



·综述·

序列相似家族 19 成员 5 在神经系统疾病中的研究进展

李雪宁¹, 马爱军^{1,2}

1. 青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛 266000

2. 青岛大学附属医院脑血管病研究所, 山东 青岛 266000

摘要: 序列相似家族 19 成员 5 (FAM19A5), 也称为 TAF A5, 是序列相似家族 19 的成员之一, 主要在中枢神经系统中表达。研究发现, FAM19A5 在调节细胞的增殖与迁移活动, 调控细胞内信号转导发挥作用, 在基因或蛋白水平上参与了遗传性疾病、退行性疾病及炎性疾病的发生发展。尽管已发现 FAM19A5 与神经系统疾病有关, 但关于其在大脑中功能的信息尚有限。该文旨在总结 FAM19A5 在神经系统疾病中的进展。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 402-405.]

关键词: 神经系统疾病; 序列相似家族 19 成员 5; 趋化因子; 反应性神经胶质增生

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.017

Research advances in family with sequence similarity 19 member A5 in nervous system diseases

LI Xue-Ning¹, MA Ai-Jun^{1,2}

1. Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China

2. Institute of Cerebrovascular, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China

Corresponding author: MA Ai-Jun, Email: drmaj@126.com

Abstract: Family with sequence similarity 19 member A5 (FAM19A5), also known as TAF A5, is a member of the family with sequence similarity 19 and is mainly expressed in the central nervous system. Studies have shown that FAM19A5 plays a role in regulating cell proliferation and migration and intracellular signal transduction and is involved in the development and progression of hereditary diseases, degenerative diseases, and inflammatory diseases at the gene or protein level. Although it has been found that FAM19A5 is associated with nervous system diseases, there is still limited information on its function in the brain. This article summarizes the research advances in FAM19A5 in nervous system diseases.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(4): 402-405.]

Keywords: nervous system disease; family with sequence similarity 19, member A5; chemokines; reactive gliosis

序列相似家族 19 成员 5 (family with sequence similarity 19 member A5, FAM19A5) 是一种在脑组织中广泛表达的神经因子或特异性趋化因子, 在脊椎动物进化中高度保守^[1-2]。既往文献报道, FAM19A5 可以与甲酰胺受体 2、1-磷酸神经鞘氨醇受体 1 结合, 诱导平滑肌细胞、破骨细胞迁移^[4,10]。近年更多研究发现, FAM19A5 在某些神经系统疾病中过表达, 值得关注的是在所有家族成员中, FAM19A5 是唯一可以在肠神经系统中增殖和非增殖胶

质细胞中转录的因子, 这使得 FAM19A5 成为家族中最独特的一员^[1,3-4], 有成为生物标志物的潜力。正是由于 FAM19A5 的特殊性, 且机制研究尚不明确, 所以正逐渐成为科研及临床研究热点之一。本文就 FAM19A5 在中枢神经系统中的分布与功能, 以及对神经系统疾病的影响进行综述。

1 FAM19A5 的结构与分布

Tom 在 2004 年设计了一新型方法鉴定出 5 个新颖的

收稿日期: 2021-01-06; 修回日期: 2021-08-12

作者简介: 李雪宁 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 帕金森及脑血管病方向。

通信作者: 马爱军 (1971—), 女, 医学博士, 主任医师, 硕博博士生导师, 研究方向: 帕金森及脑血管病方向。Email: drmaj@126.com。

高度同源基因,将其命名为TFA家族(TFA1~5),也可以称作FAM19A1~A5,并且在相应的细胞裂解物和上清液中检测到FAM19A1~A5蛋白,证实了这些蛋白是可分泌的^[1,6],其中FAM19A5由染色体22q13.32(gi22549957)中的序列编码,成熟的FAM19A5蛋白由89个氨基酸组成,分子质量约20 kDa,前43个n端氨基酸是信号肽,在FAM19A5中可能有1个N⁺和10个O⁻连接的预测糖基化位点,与小CC趋化因子家族的成员巨噬细胞炎性蛋白-1a具有显著相似性^[1-2,6]。

