

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.06.019

MicroRNA 的免疫调控作用及其机制的研究进展

胡志德, 孙 懿, 黄元兰 综述, 邓安梅 审阅(第二军医大学 长征医院 实验诊断科, 上海 200003)

[摘要] MicroRNA(miRNA)是机体调控基因转录后沉默的重要分子,参与免疫细胞发育和炎症等多种生理病理过程,其中重要的 miRNA 有 miR-155、miR-17~92、miR-146a、miR-150 和 miR-181a 等。miR-155 与 T、B 细胞的分化以及 B 细胞抗体类别转换密切相关,miR-17~92 参与 B 细胞发育,miR-150 负向调控 B 细胞发育和炎症反应,miR-181a 参与 T 细胞发育,miR-146a 负向调控炎症反应。研究 miRNA 的免疫调控作用及其机制,将推动免疫学的理论研究及其在免疫相关疾病防治中的应用。

[关键词] microRNA;免疫调控;肿瘤;炎症

[中图分类号] R392.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)06-0678-05

MicroRNA and immune regulation: Recent progresses

HU Zhi-de, SUN Yi, HUANG Yuan-lan, DENG An-mei (Department of Laboratory Diagnostics, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

[Abstract] MicroRNA(miRNA), an important post-transcriptional regulator, is involved in a variety of physical and pathological processes, including the development of immune cells and inflammation response. Among them, miR-155, miR-17~92, miR-146a, miR-150, and miR-181a are extremely important. MiR-155 is an essential regulator for T and B cell differentiation and antibody class switch of B cells, miR-17~92 is associated with the development of B cells, miR-150 negatively regulates the development of B cells and inflammation response, miR-181a participates in the development of T cells, and miR-146a is a negative regulator of inflammatory response. Further understanding of the regulatory function of miRNA on immune cells and their mechanisms will promote immunology research and its application in the prevention and treatment of immuno-related diseases.

[Key words] microRNA, immune regulation, tumor, inflammation

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(6): 678-682]

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类通过介导基因转录后沉默来调控基因表达的内源性非编码 RNA^[1]。自 1993 年 Lee 等^[2]在线虫中发现了第一个 miRNA 即 lin-4 以来,现已在几十类物种中发现了逾千种 miRNA,其中人类 miRNA 有 700 余种。miRNA 广泛地参与了机体的发育、代谢、肿瘤形成等生理或病理过程^[3]。miRNA 是调控基因表达的重要因子,因此近年来受到了免疫学家的广泛关注,深入研究 miRNA 调控免疫反应的机制,将为诊治肿瘤、自身免疫性疾病等提供新的思路。本文就在免疫系统的发育以及免疫相关疾病中发挥重要调控作用的几种 miRNA,包括 miR-155、miR-17~92、miR-150、miR-181a、miR-146a,作一简要综述。

1 MiR-155

在众多 miRNA 中,以 miR-155 的研究最为热

门。对其的研究源于 2005 年 Eis 等^[4]发现淋巴瘤患者 miR-155 表达异常。O'Connell 等^[5]在此基础上进一步发现,上调 miR-155 的表达可导致淋巴细胞增生,产生类似于淋巴瘤的病变。随着研究^[6-8]的深入,人们逐渐发现,miR-155 对免疫细胞的发育及功能的发挥是必需的,miR-155 基因敲除小鼠有不

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30770997, No. 30772017, No. 30972730);上海市科委基金资助项目(No. 09JC1405400, No. 08QH14001)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30770997, No. 30772017, No. 30972730), and the Science Foundation from Shanghai Science and Technology Commission (No. 08QH14001, No. 09JC1405400)

