

microRNA 对免疫系统发育和应答的调节作用

陈青云,王青青 综述

(浙江大学医学院免疫学研究所,浙江 杭州 310058)

[摘要] microRNA(miRNA)是调节生物体发育的有效分子,表现为对基因的微量调节。现有的证据表明 miRNA 参与天然免疫和适应性免疫应答的调节,这种调节与免疫系统发挥作用有十分密切的关系。因此,对 miRNA 的研究有助于对人类免疫系统调节机制更深入地了解,建立基于 miRNA 的有效疗法。

[关键词] 微 RNAs/生理学;免疫系统;基因表达调控

[中图分类号] R 394.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)03-0326-07

Function of microRNAs in development of immune system and in regulation of immune response

CHEN Qing-yun, WANG Qing-qing (*Institute of Immunology, Collge of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] microRNAs function as effective molecules in regulation of many biological functions of organisms; in most case they regulate gene expression moderately. Emerging evidence suggests that microRNAs play a key role in the regulation of immunological functions including innate and adaptive immune responses. The research on microRNAs would be helpful in elucidation of the mechanisms of human immune system and in development of potential therapies based on microRNAs.

[Key words] microRNAs/physiol; Immune system; Gene expression regulation

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2010,39(3):326-332.]

随着人类后基因组计划的进一步开展,探索非编码序列的生物学意义日益凸现,占人类基因组 99% 的非编码序列越来越引起科学家的关注,其中最引人注目的是 miRNA 的发现。miRNA 是一种进化上保守的长约 21 ~ 23 个核苷酸的非编码 RNA,其通过与靶基因的 3' 非翻译区结合在转录后水平抑制靶基因表达。miRNA 可促进靶 mRNA 的快速脱腺苷化,降低目标 mRNA 的稳定性或者通过抑制 mRNA 的翻译从而控制基因的表达。miRNA 的生物学

活性具有多样性和复杂性,一种 miRNA 可以靶向多种基因的 mRNA,而一种基因的 mRNA 也可以受多种 miRNA 的共同调节^[1-2]。已有大量

收稿日期:2009-06-03 修回日期:2009-11-15

基金项目:国家自然科学基金资助项目(NO:30872377)。

作者简介:陈青云(1985-),女,硕士生。

通讯作者:王青青(1971-),女,教授,博士生导师,主要从事恶性肿瘤免疫逃逸机制和免疫基因治疗研究;
E-mail:wqq@zju.edu.cn

文献报道,miRNA 在生物体内发挥着重要的调控机制,如细胞的发育、分化、凋亡等。最近的研究表明,miRNA 在免疫应答和疾病发展中也发挥着重要的调控作用,如作用于肿瘤的发生和病毒的侵袭^[3]。本文就 miRNA 在调控免疫系统的重要作用加以综述。

1 miRNA 的生物来源和对目标基因的识别

miRNA 来源于带有 5' 端 7 个甲基鸟苷帽和 3' 端多聚 A 尾的原始 miRNA (pro-miRNAs), pro-miRNAs 是 RNA 聚合酶 II 的转录产物,经胞内酶复合体 RNase III (Drosha) 和双链 RNA 结合域蛋白 Pasha/DGCR8 处理形成 60~70nt 的片断 (pre-miRNA) 并释放到胞质, pre-miRNA 在胞质内由另一种 RNase III (Dicer) 切割茎环附近的碱基, (释放双链 miRNA。通常只有一条链参与 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 的构成。RISC 是一种包含 Argonaute 蛋白家族的多组分 RNA-蛋白质复合物,起识别降解靶 mRNA 或者介导翻译抑制的作用^[4]。删除 Dicer 在胸腺双阴性 T 细胞中的表达能导致整个胸腺细胞数量减少 10 倍,但在胸腺细胞分化中的双阳性阶段删除 Dicer, CD4 阳性 T 细胞只下降 2 倍。在 B 细胞发育早期删除 Dicer 可完全阻断 pro-B 向 pre-B 细胞的进程^[5]。将这种 Dicer 删除的变异细胞置于同时促 Th1 和 Th2 分化的环境中,变异细胞向 Th1 分化明显增多,因为其不能抑制 IFN γ 的表达^[6]。在胸腺细胞双阳性阶段,删除 Dicer 在 Treg 细胞中的表达可导致胸腺及外周血中 Treg 数量下降 6 倍,且小鼠呈现出脾肿大、肠系膜淋巴结肿大、肠炎等病理改变。因此,miRNA 对于 Treg 细胞功能的正常发挥起着关键的调控作用,敲除 Dicer 和 Drosha 的小鼠与 Foxp3 缺陷的小鼠表型一致,这一现象也证实了这一点^[7-8]。上述研究提示,miRNAs 的正确形成对免疫细胞的分化发育起着至关重要的作用。

