

专家
介绍

王学浩,中国工程院院士、主任医师、教授、博导,著名肝胆外科、肝脏移植专家。现任南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)肝脏外科主任、江苏省肝脏移植中心主任、国家卫计委器官移植临床专科主任、国家卫计委活体肝脏移植重点实验室主任、中国人体器官捐献和移植委员会委员、江苏省医学会副会长、南京市科技协会副会长等职。主要从事肝移植的基础及临床研究、肝癌的基础与临床研究。具体包括主要围绕拓展供肝来源(DCD 供肝,边缘供肝)开展的相关基础、临床研究,以及供肝的保护与缺血再灌注损伤的相关研究。上述研究总体上处于国内领先,国际先进水平。

调节性 T 细胞(Treg)中 miRNA 信号通路的研究进展

陆云杰,高 骥,王学浩*

(南京医科大学第一附属医院肝脏外科,江苏 南京 210029)

[摘要] CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在维持机体免疫平衡中起着不可或缺的作用。在目前的医学临床研究中,适量输注 Treg 细胞被证明是一种治疗移植物抗宿主疾病(graft-versus-host disease, GVHD)的有效方式。因此,如何通过适当的方法增强 Treg 细胞的免疫抑制功能、增殖能力及体内存活时间成为基础和临床免疫学研究学者们非常关注的一个课题。microRNAs(miRNAs)是一类能够对 mRNA 进行负调节从而抑制靶蛋白表达的非编码 RNA,目前有数个 miRNA 被证明能够直接或间接影响 Treg 细胞功能。在此我们对这些 miRNA 信号通路与 Treg 细胞之间的关系作一综述,为将来的基础和临床研究提供新的思路。

[关键词] Treg;miRNA;GVHD;细胞治疗

[中图分类号] R392.12

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)01-0010-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170102

Research progress of miRNA signaling pathway in regulatory T cells (Treg)

Lu Yunjie, Gao Ji, Wang Xuehao*

(Department of Liver Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cell (Treg) plays an indispensable role in the maintenance of immune balance. In current clinical trials, Treg infusion has been proved to be an effective way to treat graft-versus-host disease (GVHD). Therefore, how to improve Treg function, proliferation and survival by appropriate means is very important for basic and clinical immunology researchers. MicroRNAs (miRNAs) are a class of non-coding RNAs that can negatively regulate mRNA and inhibit the expression of target proteins. Several miRNAs have been shown to influence Treg function directly or indirectly. Here, we provide an overview of the relationships between these discovered miRNA signaling pathways and Treg cells, which might give a new insight into future basic and clinical studies.

[Key words] Treg; miRNA; GVHD; cell therapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(01):0010-0014]

调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是一类

[基金项目] 国家自然科学基金(81530048)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangxh@njmu.edu.cn

具有免疫负调节作用的 T 细胞亚群,对于人体内免疫平衡的维持起着非常关键的作用。Foxp3 (fork-head box p3)是叉状头转录因子家族中的一个成员,

被认为是 Treg 的标志性分子,对 Treg 细胞免疫抑制功能的发挥十分重要^[1-2]。Treg 细胞通过抑制效应性 T 细胞的激活,在预防自身免疫性疾病以及过敏、感染引起的器官病理学改变中,扮演不可替代的角色^[3]。移植抗宿主疾病(graft-versus-host disease, GVHD)是一种在器官移植术后,供体器官 T 细胞对受者抗原的破坏性免疫应答导致的多器官损伤综合征^[4-6]。免疫抑制药物虽然能够在一定程度上延缓 GVHD 的发展,然而其对受者全身免疫系统的抑制以及靶器官损害等药物不良反应却不可被忽视。在最新的动物模型和临床试验中,Treg 细胞回输治疗被证明能够有效减少 GVHD 致死率和急性 GVHD 的发生率^[7-13]。在治疗过程中,Treg 细胞与效应 T 细胞的比例和 GVHD 治疗效果的好坏呈正相关。因此,通过多种手段提高 Treg 细胞的免疫抑制功能、增殖能力及体内存活时间,成为预防 GVHD 以及预防器官移植排斥或治疗自身免疫性疾病的新的关注热点^[14-15]。