研究发现除FAM19A4外,FAM19家族成员在大脑、视神经、脊髓、肾脏、胰腺、胃肠中均有表达,尤其是FAM19A5在整个中枢神经系统表达更广泛,从出生后到成年都相对稳定^[6-7]。人和小鼠之间蛋白质序列同一性为99.2%,并且在小鼠的脑脊液和血浆中FAM19A5的表达大致相同^[1]。这说明FAM19A5在整个物种中可能具有重要的生物学功能。人脑中,FAM19A5在枕叶、嗅球、下丘脑、黑质、髓质、脊髓表达较高,小鼠脑中,FAM19A5广泛表达于皮质的2/3层和5层,海马角区和胼胝体^[8]。FAM19A5也在多种脑细胞类型中表达,包括神经元、少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)以及星形胶质细胞和小胶质细胞,并随着这些细胞与神经元轴突一起广泛分布于白质中^[9]。FAM19A5在不同物种脑组织中的广泛分布提示其可能和脑的功能及神经系统疾病有重要的联系。

2 FAM19A5的功能

研究发现,FAM19A5蛋白具有多种生物学功能:①作为一种神经因子,介导免疫级联反应,导致促炎细胞因子的表达,调节细胞的增殖与迁移活动,参与血管动脉粥样硬化的产生^[4-5];②特异性刺激小鼠骨髓源性巨噬细胞,导致趋化性迁移并抑制破骨细胞分化因子诱导的破骨细胞生成^[10];③作为脂肪因子,通过抑制鞘氨醇-1-磷酸受体2-G12/13-RhoA信号通路抑制损伤后新内膜的形成,降低心脏代谢疾病的发生发展^[4];④定位于下丘脑的视上核和室旁核的大细胞精氨酸加压素和催产素神经元中,与二者一同调节体液平衡^[11-12]。

3 FAM19A5在神经系统疾病中的作用

目前,对FAM19A5在人类神经系统疾病中的病理机制及其发挥的作用仍知之甚少,而慢性炎症和反应性神经胶质增生是大多数神经系统疾病的共同特征。

3.1 FAM19A5在神经发育疾病中的作用

神经发育学研究表明,中枢神经系统的发展始于从神经板形成神经管。神经干细胞(neural stem cell, NSC)在与心室相邻的神经上皮细胞层(称为心室区)聚集,这些NSC能够自我更新并分化为包括神经元和神经胶质细胞在内的各种类型的脑细胞,从而形成有组织的功能性脑^[13-15]。FAM19A5在大脑发育的早期阶段在心室区和神

经节隆起中表达,从胚胎第12.5天到出生后第1天逐渐增加,mRNA在出生后第1天、蛋白质在出生后第7天达到峰值,在出生后的第8周下降。实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qPCR)发现FAM19A5 mRNA在大脑皮质、杏仁核、海马、下丘脑、丘脑和小脑表达^[4,6,9-10],这表明其功能与NSC的产生有潜在关联,提示FAM19A5可能参与了神经系统的发育,影响到广泛脑组织的成熟^[4]。

近年,Kashevarova等^[16]报告了1例具有复合表型的4岁女孩,遗传学分析显示其部分细胞存在22q13.32-q13.33微缺失,qPCR证实了FAM19A5基因引物微缺失,该患者的临床表现为发育迟缓、过度兴奋、情绪波动、睡眠障碍、肌张力低下和反射亢进,并出现斜头畸形、枕后平、前发际高、额头宽大、鼻梁宽而凹陷等,类似Phelan-McDermid综合征^[17]以及注意缺陷多动障碍和遗传尿症的表现。无独有偶,Inan等^[18]也报告了1例脑裂畸形伴有枕部脑膨出和染色体22q13.32的缺失的死亡病例,缺失的染色体包括FAM19A5基因。尸检显示除上述表现外,还有枕部脑膨出神经元组织、右顶叶局灶性多微球菌、胼胝体发育不全等表现。以上2例个案报道说明了FAM19A5基因在先天遗传性疾病中扮演的部分作用。