miRNA 靠碱基配对连接于目标 mRNA 的 3' 非编码区,也被称做 'seed' 区,这段短互补区包括 2~7 个核苷酸。尽管现在各种计算方法可以通过基因组预测 miRNA 的靶点,但是

miRNA 与其目标 mRNA 并非严格互补^[9],所以准确确定 miRNA 的靶点还有待于进一步的研究。

2 microRNA 在调控天然免疫应答中的作用

天然免疫是宿主防御病原体入侵的第一道防线,在生物体内发挥重要作用,维持宿主免疫反应和保护感染组织间的平衡,该过程必须被精细调节。miRNAs 调控 Toll-like receptors (TLRs) 和细胞因子受体的信号传导通路,被认为是新的精细调节天然免疫的机制。TLRs 是存在于细胞表面或胞内识别细菌、病毒或其它病原体组成成分的病原相关性识别模式之一,TLR 在受到配体刺激后,招募接头蛋白进而导致一系列蛋白激酶的级联反应和转录因子的激活,如 AP1 途径和 NF- κ B 途径,从而引起免疫相关基因的表达。Taganov 等^[10]以 LPS 刺激单核细胞系 THP-1 细胞后,发现 miR-146a、miR-155 和 miR-132 的表达量增高,并证实 LPS 是通过 TLR4 的信号通路刺激细胞 miRNAs 的变化。

有趣的是,miR-146a 的增高只能被位于细胞表面的 TLR2、4、5 受刺激后所诱导,而存在于胞内对病毒核苷酸敏感的 TLR3、7、9 与 miR-146a/b 的表达没有关联,表明 miR-146a 很可能参与抗细菌入侵机制而非病毒。不同的是,一种与 B 细胞发育和功能密切相关的 miRNA—miR-155 与病毒相关刺激物如 TLR3 的配体 poly(I:C) 相关;此外,miR-155 的表达不仅与 LPS 或 poly(I:C) 的刺激有关,而且 IFN- β 、IFN- γ 等细胞因子也可通过 TNF- α 自分泌/旁分泌信号途径来间接诱导 miR-155 的表达^[12]。IRAK1 (IL-1 receptor associated kinase 1) 和 TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6) 都是 miR-146a 的直接靶点,也都是 TLR/IL-1 信号通路下游的 2 个关键衔接分子,miR-146 是通过下调 TRAF6 和 IAK1 水平从而负反馈调控 TLR 的信号传导^[10]。

虽然炎症反应对抗病原体的侵袭是必须的,但是过度的炎症反应会导致严重的疾病。因此,炎症反应中的负性调节因素非常重要。研究表明 miRNA-155 与 miR-146 相似,也是负

调节炎症反应的因子。但是,miR-155除了能抑制炎症反应外,能通过增强TNF- α 的翻译激活LPS/TNF- α 通路,这说明miR-155在天然免疫调节中发挥十分复杂的作用^[12]。

miR-223特异表达于髓系细胞,它的基因敲除导致中性粒细胞高度成熟和对刺激高度敏感,表现为细胞核分裂和泡状核增多,变异的中性粒细胞谱系标志的表达多变,并且杀伤真菌的活性增强。由于中性粒细胞功能亢进,miR-223突变的小鼠易自发产生炎症性肺病,受内毒素作用后机体组织严重破坏。这提示miR-223是作为一种精细的调节机制作用于粒细胞的发育和炎症反应。一种促进髓系细胞分化的转录因子Mef2c是miR-223的靶点,且Mef2c基因敲除后可以纠正miR-223缺陷小鼠的表型^[13]。这也说明miR-223可能通过Mef2c的表达下调粒细胞的数量并负调控其功能。

