

DOI: 10.13376/j.cblls/2017068

文章编号: 1004-0374(2017)05-0507-07

微小RNAs在阿尔茨海默病A β 沉积和Tau磷酸化中的作用

赵娟娟[#], 岳东旭[#], 褚风云, 郭萌萌, 徐 林^{*}

(遵义医学院免疫学教研室, 遵义 563000)

摘要: 阿尔茨海默病 (AD) 是最常见的中枢神经系统退行性疾病, 主要临床表现为进行性认知功能障碍和行为损伤。近年研究显示, 微小 RNAs (miRNAs) 在以 AD 为代表的中枢神经系统疾病病变过程中发挥了重要调控作用。现综述 miRNAs 在 AD 发病的关键病理特征——A β 的沉积和 Tau 磷酸化中的调节作用, 以期对 AD 发病机制的认识和诊治新策略的开发提供帮助。

关键词: 阿尔茨海默病; miRNAs; 淀粉样蛋白; 淀粉样前体蛋白; Tau 蛋白

中图分类号: Q522; R592; R742 文献标志码: A

The effect of microRNAs on A β deposition and Tau phosphorylation in Alzheimer's disease

ZHAO Juan-Juan[#], YUE Dong-Xu[#], CHU Feng-Yun, GUO Meng-Meng, XU Lin^{*}

(Department of Immunology, Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD), with main clinical features of progressive impairment in cognitive and behavioral functions, is the most common degenerative disease of the central nervous system. Recent literatures documented that microRNAs (miRNAs) played important roles in the pathological progression of AD, the representative for central nervous system diseases. This article reviews the regulatory role of miRNAs in both A β deposition and Tau phosphorylation, two key pathological characters in the pathology of AD, which might be helpful for the understanding of pathogenesis and development of new strategies of diagnosis and treatment.

Key words: Alzheimer's disease; miRNAs; amyloid- β (A β); amyloid precursor

1 阿尔茨海默与miRNAs的关系

据统计,2015 年全球阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者已达 4 680 万, 预计到 2050 年将突破 1.315 亿^[1], 其主要病理学特征变化为 β 淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 的沉积形成胞外淀粉样斑块 (senile plaques, SP, 即老年斑) 和主要由过度磷酸化的 Tau 蛋白构成的胞内神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTS) 以及神经元的丢失等, 是一种发生于老年前期和老年期, 以进行性早期情景记忆缺失、认知损害及人格改变等为临床特征的中枢神经系统退行性疾病。迄今, AD 的病因仍不能完全明确。微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是近年来被研究的热点分子, 大量研究显示其可作为多种神经退化性疾病的诊断治疗新靶标^[2-3]。虽然

miRNAs 在 AD 发生中作用的研究起步较晚^[4], 但已有不少数据显示, 在 AD 发病的不同阶段、不同细胞类型中存在大量异常表达的 miRNAs, 如 miR-29b^[5]、miR-399^[6]、miR-106b^[7]、miR-34a^[8]、let-7^[9] 和 miR-155^[10] 等; 功能学研究也显示, 多个 miRNAs 参与了 AD 发病的进展过程^[11-12]。有意思的是, 这些 miRNAs 的变化与 A β 形成、Tau 蛋白

收稿日期: 2016-10-19; 修回日期: 2016-11-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(31370918); 贵州省高层次创新型人才项目(黔科合人才(2016)4031号); 遵义医学院优秀青年人才计划(15ZY-001); 遵义市科技局遵义医学院2016年科学技术联合资金项目(遵市科合社字(2016)38号)

*通信作者: E-mail: xulinzhouya@163.com

#共同第一作者

磷酸化等(参与AD发病的重要环节)的变化密切相关(图1),为AD发生机制的阐明和临床治疗新靶标开发提供了重要新线索。

2 miRNAs与A β

2.1 miRNAs与APP

淀粉样前体蛋白(myloid precursor protein, APP)作为A β 的来源,其广泛存在于全身各组织细胞,尤其在神经元细胞和星形胶质细胞中含量最为丰富。因转录后不同的剪接形式表达为6个亚型,其中正常脑中以APP695为主,而AD患者中APP751水平较高。新近的研究表明,miRNAs参与了对APP的选择性剪切的调控,如Donev等^[13]的研究显示,神经细胞中分别转染表达APP695(APP mRNA缺乏外显子7和外显子8时的主要表达亚型)和APP全亚型的序列,结果显示表达APP695使A β 的产生明显减少;Smith等^[14]的研究也显示,在Dicer酶基因敲除(miRNAs广泛缺乏)小鼠的神经元细胞中,APP695的表达明显下调且A β 的生成明显增加。此外,AD患者脑中miR-124的水平明显下降,对应的靶分子——多嘧啶序列结合蛋白1(polypyrimidine tract-binding protein1, PTBP1,属于剪接因子)的水平则明显上调,从而破坏了APP外显子7、8的剪接调节过程,加速了A β 的生成和

