

## A Review on the Correlation between the Pathology of Alzheimer's Disease and microRNA

Soo-Jung Kim\* and Hyun-Jeong Cho†,\*\*

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Medical Science,  
Konyang University, Daejeon 35365, Korea

The purpose of this study was to explain the pathology of Alzheimer's disease (AD) and to investigate the correlation between AD and microRNA. AD is the most common type of dementia, accounting for about 80% of all types of dementia, causing dysfunction in various daily activities such as memory loss, cognitive impairment, and behavioral impairment. The typical pathology of AD is explained by the accumulation of beta-amyloid peptide plaques and neurofibrillary tangles containing hyperphosphorylated tau protein. On the other hand, microRNA is small non-coding RNA 22~23 nucleotides in length that binds to the 3' untranslated region of messenger RNA to inhibit gene expression. Many reports explain that microRNAs found in circulating biofluids are abundant in the central nervous system, are involved in the pathogenic mechanism of AD, and act as important factors for early diagnosis and therapeutic agents of AD. Therefore, this paper aims to clarify the correlation between AD and microRNA. In this review, the basic mechanism of miRNAs is described, and the regulation of miRNAs in the pathological processes of AD are highlighted. Furthermore, we suggest that miRNA-based system in development of therapeutic and diagnostic agents of AD can be a promising tool.

**Key Words:** Alzheimer's disease, Beta-amyloid plaques, Neurofibrillary tangles, MicroRNA, Biomarker

### 1. 서론

치매(dementia)는 초기에 인지 영역의 저하로부터 시작해서 기억, 언어실행, 시공간 인지 기능, 성격 및 행동을 포함하여 일상생활에서의 기본 활동을 수행하는 능력을 상실하는 임상 증후군이다(Weller and Budson, 2018). 한편, 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 모든 치매의 최대 80%를 차지하는 가장 흔한 유형의 치매이다. 이 질환은 일반적으로 뇌의 내측 측두엽 및 신경피질 구조에 베타-아밀로이드(beta-amyloid peptide, A $\beta$ )의 축적과 신경섬유다발(neurofibrillary tangle, NFT)의 증가를 특징으로 서서

히 진행되는 신경퇴행성 질환이다(Weller and Budson, 2018; Breijyeh and Karaman, 2020). 일반적으로 질병의 증상은 가벼운 기억력 장애로 시작하지만, 인지 장애, 기능 장애로 발전한다. 그러나 조기진단 시스템이 아직 갖추어져 있지 않아서 알츠하이머병으로 확진이 되었다면, 여러 뇌 영역에서 신경세포 소실과 신경병리학적 병변이 이미 많이 진행되었다고 알려져 있다(Mantzavinos and Alexiou, 2017). 대표적으로 신경세포와 시냅스의 퇴행은 대뇌피질(cerebral cortex)과 해마(hippocampus)에서 가장 두드러지게 나타나고 있으며, 구조적 변화와 함께 기능 상실, 산화 스트레스 및 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 신경염증의 변화를 초래한다고 알려져 있다(Ausó et al., 2020).

Received: October 28, 2021 / Revised: December 10, 2021 / Accepted: December 10, 2021

\*Graduate student, \*\*Professor.

†Corresponding author: Hyun-Jeong Cho, Department of Biomedical Laboratory Science, College of Medical Science, Konyang University, 158, Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea.

Tel: +82-42-600-8433, Fax: +82-42-600-8408, e-mail: hjcho@konyang.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

한편, 알츠하이머병과의 상관성을 설명하고자 하는 microRNA (miRNA)는 약 22개의 뉴클레오타이드로 구성되며, 단백질 발현을 하향 또는 상향 조절하는 작은 비암호화 단일 가닥 RNA로, messenger RNA (mRNA)의 중요한 전사 후 조절 인자이다(Wei et al., 2020; Wu et al., 2020). 단일 miRNA는 수백 개의 mRNA를 표적으로 하며, 기능적으로 상호연결 되어 있는 많은 유전자의 발현에 영향을 미친다(Lu and Rothenberg, 2018). miRNA 발현의 변화는 병태생리학적 변화와 관련이 있어 최근 많은 질병에서 miRNA 발현의 변화에 관한 연구가 수행되고 있다. 특히 뇌 발달, 정상적인 뇌 노화 과정 및 다양한 신경 장애에서 miRNA의 역할에 관한 많은 연구가 있다(Sheinerman et al., 2017). 최근 다양한 신경 장애 및 신경퇴행에 miRNA가 잠재적으로 관여함을 시사하며 중추신경계통(central nervous system, CNS)의 기능 및 병리학에서 miRNA의 중요성이 확인되고 있다(Prendecki and Dorszewska, 2014). 유전자 조절 외에도 miRNA는 세포 간 신호 전달에서 중요한 역할을 한다(Li et al., 2021). 대부분의 miRNA는 세포 내부에서 발견되지만, 외부로 이동할 수도 있어 이를 순환하는 miRNA라고 표현한다. 이들은 조직 손상, 세포 자멸사(apoptosis) 및 괴사(necrosis) 반응 시 혈액 및 기타 체액으로 방출되면서 질환의 상태를 알려주는 중요한 물질이 될 수 있다(Manna et al., 2020). 더욱이, miRNA는 신경세포 분화 및 시냅스 가소성과 같은 생리적 과정을 조절할 수 있는 신경계에서도 많이 발견되기 때문에 (Gugliandolo et al., 2020), 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환의 병리학적 상태를 진단하는 바이오마커로서의 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다. 본 논문에서는 알츠하이머병의 병리 현상에 대해 설명하고, 알츠하이머병과 miRNA와의 상관성을 제시해 miRNA가 알츠하이머병의 진단 및 치료를 위한 바이오마커로서의 가능성이 있음을 보여주고자 한다.