3 miRNA在适应性免疫调节中的作用

3.1 miRNA对B细胞的调节 B细胞在胚胎肝和骨髓中经历抗原受体基因的重排,从而可以针对多种抗原产生选择性应答。在正常人的免疫系统中,能表达功能性受体且经历阳性选择,对自身抗原无反应性的B细胞才能进入外周血,发育成为成熟B细胞。主要的成熟B细胞亚型包括滤泡B细胞(主要存在于脾脏和淋巴结的B细胞滤泡区)和边缘区B细胞(主要存在于脾脏的边缘区)。现已证实B细胞在不同阶段的发育受各种转录机制的控制,miRNA作为转录后的重要调节因素参与B细胞的发育和功能发挥^[14]。

3.1.1 miRNA与B细胞发育的关系 RT-PCR显示miR-150在pro-B细胞和pre-B细胞中表达最低,在未成熟和成熟B细胞中含量逐渐增加,这种动态表达提示miR-150调控着B细胞的发育和分化。异位表达的miR-150对pro-B细胞(B220⁺CD43⁺IgM⁻)的数量没有影响,但可导致pre-B细胞(B220⁺CD43⁻IgM⁻)、未成熟B细胞(IMBs,B220⁺CD43⁻IgM⁺)及成熟B细胞(MBs,B220^{hi}CD43⁻)显著减少。作为miR-150的靶基因之一的c-Myb是一种在淋巴前体细胞中高表达的转录因子,其在淋巴细

胞成熟后表达下降,被激活后表达上调^[15]。Xiao^[16]等发现,miR-150以剂量依赖方式调节c-Myb(c-Myb作用于淋巴细胞的发育和B1细胞增殖)在体内的表达,并影响B淋巴细胞发育。发育早期表达miR-150转基因的小鼠B细胞发育基本被破坏,而且没有B1细胞;而在miR-150缺失的小鼠中,则表现为高水平的B1细胞。Zhou^[17]等发现,若造血干细胞过度表达miR-150,阻滞pro-B细胞向pre-B细胞的转变,而过度表达的miR-150对T细胞的发育没有影响。这表明过表达的miR-150可能下调参与前体B细胞形成的重要mRNA的表达,从而阻断B细胞继续发育。

miR-181a是一种在胸腺细胞中高表达、在淋巴结和骨髓中低表达的miRNA,其在骨髓来源的B细胞成熟过程中含量逐渐下降,且异位表达在造血干细胞及前体细胞中的miR-181a导致后来CD19⁺B细胞比例增多和CD8⁺T细胞比例减少。这说明miR-181a在B细胞的发育过程中也起作用^[18]。

miR-17-92对B细胞的发育也有关键作用,miR-17-92基因敲除的小鼠凋亡前体蛋白Bim表达增加,而且pro-B细胞向pre-B细胞的转变受阻^[19]。这提示miR-17-92可能靶向凋亡前体蛋白从而提高B细胞在pro-B向pre-B转化过程中的存活率。

3.1.2 miRNA调控B细胞功能 2007年Thai^[20]报道,miR-155基因缺陷的小鼠与正常小鼠相比生发中心的应答下降,相反,异位表达miR-155的小鼠则具有更多更大的生发中心及更多的类别转换抗体。其中miR-155调控生发中心应答的机制可能是miR-155直接或间接作用于活化B细胞分泌的细胞因子,B细胞分泌的TNF α 减少可能是导致生发中心应答下降的原因,因为在正常状态下,TNF α 对维持生发中心的应答有非常重要的作用。同年有报道^[21]miRNA-155参与免疫球蛋白抗体类别转换的调控,miRNA-155缺陷的小鼠具有抗体类别转换功能的B细胞向浆细胞分化过程受阻,并且缺陷小鼠的Ig亲和力和成熟下降和记忆性B细胞减少,但其B细胞的抗体类别转换重组(class-switch recombination, CSR)及体细胞高频突变