AD的进程^[15]。以上数据显示,特定miRNAs可参与APP的剪接调节,从而影响A β 的形成。

目前,关于miRNAs对APP表达调节的研究仍主要集中在其直接靶向调控方面。Niwa等^[15]在线虫的研究中发现,APP的同系物——淀粉样前体蛋白样基因(amyloid precursor protein-like gene, APL-1)作为一个发育调控的重要基因,表达受miRNA家族分子let-7调控。随后,研究者发现,miRNAs的家族成员,如miR-20a、miR-155、miR-17和miR-106b^[16-17]、miR-135和miR-200b^[18]、miR-101^[19]、miR-16^[20]和miR-147、miR-153、miR-323-3p、miR-644和miR-655^[21-22]等均对APP存在直接的靶向调节作用。新近研究显示,miRNAs可通过结合在APP 3'UTR的顺式调控元件位置,影响APP的表达,如Rck/p54作为靠近APP终止密码子的结合复合蛋白的元件与APP的mRNA相互作用,提高神经细胞中APP mRNA和蛋白表达水平。此外,还有研究显示,miRNAs可能与Rck/p54相互作用,参与APP的转录和翻译过程^[23-24];APP mRNA上的另一个长为81 nt的顺式调控序列,不仅可被miR-106b/-520c靶向结合,并且预测与miR-20家族成员存在结合位点。然而,这些系统在大脑中是协同还是竞争方式存在仍待确定。