## 2. 알츠하이머병의 병리 현상

알츠하이머병 환자의 뇌는 독성을 띄는 약 39~43개 아미노산 길이의 비정상 단백질과 구리, 철 또는 아연과 같은 금속 이온이 함께 응집된 형태의 베타-아밀로이드 플라크(plaque)의 축적과 미세소관 안정화 단백질인 타우(tau)가 비정상적으로 과인산화되어 독성 타우 신경섬유 다발을 형성하는 특징을 갖는다(Athanasopoulos et al., 2016; Serrano-Pozo et al., 2021; Zetterberg and Burnham, 2019;

Congdon and Sigurdsson, 2018).

알츠하이머병의 신경병리학적 특징은 신경질 시냅스의 손상 및 탈락, 신경위축 및 신경세포 사멸, 베타-아밀로이드 플라크의 축적과 과인산화된 타우 단백질 응집이 정상 신경세포의 세포 구조를 파괴하여 세포의 염증을 유발하고 콜린성 기능을 감소시킨다고 알려져 있다(Eyileten et al., 2021; Zhao et al., 2020).

알츠하이머병의 병리학적 특징은 측두엽에서 시작해 대뇌피질 영역으로 퍼지며, 말기에는 전 뇌 영역에 걸쳐 영향을 받는데, 대표적으로 알츠하이머병에서 나타나는 병리학적 특징인 베타-아밀로이드 플라크와 타우 과인산화로 인해 생긴 신경섬유 다발을 제시하고, miRNA와 알츠하이머병과의 상관관계를 나타내는 연구현황을 설명하고자 한다.

### 2.1 베타-아밀로이드 플라크(beta-amyloid plaques)

아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein, APP)은 21번 염색체의 APP 유전자에 의해 암호화되며(Kent et al., 2020), 분비 및 세포 내 이입 경로를 통해 전달되는 유형 I 막 관통 단백질(type I transmembrane protein)이며 (Wilkins and Swerdlow, 2017), 이 단백질은  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -분비 효소(secretase)라고 하는 세 가지 분비효소에 의해 처리된다.  $\alpha$ -분비 효소는 조절 기능이 있는 절편인 APP (CT83)의 C-말단 절편(C-terminal fragment)에서 APP를 83개 아미노산 가용성 펩타이드로 전환한다.  $\beta$ -분비 효소는 99개 아미노산(CT99) 길이의 N-말단 절편(N-terminal fragment)을 절단하며 세포막에 결합한 상태로 남아 있다. 또한  $\gamma$ -분비 효소는 CT83 및 CT99를 A $\beta$ 40 및 A $\beta$ 42 형태의 A $\beta$  펩타이드로 대사시킨다(Rabbito et al., 2020). 이렇듯이 베타-아밀로이드는 다양한 조직, 특히 CNS에서 발견되는 APP의 N-말단에서  $\beta$ -분비 효소 및 C-말단에서  $\gamma$ -분비 효소에 의한 효소적 절단 후에 생성된다. 최근에는 절단 효율을 최대화하기 위해 분비효소가 multi-protease complex를 형성하는 것으로 밝혀졌다(Kent et al., 2020; Cheignon et al., 2018; Nasaruddin et al., 2020). 베타-아밀로이드 단량체는 신경세포와 신경교세포(glia)에서 빠르게 베타-아밀로이드 플라크로 응집이 되면서 독성을 나타내게 되는데 (Nasaruddin et al., 2020; Kim et al., 2020), 이것은 이미 많은 연구에서 알츠하이머병과 관련이 있음이 밝혀졌기 때문에 알츠하이머병 연구에서 핵심적인 타겟(Target)이 되고 있다(Rasgado et al., 2020).

베타-아밀로이드 축적은 미토콘드리아 산화환원 균형

에 영향을 미쳐 산화 스트레스를 증가시킨다고 알려져 있으나(Fracassi et al., 2021), 이러한 산화 스트레스가 베타-아밀로이드 생성을 유발하는 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 그러나 일부 연구에서는 산화 스트레스가 p38 mitogen 활성화 단백질 키나아제 신호 전달 경로를 통해 대뇌에 베타-아밀로이드 생성 및 축적에 기여함으로써 알츠하이머병을 유발한다고 제시하고 있다(Wang et al., 2020).

