

microRNA 与结核病相互关系的研究进展

樊 宇, 杨 春, 何永林, 徐 蕾, 卢 楠, 穆柳青, 张春燕, 康月茜

(重庆医科大学病原生物学教研室、重庆医科大学分子医学与肿瘤研究中心, 重庆 400016)

【摘要】microRNA(miRNA)是一类广泛存在于各种生物体内的小分子非编码单链 RNA, 主要在转录后水平调控靶基因的表达。越来越多的证据表明它在细胞分化与沟通、机体发育、免疫反应等诸多方面都发挥着重要作用。尤其在疾病相关研究中, miRNA 更是具有广泛的用途和美好的前景。本文主要针对 miRNA 的相关特性、与结核病(tuberculosis, TB)相互关系的研究进展以及应用前景等做综述。

【关键词】microRNA; 结核病; 结核分枝杆菌; Bacillus Calmette-Guérin(BCG)

【中图分类号】R378.91+1

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-04-08

Research progress in relationship of microRNA with tuberculosis

Fan Yu, Yang Chun, He Yonglin, Xu Lei, Lu Nan, Mu Liuqing, Zhang Chunyan, Kang Yueqian

(Teaching and Research Section of Microbiology; Molecular Medicine and Cancer Research Center, Chongqing Medical University)

【Abstract】microRNAs(miRNAs) were a group of single strand non-coding RNAs widely spread in animals, plants and virus. Accumulating evidence revealed the function of miRNA in cell differentiation, cell cross talking, development, immune defense, especially in the prospect of disease diagnosis and therapy. In this article, we reviewed the research progress of miRNA, including the structure, the relationship between tuberculosis(TB) and application prospects.

【Key words】microRNA; tuberculosis; mycobacterium tuberculosis; Bacillus Calmette-Guérin(BCG)

1 miRNA 概述

1.1 miRNA 的生物合成

成熟的 miRNA 是一类由内源性基因编码的广泛存在于各种生物体内的长约 21~24 个核苷酸小分子非编码单链 RNA^[1], 于 1993 年, 在对秀丽新小杆线虫发育过程的研究中首次被发现^[2]。miRNA 广泛存在于真核生物中, 据不完全统计, 仅人类基因组编码的就有 1 000 种。它们通常是由 RNA 聚合酶 II (Pol II) 转录的, 最初产物是被称为 pri-miRNA 的分子。pri-miRNAs 在细胞核内被 RNase III Drosha 酶和双链 RNA 结合蛋白 Pasha 处理成约 70 个核苷酸组成的 pre-miRNA, 这种分子为一个不完全的茎环结构。这种茎环结构随后

在细胞质内被另一个 RNase III Dicer 酶进一步处理, 剪切产生为约 22 个核苷酸长度的 miRNA: miRNA* 双链^[3-4], 然后很快被整合到 RNA 诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)中。成熟的 miRNA 则保留在具有功能的复合物中识别特定靶基因, 并在转录后水平对该靶基因的表达进行反向调控。最近研究还发现了 miRNA 的另一种生物合成途径, 即 miRNA 链主要经由 Drosha 酶处理后直接加载的 pre-miRNA 进入到 RISC 复合体中, 而跳过了 Dicer 酶进一步处理的步骤^[5]。

1.2 miRNA 的作用机制及特点

研究者们发现, miRNA 主要通过与靶 mRNA 的 3'-非翻译区(UTR)和编码区域的碱基互补配对抑制靶基因 mRNA 的翻译, 在转录后水平反向调控靶基因的表达^[6-8]。其作用机制有 2 种: 当 miRNA 和所编码蛋白质的 mRNA 几乎完全配对时, 靶蛋白 mRNA 在 miRNA 关联的多蛋白 RISC 中被核酸酶剪切, 导致靶 mRNA 降解; 当 miRNA 和编码蛋白质的 mRNA 不完全配对时, 则在转录后水平上抑制基因翻译^[9-10]。

另外, miRNA 在表达上同时具有时序性和特异性, 即它只在特定的时间、组织中才会表达, 却能对基因活动的各个层面进行调节。一个 miRNA 可能调控多个靶基因, 而一个靶