此外,2009年,Broytman等^[23]研究还显示,

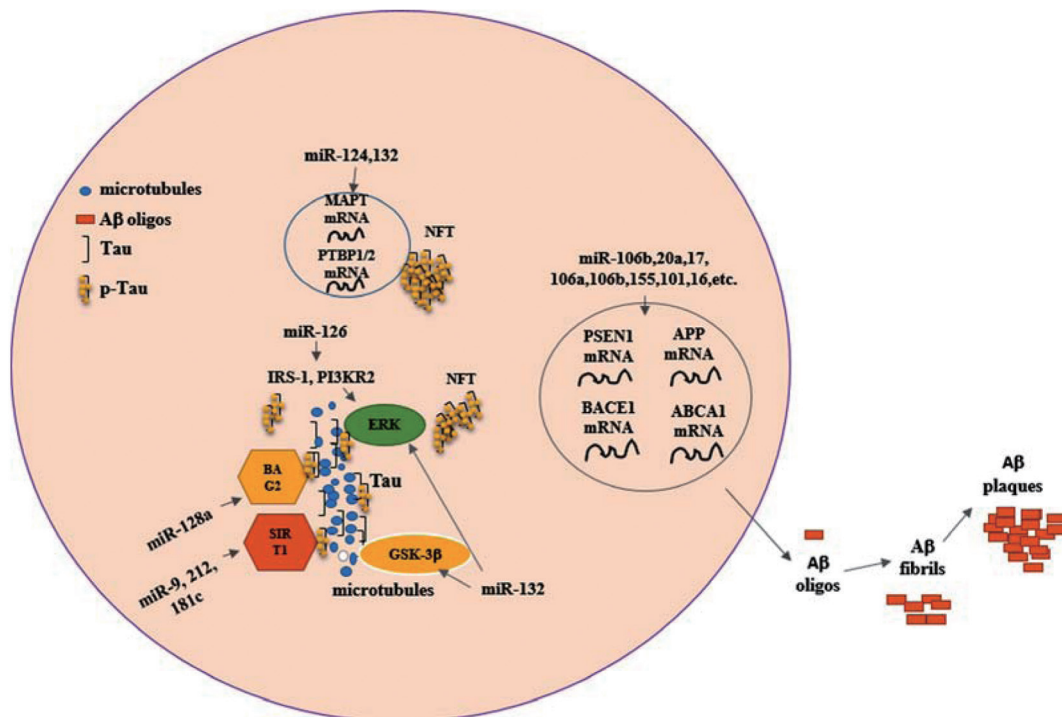


图1 微小RNAs在阿尔茨海默病A β 沉积和Tau磷酸化中的作用

APP mRNA 的 3'UTR 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 可干扰 miRNA 与之的结合。这些 SNP 中, SNP T171C 可显著抑制 miR-147 的结合, 导致 APP mRNA 和蛋白水平的增加和 A β 的产生增多, 而 SNP A454G 可增加 miR-20a 与 APP mRNA 的结合, 降低 APP 表达的效应。这些数据显示 SNP 也参与了 miRNA 对 APP 表达的调控过程, 并成为影响 AD 的风险因素^[25]。总之, miRNAs 通过直接结合 APP 3'UTR 或与 APP mRNA 相关的调控元件以及 AD 相关 SNP 的作用等多种方式来影响 APP 的转录和转录后的表达, 但具体机制仍待进一步阐明。

2.2 miRNAs与BACE1

β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1) 作为 A β 产生的限速酶, 已成为 AD 研究所关注的靶点。大量研究发现, 其 mRNA 水平受多种 miRNAs 的调节, 如 Faghihi 等^[26] 研究显示, miR-485-5p 通过结合 BACE1 的第 6 个外显子抑制其翻译, 且过表达 miR-485-5p 可使 BACE1 的蛋白水平降低 30%; Kim 等^[27] 研究显示, 在神经细胞中 miR-186 可以通过直接结合 BACE1 基因的 3'UTR 抑制其水平, 从而明显降低 A β 的水平, 提示 miR-186 的低水平可能是 AD 进展的风险因子; 此外, Roshan 等^[28] 的研究表明体外分别上调 miR-29a、-29b-1 和 -9 的水平可直接靶向抑制 BACE1。与之一致的是, 在细胞培养时, 降低 miR-29a/b-1 的水平后, A β 的表达明显增加, 反之亦然。这表明 miR-29a/b-1 簇可潜在抑制 BACE1 蛋白的表达, 并可能与 AD 的发病有关。另外, Lei 等^[29] 的研究还显示, 体外增加 miR-29c 的水平亦可通过结合 BACE1 的 3'UTR 直接降低其蛋白表达水平; 重要的是, 该结果与 BACE1 基因敲减小鼠脑组织中 miR-29c 上调 2 倍的结论是一致的。最后, 在 AD 患者发病过程中, 研究者还发现神经元中 BACE1 mRNA 水平随着 miR-107 水平减少而增多, 呈负相关^[30]; 生物信息学及荧光素酶基因报告实验进一步证实, miR-107 可有效结合 BACE1 的 3'UTR 序列。总之, 以上数据显示多个 miRNAs 通过结合 BACE1 mRNA 3'UTR, 调节 BACE1 的翻译, 对 A β 的加工过程产生影响, 体现了相关调控机制的复杂性。

2.3 影响A β 生成的其他因素

2003 年, Puglielli 等^[31] 研究显示, A β 的形成可受膜神经酰胺 (脂筏的重要组成部分) 的调控,

而神经酰胺在散发性 AD 中异常高表达, 并通过使 γ -分泌酶和 BACE1 错误定位而促进脂筏的形成, 从而增加 A β 的生成。该过程中, 丝氨酸棕榈酰转移酶 (serine palmitoyltransferase, SPT) 是神经酰胺合成的第一限速酶。2011 年, Geekiyanage 等^[32] 的研究表明, SPT 蛋白受 miR-9、miR-29a/b-1、miR-137 和 miR-181c 的调控, 这些 miRNA 在 AD 额叶皮层的异常下调, 可能通过增加 SPT 和调控脂质成分, 从而影响 A β 的生成水平。有意思的是, 伴随着生长发育, miR-181c、miR-137 和 miR-29a/b-1 水平在成年小鼠中达到最高。然而, SPT 的表达则与之呈负相关, 随着周龄的增加而降低。另外一些数据还表明, AD 在女性中的发病要比男性人群更为普遍^[33], 可能与女性人群中 SPT 蛋白水平较高, 而 miR-137、-181c、-29a/b-1 水平较低有关^[34]。此外, 还有数据显示, 高脂肪饮食也会增加血浆神经酰胺的水平, 加剧动物模型 A β 的沉积负担, 相对应的, miR-137、miR-9 和 miR-181c 在同实验组小鼠中异常地低表达。miRNAs 对 SPT 的调控提示了与年龄、性别和高饱和脂肪饮食相关 AD 的风险机制。