3.2 FAM19A5在情绪及认知障碍疾病中的作用

FAM19A5和情绪以及认知功能可能相关。一项中心的研究通过对比1 825名阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者和3 784认知正常者的全基因组表达发现,FAM19A5在AD与正常人之间的表达存在显著差异^[19-21]。最新研究显示,血管性痴呆(vascular dementia, VaD)患者的血中FAM19A5的水平较健康对照组升高,且与MMSE得分呈负相关。发现血清FAM19A5水平与VaD的认知功能有关,而其他人口统计特征与VaD的认知功能无关^[22],这是首次发现FAM19A5与痴呆之间的关联。FAM19A5还在情绪障碍,如重度抑郁(major depressive disorder, MDD)中发挥着重要作用。Han等^[23]通过分析MDD患者和健康对照者血清中FAM19A5水平与大脑皮质厚度之间的相关性,发现未接受过药物治疗的MDD患者的血清中FAM19A5水平明显高于健康对照组,并且MDD组中血清FAM19A5水平与额叶前额区、左后扣带回、右楔叶以及前额区皮质厚度呈显著负相关。这些区域是情绪处理和情绪调节的重要区域,并且参与了高级认知功能^[24-25]。

Huang等^[9]利用腺病毒转染小鼠在海马区过表达FAM19A5,发现过表达FAM19A5可减弱慢性应激诱导的抑郁样行为,这说明了FAM19A5可能作为一种关键因子参与慢性应激小鼠抑郁样行为和介导抗抑郁作用,FAM19A5蛋白水平的降低可以通过 α -氨基-3-羟基-5-甲基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体和N-甲基-D-天冬氨酸^[26]受体在内的离子性谷氨酸受体,以及许多其他参与突触传

递和神经元兴奋性的离子通道的水平影响信号在海马的传递,随后这些变化导致谷氨酸神经元萎缩,如树突棘密度降低,最终导致抑郁样行为^[27]。

总之,对这两种疾病的的研究都可看到神经胶质细胞的身影,足以可见其在触发情绪障碍的免疫反应中发挥关键作用。通过细胞培养验证了抑郁小鼠模型的神经胶质细胞中FAM19A5的升高,因此由神经因子FAM19A5介导的免疫反应及其潜在的负面影响,可能有助于解释的一些抑郁与认知症状,并为新的药物干预靶点提供机会。

3.3 FAM19A5在中枢神经系统炎症性疾病中的作用

FAM19A5在神经元和神经胶质细胞中表达,而星形胶质细胞处于神经系统炎症反应的中心,最近的一项研究表明,中枢神经系统受损后,反应性星形胶质细胞会过表达并分泌FAM19A5,导致神经胶质细胞过度增殖和神经胶质瘢痕形成^[28-29]。在视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)与外伤性脑损伤的机制中不难看到神经胶质细胞的作用^[30]。

Lee等^[31]发现,NMOSD-AQP4抗体阳性的患者,其发作期的血清FAM19A5水平也升高,且血清FAM19A5水平与水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)抗体滴度呈正相关。因此,血清FAM19A5或可用做NMOSD-AQP4的诊断标志物,以及NMOSD-AQP4与其他中枢神经系统脱髓鞘疾病的鉴别。此外,FAM19A5还参与下丘脑中TNF- α 引起的炎症反应,静脉注射FAM19A5会显著增加促炎细胞因子(如IL-1b和IL-6)的mRNA表达,并且还诱导COX2和mPGES-1的mRNA水平增加^[32]。

多数研究认为,在胼胝体和下丘脑中的损伤和炎症刺激时,FAM19A5表达会上调^[32],因此,FAM19A5可能通过促进炎症因子的表达,促使炎性疾病的发生,FAM19A5在多种中枢系统炎症性疾病中表达升高,有望作为疾病的诊断标志物。

3.4 FAM19A5在颅脑肿瘤中的作用

现有关于FAM19A5在消化与血液系统肿瘤的研究,比如Janvilisri将FAM19A5确定为可将人胆管癌与良性胆道疾病区分开的增幅最大的血清肿瘤标志物之一^[33];在胃癌中还可以影响其预后和分级^[34]。但在神经系统肿瘤研究甚少,Díaz等^[35]发现FAM19A5存在于22号染色体,而22号染色体半合子缺失会导致在胶质母细胞瘤的发生,表明该位置存在肿瘤抑制基因,研究者对50个胶质母细胞瘤患者和45个正常人的22号染色体进行了基因组杂交的阵列分析,推定出2个有意义的肿瘤抑制基因候选位点,对缺失区域的扩增揭示了TOP3B和FAM19A5的存在,并且通过患者血浆DNA和染色体基因定位得到了证实,说明FAM19A5缺失可能与神经胶质细胞瘤的发生有关。