[作者简介] 胡志德(1981-),男,四川省成都市人,硕士生,主要从事感染与免疫的研究。E-mail: hzdlj@yahoo.com.cn

[通信作者] 邓安梅(DENG An-mei, corresponding author), E-mail: amdeng70@yahoo.com

同程度的免疫缺陷。Thai 等^[6]则发现, *miR-155* 基因缺陷小鼠, 淋巴结生发中心 B 细胞不仅数量减少, 且功能缺陷; DC 抗原提呈功能受损; 初始 T 细胞在接受抗原刺激后, 侧重于向 Th2 细胞分化。其机制与细胞肌腱膜纤维肉瘤癌基因(cellular-musculoaponeurotic fibrosarcoma, *c-Maf*) 及 IL-4 有关, *miR-155* 缺陷导致其靶基因 *c-Maf* 表达上调, 激活 IL-4 的表达, 促进初始 T 细胞向 Th2 细胞分化^[7]。此外, *miR-155* 也能影响 T 细胞细胞因子的合成与分泌^[6-7]。最近的两项研究^[9-10]发现, *miR-155* 也参与了 Treg 的分化, 由于转录因子 Foxp3 在 Treg 的形成中发挥了重要作用, *miR-155* 可促进初始 Th 细胞向 Treg 分化, 若 *miR-155* 基因缺失, Foxp3 则不能发挥作用, 最终导致 Treg 数量减少。

在 B 细胞分化为浆细胞的过程中, *miR-155* 同样发挥着极为重要的调控作用。研究^[8]发现, *miR-155* 基因敲除小鼠 B 细胞数量明显减少, 且转化成浆细胞后也不能产生高亲和力的 IgG1 抗体, *miR-155* 的该作用是通过转录因子 Pu. 1 介导的。近期的研究^[11-12]发现, *miR-155* 调节免疫球蛋白类别转换的另一个靶点为活化诱导的胞苷脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID)。AID 是生发中心形成和抗体类别转化的必要因子, 但同时可导致 *c-myc* 和 IgH 异位, 引发恶性肿瘤^[13]。因此, 在 B 细胞转化为浆细胞的过程中, 可能通过 *miR-155* 严格控制 AID 的活性。AID 和 Pu. 1 都是 *miR-155* 的作用靶点, 但两者在抗体类别转换、亲和力成熟过程中的作用不同^[14-15], *miR-155* 正是通过调控这两个基因的表达, 影响 B 细胞抗体类别转换^[16]。

2 MiR-17 ~ 92

miR-17 ~ 92 是一簇 miRNA, 包括 *miR-17*、*miR-18a*、*miR-19a*、*miR-20a*、*miR-19b-1* 和 *miR-92-1*。它们的编码基因临近, 有共同的 miRNA 前体, 可分为 4 个 miRNA 家族, 即 *miR-17*、*miR-18*、*miR-19* 和 *miR-25*。*miR-17 ~ 92* 位于 13 号染色体 q31 区域, 该区域的基因在 B 细胞性淋巴瘤中常常表达增高, 相应的成熟 miRNA 也表达上调^[17]。研究^[18]发现, B 细胞淋巴瘤中 *miR-17 ~ 92* 表达的增高往往伴随转录因子 *c-myc* 的增高, 因此两者可能存在联系。

2008 年, 两个研究小组在同一时间报道了 *miR-17 ~ 92* 在免疫细胞发育方面的作用^[19-20]。Koralov 等^[20]在 B 细胞发育早期条件性敲除 *Dicer* 基因后发现, *miR-17 ~ 92* 合成缺陷, B 细胞的发育停留在 pro-B 向 pre-B 转化阶段。与 Koralov 等结果一致, Ven-

tura 等^[19]也观察到 *miR-17 ~ 92* 基因缺陷小鼠, B 细胞的发育停留在 pro-B 到 pre-B 阶段, 在出生不久即死亡, 伴随肺部发育不全和室间隔缺陷。Xiao 等^[21]通过转基因技术上调小鼠 *miR-17 ~ 92* 的表达, 发现小鼠淋巴组织增生, 进一步证实 *miR-17 ~ 92* 参与淋巴细胞发育。