此外, 胆固醇的动态平衡对 A β 的清除和沉积也有较大的影响。APP、BACE1 和早老素蛋白 1 (Presenilin-1, PSEN1) 都是膜蛋白, 它们的转运和水解活动均受介导细胞膜流动性的胆固醇的调节。胆固醇可被 ATP 结合盒运转体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导流出胞内, 形成高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 颗粒^[34], 降低 AD 发病的风险^[35]。在神经细胞中, ABCA1 的缺失可降低胞内胆固醇的流出, 并增强 A β 的沉积; 反之, 过表达则显著降低 A β 的积累^[30]。类似地, 在人 AD 患者的海马区也发现 ABCA1 的表达明显升高, 其高水平与认知障碍的严重程度密切相关^[36]。2016 年, Jiao 等^[30] 研究发现, 在神经元细胞中, miR-33 可通过直接抑制 ABCA1 的表达减少胆固醇胞内的流出, 增加 A β 的水平和降低 A β 的清除, 增加 AD 发病的风险。

总之, miRNAs 以多种方式影响 A β 的沉积, 可直接作用于 APP、BACE1 及 ABCA1 等相关基因的 3'UTR 序列, 也可通过另一些因素间接调节, 在 AD 的研究进展中具有重要的作用。

3 miRNAs与Tau蛋白

除了 A β 外, Tau 蛋白是 AD 发病的另一个主要参与者。Tau 蛋白的异常增加或过度磷酸化均为

加剧 AD 病理学进程的核心环节。2010 年, Hébert 等^[37] 研究显示, 条件性敲除小鼠脑中 Dicer 酶基因 (miRNAs 广泛缺乏) 后, 神经元细胞出现显著性丢失, 小鼠呈现神经退化性表现, 这些结果与 Tau 蛋白出现 AD 样过度磷酸化密切相关。类似地, Bilen 等^[38] 的研究也显示, Dicer1 基因敲除 (miRNAs 广泛的缺乏) 的果蝇脑中 Tau 蛋白大幅度增加, 并出现神经退行性病变, 提示 miRNAs 在 Tau 蛋白表达调控中的重要作用。

3.1 miRNAs与Tau蛋白相关激酶

蛋白激酶和磷酸酶系统的调节失衡是导致 Tau 蛋白磷酸化的直接原因。现已知, 催化 Tau 蛋白磷酸化的蛋白激酶有多种, 如细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 等, 那么 miRNAs 是否参与其中并与 AD 的发病过程存在关联呢? 先前, Hébert 等^[37] 通过对小鼠前脑中 Dicer 酶基因进行条件性敲除, 发现病理部位的内源性基因 Tau 蛋白过度磷酸化, 而分裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3/ERK1)、GSK-3 β 等的磷酸化水平也显著增加, 并显示这些蛋白激酶分子的 mRNA 的 3'UTR 可被 miRNAs 成熟体序列直接结合, 即 miRNAs 对其进行直接的靶向调控^[39]; 此外, 研究也显示 miR-132/212 可以直接靶向 Tau 蛋白分子, 参与内源性 Tau 蛋白的表达、磷酸化和聚集等, 而 GSK-3 β 作为 Tau 磷酸化的重要调节子, 在 miR-132/212 缺乏后, 其水平亦被改变; 有意思的是, 通过生物信息学软件分析发现 miR-132 的成熟体序列可以结合 GSK-3 β 的 3'UTR^[39]。另外, miRNAs 通过作用靶分子, 可间接调控信号途径中的蛋白激酶分子。如 Kim 等^[40] 报道, 过表达 AD 小鼠脑神经元细胞中的 miR-126 可造成脑部神经毒性增加, 加剧 AD 的发病进程, 这与 miR-126 作用于靶基因胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 和磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚型 2 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, PIK3R2) 调控 AKT、GSK-3 β 和 ERK 分子的磷酸化水平密切相关。总之, miRNAs 可直接作用于多种与 Tau 磷酸化相关的蛋白激酶分子或间接调控靶分子来调控相关的蛋白激酶水平, 从而形成一个复杂的 miRNAs 调控 Tau 磷酸化相关的蛋白激酶的生物调控网络。但要明确上述生物调控机制在 AD 发病机制中的具体作用仍需更深入的探讨阐明。