4 总结与展望

综上所述,FAM19A5蛋白在神经系统疾病研究中已经取得一定的进展。以上研究表明作为一种在大脑中高表达的细胞因子,FAM19A5在神经系统疾病的诊断、治疗、预后具有重要意义,但FAM19A5在神经疾病中的作用机制并不清楚,但对以上疾病的研究中不难发现从基因到蛋白质,其在先天或后天疾病发挥的重大价值。

虽然实验取得了一定进展,但还是存在不足:检测结果存在较大差异,可能由于疾病类别与检测方式的差异,这点还需随着研究的深入进一步解决。FAM19A5蛋白在脑血管疾病中仍然是一个空白领域,或可作为一个新的研究方向。

不可否认的是血清FAM19A5确实在多种神经系统疾病中有着不容忽视的作用,也许通过未来的研究,对FAM19A5的检测会应用于临床诊断与预后中。

参 考 文 献

- [1] TANG YTOM, EMTAGE P, FUNK WD, et al. Tafa: a novel secreted family with conserved cysteine residues and restricted expression in the brain[J]. Genomics, 2004, 83(4): 727-734.
- [2] KHALAJ AJ, STERKY FH, SCLIP A, et al. Deorphanizing FAM19A proteins as pan-neurexin ligands with an unusual biosynthetic binding mechanism[J]. J Cell Biol, 2020, 219(9): e202004164.
- [3] SARVER DC, LEI X, WONG GW. FAM19A (Tafa): an emerging family of neurokines with diverse functions in the central and peripheral nervous system[J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(6): 945-958.
- [4] WANG YB, CHEN DX, ZHANG Y, et al. Novel adipokine, FAM19A5, inhibits neointima formation after injury through sphingosine-1-phosphate receptor 2[J]. Circulation, 2018, 138(1): 48-63.
- [5] WANG YF, ZHANG ZH, WAN W, et al. FAM19A5/S1PR1 signaling pathway regulates the viability and proliferation of mantle cell lymphoma[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2021, 1-5. DOI: 10.1080/10799893.2021.1895220. Epub ahead of print.
- [6] LEI X, LIU LL, TERRILLION CE, et al. FAM19A1, a brain-enriched and metabolically responsive neurokinin, regulates food intake patterns and mouse behaviors[J]. FASEB J, 2019, 33(12): 14734-14747.
- [7] SHAO YK, DENG T, ZHANG T, et al. FAM19A3, a novel secreted protein, modulates the microglia/macrophage polarization dynamics and ameliorates cerebral ischemia[J]. FEBS Lett, 2015, 589(4): 467-475.
- [8] SHAHAPAL A, CHO EB, YONG HJ, et al. FAM19A5 expression during embryogenesis and in the adult traumatic brain of FAM19A5-LacZ knock-in mice[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 917.
- [9] HUANG SY, ZHENG C, XIE GG, et al. FAM19A5/Tafa5, a novel neurokinin, plays a crucial role in depressive-like and spa-