(somatic hypermutation, SHM)都正常。用 TI 或 TD 抗原刺激 miRNA-155 缺陷的小鼠, IgM 的产生正常,但 IgG1 产量大幅减少,这可能是浆母细胞的分化或存活障碍导致的。在体外,迫使 miR-155 缺陷的小鼠表达 Bcl-2(一种抗凋亡蛋白),但其产生 IgG1 的 B 细胞并没有增加,这说明 IgG1 的下降并不是由 B 细胞的过度凋亡导致的。miR-155 靶向的 AID(activation-induced cytidine deaminase)在生发中心的应答中起关键作用,它可以作用于抗体产生中的类别转换重组和体细胞高频突变。miR-155 基因敲除的小鼠 AIDmRNA 表达量与野生型小鼠相似,这也从另一方面证明了 miR-155 缺陷对 CSR 和 SHM 没有影响^[22]。可能 AID 的作用被另一种 miRNA-155 的靶基因补偿。另外,一种 miR-155 靶向的转录因子 Pu 1 在野生型 B 细胞中过表达时,产生 IgG1 的细胞减少。已知 Pu 1 对 B 细胞早期的定向分化和发育很重要,而且在 GC 的 B 细胞中高表达,表明 Pu 1 负向作用于 CSR,从而促进 miR-155 缺陷表型的出现^[20]。

3.2 miRNA 对 T 细胞的调节

3.2.1 miRNA 与 T 细胞发育的关系 7 种 miRNA 在 CD8 阳性 T 细胞中的表达占到了所有已发现在 T 细胞中表达的 miRNA 的 60%,这 7 种 miRNA 是 miR-16、miR-21、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-150、miR-15b 和 let-7f,其中 6 种 miRNA 的表达在从原始 T 细胞向效应 T 细胞的发育过程中显著下降,但从效应 T 细胞向记忆 T 细胞的发育中又逐步提高,而 miR-21 是例外。这一发现提示 miRNA 的动态表达在抗原特异性的 T 细胞发育过程中扮演非常活跃的角色^[23]。

正常人的免疫系统中,T 细胞在胸腺中经历阳性选择和阴性选择而发育成熟,只有那些对抗原有中等程度亲和力的 T 细胞才能在外周血中生存。其中 T 细胞表面 TCR 的敏感性对识别外来抗原和避免对自身抗原应答起关键作用。Li^[24]等证实 TCR 的敏感性强弱可以由 miR-181a 在后转录阶段进行调节。miR-181a 在识别低亲和力的自身抗原的未成熟 T 细胞中高表达,如双阳性胸腺细胞,但在识别高亲和

力外来抗原的 Th1 和 Th2 效应 T 细胞中低表达,提高 miR-181a 在成熟 T 细胞中的含量能增强其对抗原的敏感性。而阻断 miR-181a 在 T 细胞中的表达则降低其对抗原的敏感性,并且破坏 T 细胞的阳性和阴性选择。异位表达在双阴性胸腺 T 细胞中的 miR-181a 导致后来双阳性 T 细胞比例增多和 CD8 阳性 T 细胞减少。这说明 miR-181a 能通过 TCR 依赖或者非依赖的形式调节胸腺前体细胞的发育。

TCR 的信号传导及 T 细胞的激活是依靠一系列级联的磷酸化和去磷酸化过程(如磷酸酶 SHP-1、SHP-2、DUSP5、DUSP6 都是 miR-181a 的靶点),Li 和他的同事^[24]假设 miR-181a 可能下降一些多功能磷酸酶的量,从而阻滞这些磷酸酶负性调节 TCR 信号通路的作用,增强 TCR 的敏感性。ERK1 和 ERK2 是 TCR 信号通路中重要的激酶,阻断 ERK1 和 ERK2 的表达能完全阻断 T 细胞的阳性选择。在成熟 T 细胞中过表达的 miR-181 通过一系列磷酸酶增加 ERK 的活性,提升 T 细胞的阳性选择能力。计算机分析方法也证明很多磷酸酶的基因与 miR-181a 配对。miR-181a 也可能作用于抗凋亡蛋白如 BCL-2(B-cell lymphoma 2)和细胞表面的调节因子 CD69。这些发现提示,miR-181a 靶向的多种分子之间的相互作用,为以后研究 miR-181a 在获得性免疫应答中的作用提供了新的视角。