作者介绍: 樊 宇, Email: stevenfanyu@163.com,

研究方向: 结核分枝杆菌感染与免疫研究。

通信作者: 杨 春, Email: yangchunim@163.com。

基金项目: 国家青年自然科学基金资助项目(编号: 30901280)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150403.0933.018.html>

(2015-04-03)

基因则可能受多个 miRNA 的调控。故而,miRNA 已被研究者们指出具有最广泛的基因调节功能。

2 miRNA 与结核病(tuberculosis, TB)的相互关系

TB 是一种由结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)所引发的严重危害人类健康的慢性传染病。在我国, TB 的发病率和死亡率位居各类传染病的首位。该病可累及全身多个系统,尤以呼吸系统感染为甚^[11-12]。据世界卫生组织 2013 年的不完全统计,目前全球 MTB 感染者占总人口数的 1/3,每年因 TB 死亡的人数约为 130 万^[13]。近年来,随着世界流动人口与日俱增,耐药 MTB 不断蔓延,人类免疫缺陷病毒合并 MTB 的双重感染等诸多复杂因素已使得目前 TB 的形势越来越严峻。因此,开发研究更为行之有效的防治 TB 措施已成为当务之急。近年来,人们对 miRNA 的研究不断深入,已有越来越多的国内外专家学者对 miRNA 和 TB 的发生发展是否存在潜在关系而产生了浓厚兴趣。日前已有大量的研究证实,miRNA 在对 TB 的诊治方面确有重要作用。

2.1 miRNA 对 TB 致病机制的调控作用

MTB 是一种极难杀灭的胞内寄生菌^[14],而机体主要依赖于巨噬细胞和 T 淋巴细胞介导的细胞免疫对其进行抵抗。MTB 入侵宿主后首先经由巨噬细胞吞噬和抗原提呈,然后可通过逃逸免疫细胞杀伤机制和特异性抗体攻击,在吞噬小体内复制寄生^[15-16]。Furci 等人就指出胞内活菌(例如 MTB)的存在对 miRNA 的表达有着十分重要的影响。可以说,胞内病原菌的存在,以及和 miRNA 间的相互作用关系将在一定程度上介导着疾病的发生发展。研究表明,干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)作为机体控制 TB 发展的关键性免疫细胞因子^[17],可募集大量炎症趋化因子抵达病灶,产生与之对应的炎症反应。而 miR-29 作为免疫调节因子,可通过在转录后水平作用靶标 IFN- γ 的 mRNA,使 IFN- γ 表达下降,抑制机体对 MTB 的免疫应答反应^[18]。同时,miR-29 的表达水平和 IFN- γ mRNA 在 CD4⁺ T 淋巴细胞中的表达水平呈负相关^[19]。miR-125b、miR-144* 也可通过干扰 TNF 和 IFN- γ 的合成,抑制 T 淋巴细胞增殖,破坏机体免疫,促进 TB 的发生发展^[20-21]。另外,Dorhoi 等^[22]还揭示,miR-223 在 TB 患者体内是大量表达的,若机体 miR-223 缺乏,将导致异常嗜中性粒细胞迁移至感染部位,造成组织破坏和机体损伤,从而增加 MTB 的易感性。而 miR-130b* 等 17 种 miRNA 则通过参与其靶基因的表达,调控潜伏期肺结核向活动性肺结核的转变^[23]。

2.2 miRNA 在 TB 中的表达

另外,最新研究显示,与健康人群对照组相比,miR-361-5p、miR-889、miR-576-3p 在 TB 患者的血清中是低表达的^[24],而 miR-618 在活动性 TB 患者的血清和痰液中均表达下调^[25]。miR-197 却被证实在 TB 患者血清中的表达明显上调^[26]。miR-378、miR-22、miR-101 等 6 个 miRNA 分子在 TB 患者血清中表达上调,且以组合分子的形式更易被检测出^[27]。miR-

29a 在活动性 TB 患者的血清和痰液中也均高表达^[28]。值得欣喜的是,以上所提到的 miRNA 因其高敏感性和特异性,皆可作为潜在的生物标志物用于 TB 的临床诊治。