microRNAs (miRNA)是一类长度约 22 个核苷酸的非编码 RNA,它能够通过对靶基因 mRNA 的降解而减少或者阻止相应蛋白表达。miRNA 通过其 5' 末端第 2~7 位的“种子区域(seed region)”与 mRNA 相关序列特异性互补结合,从而在转录后水平抑制基因表达^[16-17]。miRNA 的表达变化影响着体内 T 细胞的分化和增殖^[18]。目前为止,多个 miRNA 在 Treg 细胞诱导和功能中的作用已经被发现和阐述^[19-22]。

miRNA 相关信号通路可调节 Treg 功能和寿命。目前为止,有 4 条重要的通路已被证实:①miR-146 家族(miR-146a 和 miR-146b),通过 miR-146a—STAT1 和 miR-146b—TRAF6—NF- κ B 两条通路调节 Treg 功能;②miR-155 在体内正性调控 Treg 数量,并且能够调节 CD4⁺T 效应细胞对 Treg 细胞的敏感性;③miR-142-3p 通过特异性结合 AC-9 mRNA 损伤其抑制功能;④miR-99/150 通过抑制 Th17 相关因子 mTOR,促进 Treg 的分化。由于维持培养细胞中 FoxP3 的高表达、细胞总量以及 GVHD 患者体内 Treg 的持久性方面的问题,Treg 回输的临床治疗进展缓慢^[31-32]。所以我们在此总结了相关 miRNA 的通路,为将来的 Treg 细胞治疗相关疾病提供新思路。

1 miR-146 家族

miR-146 家族主要分为 miR-146a 和 miR-146b 两个亚型,两者在 B 细胞和 T 细胞的分化和增殖中都扮演着非常重要的角色。虽然他们有相同的“种

子区域”,但是它们分别来自于染色体 5 和 10,因此转录后水平调节机制可能并不完全相同。目前研究证明,NF- κ B 通路的激活与 miR-146a 减弱有着更明显的联系,而 miR-146b 在 STAT3 (IL-6) 和 STAT1 (IFN- γ) 的激活中起着更重要的作用^[33-36]。在巨噬细胞中,脂多糖(LPS)能够诱导 miR-146a 的生成,而细胞因子 IL-10 却只能诱导 miR-146b 的表达而非 miR-146a,这些结论提示两者的信号通路并不完全相同^[37]。对乳腺癌细胞的研究显示,虽然 FoxP3 在 miR-146a 而非 miR-146b 宿主基因的近端启动子区存在结合位点,但是 FoxP3 表达增强时 miR-146b 增加的水平却高于 miR-146a,这证明 miR-146b 与 FoxP3 可能存在一种非直接联系^[38]。

值得注意的是,在先前的有关 miR-146 与 Treg 和 CD4⁺T 细胞抑制功能和增殖能力的研究中,有以下 3 个重要发现:①在 Treg 细胞中敲除 miR-146a 后,其增殖能力增强,伴有抑制功能减弱,以及炎性因子 IFN- γ 产物增多^[23];②Treg 中同时敲除 miR-146a 和 miR-146b 时其抑制功能未受影响^[39];③在转基因小鼠模型中,miR-146b 而非 miR-146a 过表达能够导致细胞 S 期的凋亡和缺陷,从而影响对 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)刺激的应答,使 CD4⁺T 细胞数量减少^[40]。在先前的研究中,我们假设 miR-146b 与 miR-146a 在调节 Treg 细胞的功能中起着相反的作用,并通过一系列实验证明了 miR-146b—TRAF6—NF- κ B 信号通路在 Treg 细胞中的作用:通过敲除 miR-146b,Treg 细胞中肿瘤坏死因子受体相关因子-6 (TNF receptor associated factor, TRAF6) 和 FoxP3 表达增高,体内外抑制功能增强,同时 NF- κ B 核内信号加强,相关抗凋亡基因(c-myc, Mcl-1, Bcl-xL)表达增高,凋亡基因(BAX、BID)表达减弱。这些敲除过 miR-146b 的 Treg 细胞在小鼠 GVHD 中存活的时间更长,并且更好地改善了 GVHD 症状并延长了小鼠的生存期^[41]。

根据这些发现,我们得出的结论是 miR-146b-5p 可能是 Treg 临床试验的治疗靶点。miR-146 家族能够调节人体中 Treg 和 Th17 比例的平衡,我们正在更加深入地研究其中的机制,从而更好地为临床 Treg 细胞临床治疗服务。

2 miR-155

miR-155 在多种活化的免疫细胞,包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞中,都有较高表达。在先天免疫调控中,该 miRNA 也能够调

