of breast tumor promotes VEGF-independent angiogenesis through STAT3 signaling. *Theranostics*, 2017, **7**(16): 3972-3988
- [48] Lin S C, Li W N, Lin S C, *et al.* Targeting YAP1 ameliorates progesterone resistance in endometriosis. *Hum Reprod*, 2023, **38**(6): 1124-1134
- [49] Xia L, Chen X, Yang J, *et al.* Long non-coding RNA-PAICC promotes the tumorigenesis of human intrahepatic cholangiocarcinoma by increasing YAP1 transcription. *Front Oncol*, 2020, **10**: 595533
- [50] Zhao L, Han S, Hou J, *et al.* The local anesthetic ropivacaine suppresses progression of breast cancer by regulating miR-27b-3p/YAP axis. *Aging (Albany NY)*, 2021, **13**(12): 16341-16352
- [51] Zhang S, Liu Z, Wu L, Wang Y. MiR-361 targets Yes-associated protein (YAP) mRNA to suppress cell proliferation in lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **492**(3): 468-473
- [52] Cui C, Zang N, Song J, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate diabetic kidney disease by inhibiting cell apoptosis and epithelial-to-mesenchymal transition *via* miR-424-5p. *FASEB J*, 2022, **36**(10): e22517
- [53] Chen Q, Wang H, Li Z, *et al.* Circular RNA ACTN4 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by recruiting YBX1 to initiate FZD7 transcription. *J Hepatol*, 2022, **76**(1): 135-147
- [54] Ye C, Duan J, Zhang X, *et al.* Cold-induced Yes-associated-protein expression through miR-429 mediates the browning of white adipose tissue. *Sci China Life Sci*, 2021, **64**(3): 404-418
- [55] Lin X, Feng D, Li P, Lv Y. LncRNA LINC00857 regulates the progression and glycolysis in ovarian cancer by modulating the Hippo signaling pathway. *Cancer Med*, 2020, **9**(21): 8122-8132
- [56] Zeng S G, Xie J H, Zeng Q Y, *et al.* MicroRNA-497-5p negatively regulates the proliferation and cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells by targeting YAP1 and TEAD1. *Transl Cancer Res*, 2019, **8**(6): 2470-2480
- [57] Liu Y, Yang Y, Zhang L, *et al.* LncRNA ASAP1-IT1 enhances cancer cell stemness *via* regulating miR-509-3p/YAP1 axis in NSCLC. *Cancer Cell Int*, 2021, **21**(1): 572
- [58] Liu K, Wang B J, Han W, *et al.* CFIm25-regulated lncRNA acv3UTR promotes gastric tumorigenesis *via* miR-590-5p/YAP1 axis. *Oncogene*, 2020, **39**(15): 3075-3088
- [59] Ou C, Sun Z, He X, *et al.* Targeting YAP1/LINC00152/FSCN1 signaling axis prevents the progression of colorectal cancer. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, **7**(3): 1901380
- [60] Lin X, Huang C, Chen Z, *et al.* CircRNA_100876 is upregulated in gastric cancer (GC) and promotes the GC cells' growth, migration and invasion *via* miR-665/YAP1 signaling. *Front Genet*, 2020, **11**: 546275
- [61] Rashidi S K, Kalirad A, Rafie S, *et al.* The role of microRNAs in neurobiology and pathophysiology of the hippocampus. *Front Mol Neurosci*, 2023, **16**: 1226413
- [62] Rezaee D, Saadatpour F, Akbari N, *et al.* The role of microRNAs in the pathophysiology of human central nervous system: a focus on neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 2023, **92**: 102090
- [63] Lee C Y, Ryu I S, Ryu J H, Cho H J. MiRNAs as therapeutic tools in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(23): 13012
- [64] Ji Y, Wang D, Zhang B, Lu H. MiR-361-3p inhibits beta-amyloid accumulation and attenuates cognitive deficits through targeting BACE1 in Alzheimer's disease. *J Integr Neurosci*, 2019, **18**(3): 285-291
- [65] Gao Y, Zhang N, Lv C, *et al.* LncRNA SNHG1 knockdown alleviates amyloid-beta-induced neuronal injury by regulating ZNF217 *via* sponging miR-361-3p in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2020, **77**(1): 85-98
- [66] Zheng K, Hu F, Zhou Y, *et al.* MiR-135a-5p mediates memory and synaptic impairments *via* the Rock2/Adducin1 signaling pathway in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 1903
- [67] Lin M, Zhu L, Wang J, *et al.* MiR-424-5p maybe regulate blood-brain barrier permeability in a model *in vitro* with Abeta incubated endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **517**(3): 525-531