- tial memory-related behaviors in mice[J]. *Mol Psychiatry*, 2020. DOI: 10.1038/s41380-020-0720-x. Epub ahead of print.
- [10] PARK MY, KIM HS, LEE M, et al. FAM19A5, a brain-specific chemokine, inhibits RANKL-induced osteoclast formation through formyl peptide receptor 2[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15575.
- [11] BUNDZIKOVA J, PIRNIK Z, ZELENKA D, et al. Response of substances co-expressed in hypothalamic magnocellular neurons to osmotic challenges in normal and Brattleboro rats[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(8): 1033-1047.
- [12] PAULSEN SJ, CHRISTENSEN MT, VRANG N, et al. The putative neuropeptide TAF5 is expressed in the hypothalamic paraventricular nucleus and is regulated by dehydration[J]. *Brain Res*, 2008, 1199: 1-9.
- [13] SAKAI Y. Neurulation in the mouse: manner and timing of neural tube closure[J]. *Anat Rec*, 1989, 223(2): 194-203.
- [14] HASHIMOTO H, MUNRO E. Differential expression of a classic cadherin directs tissue-level contractile asymmetry during neural tube closure[J]. *Dev Cell*, 2019, 51(2): 158-172.e4.
- [15] LUKACS M, ROBERTS T, CHATUVERDI P, et al. Glycosylphosphatidylinositol biosynthesis and remodeling are required for neural tube closure, heart development, and cranial neural crest cell survival[J]. *Elife*, 2019, 8: e45248.
- [16] KASHEVAROVA AA, BELYAEVA EO, NIKONOV AM, et al. Compound phenotype in a girl with r(22), concomitant microdeletion 22q13.32-q13.33 and mosaic monosomy 22[J]. *Mol Cytogenet*, 2018, 11: 26.
- [17] MITZ AR, PHILYAW TJ, BOCCUTO L, et al. Identification of 22q13 genes most likely to contribute to Phelan McDermid syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(3): 293-302.
- [18] INAN C, SAYIN NC, GURKAN H, et al. Schizencephaly accompanied by occipital encephalocele and deletion of chromosome 22q13.32: a case report[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2019, 38(6): 496-502.
- [19] SIMMONS WK, BURROWS K, AVERY JA, et al. Appetite changes reveal depression subgroups with distinct endocrine, metabolic, and immune states[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1457-1468.
- [20] HEROLD C, HOOLI BV, MULLIN K, et al. Family-based association analyses of imputed genotypes reveal genome-wide significant association of Alzheimer's disease with OSBPL6, PT-PRG, and PDCL3[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(11): 1608-1612.
- [21] MEZ J, CHUNG J, JUN G, et al. Two novel loci, COBL and SLC10A2, for Alzheimer's disease in African Americans[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(2): 119-129.
- [22] LI J, LI SL, SONG YH, et al. Association of serum FAM19A5 with cognitive impairment in vascular dementia[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8895900.
- [23] HAN KM, TAE WS, KIM A, et al. Serum FAM19A5 levels: a novel biomarker for neuroinflammation and neurodegeneration in major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 852-859.
- [24] ARNONE D. Chemokines, a novel target for personalised treatment in major depressive disorders[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 205-206.
- [25] NA KS, WON E, KANG J, et al. Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21089.
- [26] MICHELI P, RIBEIRO R, GIORGETTI A. A mechanistic model of NMDA and AMPA receptor-mediated synaptic transmission in individual hippocampal CA3-CA1 synapses: a computational multiscale approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1536.
- [27] WINGENFELD K, WOLF OT. Stress, memory, and the hippocampus[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2014, 34: 109-120.
- [28] LU YJ, SAREDDY GR, WANG J, et al. Neuron-derived estrogen is critical for astrocyte activation and neuroprotection of the ischemic brain[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(38): 7355-7374.
- [29] VIRTUOSO A, DE LUCA C, GARGANO F, et al. The spinal extracellular matrix modulates a multi-level protein net and epigenetic inducers following peripheral nerve injury[J]. *Neuroscience*, 2020, 451: 216-225.
- [30] TAKAI Y, MISU T, SUZUKI H, et al. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Brain*, 2021: awab102.
- [31] LEE HL, SEOK HY, RYU HW, et al. Serum FAM19A5 in neuromyelitis optica spectrum disorders: can it be a new biomarker representing clinical status?[J]. *Mult Scler*, 2020, 26(13): 1700-1707.
- [32] KANG D, KIM HR, KIM KK, et al. Brain-specific chemokine FAM19A5 induces hypothalamic inflammation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(4): 829-834.
- [33] JANVILISRI T, LEELAWAT K, ROYTRAKUL S, et al. Novel serum biomarkers to differentiate cholangiocarcinoma from benign biliary tract diseases using a proteomic approach[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 105358.
- [34] HU ZQ, NIU GM, REN J, et al. TAF5 promotes proliferation and migration in gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4477-4488.
- [35] DÍAZ DE STÅHL T, HARTMANN C, DE BUSTOS C, et al. Chromosome 22 tiling-path array-CGH analysis identifies germline- and tumor-specific aberrations in patients with glioblastoma multiforme[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 44(2): 161-169.

责任编辑: 龚学民