综上所述,miRNA 不仅对 MTB 的致病机制起着重要的调控作用,影响 TB 的发生与发展,还可作为新型的生物标志物用于 TB 的诊治开发工作。为进一步阐述 miRNA 与 TB 间的相互关系,本研究将列举出一些近期发现在 TB 研究中具有代表性意义的 miRNA 例子。

3 某些 miRNA 与 TB 相互关系的研究进展

3.1 miR-99b

Singh 等^[29]发现,在 MTB 毒株 H37Rv 攻击宿主树突状细胞(dendritic cells, DC)和巨噬细胞后,miR-99b 的表达是明显上升的。并且通过一系列科学实验证明,拮抗 miR-99b 的表达会有效减少 DC 中 MTB 的生长。研究者还依照细胞膜结合蛋白与 mRNA 的数据进行相关的统计学分析,有趣的发现如果抑制机体内 miR-99b 的表达,白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-12(interleukin-12, IL-12)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎性细胞因子就会相应增加,同时也在一定程度上也会刺激 TNF- α 和肿瘤坏死因子 RSF-4 的产生。因此,miR-99b 被极大可能认为是 TNF- α 和肿瘤坏死因子 RSF-4 在 TB 中的靶基因。可以说,以上研究揭示了一种由 MTB 感染宿主后,通过 miR-99b 所引发的逃逸宿主免疫细胞攻击的新机制,这将为以 miRNA 为基础设计的针对 TB 的基因疫苗、基因治疗方案提供新途径。

3.2 miR-146a

Liu 等^[30]人按之前 Silver 报告的方法搜集了活动性 TB 患者和健康人群的肺泡灌洗液,并从灌洗液中分离出巨噬细胞。他们通过基因过表达和基因抑制实验研究了 miR-146a 在巨噬细胞中的功能,还利用微阵列比对的方法分析了 *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) 感染体外模型后 miRNA 的表达情况^[31]。令人奇怪的是,经 BCG 感染后,miR-146a 在体外培养的巨噬细胞中是高表达的,却在从 TB 患者肺泡灌洗液中分离得出的巨噬细胞里低表达。而且,miR-146a 在体内的表达与 TB 患病程度呈负相关,即 TB 感染越严重,miR-146a 的表达越低。他们还发现 miR-146a 依赖于 NF- κ B 信号通路而被大量诱导激活,对机体 TNF- α 的释放具有负向调控作用。而之前已被研究者们确认为 miR-146a 靶标之一的 PTGS2 蛋白^[32],在 miR-146a 过表达的前提下被明显抑制,可增强机体免疫细胞因子对胞内 BCG 的查杀作用。另一方面,miR-146a 还能通过抑制 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)信号转导,靶向作用于人肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNFR-associated factors6, TRAF6)和白介素相关受体激酶 1(IL-Receptor-associated Kinase 1, IRAK-1)的表达来抑制机体炎症介质的产生^[33]。可以说,以上这些相关发现都暗示了 miR-146a 在一定程度上可能减轻 BCG 感染后所引发的机体炎症反应,对 BCG 的感染免疫具有重要作用。

3.3 miR-582-5p

巨噬细胞吞噬 MTB 引发细胞凋亡是机体预防 TB 发生的主要免疫机制。在相关研究中发现,活动性 TB 患者与健康人群对照组相比,其外周血单核细胞数是明显增加的,而在进行有效的抗 TB 治疗后,这种现象将得到逆转^[34]。这些观察结果提示,外周血单核细胞数的改变是否和 MTB 感染有关?而 microRNA 在细胞凋亡当中是否也起到了独特作用?国内研究者们研究了活动性 TB 患者中 microRNA 的表达差异,发现 miR-582-5p 的表达上调且主要集中在单核细胞中表达。他们试着在人单核系细胞(human acute monocytic leukemia cell line, THP-1)中转染了 miR-582-5p 的类似物使其过表达,而后经细胞凋亡的检测,观察到与未转染的阴性对照组相比,THP-1 细胞凋亡率是明显降低的。再者,通过系统的生物信息学预测和相关实验证实,FOXO1 可能是 miR-582-5p 作用于单核细胞凋亡的靶基因。也就是说,miR-582-5p 有可能通过下调靶基因 FOXO1 的表达,在一定程度上抑制单核细胞的凋亡,从而在机体免疫应答上抵抗 MTB 感染^[35]。