- [68] Zhu L, Lin M, Ma J, *et al.* The role of LINC00094/miR-224-5p (miR-497-5p)/Endophilin-1 axis in memantine mediated protective effects on blood-brain barrier in AD microenvironment. *J Cell Mol Med*, 2019, **23**(5): 3280-3292
- [69] Lei B, Liu J, Yao Z, *et al.* NF-kappaB-induced upregulation of miR-146a-5p promoted hippocampal neuronal oxidative stress and pyroptosis *via* TIGAR in a model of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, 2021, **15**: 653881
- [70] Zhan-Qiang H, Hai-Hua Q, Chi Z, *et al.* MiR-146a aggravates cognitive impairment and Alzheimer disease-like pathology by triggering oxidative stress through MAPK signaling. *Neurologia (Engl Ed)*, 2023, **38**(7): 486-494
- [71] Mai H, Fan W, Wang Y, *et al.* Intranasal administration of miR-146a agomir rescued the pathological process and cognitive impairment in an AD mouse model. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, **18**: 681-695
- [72] Cui G H, Wu J, Mou F F, *et al.* Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice. *FASEB J*, 2018, **32**(2): 654-668
- [73] Garcia G, Pinto S, Ferreira S, *et al.* Emerging role of miR-21-5p in neuron-glia dysregulation and exosome transfer using multiple models of Alzheimer's disease. *Cells*, 2022, **11**(21): 3377
- [74] Shang L, Peng T, Chen X, *et al.* MiR-590-5p overexpression alleviates beta-amyloid-induced neuron damage *via* targeting Pellino-1. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2022, **2022**: 7657995
- [75] Wang L, Liu J, Wang Q, *et al.* MicroRNA-200a-3p mediates neuroprotection in Alzheimer-related deficits and attenuates amyloid-beta overproduction and tau hyperphosphorylation *via* coregulating BACE1 and PRKACB. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 806
- [76] Fu S, Zhang J, Zhang S. Knockdown of miR-429 attenuates Abeta-induced neuronal damage by targeting SOX2 and BCL2 in mouse cortical neurons. *Neurochem Res*, 2018, **43**(12): 2240-2251
- [77] Elangovan A, Venkatesan D, Selvaraj P, *et al.* MiRNA in Parkinson's disease: from pathogenesis to theranostic approaches. *J Cell Physiol*, 2023, **238**(2): 329-354
- [78] Cao H, Han X, Jia Y, Zhang B. Inhibition of long non-coding RNA HOXA11-AS against neuroinflammation in Parkinson's disease model *via* targeting miR-124-3p mediated FSTL1/NF-kappaB axis. *Aging (Albany NY)*, 2021, **13**(8): 11455-11469
- [79] Chen M Y, Fan K, Zhao L J, *et al.* Long non-coding RNA nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1) sponges microRNA-124-3p to up-regulate phosphodiesterase 4B (PDE4B) to accelerate the progression of Parkinson's disease. *Bioengineered*, 2021, **12**(1): 708-719
- [80] Lu Y, Gong Z, Jin X, *et al.* LncRNA MALAT1 targeting miR-124-3p regulates DAPK1 expression contributes to cell apoptosis in Parkinson's disease. *J Cell Biochem*, 2020, **121**(12): 4838-4848