节 TNF- α 、脂多糖、多核糖核苷酸、聚合糖胞质酸等的炎症介质的表达,因此提示 miR-155 可能与免疫系统存在联系^[42]。通过 miRNAarray 分析发现 miR-155 在 Treg 细胞中同样高表达,因此很多研究者对该 miRNA 与 Treg 的关系进行了深入研究^[43-44]。Lu 等^[45]发现 miR-155 敲除后,小鼠体内 Treg 细胞数量减少,增殖能力降低,但其 FoxP3 表达和抑制功能未受影响,并确认 miR-155 是通过细胞因子信号抑制物 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)调节白细胞介素(interleukin)-2 受体信号通路。同时需要指出的是,IL-2 产物或者其受体表达缺陷会影响外周血中 Treg 细胞的生成,而后导致自身免疫性耐受的缺失^[44-47]。miR-155 对 Treg 数量的影响仅限于各种细胞需要竞争性摄取 IL-2 时。当 IL-2 充足时,miR-155 敲除小鼠的 Treg 数量并不会明显减少^[45]。

Kohlhaas 小组的研究也证明了在 miR-155 敲除的小鼠体内,Treg 细胞虽然因成熟障碍而在数量上有所减少,但是其 Foxp3 表达及其功能并未受影响。此小鼠的 Treg 细胞可以预防自身免疫性结肠炎,表明其免疫抑制能力并未受到影响^[48]。不过有趣的是,miR-155 虽然不会对 Treg 本身的抑制功能产生影响,却可以调节 CD4⁺效应 T 细胞对 Treg 细胞抑制功能的敏感性^[27]。因此这些研究表明,miR-155 有助于 Treg 细胞的成熟和稳态,但是 Treg 细胞的功能可能是由其他 miRNA 所控制的。

3 miR-142-3p

作为普遍存在的第二信使,cAMP 可通过细胞内腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)产生或从供体细胞递送至受体细胞,通过间隙连接通道选择性转移 cAMP,调节人体内大部分细胞的功能^[49-50]。最近研究发现,Treg 细胞能够通过将 cAMP 转移至效应 T 细胞来发挥其抑制功能。Feng 研究小组通过实验证明 miR-142-3p 能够通过靶向降低 Treg 和效应 T 细胞中 AC-9 的表达,从而对 cAMP 产物进行调节。而 Treg 细胞的标志性转录因子 FoxP3 能够抑制 miR-142-3p 的表达,从而保持 AC-9/cAMP 通路在 Treg 细胞内的活性^[28]。

上述研究证明,microRNAs 可能控制各种细胞的胞内 cAMP 的最终水平,提供了细胞功能调节的新见解。

4 miR-99/150

在正常人体 T 细胞分化的过程中,Treg 细胞与

Th17 细胞一般能够维持数量相对平衡的状态,而一旦稳态被打破就将导致多种免疫相关的疾病。全反式维甲酸(alltrans retinoic acid, ATRA)能够增加 Foxp3 基因启动子的组蛋白乙酰化和 Foxp3 基因组区域中的 CpG 去甲基化,从而增强 Treg 细胞的稳定性和体内抑制功能^[51]。Heissmeyer 研究小组通过序列芯片分析显示,ATRA 能够诱导外周血中 Treg 表达大量的 miR-99a。而 miR-99a 能够通过抑制 Th17 相关因子 mTOR 基因的抑制,从而促进 Treg 的分化。同时,miR-150 能够通过依赖于 miR-99a 的途径促进外周血 Treg 的分化^[30]。需要指出的是,他们并没有观察到 miR-99a 过表达在胸腺 Treg 发育过程中的作用。这可能是由于胸腺和外周 Treg 细胞诱导存在不同的信号机制。因此,在这一方面需要更多的研究去阐释外周血和胸腺 Treg 细胞的区别。

5 总结

miRNA 可以通过不同的信号通路来调节 Treg 细胞的数量和功能。需要指出的是,在普通环境和自身免疫疾病两种不同的条件下,miRNA 调节方式可能不同。而且体外实验也必须注意 miRNA 的表型和调节对象可能和体内不一样,因此通过结合体内实验更能说明问题。在一些情况下,会存在多个 miRNA 同时修饰一个 mRNA,或者一个 miRNA 同时调节多个 mRNA 的情况。因此,如果细胞的某几个相关基因都可能成为 miRNA 的潜在靶点时,我们需要同时对相关靶基因进行检测。