3.4 miR-155

前期实验研究已经证实,miR-155 可在转录后水平通过抑制靶基因的表达调控宿主的免疫应答。然而,却很少有人知道它在关于调节机体自噬免疫系统,抵抗胞内 MTB 感染方面也同样有着重要作用。目前,机体自噬免疫系统已被证明可通过催化吞噬小体的成熟来有效控制胞内病原体的感染^[36],而 MTB 之所以能顺利在免疫细胞中寄生下来主要归功于能阻挡一定量吞噬溶酶体的侵害。有研究者通过体内、体外实验发现^[37],MTB 感染机体后会刺激诱导 miR-155 的表达上调。miR-155 的高表达可加速巨噬细胞的自噬反应,从而促进 MTB 吞噬小体的成熟,以降低胞内 MTB 的存活率。相反,转染 miR-155 的抑制剂后会增加胞内 MTB 的存活率。更重要的是,人们发现 miR-155 能和靶基因 Rheb 的 3'UTR 相结合,负向调控机体的自噬作用。换言之,若提高 miR-155 的表达,则将负向抑制其靶基因 Rheb 的表达,从而加速吞噬小体的成熟和机体自噬,达到降低胞内 MTB 存活率的作用。所以,活动性 TB 患者体内 miR-155 和 miR-155* 的高表达与 TB 的发病机制密切相关^[38]。另一方面,与之相矛盾的是 miR-155 因其具有特殊的免疫功能^[39],会促发相当量的免疫细胞凋亡^[40]。无论如何,以上这些发现都将有助于更好地理解 MTB 感染后宿主防御机制提供有用的信息,并对 TB 治疗干预的发展提供全新的思路。

3.5 miR-142-3p

Sun 等人^[41]证实了 miR-142-3p 能够在 DC 中通过靶向作用于 IL-6 的表达来调节机体内毒素诱导的细胞死亡机制,这表明 miR-142-3p 可能会在内毒素介导的免疫耐受中起到至关重要的作用。最近研究发现,miR-142-3p 在活动性 TB 患者外周血的 CD4⁺ T 淋巴细胞中表达下降,这暗示 miR-142-3p 可能参与了机体 T 淋巴细胞对 MTB 感染的免疫调节作用^[42]。此外,Belz 还证实 miR-142-3p 能够作用于干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)和转录因子 PU.1

抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞的分化和 DC 的成熟。因此,抑制 miR-142-3p 的表达可促进 IFN- γ 的诱导激活和 DC 的成熟,从而有利于宿主巨噬细胞杀灭胞内寄生的 MTB^[43]。与此相呼应的是 Xu 等^[44]人也通过实验证实了在 BCG 感染前提下,miR-142-3p 能在转录后水平抑制靶蛋白 IRAK-1 的表达,并能负向调控促炎性介质 TNF- α 和 IL-6 的产生,这之前 Sun 的某些研究结果是一致的。也就是说,miR-142-3p 被抑制会导致促炎性介质 TNF- α 和 IL-6 的表达上调,将加重机体对 BCG 感染后的炎症反应。以上研究结果也进一步证明了 miR-142-3p 在巨噬细胞介导的抗 BCG 感染中发挥着举足轻重的作用。

3.6 miR-147

早期研究表明,miR-147 可能具有有效的抗炎特性。MTB 感染机体巨噬细胞后,miR-147 可以通过 TLR 或 NF- κ B 信号转导通路,靶向作用于 TNF- α 和 IL-6 等促炎性因子,并抑制其表达^[45]。有研究显示,在活动性 TB 患者外周血单核细胞和血清中,TNF- α 、IL-6 的表达均明显高于健康人群对照组^[46-48]。最关键的是研究者发现同健康人群对照组的痰标本相比较,miR-147 在活动性肺结核患者的痰标本中是明显高表达的^[49]。更为有趣的是在这项研究中,促炎性因子 TNF- α 、IL-6 在活动性肺结核患者和健康人群对照组痰液标本中的表达却并没有明显差异。这表明 MTB 感染机体后,miR-147 对炎性细胞因子的调控主要发生在外周血液,而不是在肺部中。总之,已有研究数据表明,miR-147 可以通过负向调控机体对 MTB 的免疫应答能力,在一定程度上增强对 MTB 感染的抵抗力。