- [81] Esteves M, Abreu R, Fernandes H, *et al.* MicroRNA-124-3p-enriched small extracellular vesicles as a therapeutic approach for Parkinson's disease. *Mol Ther*, 2022, **30**(10): 3176-3192
- [82] Zhang Y J, Zhu W K, Qi F Y, *et al.* CircHIPK3 promotes neuroinflammation through regulation of the miR-124-3p/STAT3/NLRP3 signaling pathway in Parkinson's disease. *Adv Clin Exp Med*, 2023, **32**(3): 315-329
- [83] Dong R F, Zhang B, Tai L W, *et al.* The neuroprotective role of miR-124-3p in a 6-hydroxydopamine-induced cell model of Parkinson's disease *via* the regulation of ANAX5. *J Cell Biochem*, 2018, **119**(1): 269-277
- [84] Shakespear N, Ogura M, Yamaki J, Homma Y. Astrocyte-derived exosomal microRNA miR-200a-3p prevents MPP(+)-induced apoptotic cell death through down-regulation of MKK4. *Neurochem Res*, 2020, **45**(5): 1020-1033
- [85] Zhang L, Wang J, Liu Q, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA AL049437 mitigates MPP+-induced neuronal injury in SH-SY5Y cells *via* the microRNA-205-5p/MAPK1 axis. *Neurotoxicology*, 2020, **78**: 29-35
- [86] Zhu W, Zhang H, Gao J, Xu Y. Silencing of miR-497-5p inhibits cell apoptosis and promotes autophagy in Parkinson's disease by upregulation of FGF2. *Environ Toxicol*, 2021, **36**(11): 2302-2312
- [87] Chen Y, Lian Y J, Ma Y Q, *et al.* LncRNA SNHG1 promotes alpha-synuclein aggregation and toxicity by targeting miR-15b-5p to activate SIAH1 in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurotoxicology*, 2018, **68**: 212-221
- [88] Meng C, Gao J, Ma Q, *et al.* LINC00943 knockdown attenuates MPP(+)-induced neuronal damage *via* miR-15b-5p/RAB3IP axis in SK-N-SH cells. *Neurol Res*, 2021, **43**(3): 181-190
- [89] Zhu J, Xu X, Liang Y, Zhu R. Downregulation of microRNA-15b-5p targeting the Akt3-Mediated GSK-3beta/beta-catenin signaling pathway inhibits cell apoptosis in Parkinson's disease. *Biomed Res Int*, 2021, **2021**: 8814862
- [90] Jurcau M C, Andronie-Cioara F L, Jurcau A, *et al.* The link between oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in the pathophysiology of Alzheimer's disease: therapeutic implications and future perspectives. *Antioxidants (Basel)*, 2022, **11**(11): 2167
- [91] Ionescu-Tucker A, Cotman C W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2021, **107**: 86-95
- [92] Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, *et al.* Interplay between microRNAs and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(23): 6055
- [93] Bai R, Guo J, Ye X Y, *et al.* Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2022, **77**: 101619
- [94] Puspita L, Chung S Y, Shim J W. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Mol Brain*, 2017, **10**(1): 53
- [95] Zheng Y, Dong L, Liu N, *et al.* Mir-141-3p regulates apoptosis and mitochondrial membrane potential *via* targeting sirtuin1 in a 1-methyl-4-phenylpyridinium *in vitro* model of Parkinson's disease. *Biomed Res Int*, 2020, **2020**: 7239895
- [96] Xiao L, Chen D, Hu P, *et al.* The c-Abl-MST1 signaling pathway