## 2.2 신경섬유 다발(neurofibrillary tangle)

신경섬유 다발의 주요 구성요소는 주로 신경세포에서 발현되는 타우 단백질이다(Naseri et al., 2019). 중추 및 말초 신경계에서 주로 발현되는 타우는 염색체 17q21에 있는 16개의 엑손을 포함하는 미세소관 관련 단백질로서 타우(microtubule-associated protein tau, MAPT) 유전자에 의해 암호화된다(Pirŕcoveanu et al., 2017). 타우 단백질은 N-말단 도메인, proline 풍부 영역, 반복 도메인 및 C-말단 도메인으로 나뉘고 주로 미세소관을 안정화시키는 기능을 하나, 이러한 타우 단백질의 과인산화는 알츠하이머병의 중요한 병리 현상 중 하나이다(Huang and Mucke, 2012; Goedert, 2018). 또한 세포 신호 전달, 시냅스 가소성 및 게놈 안정성 조절에도 중요한 역할을 한다(Michalicova et al., 2020). 타우 단백질은 glycogen synthase kinase(GSK) 3 $\beta$ 와 cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5)의 작용을 통해 인산화 되는데(Guan et al., 2021), 타우 단백질이 고도로 과인산화되면 구조적 변화를 겪으며 더 이상 미세소관에 결합할 수 없게 된다(Hamano et al., 2021). 또한, 과인산화로 인해 타우 단백질과 미세소관(tau microtubule, MT)의 결합 특성이 손실되면 올리고머화(oligomerization) 및 신경섬유 다발로 응집하는 쌍을 이루는 나선 필라멘트(paired helical filaments, PHF)의 형성을 유도한다(Canepa and Fossati, 2021). 결론적으로, 비정상적으로 과인산화된 타우 단백질(hyperphosphorylated tau protein)은 미세소관 안정성을 유지하는 기능을 상실하고, 결과적으로 미세소관이 관여하는 축삭 수송 신호 전달을 억제하게 된다. 이는 리소좀 형성을 방해하고 축삭에서의 독성 단백질 응집에 기여하여 알츠하이머병을 일으키는 주요한 병리 현상을 제공한다(Jiang et al., 2019).

## 3. 알츠하이머병과 miRNA의 상관성

뇌에서 많이 발현되는 것으로 밝혀진 miRNA는 뇌척

수액(cerebrospinal fluid, CSF), 세포외액(extracellular fluid, ECF), 복막액(peritoneal fluid), 흉수(pleural fluid), 정액(seminal fluid), 기관지 분비물(bronchial secretions), 모유(breast milk), 혈청(serum), 혈장(plasma) 및 기타 다양한 체액에서도 발견된다. 또한 mRNA와 달리 생물학적 검체에서 충분히 안정적으로 존재한다(Angelucci et al., 2019). 이는 miRNA가 어떤 체액에서든 안정적으로 존재하기 때문에 질병의 바이오마커로서 중요한 타겟이 될 수 있음을 의미한다(Amakiri et al., 2019; Van Giau and An, 2016; Wang et al., 2019). miRNA는 특히 CNS에 풍부하게 존재하며 다양한 기전을 통해 알츠하이머병의 복잡한 발병 기전에 관여하며(Wei et al., 2020), 많은 miRNA가 뇌 발달, 뉴런 분화 및 시냅스 가소성에 핵심적인 역할을 한다. miRNA의 탈 조절(deregulation)은 시냅스 생성, 이온 채널 발현, 염증 및 신경퇴행 과정을 포함하는 알츠하이머병을 포함한 신경퇴행성 질환에서 보여진다(Improta-Caria et al., 2020). 알츠하이머병에서 변경된 여러 엑소솜 miRNA는 APP 처리, 타우 인산화, 미토콘드리아 및 세포자멸사와 관련된 유전자를 표적으로 한다고 알려져 있다(Soares Martins et al., 2021). 이는 이러한 작은 비암호화 RNA가 알츠하이머병 신경퇴화와 관련된 기전을 조절할 수 있음을 뒷받침한다.

miRNA는 표적 mRNA의 3' 비번역 영역(3' untranslated region, 3'-UTR)에 위치한 상보적 부위에 결합하여 mRNA 안정성과 전사의 조절 및 번역을 억제하거나 분해를 유도한다. miRNA의 1차 과정은 miRNA가 핵에서 RNA 중합효소 II/III에 의해 pri-miRNA라고 하는 큰 RNA 전구체로 전사된다. pri-miRNA는 RNase III 효소 Drosha와 DiGeorge 증후군 염색체 영역 8 단백질의 2개 subunit 및 SRp20(접합 인자)의 1개 subunit 복합체의 효소 작용에 의해 pre-miRNA (precursor miRNA) 전사체인 약 70개의 뉴클레오타이드 구조인 헤어핀 루프 구조로 절단된다. 그런 다음 pre-miRNA는 exportin 5 경로를 통해 세포질로 수송된다. miRNA의 2차 과정은 세포질에서 pre-miRNA의 헤어핀 루프가 다른 RNase III 효소인 Dicer 및 TAR RNA-결합 단백질(TRBP)을 사용하여 miRNA를 이중체 구조로 처리 후 Argonaute (Ago) 단백질과 결합한다. 성숙한 miRNA는 Ago-miRNA 복합체를 표적 mRNA로 보낸다. Ago-miRNA 복합체는 체액에서 매우 안정적이기 때문에 발현되는 miRNA는 특정 장기 및 병리 현상을 반영할 수 있다. 이러한 이유로 miRNA는 이상적인 바이오마커로 이용될 수 있음을 제시하고자 한다(Wu et al., 2020; Jaber