miR-17 ~ 92 的作用机制是什么呢? 上述 3 个研究发现, *miR-17 ~ 92* 调控淋巴细胞发育与分化的靶点是即 PTEN 和 Bim^[19-21]。这两种蛋白都具有促进淋巴细胞凋亡的作用, *miR-17 ~ 92* 通过调节 PTEN 和 Bim 的表达, 维持免疫细胞的正常发育^[16]。当然, *miR-17 ~ 92* 的靶点不仅限于这两个分子, 目前已在淋巴瘤细胞中已经找到了其他的 *miR-17 ~ 92* 靶点, 如 E2F^[22]、CDKN1A/p21^[23]等, 但在正常免疫细胞中, *miR-17 ~ 92* 是否也通过这些靶点调节免疫细胞分化发育, 尚待证实。此外由于 *miR-17 ~ 92* 是一群 miRNA 的前体, 目前还未能明确在此过程中发挥作用的具体 miRNA。

3 MiR-150

MiR-150 主要表达于成熟淋巴细胞, 也是一类与免疫细胞发育密切相关的 miRNA。随着 B 淋巴细胞发育成熟, *miR-150* 表达逐渐增多, 是 B 细胞发育的负向调控分子, 导致 B 细胞的发育停留在 pro-B 阶段^[24]。Xiao 等^[25]发现, 敲除小鼠 *miR-150* 基因后, 体内 B1-B 细胞数量明显增多。Tan 等^[26]发现, 与初始 B 细胞和记忆性 B 细胞相比, 生发中心 B 细胞 *miR-150* 表达较低。

miR150 调控 B 淋巴细胞发育的机制, 目前认为主要与 *c-Myb* 有关。*c-Myb* 在淋巴祖细胞中高表达, 淋巴细胞发育成熟后即表达下调, 是调控 B 细胞分化和发育的重要因子^[27]。Xiao 等^[25]通过转基因和基因敲除技术, 从正反两方面研究了 *miR-150* 对 *c-Myb* 的影响。结果发现, 淋巴细胞内 *c-Myb* 与 *miR-150* 的表达呈负相关, 提示 *c-Myb* 是 *miR-150* 调控淋巴细胞发育的靶点之一。近期的研究^[26]又发现了 *miR-150* 的另外两个靶点, 即生存素(survivin) 和 Foxp1, 而这二者都可促进 B 细胞发育。

虽然胸腺内 T 细胞的发育不受 *miR-150* 的调控^[24], 但已有研究发现, 初始 T 细胞、效应 T 细胞和记忆性 T 细胞 *miR-150* 表达不同, 其中效应 T 细胞 *miR-150* 表达较低, 但其机制尚不明确^[28]。

最近的研究^[29]表明, *miR-150* 也参与了炎症反应, 表现在机体接受 LPS 刺激后, *miR-150* 表达下调。MiR-150 的靶点可能是 IL-1 受体相关激酶 2

(interleukin-1 receptor associated kinase 2, IRAK2), 而 IRAK2 是调节炎症反应的重要信号分子。LPS 抑制 miR-150 的表达, 可解除 miR-150 对 IRAK2 的抑制作用, 增强胞内炎症信号通路, 促进炎症反应的进行^[29]。

4 MiR-181a

2004年, Chen等^[30]首次发现 miRNA 参与免疫细胞的分化, 其中, miR-181a 主要表达于 B 淋巴细胞。上调造血祖细胞内 miR-181a 的表达, 可以增加外周血 B 细胞的数量, 降低 T 细胞数量, 提示在免疫细胞的发育过程中, miR-181a 负向调节 T 细胞的发育。在此基础上, Neilson 等^[31] 2007 年揭示了 miR-181a 负向调节 T 细胞发育的机制: 在胸腺发育的过程中, CD4⁺ CD8⁺ T 细胞高表达 miR-181a, 其作用靶点是 CD69 和 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR)。miR-181a 表达增高, 一方面可以抑制 CD69 的表达, 减少胸腺内成熟 T 细胞的输出; 另一方面, 通过抑制 TCR 的表达, 降低阳性选择后存活的 T 细胞数量。因此, miR-181a 基因缺失小鼠, 外周血 T 细胞数量明显降低。miR-181a 通过蛋白非受体型 22 酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22, PTPN22)、双特异性蛋白磷酸酶 (dual specificity phosphatase, DUSP) 等调控 TCR 信号通路, 进而影响 T 细胞耐受性和对外源抗原的免疫反应^[32]。另外, de Yebenes 等研究^[33] 也发现, miR-181 的另一个成员——miR-181b, 通过下调 AID 的活性, 抑制抗原特异性 B 细胞发生抗体类别转换。