在 Treg 细胞的 miRNA 机制研究中,我们可以关注的不仅仅是 Treg 细胞内的信号通路,也可以将某些 miRNA 水平作为疾病的监测指标。目前,数个 miRNA 都被发现与自身免疫性疾病的风险相关^[52-53]。我们认为,miRNA 与 Treg 细胞之间联系非常密切。通过实验发现并证明 miRNA 相关信号通路,并利用模拟剂或者拮抗剂干预信号通路来增强 Treg 的免疫抑制功能和增殖能力,将成为一个有广阔应用前景的领域,并能服务于将来的细胞治疗转化医学所。

[参考文献]

- [1] Pillai V, Karandikar NJ. Attack on the clones? Human FOXP3 detection by PCH101, 236A/E7, 206D, and 259D reveals 259D as the outlier with lower sensitivity [J]. Blood, 2008, 111(1): 463-464
- [2] Fontenot JD, Rasmussen JP, Williams LM, et al. Regu-

- latory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3[J]. *Immunity*, 2005, 22(3): 329–341
- [3] Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 531–562
- [4] Hippen KL, Merkel SC, Schirm DK, et al. Massive ex vivo expansion of human natural regulatory T cells (Tregs) with minimal loss of in vivo functional activity [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(83): 83ra41
- [5] Hippen KL, Riley JL, June CH, et al. Clinical perspectives for regulatory T cells in transplantation tolerance [J]. *Semin Immunol*, 2011, 23(6): 462–468
- [6] Blazar BR, Murphy WJ, and Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(6): 443–58
- [7] Taylor PA, Ehrhardt MJ, Lees CJ, et al. Insights into the mechanism of FTY720 and compatibility with regulatory T cells for the inhibition of graft-versus-host disease (GVHD) [J]. *Blood*, 2007, 110(9): 3480–3488
- [8] Hoffmann P, Ermann J, Edinger M, et al. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(3): 389–399
- [9] Cohen JL, Trenado A, Vasey D, et al. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T Cells: new therapeutics for graft-versus-host disease[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(3): 401–406
- [10] Brunstein CG, Miller JS, McKenna DH, et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile and clinical effect [J]. *Blood*, 2016, 127(8):1044–1051
- [11] Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse[J]. *Blood*, 2014, 124(4): 638–644
- [12] Brunstein CG, Miller JS, Cao Q, et al. Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics [J]. *Blood*, 2011, 117(3): 1061–1070
- [13] Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation[J]. *Blood*, 2011, 117(14): 3921–3928
- [14] Bluestone JA, Tang Q. Immunotherapy: making the case for precision medicine [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(280): 280ed3
- [15] Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(315): 315ra189
- [16] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350–355
- [17] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281–297
- [18] Monticelli S, Ansel KM, Xiao C, et al. MicroRNA profiling of the murine hematopoietic system [J]. *Genome Biol*, 2005, 6(8): R71
- [19] Buoli Comani G, Panceri R, Dinelli M, et al. miRNA-regulated gene expression differs in celiac disease patients according to the age of presentation[J]. *Genes Nutr*, 2015. 10(5): 482
- [20] Jasinski-Bergner S, Stoehr C, Bukur J, et al. Clinical relevance of miR-mediated HLA-G regulation and the associated immune cell infiltration in renal cell carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(6): e1008805
- [21] Tang X, Tang R, Xu Y, et al. MicroRNA networks in regulatory T cells[J]. *J Physiol Biochem*, 2014, 70(3): 869–875
- [22] de Candia P, Torri A, Pagani M, et al. Serum microRNAs as biomarkers of human lymphocyte activation in health and disease[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 43
- [23] Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses[J]. *Cell*, 2010, 142(6): 914–929
- [24] Yao R, Ma YL, Liang W, et al. MicroRNA-155 modulates Treg and Th17 cells differentiation and Th17 cell function by targeting SOCS1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46082
- [25] Yang TT, Song SJ, Xue HB, et al. Regulatory T cells in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus retinopathy by miR-155 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(11): 2010–2015
- [26] Seddiki N, Swaminathan S, Phetsouphanh C, et al. miR-155 is differentially expressed in Treg subsets, which may explain expression level differences of miR-155 in HIV-1 infected patients [J]. *Blood*, 2012, 119(26): 6396–6397
- [27] Stahl HF, Fauti T, Ullrich N, et al. miR-155 inhibition sensitizes CD4⁺ Th cells for Treg mediated suppression [J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7158
- [28] Huang B, Zhao J, Lei Z, et al. miR-142-3p restricts cAMP production in CD4⁺CD25⁻ T cells and CD4⁺CD25⁺ TREG cells by targeting AC9 mRNA[J]. *EMBO Rep*, 2009, 10(2): 180–185
- [29] Zhao J, Cao Y, Lei Z, et al. Selective depletion of CD4⁺

- CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells by low-dose cyclophosphamide is explained by reduced intracellular ATP levels [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 4850–4858
- [30] Warth SC, Hoefig KP, Hiekel A, et al. Induced miR-99a expression represses Mtor cooperatively with miR-150 to promote regulatory T-cell differentiation [J]. *EMBO J*, 2015, 34(9): 1195–1213
- [31] Filippini P and Rutella S. Recent advances on cellular therapies and immune modulators for graft-versus-host disease[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(10): 1357–1374
- [32] Lee ES, Lim JY, Im KI, et al. Adoptive transfer of Treg cells combined with mesenchymal stem cells facilitates repopulation of endogenous Treg cells in a murine acute GVHD model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138846
- [33] Hsieh CS. Kickstarting Foxp3 with c-Rel [J]. *Immunity*, 2009, 31(6): 852–853
- [34] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33): 12481–12486
- [35] Xiang M, Birkbak NJ, Vafaizadeh V, et al. STAT3 induction of miR-146b forms a feedback loop to inhibit the NF-kappaB to IL-6 signaling axis and STAT3-driven cancer phenotypes[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(310): ra11
- [36] Perry MM, Williams AE, Tsitsiou E, et al. Divergent intracellular pathways regulate interleukin-1beta-induced miR-146a and miR-146b expression and chemokine release in human alveolar epithelial cells [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(20): 3349–3355
- [37] Curtale G, Mirolo M, Renzi TA, et al. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by IL-10-dependent microRNA-146b [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(28): 11499–11504
- [38] Liu R, Liu C, Chen D, et al. FOXP3 controls an miR-146/NF-kappaB negative feedback loop that inhibits apoptosis in breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8): 1703–1713
- [39] Bhairavabhotla R, Kim YC, Glass DD, et al. Transcriptome profiling of human FoxP3(+) regulatory T cells[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(2): 201–213
- [40] Burger ML, Xue L, Sun Y, et al. Premalignant PTEN-deficient thymocytes activate microRNAs miR-146a and miR-146b as a cellular defense against malignant transformation[J]. *Blood*, 2014, 123(26): 4089–4100
- [41] Lu Y, Hippen KL, Lemire AL, et al. miR-146b antagomir-treated human Tregs acquire increased GVHD inhibitory potency[J]. *Blood*, 2016, 128(10): 1424–1435
- [42] O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, et al. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(5): 1604–1409
- [43] Zheng Y, Josefowicz SZ, Kas A, et al. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells[J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 936–940
- [44] Marson A, Kretschmer K, Frampton GM, et al. Foxp3 occupancy and regulation of key target genes during T-cell stimulation[J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 931–935
- [45] Lu LF, Thai TH, Calado DP, et al. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein [J]. *Immunity*, 2009, 30(1): 80–91
- [46] Davidson TS, DiPaolo RJ, Andersson J, et al. Cutting edge: IL-2 is essential for TGF-beta-mediated induction of Foxp3⁺ T regulatory cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4022–4026
- [47] Zheng SG, Wang J, Wang P, et al. IL-2 is essential for TGF-beta to convert naive CD4⁺CD25⁻ cells to CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells and for expansion of these cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(4): 2018–2027
- [48] Kohlhaas S, Garden OA, Scudamore C, et al. Cutting edge: the Foxp3 target miR-155 contributes to the development of regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(5): 2578–2582
- [49] Bedner P, Niessen H, Odermatt B, et al. Selective permeability of different connexin channels to the second messenger cyclic AMP[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10): 6673–6681
- [50] Brennecke J, Stark A, Russell RB, et al. Principles of microRNA-target recognition[J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(3): e85
- [51] Lu L, Lan Q, Li Z, et al. Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(33): E3432–3440
- [52] Baulina NM, Kulakova OG, Favorova OO. MicroRNAs: The role in autoimmune inflammation[J]. *Acta Naturae*, 2016, 8(1): 21–33
- [53] Jagot F, Davoust N. Is it worth considering circulating microRNAs in multiple sclerosis? [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 129

[收稿日期] 2016-11-23