3.2.2 miRNA 与 T 细胞功能发挥的关系 给 miR-155 基因缺陷的小鼠注射沙门氏菌的减毒活疫苗并不能阻止剧毒沙门氏菌的感染,这证明 miR-155 对维持正常的获得性免疫应答是必须的。这表现在 miR-155 基因敲除小鼠的树突状细胞不能有效地递呈抗原和刺激 T 细胞,体外激活 T 细胞时分化成 Th2 型细胞的趋势增加,同时 IL-2 和 IFN- γ 产量降低,这说明 miR-155 能通过调节细胞因子生成量来实现对 T 细胞的调节。miR-155 突变的幼稚 CD4 阳性 T 细胞受 CD3 和 CD28 抗体刺激后分泌的 Th1 型细胞因子(如 IFN γ)显著下降,但将突变的 CD4 阳性 T 细胞置于同时促 Th1、Th2 分化的环境中,IFN γ 和其它 Th1 型细胞因子分泌量与对照相似,这提示 miR-155 对 Th1 细胞的分化没有

影响。然而,miR-155 缺陷的 Th2 细胞培养中发现能分泌 IL-4 的细胞增多,并且这种变异的 T 细胞分泌 IL-10 增多,而 IL-10 是公认的下降免疫应答的细胞因子^[25-26]。这可能是 miR-155 缺陷小鼠的获得性免疫应答下降的原因之一。

微阵列的数据分析显示,miR-155 缺陷的小鼠中 c-Maf 和 Itk 的表达升高,c-Maf 和 Itk 都是调节 Th2 细胞分化的正向调节因子。其中,c-Maf 是 IL-4 启动子的反式转录因子,且过量表达的 c-Maf 可以提高 Th2 细胞的应答反应。而 Tec 家族的酪氨酸激酶 Itk 是 Th2 细胞因子产生所必须的。这可能是 miR-155 缺陷的小鼠 Th2 型 T 细胞增多的原因之一^[27]。

4 miRNA 在造血系统恶性肿瘤中的作用

超过 50% 的 miRNA 基因存在于与癌症相关的基因位点,因此 miRNA 可能在人类恶性肿瘤的发病机制中扮演重要的角色。与正常组织相比,miRNA 表达增高或降低在造血系统恶性肿瘤细胞中都有体现。在肿瘤组织中过量表达的 miRNA 被认为是致癌基因,miR-155 和 miR-17-92 在人类的很多种癌症中高表达,经逆转录病毒过表达的 miR-17-92 能加速 c-Myc 介导的淋巴瘤生成^[28]。一种促细胞周期循环的转录因子 E2F1 是 Myc 的直接靶点,研究表明 E2F1 受 miR-17-92 家族中 miR-17-5p 和 miR-20a 的调控,因此 Myc 激活 E2F1,但又通过 miRNA 抑制其翻译,从而对细胞增殖信号进行严格调控^[29-30]。在淋巴细胞中过表达的 miR-17-92 导致小鼠过早死于淋巴细胞过度增生和自身反应性疾病^[31]。急性髓系白血病(AML)病人骨髓中 miR-155 的表达上调,在骨髓前体细胞中转入 miR-155 导致小鼠骨髓增生障碍^[32]。另外,一些 miRNA 的表达在肿瘤组织中减少,这些 miRNA 被认为是肿瘤抑制基因。这些基因通常通过抑制致癌基因或者抑制细胞分化或凋亡而发挥作用。位于 13q14 基因位点的 miR-15a 和 miR-16-1 在慢性淋巴细胞白血病(CLL)中缺失^[33]。且研究表明 miR-15a/16-1 靶向致癌基因 Bcl-2,这可能是 miR-15a/16-1 缺失导致 CLL 的原因^[34]。

在肿瘤细胞中表达下降的 miRNA 在正常

细胞分化中表达上调,提示 miRNA 可以反映出细胞的分化状态,因此有人猜测 miRNA 的非正常表达是“肿瘤干细胞”增殖和维持的原因,而这些“肿瘤干细胞”被认为是白血病和实体瘤的发生原因。虽然很多现象证明,miRNAs 在人类肿瘤的发生中起着非常重要的作用,但是,miRNAs 参与调节的分子机制还未明确。miRNAs 可能是通过靶向结合致癌或抑癌基因发挥作用的^[35]。