**Table 1.** AD-related miRNAs and their targets and responses

Direction of change	miRNA	Targets	Responses
Up-regulated	miR-149-5p	KAT8	Decline APP & A $\beta$
	miR-485-3p	AKT3	Neuro-inflammation
	miR-455-3p	3'-UTR of APP	A $\beta$ production
	miR-501-3p	-	DNA replication, mitosis
	miR-135a	-	APP & $\beta$ -secretase regulation
	miR-384	-	APP & $\beta$ -secretase regulation
	miR-144-3p	MRE with the 3'-UTR of ADAM10 mRNA	Negative regulator of a disintegrin and metalloprotease 10
	miR-151-3p	DAPK-1, TP53	Enhance the anti-apoptotic and anti-oxidant effects
	miR-125b	BACE1	A $\beta$ neurotoxicity mitigation
Down-regulated	miR-15b	-	Protect anti-A $\beta$
	miR-219	3'-UTR of mRNA	Tau toxicity control
	miR-193b	-	APP & $\beta$ -secretase regulation
	miR-101-3p	3'-UTR of APP	Negative regulator of APP
	miR-153-3p	3'UTR of APP & APLP2	Post-transcriptional regulation of APP and APLP2
	miR-381-3p	LRRC4	Regulate SDF-1/ CXCR-4 signaling pathway
	miR-383-5p	PPAR $\gamma$	Regulate post-transcriptional levels of PPAR $\gamma$ expression

Each miRNA regulates the response of the target substance in Alzheimer's disease. APP; amyloid precursor protein, A $\beta$ ; beta-amyloid peptide, 3'-UTR; 3' untranslated region, MRE; miRNA recognition element, APLP2; amyloid precursor-like protein 2, SDF-1; stromal cell-derived factor-1, CXCR-4; CXC chemokine receptor-4, PPAR $\gamma$ ; peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . KAT8; Lysine acetyltransferase 8, AKT3; AKT serine/threonine Kinase 3, ADAM10; a disintegrin and metalloprotease 10, DAPK-1; death-associated protein kinase 1, BACE1; beta-site APP cleaving enzyme 1, LRRC4; leucine-rich repeat C4 protein

et al., 2019; Madadi et al., 2019; Swarbrick et al., 2019; Kumar and Reddy, 2016). 한편, miRNA는 세포 외 공간에서 미세소포로 캡슐화된 형태로 분비되거나 소포가 없는 형태로 방출된다. 그런 다음 단백질 또는 다른 화합물과 결합된다. miRNA가 세포 외 순환 생체 유체로 이동하는 방법에는 5가지가 있다. 첫째로 non-vesicle 형태의 고밀도 지단백질(HDL) 입자에 결합한다. 둘째로 Ago2 단백질과 복합체를 형성한다. 셋째로 엑소좀 내에 캡슐화된다. 넷째로 미세소포(micro-vesicles, MVs)에 캡슐화된다. 마지막으로, 세포 사멸체에 축적된다. 엑소좀과 MV에 캡슐화된 miRNA는 DNA, RNA 및 단백질의 세포 내 통신 및 수송을 촉진한다. miRNA의 약 90% 정도는 Ago2 단백질과 결합하는 MV에서 발견된다. Ago2 단백질과 결합하는 miRNA는 생체 유체에서 Ago 단백질의 높은 안정성으로 인해 nuclease가 풍부한 환경에 내성을 갖는다. 더욱이 Ago2 단백질은 알츠하이머병을 비롯한 신경퇴행성 질환이 있는 사람의 세포질에서 발견되는 miRNA 단백질 복합체의 일부를 형성하고, miRNA에 더 많은 안정성을 제

공하여 miRNA가 표적 부위에 결합하는데 도움을 준다 (Kumar and Reddy, 2016). 표적은 일반적으로 3'-UTR에 위치한 miRNA와 miRNA 반응 요소(miRNA responsive elements, MREs) 사이의 염기쌍을 통해 결합한다(Ghini et al., 2018). 흥미롭게도, 포유동물의 뇌와 망막에 있는 단일 mRNA 3'-UTR은 여러 miRNA 결합 부위 표적을 가질 수 있으며, 단일 miRNA는 하나 이상의 mRNA 표적을 가질 수 있다. 뇌의 miRNA-mRNA 네트워크를 통한 유전적 및 후성 유전학적 신호 전달은 여러 알츠하이머병 관련 뇌 신호 시스템 및 대사 경로에서 표현되며, 이는 miRNA-mRNA 시스템이 바이오마커로서 유용하게 사용될 수 있음을 시사한다(Zhao et al., 2020; Lukiw et al., 2020).

기존에 보고된 알츠하이머병 연구에 따르면 miRNA는 인간 질병의 유전자, 단백질 발현 및 표현형 변화를 조절하는 데 도움이 되며, miRNA는 다양한 병리학적 상태의 발달에 기여한다고 알려져 있다(Amakiri et al., 2019). 몇몇 알츠하이머병과 관련된 miRNA의 기능에 대해서 살펴 보고자 한다(Table 1).