5 MiR-146a

近年研究^[34-35]发现, miR-146a 通过影响巨噬细胞内模式识别受体的信号通路, 调控炎症反应。如 THP-1 细胞上 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 接受到 LPS 刺激后, 通过 Myd88 途径上调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-6 等炎症介质的表达, 同时伴随 miR-146a 表达的上调。而 miR-146a 的作用靶点正是 TLR 信号通路中的重要分子——肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF6) 和 IRAK1。此外, 某些炎症介质也可上调 miR-146a 的表达, 因此 miR-146a 可能是 TLR 信号通路的负反馈机制^[34]。在维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)/NF- κ B 信号通路中也发现了类似的现象: VSV 病毒感染可通过 RIG-I/NF- κ B 上调小鼠腹腔巨噬细胞中 miR-146a 的表达, miR-

146a 通过 TRAF6、IRAK1 和 IRAK2 负向调控 I 型干扰素的产生, 促进病毒复制^[35]。

另外, 雌激素促炎效应也与 miR-146a 有关。研究^[36]发现, 经雌激素预处理可明显增强小鼠脾脏细胞对 LPS 的反应性, 表现为干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成增多, 其主要原因是由于雌激素处理后, miR-146a 表达下调, 降低了对 TLR 信号通路的抑制作用, IFN- γ 和 NO 表达上调。

临床研究^[37]还发现, 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 miR-146a 表达显著降低, 且与 SLE 患者的干扰素水平呈负相关。众所周知, I 型干扰素在 SLE 发病机制中发挥关键作用^[38]。SLE 患者 PBMC 中, miR-146a 表达降低, 对其靶点干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor, IRF5) 和信号转导与转录激活因子 1 (signal transducers and activators of transcription 1, STAT1) 表达的抑制作用被削弱, 促进 I 型干扰素的产生, 这可能是 miR-146a 参与 SLE 发生或者发展的原因^[37]。

以上研究均表明, miR-146a 是炎症反应的负向调控因素, 参与了自身免疫性疾病的发病机制, 可能成为自身免疫性疾病新的治疗靶点。

6 结 语

近年来, miRNA 在免疫细胞分化发育以及免疫应答的调控中所发挥的重要调控作用日益受到了免疫学界的关注, 对 miRNA 免疫调控作用的研究几乎涉及到了免疫学研究的方方面面^[39-40]。除上述几种 miRNA 外, 还有许多其他 miRNA 具有免疫调节功能, 如 miR-16 可能参与炎症反应中 TNF- α 合成的调控^[41]; miR424 参与单核巨噬细胞的分化^[42]; miR17-5p 参与单核细胞的发育分化^[43]; miR-125b 可负向调节 TNF- α 的合成^[44]等, 限于篇幅所限, 在此不作赘述。研究 miRNA 的免疫调控作用及其机制, 将极大地拓宽免疫学家的视野, 丰富免疫学的学科内容, 推动免疫学理论与技术在重大临床疾病预防与治疗中的应用。

[参 考 文 献]

- [1] Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: MicroRNA biogenesis pathways and their regulation [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(3): 228-234.
- [2] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. Elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to