- mediates oxidative stress-induced neuronal cell death. *J Neurosci*, 2011, **31**(26): 9611-9619
- [97] Jin J, Zhang L, Li X, *et al.* Oxidative stress-CBP axis modulates MOB1 acetylation and activates the Hippo signaling pathway. *Nucleic Acids Res*, 2022, **50**(7): 3817-3834
- [98] Zhang J, Li A, Gu R, *et al.* Role and regulatory mechanism of microRNA mediated neuroinflammation in neuronal system diseases. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1238930
- [99] Rauf A, Badoni H, Abu-Izneid T, *et al.* Neuroinflammatory markers: key indicators in the pathology of neurodegenerative diseases. *Molecules*, 2022, **27**(10): 3194
- [100] Garcia G, Fernandes A, Stein F, Brites D. Protective signature of IFN γ -stimulated microglia relies on miR-124-3p regulation from the secretome released by mutant APP swedish neuronal cells. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 833066
- [101] Garcia G, Pinto S, Cunha M, *et al.* Neuronal dynamics and miRNA signaling differ between SH-SY5Y APPSwe and PSEN1 mutant iPSC-derived AD models upon modulation with miR-124 mimic and inhibitor. *Cells*, 2021, **10**(9): 2424
- [102] Upadhyay R, Madhu L N, Rao S, Shetty A K. Proficiency of extracellular vesicles from hiPSC-Derived neural stem cells in modulating proinflammatory human microglia: role of Pentraxin-3 and miRNA-21-5p. *Front Mol Neurosci*, 2022, **15**: 845542
- [103] Bai X, Bian Z. MicroRNA-21 is a versatile regulator and potential treatment target in central nervous system disorders. *Front Mol Neurosci*, 2022, **15**: 842288
- [104] Araujo B, Caridade-Silva R, Soares-Guedes C, *et al.* Neuroinflammation and Parkinson's disease-from neurodegeneration to therapeutic opportunities. *Cells*, 2022, **11**(18): 2908
- [105] Geng L, Liu W, Chen Y. MiR-124-3p attenuates MPP(+)-induced neuronal injury by targeting STAT3 in SH-SY5Y cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, **242**(18): 1757-1764
- [106] Yuan X, Wu Y, Lu L, Feng J. Long noncoding RNA SNHG14 knockdown exerts a neuroprotective role in MPP(+)-induced Parkinson's disease cell model through mediating miR-135b-5p/KPNA4 axis. *Metab Brain Dis*, 2022, **37**(7): 2363-2373
- [107] Teleanu D M, Niculescu A G, Lungu, Ii, *et al.* An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(11): 5938
- [108] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?. *Nat Rev Neurol*, 2021, **17**(3): 157-172
- [109] Qu J, Zhao H, Li Q, *et al.* MST1 suppression reduces early brain injury by inhibiting the NF- κ B/MMP-9 pathway after subarachnoid hemorrhage in mice. *Behav Neurol*, 2018, **2018**: 6470957
- [110] Wu Q, Miao X, Zhang J, *et al.* Astrocytic YAP protects the optic nerve and retina in an experimental autoimmune encephalomyelitis model through TGF- β signaling. *Theranostics*, 2021, **11**(17): 8480-8499
- [111] Huang Z, Wang Y, Hu G, *et al.* YAP is a critical inducer of SOCS3, preventing reactive astrogliosis. *Cereb Cortex*, 2016, **26**(5): 2299-2310
- [112] Tian Q, Fan X, Ma J, *et al.* Resveratrol ameliorates lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior by attenuating YAP-mediated neuro-inflammation and promoting hippocampal autophagy in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, **408**: 115261
- [113] Khan I, Preeti K, Fernandes V, *et al.* Role of microRNAs, aptamers in neuroinflammation and neurodegenerative disorders. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, **42**(7): 2075-2095
- [114] Esmacili Y, Yarjanli Z, Pakniya F, *et al.* Targeting autophagy, oxidative stress, and ER stress for neurodegenerative disease treatment. *J Control Release*, 2022, **345**: 147-175
- [115] Djajadikerta A, Keshri S, Pavel M, *et al.* Autophagy induction as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases. *J Mol Biol*, 2020, **432**(8): 2799-2821
- [116] Du X, Huo X, Yang Y, *et al.* MiR-124 downregulates BACE 1 and alters autophagy in APP/PS1 transgenic mice. *Toxicol Lett*, 2017, **280**: 195-205
- [117] Fan Y, Zhang J, Zhuang X, *et al.* Epigenetic transcripts of LINC01311 and hsa-miR-146a-5p regulate neural development in a cellular model of Alzheimer's disease. *IUBMB Life*, 2021, **73**(7): 916-926
- [118] Wang H, Ye Y, Zhu Z, *et al.* MiR-124 regulates apoptosis and autophagy process in MPTP model of Parkinson's disease by targeting to bim. *Brain Pathol*, 2016, **26**(2): 167-176
- [119] Nixon R A. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*, 2013, **19**(8): 983-997
- [120] Wang D, He J, Huang B, *et al.* Emerging role of the Hippo pathway in autophagy. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(10): 880
- [121] Tang F, Christofori G. The cross-talk between the Hippo signaling pathway and autophagy: implications on physiology and cancer. *Cell Cycle*, 2020, **19**(20): 2563-2572
- [122] Maejima Y, Kyoi S, Zhai P, *et al.* MST1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2. *Nat Med*, 2013, **19**(11): 1478-1488
- [123] Akkoc Y, Gozuacik D. MicroRNAs as major regulators of the autophagy pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, **1867**(5): 118662
- [124] Minchev D, Kazakova M, Sarafian V. Neuroinflammation and autophagy in Parkinson's disease-novel perspectives. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(23): 14997
- [125] Lipinski M M, Zheng B, Lu T, *et al.* Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(32): 14164-14169
- [126] Jurcau A. Insights into the pathogenesis of neurodegenerative diseases: focus on mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(21): 11847
- [127] Johnson J, Mercado-Ayon E, Mercado-Ayon Y, *et al.* Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. *Arch Biochem Biophys*, 2021, **702**: 108698