Shi et al.는 miR-132의 외인성 형질감염이 시험관 내 손상된 HT-22 세포에서 GSK-3 $\beta$ 의 발현을 하향 조절할 수 있음을 밝혀냈다(Shi et al., 2020). 또한 Deng et al.는 miR-132가 p38 신호 전달 경로를 통해 AD 쥐의 뇌 조직에서 Nitric oxide synthase (iNOS)의 발현을 억제하고 산화 스트레스를 감소시키며 인지 기능을 개선한다고 밝혀냈다(Deng et al., 2020). Liu et al.는 miR-132가 HMGA2의 발현을 표적화 및 억제할 수 있고, PI3K/AKT 경로의 발현을 상향 조절하여 AD 마우스의 뇌 손상을 완화할 수 있다고 보고했다(Liu et al., 2021). 이는 miR-132가 AD의 새로운 치료 표적이 될 수 있음을 보여준다.

Vergallo et al.는 miR-15b가 A $\beta$  양성 개체에서 하향 조절되었고, miR-125b는 AD 환자의 측두엽 신경원에서 상향 조절되었다고 밝혔다. miR-125b는 BACE1 단백질과 결합하여 BACE1의 발현 수준을 억제하고 A $\beta$ 에 의한 신경독성을 완화한다. BACE1 복구는 A $\beta$ -유도 신경독성에 대한 miR-125b의 효과를 억제한다. 결과적으로, 본 논문은 억제된 miR-125b가 BACE1 발현을 감소시켜 AD 발달을 억제할 수 있음을 보여준다(Vergallo et al., 2021).

Chen et al.는 miR-149-5p가 AD 환자 및 AD 세포 모델의 혈장에서 각각 유의하게 증가하였음을 밝혔다. miR-149-5p는 KAT8 발현 및 H4K16 아세틸화 조절을 통해 293/APPsw 세포에서 APP 및 A $\beta$  수준을 감소시켜 293/APPsw 세포에 신경독성 효과를 나타냈다. 또한 H4K16 아세틸화의 KAT8 유도 증가는 히스톤 관련 이질염색질 구조를 변경하여 다양한 AD 관련 유전자 전사를 조절하고 신경독성 APP 처리를 억제할 수 있다. 결론적으로, 본 연구는 miR-149-5p 발현을 감소시켜 AD의 병리학적 진행을 약화시키는 새로운 접근법을 제안한다(Chen et al., 2020).

Guo et al.는 DAPK-1과 TP53을 모두 표적으로 하는 miR-151-3p를 선별했다. DAPK-1과 TP53은 뇌의 AD 관련 신경 변성과 연관되어 있어 AD의 잠재적인 치료 표적으로 제안된다. 이 연구는 DAPK-1 및 p53을 표적으로 하는 miR-151-3p를 증가시켰으며, 이는 A $\beta$ 에 대한 Dex의 항-세포자멸사 및 항산화 효과를 향상시켰다(Guo et al., 2021).

Yu et al.는 AD 환자와 AD 모델에서 miR-485-3p의 발현 수준이 건강 대조군과 비교하여 상향 조절되었음을 밝혀냈다. miR-485-3p는 AKT3를 표적하여 miR-485-3p의 녹다운(knockdown)이 신경 세포 증식을 촉진하고, AKT3를 매개할 수 있는 신경 세포 사멸 및 신경 염증을 억제한다. 따라서 이 연구는 miR-485-3p가 신경 세포 생존력을 감소

시키고 신경 염증을 개선함으로써 AD에서 신경독성 역할을 할 수 있으며 치료 표적이 될 수 있다고 제안한다. 결과적으로, 새로운 진단 바이오마커와 AD 치료에 대한 잠재적인 치료 표적에 대한 증거를 제공할 수 있다(Yu et al., 2021).

Santa-Maria et al.는 miR-219가 AD 및 1차 연령 관련 타우병증에서 하향 조절됨을 밝혀냈다. miR-219는 생체 내에서 타우 독성을 조절하며 타우 mRNA와의 직접적인 상호 작용을 통해 전사 후 수준에서 타우 발현을 조절한다. 포유류 세포 모델에서 miR-219가 타우 단백질 mRNA의 3'-UTR에 직접 결합해 전사 후 타우 합성을 억제한다는 것을 발견했다. 이러한 결과는 miR-219에 의한 타우 단백질의 침묵이 신경원섬유의 변성 동안 교란될 수 있는 조절 메커니즘을 나타내며 이 조절 경로가 AD와 타우병증에 대한 치료제 개발에 유용할 수 있음을 나타낸다(Santa-Maria et al., 2015).

Kumar et al.는 miR-455-3p가 AD 환자에서 상향 조절됨을 밝혀냈다. 게다가 AD에서의 섬유모세포 및 림프모세포에서 증가된 miR-455-3p가 AD의 뇌 및 말초세포에서 전형적인 특징임을 나타낸다. 또한 APP 유전자의 3'-UTR에 있는 miR-455-3p의 두 가지 잠재적인 결합 부위가 APP 전체 길이의 조절에 관여할 수 있고, miR-455-3p가 APP 처리 및 아밀로이드 베타 생산에 영향을 미칠 것으로 예측했다(Kumar and Reddy, 2018). Kumar et al.의 다른 연구에서는 miR-455-3p가 세포 생존을 증가시키고 세포 증식을 촉진한다고 밝혀냈다. 또한 miR-455-3p의 과발현이 APP의 C-말단 단편인 전체 길이 APP 발현을 감소시키고 A $\beta$ -40 및 A $\beta$ -42 수준을 감소시킨다고 밝혔다. miR-455-3p의 수준이 증가하면 미토콘드리아 생합성, 미토콘드리아 융합 및 시냅스 유전자도 증가한다. 이러한 발견은 비정상적인 APP 처리에서 miR-455-3p의 미토콘드리아 생합성/역학 및 시냅스 가소성의 조절이 AD를 식별하기 위한 귀중한 잠재적 분자임을 시사한다(Kumar et al., 2019).