5 miRNA 与病毒宿主间作用

越来越多的研究证明,宿主 miRNA 可以抵御病毒感染,而病毒的 miRNA 也可以通过调节宿主或病毒的基因表达侵袭宿主免疫系统。Pedersen^[36]和他的同事报道,受 IFN- β 刺激的肝细胞能产生至少 8 种 miRNAs,这 8 种 miRNAs (miR-1、miR-30、miR-128、miR-196、miR-296、miR-351、miR-431、miR-448)的“seed”区和 HCV 的 mRNA 互补。此外,此前报道的 HCV 复制必须的 miR-122 在细胞受 IFN- β 刺激后表达下调^[37]。这说明免疫系统是利用 miRNA 参与的基因调节机制来对抗病毒感染。然而,病毒也能利用 miRNA 侵袭宿主免疫系统。Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)可以编码 12 种 miRNA 基因,Thrombospondin-1 (一种有效的肿瘤抑制物和抗血管生成素)是这 12 种 miRNA 的靶点,这提示 KSHV 编码的 miRNA 参与了 KSHV 的发病机制^[38]。人类巨细胞病毒(HCMV)编码的 miR-UL112 能降低主要组织相容性复合体的表达,从而减弱 NK 细胞对感染细胞的杀伤作用^[39]。宿主细胞编码的 miRNA 除了发挥通常的调节机制外,还参与抵抗病毒的侵袭,一些病毒能够编码抑制 RNA 沉默的蛋白从而躲避 miRNA 作用下的抗病毒机制,如 miR-32 直接靶向灵长类 I 型泡沫病毒(PFV-1)的基因组,从而导致转录抑制^[40]。关于病毒是如何潜伏、趋化和逃避天然免疫及适应性免疫应答的机制还有待于更多的研究。

6 结 语

现有的研究证实很多造血系统特异性表达的 miRNAs 在调节不同类型免疫细胞的分化发

育中起关键作用。与其它的基因调节机制相比,miRNA 在蛋白质合成之前介导基因调控,它可以使 mRNA 在细胞分化的某个阶段被翻译,而在另外一个阶段沉默,因此这种调节方式是更精确的。随着对 miRNAs 作用机制的深入研究,其在调节免疫应答中的作用也逐渐被揭示。其中与 miRNAs 作用相关的某些分子作用机制的阐明也填补了有关免疫系统调节方面的未知领域^[41]。深入理解 miRNA 调节免疫系统的机制,不仅有助于鉴定调节免疫反应的新靶标,而且有助于建立有效的 miRNAs 新疗法。

References:

- [1] BAGGA S, BRACHT J, HUNTER S, et al. Regulation by let-7 and lin-4 miRNAs results in target mRNA degradation [J]. *Cell*, 2005, 122(4): 553-563.
- [2] PETERSEN C P, BORDELEAU M E, PELLETIER J, et al. Short RNAs repress translation after initiation in mammalian cells [J]. *Mol Cell*, 2006, 21(4): 533-542.
- [3] CALIN G A, SEVIGNANI C, DUMITRU C D, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [4] LAI E C. Micro RNAs are complementary to 3' UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation [J]. *Nat Genet*, 2002, 30(4): 363-364.
- [5] KORALOV S B, MULJO S A, GALLER G R, et al. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage [J]. *Cell*, 2008, 132(5): 860-874.
- [6] MULJO S A, ANSEL K M, KANELLOPOULOU C, et al. Aberrant T cell differentiation in the absence of Dicer [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(2): 261-269.
- [7] CHONG M M, RASMUSSEN J P, RUNDENSKY A Y, et al. The RNaseIII enzyme Drosha is critical in T cells for preventing lethal inflammatory disease [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(9): 2005-2017.
- [8] ZHOU X, JEKER L T, FIFE B T, et al. Selective miRNA disruption in T reg cells leads to uncontrolled autoimmunity [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(9): 1983-1991.
- [9] BUSHATI N, COHEN S M. microRNA functions [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 175-205.
- [10] TAGANOV K D, BOLDIN M P, CHANG K J, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNAmiR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33): 12481-12486.
- [11] IWASAKI A, MEDZHITOV R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(10): 987-995.
- [12] TILI E, MICHAILLE J J, CIMINO A, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock [J]. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5082-5089.
- [13] JOHNNIDIS J B, HARRIS M H, WHEELER R T, et al. Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223 [J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1125-1129.
- [14] BERLAND R, WORTIS H H. Origins and functions of B-1 cells with notes on the role of CD5 [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 253-300.
- [15] THOMAS M D, KREMER C S, RAVICHANDRAN K S, et al. c-Myb is critical for B cell development and maintenance of follicular B cells [J]. *Immunity*, 2005, 23(3): 275-286.
- [16] XIAO C, CALADO D P, GALLER G, et al. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb [J]. *Cell*, 2007, 131(1): 146-159.
- [17] ZHOU B, WANG S, MAYR C, et al. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(17): 7080-7085.
- [18] CHEN C Z, LI L, LODISH H F, et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation [J]. *Science*, 2004, 303(5654): 83-86.
- [19] VENTURA A, YOUNG A G, WINSLOW M A, et al. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17-92 family of miRNA clusters [J]. *Cell*, 2008, 132(5): 875-886.
- [20] THAI T H, CALADO D P, CASOLA S, et al.