- [128] Tian H, Wang K, Jin M, *et al.* Proinflammation effect of MST1 promotes BV-2 cell death *via* augmenting Drp1-mediated mitochondrial fragmentation and activating the JNK pathway. *J Cell Physiol*, 2020, **235**(2): 1504-1514
- [129] Zhou D, Zhang M, Min L, *et al.* Cerebral ischemia-reperfusion is modulated by macrophage-stimulating 1 through the MAPK-ERK signaling pathway. *J Cell Physiol*, 2020, **235**(10): 7067-7080
- [130] Gowda P, Reddy P H, Kumar S. Deregulated mitochondrial microRNAs in Alzheimer's disease: focus on synapse and mitochondria. *Ageing Res Rev*, 2022, **73**: 101529
- [131] John A, Kubosumi A, Reddy P H. Mitochondrial microRNAs in aging and neurodegenerative diseases. *Cells*, 2020, **9**(6): 1345
- [132] Huang Z, Wong L W, Su Y, *et al.* Blood-brain barrier integrity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*, 2020, **59**: 100857
- [133] Knox E G, Aburto M R, Clarke G, *et al.* The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(6): 2659-2673
- [134] Zhao M, Jiang X F, Zhang H Q, *et al.* Interactions between glial cells and the blood-brain barrier and their role in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2021, **72**: 101483
- [135] Lan G, Wang P, Chan R B, *et al.* Astrocytic VEGFA: an essential mediator in blood-brain-barrier disruption in Parkinson's disease. *Glia*, 2022, **70**(2): 337-353
- [136] Xiong R, Zhou X G, Tang Y, *et al.* Lychee seed polyphenol protects the blood-brain barrier through inhibiting Aβ₂₅₋₃₅-induced NLRP3 inflammasome activation *via* the AMPK/mTOR/ULK1-mediated autophagy in bEnd.3 cells and APP/PS1 mice. *Phytother Res*, 2021, **35**(2): 954-973
- [137] Hong G, Yan Y, Zhong Y, *et al.* Combined ischemic preconditioning and resveratrol improved bloodbrain barrier breakdown *via* Hippo/YAP/TAZ signaling pathway. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, **18**(9): 713-722
- [138] Zhang P, Wang T, Zhang D, *et al.* Exploration of MST1-mediated secondary brain injury induced by intracerebral hemorrhage in rats *via* Hippo signaling pathway. *Transl Stroke Res*, 2019, **10**(6): 729-743
- [139] Ning H, Zhang L, Zhu B, *et al.* TARBP2-stabilized SNHG7 regulates blood-brain barrier permeability by acting as a competing endogenous RNA to miR-17-5p/NFATC3 in Aβ₂₅₋₃₅-microenvironment. *Cell Death Dis*, 2022, **13**(5): 457
- [140] Liang X, Fa W, Wang N, *et al.* Exosomal miR-532-5p induced by long-term exercise rescues blood-brain barrier function in 5×FAD mice *via* downregulation of EPHA4. *Aging Cell*, 2023, **22**(1): e13748