Hara et al.는 miR-501-3p 수준이 AD 환자의 혈청에서는 하향 조절되는 반면 뇌 수준에서는 정상인 대비 현저하게 상향 조절됨을 밝혀냈다. 또한 배양된 세포에서 miR-501-3p 과발현이 DNA 복제 및 유사분열 세포 주기의 생물학적 과정에서 128개 유전자의 하향 조절을 유도한다는 것을 발견했다. 이는 세포 사멸로 이어지는 유사분열 후 뉴런의 부적절한 세포 주기 재진입이 AD 뇌에서 노인성 플라크 및 신경섬유 다발의 발달로 이어지는 초기 징후임을 나타낸다. 결론적으로, 본 연구는 혈청 miR-501-

3p가 AD의 진행을 반영하는 새로운 지표임을 시사한다(Hara et al., 2017).

이 외에도 Yang et al.는 miR-135a 및 miR-384가 알츠하이머병에서 유의하게 증가하고, miR-193b는 유의하고 감소했다고 밝혔다(Yang et al., 2018). Zhou et al.은 miR-101-3p, miR-153-3p, miR-381-3p, miR-383-5p는 알츠하이머병에서 하향 조절되었고 miR-144-3p는 상향 조절되었다고 밝혔다(Zhou et al., 2019).

#### 4. 결론

이 논문은 알츠하이머병에서 가장 핵심적인 병리 현상으로 알려져 있는 베타 아밀로이드 단백질의 축적과 더불어 타우 단백질의 과인산화에 대해서 설명했다. 그와 동시에 현재 연구되고 있는 알츠하이머병과 miRNA와의 상관관계를 연구한 결과를 제시함으로써 miRNA가 복잡한 환경에서 조절되는 알츠하이머병의 진단 및 치료제로서 새로운 바이오마커가 될 수 있음을 설명하고자 하였다.

현재 알츠하이머병을 치료할 수 있는 근본적인 치료제는 시장에 출시되어 있지 않고 있다. 아밀로이드 베타나 타우 병증에 대한 연구가 많이 진행되면서 그와 관련된 항체의약품의 개발이 주를 이루면서 많은 연구가 되고 있다. 하지만, 그에 따른 부작용 문제로 현재 연구에 많은 어려움을 겪고 있는 실정이다. 최근에는 타우 단백질의 조절에 관여하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드(anti-sense oligonucleotide, ASO)를 이용해서 임상 1상에 들어가는 알츠하이머병 치료제 후보물질이 시장에 나오면서 항체 의약품이 아닌 유전자 치료제 시장이 새롭게 떠오르고 있다. 여기서 ASO는 mRNA와 상보적으로 결합해서 특정 단백질의 발현을 조절할 수 있는 특징을 갖는다. 지금까지는 질병을 일으키는 특정 단백질을 표적으로 하는 저분자화합물이나 바이오로직스 약물의 개발이 주를 이루었다면, 이에 따른 부작용 및 약효능 미비로 인해 mRNA나 miRNA를 이용한 유전자 치료제로 새로운 개발을 시도하는 시장의 흐름이 관찰되고 있다(Cummings et al., 2020).

알츠하이머병은 복잡한 환경에서 여러 병리 현상을 가지고 있다. 저자는 이러한 복잡한 병리현상을 조절할 수 있는 가장 유력한 후보제로 miRNA를 기반으로 하는 유전자 치료제를 제시하고자 한다. miRNA는 앞서 살펴보았듯이 여러 mRNA를 조절함으로써 인해 여러 병리 현상에 관여함을 통해 복잡한 세포환경을 조절할 수 있을 것

으로 생각된다. 최근에는 Koh et al.이 miR-485-3p가 아밀로이드 베타 단백질 및 타우의 과인산화를 조절하고, 산화적 스트레스 및 세포염증을 조절하고, 더욱이 행동변화까지도 회복시킨다는 고무적인 연구결과를 제시하고 있어, miRNA-485-3p가 알츠하이머병의 진단 및 치료에 사용될 수 있음을 시사하고 있다(Koh et al., 2021).

miRNA 기반 치료제의 연구는 현재도 활발하게 진행이 되고 있고, 앞으로도 많이 진행이 되어야 하겠지만, 근본적인 치료제가 없는 복잡한 알츠하이머병을 치료할 수 있는 고무적인 치료방안이 될 수 있음을 이 논문을 통해 제시하고자 한다.

---

#### ACKNOWLEDGEMENT

None.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing interests.