- Regulation of the germinal center response by microRNA-155 [J]. *Science*, 2007, 316 (5824): 604-608.
- [21] VIGORITO E, PERKS K L, BREU-GOODGER C, et al. microRNA-155 regulates the generation of immunoglobulin class-switched plasma cells [J]. *Immunity*, 2007, 27(6): 847-859.
- [22] WU H, NEILSON J R, KUMAR P, et al. miRNA profiling of naïve effector and memory CD8 T Cells [J]. *PLoS ONE*, 2007, 2(10): e1020.
- [23] KATHRYN C. microRNA-155 function in B cells [J]. *Immunity*, 2007, 27(6): 825-827.
- [24] LI QJ, CHAU J, EBERT PJ, et al. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection [J]. *Cell*, 2007, 129(1): 147-161.
- [25] KUNH R, LOHLER J, RkENNICK D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis [J]. *Cell*, 1993, 75(2): 263-274.
- [26] ROERS A, SIEWE L, STRITTMATTER E, et al. T cell-specific inactivation of the interleukin 10 gene in mice results in enhanced T cell responses but normal innate responses to lipopolysaccharide or skin irritation [J]. *J Exp Med*, 2004, 200(10): 1289-1297.
- [27] TUNER M, VIGORITO E. Regulation of B- and T-cell differentiation by a single microRNA [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 3): 531-533.
- [28] HE L, THOMSON J M, HEMANN M T, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene [J]. *Nature*, 2005, 435 (7043): 828-833.
- [29] O'DONNELL K A, WENTZEL E A, ZELLER K I, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression [J]. *Nature*, 2005, 435 (7043): 839-843.
- [30] LEONE G, DEGREGORI J, SEARS R, et al. Myc and Ras collaborate in inducing accumulation of active cyclin E/Cdk2 and E2F [J]. *Nature*, 1997, 387(6631): 422-426.
- [31] XIAO C, SRINIVASAN L, CALADO D P, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(4): 405-414.
- [32] O'CONNELL R M, RAO D S, CHAUDHURI A A, et al. Sustained expression of microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative disorder [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(3): 585-594.
- [33] CALIN G A, FERRACIN M, CIMMINO A, et al. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(17): 1793-1801.
- [34] KITADA S, ANDERSEN J, AKAR S, et al. Expression of apoptosis-regulating proteins in chronic lymphocytic leukemia: correlations with in vitro and in vivo chemoresponses [J]. *Blood*, 1998, 91(9): 3379-3389.
- [35] LU J, GETZ G, MISKA E A, ALVAREZ-SAAVEDRA E, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers [J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 834-838.
- [36] PEDERSEN I M, CHENG G, WIELAND S, et al. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism [J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 919-922.
- [37] JOPLING C L, YI M, LANCASTER A M, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA [J]. *Science*, 2005, 309(5740): 1577-1581.
- [38] SAMOLS M A, SKALSKY R L, MALDONADO A M, et al. Identification of cellular genes targeted by KSHV-encoded microRNAs [J]. *PLoS Pathog*, 2007, 3(5): e65.
- [39] STERN-GINOSSAR N, ELEFANT N, ZIMMERMANN A, et al. Host immune system gene targeting by a viral miRNA [J]. *Science*, 2007, 317, 376-381.
- [40] LECELLIER C H, DUNOYER P, ARAR K, et al. A cellular microRNA mediates antiviral defense in human cells [J]. *Science*, 2005, 308(5721): 557-560.
- [41] LIAN S, JAKYMIW A, EYSTATHIOY T, et al. GW bodies, microRNAs and the cell cycle [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(3): 242-245.

[责任编辑 黄晓花]