3.2 miRNAs与Tau蛋白异常翻译后修饰

Tau 蛋白某些位点的乙酰化可促进其自身的磷酸化, 加剧 Tau 蛋白的异常聚集, 参与 AD 疾病的进程。Tau 蛋白的乙酰化主要受 p300 乙酰转移酶 (乙酰化酶) 和 SIRT1 酶 (去乙酰化酶) 的影响。在 AD 脑中, 沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 1 (silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1) 酶的水平明显下降, Tau 蛋白的乙酰化水平也相应增加^[41-42], 且 Tau 蛋白磷酸化的积累亦明显增加^[43]。现有的多项研究表明, SIRT1 基因可受 miR-9、miR-212 和 miR-181c 等的直接抑制^[44-45]。此外, Bcl-2 结合抗凋亡基因 2 (Bcl-2-associated athanogene 2, BAG2) 可优先且高效降解不溶性的 Tau 蛋白和磷酸化 Tau 蛋白, 主要是通过结合在微管上的热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, Hsp70) 形成复合物, 捕获并将 Tau 蛋白递送到蛋白酶体进行非泛素化依赖的降解途径。此过程中 miR-128a 可通过直接作用 BAG2 参与此途径, 微调神经细胞中 Tau 蛋白的水平^[46]。

3.3 miRNAs与Tau蛋白的剪接

脑部 Tau 的 mRNA 水平的异常剪接与神经退化性病变的发生过程也存在紧密联系。Tau 基因因其在 mRNA 转录后剪切修饰过程中的差异, 形成 6 种异构体。转录产物命名为 Tau1~Tau6, 并分别由 352~441 个不等的氨基酸残基组成, 相对分子质量在 $3.7 \times 10^4 \sim 4.6 \times 10^4$, 它们主要的差异在于 C 端有 3 个或 4 个重复 (three-repeat, 3R; four-repeat, 4R) 序列 (31~32 个氨基酸) 的 3R-Tau 和 4R-Tau, 及 N 端含有的插入序列不同。重复序列是微管结合区域, 可以结合微管, 促进微管的自聚集, 这是 Tau 蛋白最重要的生理功能。在正常人的大脑中, 4R/3R 约为 1, 该比率失衡与相关神经退行性疾病的发生过程相关^[47-48]。重要的是, Smith 等^[49] 发现脑中的多个 miRNAs, 如 miR-124、miR-9、miR-132 和 miR-137 通过调节微管相关蛋白 Tau (microtubule-associated protein Tau, MAPT) 的剪接过程, 影响神经细胞中 4R/3R 的比率。又如, Hébert 等^[50] 研究显示, 当条件性敲除小鼠前脑中 Dicer 酶基因后, Tau 蛋白磷酸化及 mRNA 水平的剪接过程均出现明显异常, 并伴随进行性神经退化性疾病的发生。综上, 虽然目前关于 Tau 的 mRNA 剪接与 AD 发生的直接联系方面研究较少, 但特定 miRNA 对 Tau 基因剪接过程的调节在 AD 发病进程中可能存在重要作用。

因此, miRNAs 可从多方面对 Tau 蛋白的功能

进行调节, 参与 Tau 蛋白的清除和磷酸化 Tau 蛋白的积累过程。然而, Tau 蛋白本身以何种形式引发 miRNA 的降解以及又如何影响 AD 的发病仍需深入探讨。

4 小结

迄今, miRNAs 在 AD 早期诊断中的相关研究也取得重要进展, 如在临床 AD 患者的脑脊液中, miR-27a 和 miR-126b 的水平明显下调, miR-9、miR-125b、miR-15 和 miR-138 等的水平明显上调^[51-52]; 且 miR-15a 在血清中也明显上调^[53]。类似地, let-7d、let-7g、miR-142、miR-191、miR-301a、miR-545 及 miR-342-3p 等在血清中的水平与正常人群也存在明显差异^[54]。除此之外, 在 AD 患者的外周血单核细胞中 miR-34a 和 miR-181b 的表达也显著增高^[51]。重要的是, 研究者新近利用微阵列基因表达