3.7 miR-21

miR-21 作为一种已知癌基因,被证实与肺癌的发生发展密切相关^[50]。最新的研究表明,其在 TB 的防治中同样具有重要作用^[51]。它在活动性 TB 患者外周血的 CD4⁺ T 淋巴细胞中表达下降,可以抑制促炎细胞因子的表达,同时促进例如 IL-10 在内的抗炎细胞因子的表达^[52]。此外,它还可以上调被 MTB 感染后早期分泌的 ESAT-6 靶抗原^[53]。而通过 NF- κ B、TLR、Erk 等信号转导途径激活的 BCG 感染机体后,miR-21 能够被顺利地诱导活化,其表达量也大幅上升。活化的 miR-21 能和靶基因 IL-12p35 的 3'UTR 相结合,降低 IL-12 的表达;与靶标 Bcl2 的 mRNA 结合能促进抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)凋亡,从而抑制宿主的 Th1 应答。故而抑制 miR-21 的活化,就等于保护 APC 所介导的细胞免疫,这有利于在体内诱发更有效的抗 MTB 的 T 细胞应答,从而改善 BCG 的接种免疫效果,以减少 TB 的发生与发展。

4 miRNA 的应用前景

目前为止,研究者已研究了多种小 RNA 分子,它们在生命活动尤其在疾病研究中起到了举足轻重的作用,但 miRNA 的表现尤为抢眼。它可在不同的疾病进程中调控相应的基因表达,从而在一定程度上控制着疾病的发生与发展^[54]。同时,