The Potential Mechanism of Hippo Signaling Pathway and Its Related miRNA Intervention in Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease*

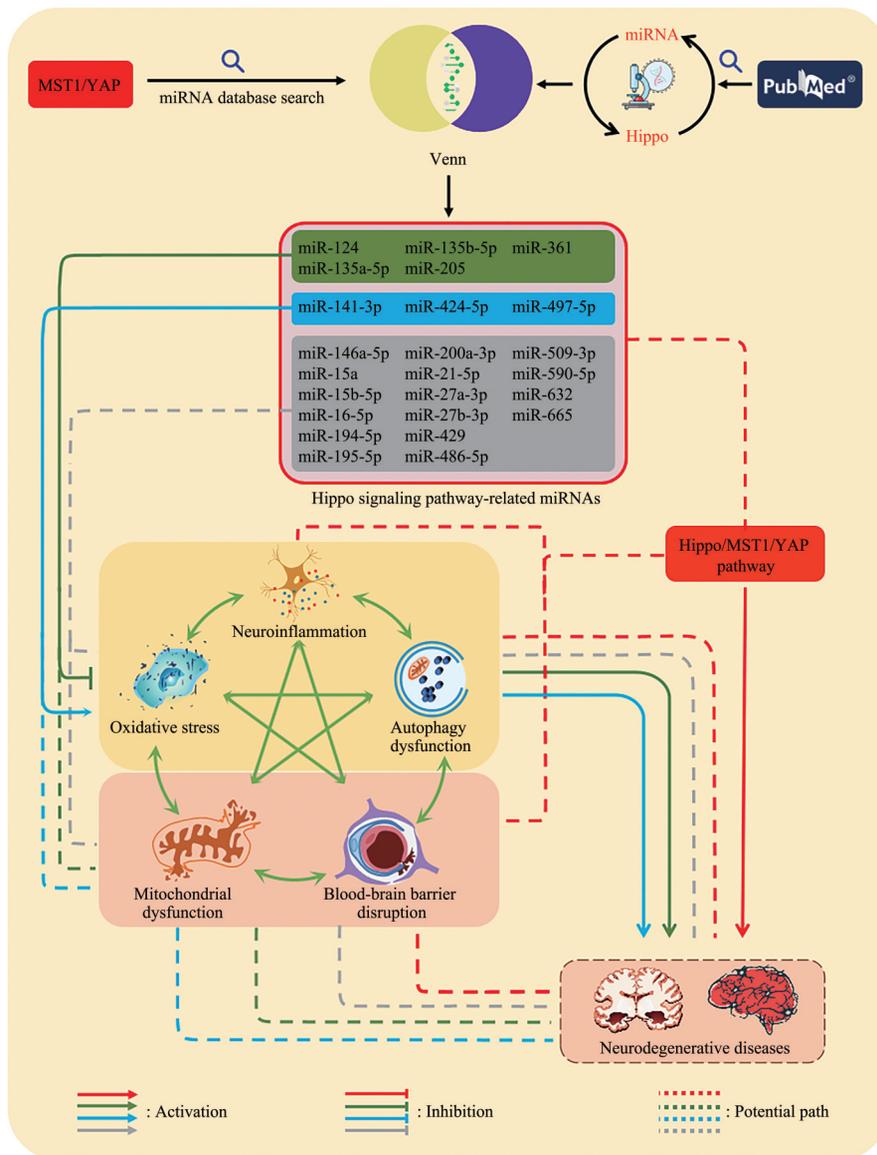
LIU Xing-Ran^{1,3)}, ZHANG Meng¹⁾, KOU Xian-Juan^{1,2)**}