分析发现, 在 AD 发病进程中 miRNAs 的异常变化可能早于 A β 的沉积或在其形成期间出现^[14]。这些研究提示, 特定 miRNAs 表达的变化可能是 AD 早期诊断的重要潜在生物标记物。

总之, 现有的研究显示 miRNAs 可通过对多种靶分子的调控, 参与 AD 发生过程(表 1)。然而, 仍有大量科学问题值得深入探索, 如有研究显示, 外源性 A β 42 作用于大鼠海马神经元可引发多种特定 miRNAs 的快速下调^[58], 那么, 现已知的异常表达 miRNAs 是伴随现象还是诱发因素; 众多 miRNA 与靶蛋白之间的网络调控关系又是如何的; 此外, 在 AD 发生中, miRNAs 是否会影响 Tau 蛋白的差异性剪切, 其相关机制又如何等等。总之, 相关研究的深入阐明必将为 AD 病理机制的探讨, 以及开发基于 miRNA 为靶点的早期诊断和治疗方法提供新的思路和策略。

表1 在阿尔茨海默病患者或AD动物模型中异常表达的miRNAs及其作用靶分子

异常表达的microRNAs	靶mRNAs	文献
miR-124	PTBP1/2	[14-15]
miR-106b、-20a、-17、-106b、-106a、-155、-101、-16、-147、-153、-323-3p、-644、-655	APP	[16-22]
miR-485-5p、-29a、-29b-1、-9、-29c、-298、-328、-107	BACE1	[26-30]
miR-33	ABCA1	[30]
miR-9、-29a/b-1、-137、-181c	SPT	[32]
miR-26a	GSK-3 β	[39,55]
miR-15a	IRS-1	[40]
miR-9、-34、-181c	SIRT1	[44-45]
miR-128a	BAG2	[46]
miR-132	PTBP2	[49]
miR-103、-107	Cofilin	[56]
miR-146a	IRAK-1	[57]

[参 考 文 献]

- [1] Shah H, Albanese E, Duggan C, et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 1285-94
- [2] Salta E, De Strooper B. Non-coding RNAs with essential roles in neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 189-200
- [3] Santa-Maria I, Alaniz ME, Renwick N, et al. Dysregulation of microRNA-219 promotes neurodegeneration through post-transcriptional regulation of tau. *J Clin Invest*, 2015, 125: 681-686
- [4] Lukiw WJ. Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroreport*, 2007, 18: 297-300
- [5] Pereira PA, Tomás JF, Queiroz JA, et al. Recombinant pre-miR-29b for Alzheimer's disease therapeutics. *Sci Rep*, 2016, 6: 19946
- [6] Long JM, Ray B, Lahiri DK. MicroRNA-339-5p down-regulates protein expression of β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 (BACE1) in human primary brain cultures and is reduced in brain tissue specimens of Alzheimer disease subjects. *J Biol Chem*, 2014, 289: 5184-8
- [7] Wang H, Liu J, Zong Y, et al. miR-106b aberrantly expressed in a double transgenic mouse model for Alzheimer's disease targets TGF- β type II receptor 8. *Brain Res*, 2010, 1357: 166-74
- [8] Dickson JR, Kruse C, Montagna DR, et al. Alternative polyadenylation and miR-34 family members regulate tau expression. *J Neurochem*, 2013, 127: 739-49
- [9] Kong Y, Wu J, Yuan L. MicroRNA expression analysis of adult-onset *Drosophila* Alzheimer's disease model. *Curr*