- lin-14 [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [3] Bushati N, Cohen SM. MicroRNA functions [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 175-205.
- [4] Eis PS, Tam W, Sun L, Chadburn A, Li Z, Gomez MF, et al. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(10): 3627-3632.
- [5] O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Boldin MP, Taganov KD, Nicoll J, et al. Sustained expression of microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative disorder [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(3): 585-594.
- [6] Thai TH, Calado DP, Casola S, Ansel KM, Xiao C, Xue Y, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155 [J]. *Science*, 2007, 316(5824): 604-608.
- [7] Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function [J]. *Science*, 2007, 316(5824): 608-611.
- [8] Vigorito E, Perks KL, Abreu-Goodger C, Bunting S, Xiang Z, Kohlhaas S, et al. MicroRNA-155 regulates the generation of immunoglobulin class-switched plasma cells [J]. *Immunity*, 2007, 27(6): 847-859.
- [9] Lu LF, Thai TH, Calado DP, Chaudhry A, Kubo M, Tanaka K, et al. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein [J]. *Immunity*, 2009, 30(1): 80-91.
- [10] Kohlhaas S, Garden OA, Scudamore C, Turner M, Okkenhaug K and Vigorito E. The Foxp3 target miR-155 contributes to the development of regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2009, 182(5): 2578-2582.
- [11] Dorsett Y, McBride KM, Jankovic M, Gazumyan A, Thai TH, Robbani DF, et al. MicroRNA-155 suppresses activation-induced cytidine deaminase-mediated Myc-IgH translocation [J]. *Immunity*, 2008, 28(5): 630-638.
- [12] Teng G, Hakimpour P, Landgraf P, Rice A, Tuschl T, Casellas R, et al. MicroRNA-155 is a negative regulator of activation-induced cytidine deaminase [J]. *Immunity*, 2008, 28(5): 621-629.
- [13] Ramiro AR, Jankovic M, Eisenreich T, Difilippantonio S, Chen-Kiang S, Muramatsu M, et al. AID is required for c-myc/IgH chromosome translocations *in vivo* [J]. *Cell*, 2004, 118(4): 431-438.
- [14] Chaudhuri J and Alt FW. Class-switch recombination: Interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(7): 541-552.
- [15] Cattoretti G, Shaknovich R, Smith PM, Jack HM, Murty VV and Alobeid B. Stages of germinal center transit are defined by B cell transcription factor coexpression and relative abundance [J]. *J Immunol*, 2006, 177(10): 6930-6939.
- [16] Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: Basic principles [J]. *Cell*, 2009, 136(1): 26-36.
- [17] Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers [J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 834-838.
- [18] He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene [J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 828-833.
- [19] Ventura A, Young AG, Winslow MM, Lintault L, Meissner A, Erkeland SJ, et al. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters [J]. *Cell*, 2008, 132(5): 875-886.
- [20] Koralov SB, Muljo SA, Galler GR, Krek A, Chakraborty T, Kanellopoulou C, et al. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage [J]. *Cell*, 2008, 132(5): 860-874.
- [21] Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, Patterson HC, Zhang B, Wang J, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(4): 405-414.
- [22] Nagel S, Venturini L, Przybylski GK, Grabarczyk P, Schmidt CA, Meyer C, et al. Activation of miR-17-92 by NK-like homeodomain proteins suppresses apoptosis via reduction of E2F1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(1): 101-108.
- [23] Inomata M, Tagawa H, Guo YM, Kameoka Y, Takahashi N, Sawada K. MicroRNA-17-92 down-regulates expression of distinct targets in different B-cell lymphoma subtypes [J]. *Blood*, 2009, 113(2): 396-402.
- [24] Zhou B, Wang S, Mayr C, Bartel DP, Lodish HF. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(17): 7080-7085.
- [25] Xiao C, Calado DP, Galler G, Thai TH, Patterson HC, Wang J, et al. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb [J]. *Cell*, 2007, 131(1): 146-159.
- [26] Tan LP, Wang M, Robertus JL, Schakel RN, Gibcus JH, Diepstra A, et al. MiRNA profiling of B-cell subsets: Specific miRNA profile for germinal center B cells with variation between centroblasts and centrocytes [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(6): 708-716.
- [27] Thomas MD, Kremer CS, Ravichandran KS, Rajewsky K, Bender TP. C-Myb is critical for B cell development and maintenance of follicular B cells [J]. *Immunity*, 2005, 23(3): 275-286.
- [28] Wu H, Neilson JR, Kumar P, Manocha M, Shankar P, Sharp PA, et al. miRNA profiling of naive, effector and memory CD8 T cells [J]. *PLoS ONE*, 2007, 2(10): e1020.
- [29] Schmidt WM, Spiel AO, Jilma B, Wolzt M, Muller M. *In vivo* profile of the human leukocyte microRNA response to endotoxemia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(3): 437-441.
- [30] Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation [J]. *Science*, 2004, 303(5654): 83-86.
- [31] Neilson JR, Zheng GX, Burge CB, Sharp PA. Dynamic regulation of miRNA expression in ordered stages of cellular development [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(5): 578-589.
- [32] Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G, et al. MiR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection [J]. *Cell*, 2007, 129(1): 147-161.