¹⁾College of Sports Medicine, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China;

²⁾Hubei Key Laboratory of Sport Training and Monitoring, Wuhan 430079, China;

³⁾College of Physical Education and Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81601228), Hubei Provincial Natural Science Foundation Innovation and Development Joint Fund Project of China (2024AFD242), and the Project of Improving the Basic Scientific Research Ability of Young and Middle-Aged Teachers in Guangxi Universities (2023KY0130).

** Corresponding author.

Tel: 86-13627292193, E-mail: kouxianjuan@126.com

Received: October 26, 2023 Accepted: January 29, 2024

Abstract The main characteristics of neurodegenerative diseases represented by Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) is the progressive irreversible loss of neurons, leading to varying degrees of pathological changes and loss of cognitive function. There is still no effective treatment. With the acceleration of global aging society, the incidence of neurodegenerative diseases is rapidly increasing, becoming a serious global public health concern that urgently requires the development of effective therapeutic strategies. The Hippo signaling pathway, a highly evolutionarily conserved pathway, consists of the core components MST1/2, LATS1/2, and downstream effectors, transcriptional co-activators YAP and TAZ. It plays a crucial role in the regulation of various biological processes such as cell proliferation, differentiation, development, and apoptosis. Dysregulation of the Hippo pathway contributes to the development of many diseases, including cancer, cardiovascular diseases, immune disorders, *etc.* Therefore, targeting the dysregulated components of the Hippo pathway may be an effective strategy for treating various diseases. Increasing evidence indicates that the Hippo pathway is excessively activated in the development of neurodegenerative diseases, manifested by increased expression of MST1 and downregulation of YAP. Stabilizing the Hippo pathway levels has shown improvements in AD and PD. However, most studies on the Hippo pathway in AD and PD focus on changes in the expression levels of Hippo pathway components, and research in other neurodegenerative diseases is still lacking. Therefore, further investigation is needed to fully understand the mechanistic role of the Hippo pathway in neurodegenerative diseases. Meanwhile, miRNA, similarly dysregulated in neurodegenerative diseases and serving as biomarkers, is a primary target for miRNA therapy in neurodegenerative diseases, including AD and PD. Activating or inhibiting dysregulated miRNAs is the main strategy of miRNA therapy during the neurodegenerative disease development. Evidence suggests that the interaction between the Hippo pathway and miRNA can result in widespread biological effects and crosstalk in the occurrence of different types of diseases. However, studies on the interplay between the Hippo pathway and miRNA in neurodegenerative diseases are relatively scarce. In this paper, we predicted the miRNAs related to Hippo pathway through bioinformatics database, and further screened the miRNAs with crosstalk relationship with Hippo signaling pathway through experiments in combination with PubMed. Then, the mechanism of action of Hippo signaling pathway related miRNAs in AD and PD is further elucidated. It is reported that the Hippo pathway and its related miRNA may exert neuroprotective effects by reducing oxidative stress, improving neuroinflammation, stabilizing autophagy levels, maintaining neuronal mitochondrial function, and ameliorating blood-brain barrier dysfunction, thereby delaying the progression of AD and PD. However, research on miRNA directly regulating the Hippo pathway to improve AD and PD is limited, and observations of the Hippo pathway and its related miRNA in other neurodegenerative diseases are scarce. However, considering the regulatory relationship between the Hippo pathway and miRNA in multiple diseases and their respective roles in key mechanisms of neurodegenerative diseases, such as oxidative stress and neuroinflammation, the crosstalk between miRNA and the Hippo pathway holds a crucial regulatory role in the development of neurodegenerative diseases. Thus, the interaction pathways of the Hippo pathway and its related miRNA may be a pivotal avenue for exploring effective therapeutic strategies for neurodegenerative diseases in the future.

Key words aging, neurodegenerative diseases, Hippo signaling pathway, MST1, YAP

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0408