#### REFERENCES

- Amakiri N, Kubosumi A, Tran J, Reddy PH. Amyloid Beta and MicroRNAs in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019. 3: 430.
- Angelucci F, Cechova K, Valis M, Kuca K, Zhang B, Hort J. MicroRNAs in Alzheimer's Disease: Diagnostic Markers or Therapeutic Agents? *Front Pharmacol.* 2019. 10: 665.
- Athanasopoulos D, Karagiannis G, Tsolaki M. Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics. *Adv Nutr.* 2016. 7: 917-927.
- Ausó E, Gómez-vicente V, Esquiva G. Biomarkers for Alzheimer's Disease Early Diagnosis. *J Pers Med.* 2020. 10: 114.
- Brejijeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020. 25: 5789.
- Canepa E, Fossati S. Impact of Tau on Neurovascular Pathology in Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2021. 11: 573324.
- Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-rousset D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018. 14: 450-464.
- Chen F, Chen H, Jia Y, Lu H, Tan Q, Zhou X. miR-149-5p inhibition reduces Alzheimer's disease  $\beta$ -amyloid generation in 293/APPSw cells by upregulating H4K16ac via KAT8. *Exp Ther Med.* 2020. 20: 88.
- Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018. 14: 399-415.

- Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement*. 2020. 6: e12050.
- Deng Y, Zhang J, Ma G, et al. miR-132 improves the cognitive function of rats with Alzheimer's disease by inhibiting the MAPK1 signal pathway. *Exp Ther Med*. 2020. 20: 159.
- Eyileten C, Sharif L, Wicik Z, et al. The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2021. 58: 329-347.
- Fracassi A, Marcattl M, Zolochovska O, et al. Oxidative Damage and Antioxidant Response in Frontal Cortex of Demented and Nondemented Individuals with Alzheimer's Neuropathology. *J Neurosci*. 2021. 41: 538-554.
- Ghini F, Rubolino C, Climent M, Simeone I, Marzi MJ, Nicassio F. Endogenous transcripts control miRNA levels and activity in mammalian cells by target-directed miRNA degradation. *Nat Commun*. 2018. 9: 3119.
- Goedert M. Tau filaments in neurodegenerative diseases. *FEBS Lett*. 2018. 592: 2383-2391.
- Guan P, Cao L, Wang P. Elevating the Levels of Calcium Ions Exacerbate Alzheimer's Disease via Inducing the Production and Aggregation of  $\beta$ -Amyloid Protein and Phosphorylated Tau. *Int J Mol Sci*. 2021. 22: 5900.
- Gugliandolo A, Chiricosta L, Boccardi V, Mecocci P, Bramanti P, Mazzone E. MicroRNAs Modulate the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An In Silico Analysis in the Human Brain. *Genes*. 2020. 11: 983.
- Guo Y, Wu Y, Li N, Wang Z. Up-regulation of miRNA-151-3p enhanced the neuroprotective effect of dexmedetomidine against  $\beta$ -amyloid by targeting DAPK-1 and TP53. *Exp Mol Pathol*. 2021. 118: 104587.
- Hamano T, Enomoto S, Shirafuji N, et al. Autophagy and Tau Protein. *Int J Mol Sci*. 2021. 22: 7475.
- Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, et al. Serum microRNA miR-501-3p as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2017. 5: 10.
- Huang Y, Mucke L. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell*. 2012. 148: 1204-1222.
- Improta-Caria AC, Nonaka CKV, Cavalcante BRR, et al. Modulation of MicroRNAs as a Potential Molecular Mechanism Involved in the Beneficial Actions of Physical Exercise in Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci*. 2020. 21: 4977.
- Jaber VR, Zhao Y, Sharfman NM, Li W, Lukiw WJ. Addressing Alzheimer's Disease (AD) Neuropathology Using Anti-microRNA (AM) Strategies. *Mol Neurobiol*. 2019. 56: 8101-8108.
- Jiang L, Dong H, Cao H, Ji X, Luan S, Liu J. Exosomes in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease. *Med Sci Monit*. 2019. 25: 3329-3335.
- Kent SA, Spire-Jones TL, Durrant CS. The physiological roles of tau and A $\beta$ : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta Neuropathologica*. 2020. 140: 417-447.
- Kim E, Ogtongtenger U, Jamsranjav A, Kim SS. Deleterious Alteration of Glia in the Brain of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020. 21: 6676.
- Koh HS, Lee SJ, Lee HJ, et al. Targeting MicroRNA-485-3p Blocks Alzheimer's Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2021. 22: 13136.
- Kumar S, Reddy AP, Yin X, et al. Novel MicroRNA-455-3p and its Protective Effects Against Abnormal APP Processing and Amyloid Beta Toxicity in Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019. 1865: 2428-2440.
- Kumar S, Reddy PH. Are circulating microRNAs peripheral biomarkers for Alzheimer's disease?. *Biochim Biophys Acta*. 2016. 1862: 1617-1627.
- Kumar S, Reddy PH. MicroRNA-455-3p as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: An Update. *Front Aging Neurosci*. 2018. 10: 41.
- Li J, Salvador AM, Li G, et al. Mir-30d Regulates Cardiac Remodeling by Intracellular and Paracrine Signaling. *Circ Res*. 2021. 128: e1-e23.
- Liu X, Wang H, Bei J, Zha J, Jiang G, Liu X. The protective role of miR-132 targeting HMGA2 through the PI3K/AKT pathway in mice with Alzheimer's disease. *Am J Transl Res*. 2021. 13: 4632-4643.
- Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018. 141: 1202-1207.
- Lukiw WJ, Vergallo A, Lista S, Hampel H, Zhao Y. Biomarkers for Alzheimer's Disease (AD) and the Application of Precision Medicine. *J Pers Med*. 2020. 10: 138.
- Madadi S, Schwarzenbach H, Saidijam M, Mahjub R, Soleimani M. Potential microRNA-related targets in clearance pathways of amyloid- $\beta$ : novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Cell Biosci*. 2019. 9: 91.
- Manna I, De Benedittis S, Quattrone A, Maisano D, Iaccino E, Quattrone A. Exosomal miRNAs as Potential Diagnostic Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2020. 13: 243.
- Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res*. 2017. 14: 1149-1154.