- [33] de Yebenes VG, Belver L, Pisano DG, Gonzalez S, Villasante A, Croce C, et al. MiR-181b negatively regulates activation-induced cytidine deaminase in B cells [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(10): 2199-2206.
- [34] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. 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] Hou J, Wang P, Lin L, Liu X, Ma F, An H, et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2 [J]. *J Immunol*, 2009, 183(3): 2150-2158.
- [36] Dai R, Phillips RA, Zhang Y, Khan D, Crasta O, Ahmed SA. Suppression of LPS-induced interferon-gamma and nitric oxide in splenic lymphocytes by select estrogen-regulated microRNAs: A novel mechanism of immune modulation [J]. *Blood*, 2008, 112(12): 4591-4597.
- [37] Tang Y, Luo X, Cui H, Ni X, Yuan M, Guo Y, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 1065-1075.
- [38] Ronnblom L, Eloranta ML, Alm GV. The type I interferon system in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(2): 408-420.
- [39] Baltimore D, Boldin MP, O'Connell RM, Rao DS, Taganov KD. MicroRNAs: New regulators of immune cell development and function [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(8): 839-845.
- [40] Lindsay MA. MicroRNAs and the immune response [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(7): 343-351.
- [41] Jing Q, Huang S, Guth S, Zarubin T, Motoyama A, Chen J, et al. Involvement of microRNA in AU-rich element-mediated mRNA instability [J]. *Cell*, 2005, 120(5): 623-634.
- [42] Rosa A, Ballarino M, Sorrentino A, Sthandier O, De Angelis FG, Marchioni M, et al. The interplay between the master transcription factor PU.1 and miR-424 regulates human monocyte/macrophage differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(50): 19849-19854.
- [43] Fontana L, Pelosi E, Greco P, Racanicchi S, Testa U, Liuzzi F, et al. MicroRNAs 17-5p-20a-106a control monocytopoiesis through AML1 targeting and M-CSF receptor upregulation [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(7): 775-787.
- [44] Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, 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

[收稿日期] 2010-07-22 [修回日期] 2010-09-15

[本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤》杂志、《肿瘤学杂志》联合征订及征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊(ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大16开,72页,单价8元,全年96元,邮发代号:32-100。以交流肿瘤防治经验、推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。主要刊登肿瘤预防控制有关的学术论著和重要资讯。办刊20余年,紧扣肿瘤控制主题,报道研究成果,尤其在肿瘤流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、医院管理、研究进展、论著等栏目。已成为社会各方了解我国肿瘤防治研究工作进展和动态的重要途径,肿瘤基础与临床研究的重要论坛。中国科技核心期刊。

《肿瘤学杂志》为面向全国的学术类科技月刊(ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大16开,80页,单价8元,全年96元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生厅主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为妇科肿瘤、大肠癌、肺癌等常见肿瘤诊治,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。中国科技核心期刊。

读者可在当地邮局订阅,漏订者可直接向编辑部补订。

联系地址:浙江省杭州市半山桥广济路38号浙江省肿瘤医院内

《中国肿瘤》杂志、《肿瘤学杂志》编辑部

邮政编码:310022

咨询电话:0571-88122280 传真:0571-88147297 88122282

《中国肿瘤》杂志社 E-mail: zgzl@mail.hz.zj.cn zgzl_09@126.com

《肿瘤学杂志》编辑部 E-mail: zlxzz04@126.com