- Alzheimer Res, 2014, 111: 882-91
- [10] Guedes JR, Santana I, Cunha C, et al. MicroRNA deregulation and chemotaxis and phagocytosis impairment in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement: Amst*, 2015, 3: 7-17
- [11] Bekris LM, Leverenz JB. The biomarker and therapeutic potential of miRNA in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*, 2015, 5: 61-74
- [12] Wang X, Liu P, Zhu H, et al. miR-34a, a microRNA up-regulated in a double transgenic mouse model of Alzheimer's disease, inhibits bcl2 translation. *Brain Res Bull*, 2009, 80: 268-73
- [13] Donev R, Newall A, Thome J, et al. A role for SC35 and hnRNPA1 in the determination of amyloid precursor protein isoforms. *Mol Psychiatry*, 2007, 12: 681-90
- [14] Smith P, Al Hashimi A, Girard J, et al. *In vivo* regulation of amyloid precursor protein neuronal splicing by microRNAs. *J Neurochem*, 2011, 116: 240-7
- [15] Niwa R, Zhou F, Li C, et al. The expression of the Alzheimer's amyloid precursor protein-like gene is regulated by developmental timing microRNAs and their targets in *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol*, 2008, 315: 418-25
- [16] Hébert SS, Horré K, Nicolaï L, et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's amyloid precursor protein expression. *Neurobiol Dis*, 2009, 33: 422-8
- [17] Cheng XR, Cui XL, Zheng Y, et al. Nodes and biological processes identified on the basis of network analysis in the brain of the senescence accelerated mice as an Alzheimer's disease animal model. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 65
- [18] Liu CG, Wang JL, Li L, et al. MicroRNA-135a and -200b, potential biomarkers for Alzheimer's disease, regulate β secretase and amyloid precursor protein. *Brain Res*, 2014, 1583: 55-64
- [19] Barbato C, Pezzola S, Caggiano C, et al. A lentiviral sponge for miR-101 regulates RanBP9 expression and amyloid precursor protein metabolism in hippocampal neurons. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 37
- [20] Zhang B, Chen CF, Wang AH, et al. MiR-16 regulates cell death in Alzheimer's disease by targeting amyloid precursor protein. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19: 4020-7
- [21] Delay C, Calon F, Mathews P, et al. Alzheimer-specific variants in the 3'UTR of amyloid precursor protein affect microRNA function. *Mol Neurodegen*, 2011, 6: 70
- [22] Liang C, Zhu H, Xu Y, et al. MicroRNA-153 negatively regulates the expression of amyloid precursor protein and amyloid precursor-like protein 2. *Brain Res*, 2012, 1455: 103-13
- [23] Broytman O, Westmark PR, Gurel Z, et al. Rck/p54 interacts with APP mRNA as part of a multi-protein complex and enhances APP mRNA and protein expression in neuronal cell lines. *Neurobiol Aging*, 2009, 30: 1962-74
- [24] Chu CY, Rana TM. Translation repression in human cells by microRNA-induced gene silencing requires RCK/p54. *PLoS Biol*, 2006, 4: e210
- [25] Glinksky GV. An SNP-guided microRNA map of fifteen common human disorders identifies a consensus disease phenocode aiming at principal components of the nuclear import pathway. *Cell Cycle*, 2008, 7: 2570-83
- [26] Faghihi MA, Zhang M, Huang J, et al. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function. *Genome Biol*, 2010, 11: R56
- [27] Kim J, Yoon H, Chung DE, et al. miR-186 is decreased in aged brain and suppresses BACE1 expression. *J Neurochem*, 2016, 137: 436-45
- [28] Roshan R, Ghosh T, Gadgil M, et al. Regulation of BACE1 by miR-29a/b in a cellular model of Spinocerebellar Ataxia 17. *RNA Biol*, 2012, 9: 891-9
- [29] Lei X, Lei L, Zhang Z, et al. Downregulated miR-29c correlates with increased BACE1 expression in sporadic Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 1565-74
- [30] Jiao Y, Kong L, Yao Y, et al. Osthole decreases β amyloid levels through up-regulation of miR-107 in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 332-44
- [31] Puglielli L, Ellis BC, Saunders AJ, et al. Ceramide stabilizes β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 and promotes amyloid β -peptide biogenesis. *J Biol Chem*, 2003, 278: 19777-83
- [32] Geekiyanage H, Chan C. MicroRNA-137/181c regulates serine palmitoyltransferase and in turn amyloid β , novel targets in sporadic Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2011, 31: 14820-30
- [33] Liu KP, Kuo MC, Tang KC, et al. Effects of age, education and gender in the Consortium to Establish a Registry for the Alzheimer's Disease (CERAD)-Neuropsychological Assessment Battery for Cantonese-speaking Chinese elders. *Int Psychogeriatr*, 2011, 23: 1575-81
- [34] Nordestgaard LT, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, et al. Loss-of-function mutation in ABCA1 and risk of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Alzheimers Dement*, 2015, 11: 1430-8
- [35] Stukas S, Robert J, Wellington CL. High-density lipoproteins and cerebrovascular integrity in Alzheimer's disease. *Cell Metab*, 2014, 19: 574-91
- [36] Akram A, Schmeidler J, Katsel P, et al. Increased expression of cholesterol transporter ABCA1 is highly correlated with severity of dementia in AD hippocampus. *Brain Res*, 2010, 1318: 167-77
- [37] Hébert SS, Papadopoulou AS, Smith P, et al. Genetic ablation of Dicer in adult forebrain neurons results in abnormal tau hyperphosphorylation and neurodegeneration. *Hum Mol Genet*, 2010, 19: 3959-69
- [38] Bilen J, Liu N, Burnett BG, et al. MicroRNA pathways modulate polyglutamine-induced neurodegeneration. *Mol Cell*, 2006, 24: 157-63
- [39] Smith PY, Hernandez-Rapp J, Jolivet F, et al. miR-132/212 deficiency impairs tau metabolism and promotes pathological aggregation *in vivo*. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 6721-35
- [40] Kim W, Noh H, Lee Y, et al. MiR-126 regulates growth factor activities and vulnerability to toxic insult in neurons. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 95-108