- Michalicova A, Majerova P, Kovac A. Tau Protein and Its Role in Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Front Mol Neurosci*. 2020. 13: 570045.
- Nasaruddin ML, Syarifah ASAH, Kamaruzzaman MA. Studying the Relationship of Intermittent Fasting and  $\beta$ -Amyloid in Animal Model of Alzheimer's Disease: A Scoping Review. *Nutrients*. 2020. 12: 3215.
- Naseri NN, Wang H, Guo J, Sharma M, Luo W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2019. 705: 183-194.
- Prendecki M, Dorszewska J. The role of MicroRNA in the pathogenesis and diagnosis of neurodegenerative diseases. *Austin Alzheimers J. Parkinsons Dis*. 2014. 1: 10.
- Pirşocveanu DFV, Pirici I, Tudorică V, et al. Tau protein in neurodegenerative diseases - a review. *Rom J Morphol Embryol*. 2017. 58: 1141-1150.
- Rabbito A, Dulewicz M, Kulczyńska-przybik A, Mroczo B. Biochemical Markers in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020. 21: 1989.
- Rasgado LAV, Urbietta AT, Jiménez JMM. Affected albumin endocytosis as a new neurotoxicity mechanism of amyloid beta. *AIMS neurosci*. 2020. 7: 344-359.
- 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.
- Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021. 20: 68-80.
- Sheinerman KS, Toledo JB, Tsivinsky VG, et al. Circulating brain-enriched microRNAs as novel biomarkers for detection and differentiation of neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Res Ther*. 2017. 9: 89.
- Shi L, Zhang R, Li T, et al. Decreased miR-132 plays a crucial role in diabetic encephalopathy by regulating the GSK-3 $\beta$ /Tau pathway. *Aging*. 2020. 13: 4590-4604.
- Soares Martins T, Trindade D, Vaz M, et al. Diagnostic and therapeutic potential of exosomes in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2021. 156: 162-181.
- Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, Stolzing A. Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019. 56: 6156-6167.
- Van Giau V, An SS. Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2016. 360: 141-152.
- Vergallo A, Lista S, Zhao Y, et al. MiRNA-15b and miRNA-125b are associated with regional A $\beta$ -PET and FDG-PET uptake in cognitively normal individuals with subjective memory complaints. *Transl Psychiatry*. 2021. 11: 78.
- Wang M, Qin L, Tang B. MicroRNAs in Alzheimer's Disease. *Front Genet*. 2019. 10: 153.
- Wang X, Zhou Y, Gao Q, et al. The Role of Exosomal microRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. 3232869.
- Wei W, Wang ZY, Ma LN, Zhang TT, Cao Y, Li H. MicroRNAs in Alzheimer's Disease: Function and Potential Applications as Diagnostic Biomarkers. *Front Mol Neurosci*. 2020. 13: 160.
- Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000 Res*. 2018. 7: Faculty Rev-1161.
- Wilkins HM, Swerdlow RH. Amyloid precursor protein processing and bioenergetics. *Brain Res Bull*. 2017. 133: 71-79.
- Wu HZY, Thalamuthu A, Cheng L, et al. Differential blood miRNA expression in brain amyloid imaging-defined Alzheimer's disease and controls. *Alzheimer's Res Ther*. 2020. 12: 59.
- Yang TT, Liu CG, Gao SC, Zhang Y, Wang PC. The Serum Exosome Derived MicroRNA-135a, -193b, and -384 Were Potential Alzheimer's Disease Biomarkers. *Biomed Environ Sci*. 2018. 31: 87-96.
- Yu L, Li H, Liu W, et al. MiR-485-3p serves as a biomarker and therapeutic target of Alzheimer's disease via regulating neuronal cell viability and neuroinflammation by targeting AKT3. *Mol Genet Genomic Med*. 2021. 9: e1548.
- Zetterberg H, Burnham SC. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Brain*. 2019. 12: 26.
- Zhao Y, Hampel H, Vergallo A, Lista S, Lukiw WJ. Biomarkers for Alzheimer's Disease (AD) and the Application of Precision Medicine. *J Pers Med*. 2020. 10: 138.
- Zhao Y, Jaber V, Alexandrov PN, et al. microRNA-Based Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2020. 14: 585432.
- Zhou Q, Luo L, Wang X, Li X. Relationship between single nucleotide polymorphisms in the 3'UTR of amyloid precursor protein and risk of Alzheimer's disease and its mechanism. *Biosci Rep*. 2019. 39: BSR20182485.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2021.27.4.208>

**Cite this article as:** Kim SJ, Cho HJ. A Review on the Correlation between the Pathology of Alzheimer's Disease and microRNA. *Biomedical Science Letters*. 2021. 27: 208-215.