- [41] Gan L, Mucke L. Paths of convergence: sirtuins in aging and neurodegeneration. *Neuron*, 2008, 58: 10-14
- [42] Rodriguez-Ortiz CJ, Baglietto-Vargas D, Martinez-Coria H, et al. Upregulation of miR-181 decreases c-Fos and SIRT-1 in the hippocampus of 3xTg-AD mice. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42: 1229-38
- [43] Min SW, Cho SH, Zhou Y, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. *Neuron*, 2010, 67: 953-66
- [44] Schonrock N, Humphreys DT, Preiss T, et al. Target gene repression mediated by miRNAs miR-181c and miR-9 both of which are down-regulated by amyloid- β . *J Mol Neurosci*, 2012, 46: 324-35
- [45] Weinberg RB, Mufson EJ, Counts SE. Evidence for a neuroprotective microRNA pathway in amnesic mild cognitive impairment. *Front Neurosci*, 2015, 9: 430
- [46] Carrettiero DC, Hernandez I, Neveu P, et al. The cochaperone BAG2 sweeps paired helical filament-insoluble tau from the microtubule. *J Neurosci*, 2009, 29: 2151-61
- [47] D'Souza I, Schellenberg GD. Regulation of tau isoform expression and dementia. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1739: 104-15
- [48] Caffrey TM, Joachim C, Paracchini S, et al. Haplotype-specific expression of exon 10 at the human *MAPT* locus. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 3529-37
- [49] Smith PY, Delay C, Girard J, et al. MicroRNA-132 loss is associated with tau exon 10 inclusion in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet*, 2011, 20: 4016-24
- [50] Hébert SS, Sergeant N, Buée L. MicroRNAs and the regulation of Tau metabolism. *Int J Alzheimers Dis*, 2012, 2012: 406561
- [51] Kumar S, Reddy PH. Are circulating microRNAs peripheral biomarkers for Alzheimer's disease? *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 1617-27.
- [52] Yılmaz SG, Erdal ME, Özge AA, et al. Can peripheral microRNA expression data serve as epigenomic (upstream) biomarkers of Alzheimer's disease? *OMICS*, 2016, 20: 456-61
- [53] Bekris LM, Lutz F, Montine TJ, et al. MicroRNA in Alzheimer's disease: an exploratory study in brain, cerebrospinal fluid and plasma. *Biomarkers*, 2013, 18: 455-66
- [54] Kumar P, Dezso Z, MacKenzie C, et al. Circulating miRNA biomarkers for Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2013, 8: e69807
- [55] Mohamed JS, Lopez MA, Boriek AM. Mechanical stretch up-regulates microRNA-26a and induces human airway smooth muscle hypertrophy by suppressing glycogen synthase kinase-3 β . *J Biol Chem*, 2010, 285: 29336-47
- [56] Yao J, Hennessey T, Flynt A, et al. MicroRNA-related cofilin abnormality in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2010, 5: e15546
- [57] Cui JG, Li YY, Zhao Y, et al. Differential regulation of interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1) and IRAK-2 by microRNA-146a and NF- κ B in stressed human astroglial cells and in Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2010, 285: 38951-60
- [58] Millan MJ. The epigenetic dimension of Alzheimer's disease: causal, consequence, or curiosity? *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16: 373-93