某些 miRNA 还兼有免疫防御和维持免疫系统稳定的功能,甚至还可以通过调节细胞因子抵抗感染,保护机体免受病原体侵扰^[55-56]。而且 miRNA 已被证实主要通过调节宿主先天免疫机制、免疫细胞分化发育、产生相应抗体等途径来调控机体对病原体的免疫应答^[57-60],所以其功能异常往往能导致人类疾病的发生发展。这些特性将使 miRNA 成为诊断疾病、判断疾病预后的新一代生物学标记,并为人类更进一步了解疾病的发病机制提供新的手段。如今,miRNA 在诊断肿瘤、判断癌症预后等方面的临床实用价值已得到充分证实^[61-64],可以说,miRNA 在 TB 相关研究中也将会拥有更好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Baltimore D, Boldin MP, Taganov KD, et al. MicroRNAs: new regulators of immune cell development and function[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(8): 839-845.
- [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] Meltzer PS. Cancer genomics: small RNAs with big impacts[J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 745-746.
- [4] Lee Y, Jeon K, Lee JT, et al. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization[J]. *EMBO J*, 2002, 21(17): 4663-4670.
- [5] Cheloufi S, Dos Santos CO, Chong MM, et al. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires ago catalysis[J]. *Nature*, 2010(465): 584-589.
- [6] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350-355.
- [7] O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression[J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 839-843.
- [8] Stark A, Brennecke J, Bushati N, et al. Animal MicroRNAs confer robustness to gene expression and have a significant impact on 3'UTR evolution[J]. *Cell*, 2005, 123(6): 1133-1146.
- [9] O'Connell RM, Rao DS, Baltimore D. microRNA regulation of inflammatory responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012(30): 295-312.
- [10] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
- [11] Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis[J]. *Lancet*, 2011(378): 57-72.
- [12] Schwander S, Dheda K. Human lung immunity against mycobacterium tuberculosis: insights into pathogenesis and protection[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011(183): 696-707.
- [13] WHO. Global tuberculosis control surveillance, planning, financing [EB/OL]. In World Health Organization Report, 2013.
- [14] Russell DG, Barry CE. Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us[J]. *Science*, 2010(328): 852-856.
- [15] Rohde K, Yates RM, Purdy GE, et al. Mycobacterium tuberculosis and the environment within the phagosome[J]. *Immunol Rev*, 2007(219): 37-54.
- [16] Korb DS, Schneider BE, Schaible UE. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth[J]. *Microbes Infect*, 2008(10): 995-1004.
- [17] O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013(31): 475-527.
- [18] Ma F, Xu S, Liu X, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon[J]. *Nat Immunol*, 2011(9): 861e9.
- [19] Fu Y, Yi Z, Li J, et al. Deregulated microRNAs in CD4⁺ T cells from individuals with latent tuberculosis versus active tuberculosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(3): 503-513.
- [20] Rajaram MV, Ni B, Schlesinger LS, et al. Mycobacterium tuberculosis lipomannan blocks TNF biosynthesis by regulating macrophage MAPK-activated protein kinase 2(MK2) and microRNA miR-125b[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011; 108(42): 17408-17413.
- [21] Liu Y, Wang X, Cheng X, et al. Modulation of T cell cytokine production by miR-144* with elevated expression in patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(9-10): 1084-1090.
- [22] Wang C, Yang S, Gao Q, et al. Comparative miRNA expression profiles in individuals with latent and active tuberculosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25832.
- [23] Dorhoi A, Iannaccone M, Farinacci M, et al. MicroRNA-223 controls susceptibility to tuberculosis by regulating lung neutrophil recruitment[J]. *J Clin Invest*, 2013(123): 4836-4848.
- [24] Maertzdorf J, Weiner J, Mollenkopf HJ, et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012(109): 7853-7858.
- [25] Yi Z, Fu Y, Wu H, et al. Expression and function prediction of miR-618 in sputa and sera of patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2013, 29(8): 846-849.
- [26] Abd-El-Fattah AA, Sadik NA, Shaker OG, et al. Differential MicroRNAs expression in serum of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, and pneumonia[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3): 875-884.
- [27] Zhang X, Guo J, Fan S, et al. Screening and identification of six serum microRNAs as novel potential combination biomarkers for pulmonary tuberculosis diagnosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81076.
- [28] Fu Y, Yi Z, Xu F, et al. Circulating microRNAs in patients with active pulmonary tuberculosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 9(12): 4246-4251.
- [29] Singh Y, Kaul V, Mehra A, et al. Mycobacterium tuberculosis controls MicroRNA-99b(miR-99b) expression in infected murine dendritic cells to modulate host immunity[J]. *Biol Chem*, 2013(288): 5056-5061.
- [30] Silver RF, Walrath J, Lee H, et al. Human alveolar macrophage gene responses to Mycobacterium tuberculosis strains H37Ra and H37Rv[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009(40): 491-504.
- [31] Liu Z, Zhou G, Deng X, et al. Analysis of miRNA expression profiling in human macrophages responding to Mycobacterium infection: induction of the immune regulator miR-146a[J]. *J Infect*, 2014, 68(6): 533-561.

- [32] Liu Z, Wang D, Hu Y, et al. MicroRNA-146a negatively regulates PTGS2 expression induced by *Helicobacter pylori* in human gastric epithelial cells[J]. *J Gastroenterol*, 2013(48): 86-92.
- [33] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006(103): 12481-12486.
- [34] Sanchez MD, Garcia Y, Montes C, et al. Functional and phenotypic changes in monocytes from patients with tuberculosis are reversed with treatment[J]. *Microbes Infect*, 2006(8): 2492-2500.
- [35] Liu Y, Jiang J, Wang X, et al. miR-582-5p is upregulated in patients with active tuberculosis and inhibits apoptosis of monocytes by Targeting FOXO1[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78381.
- [36] Levine B, Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007(7): 767-777.
- [37] Wang J, Yang K, Zhou L, et al. MicroRNA-155 promotes autophagy to eliminate intracellular mycobacteria by targeting Rheb[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(10): e1003697.
- [38] Wu J, Lu C, Huang Y, et al. Analysis of microRNA expression profiling identifies miR-155 and miR-155* as potential diagnostic markers for active tuberculosis: a preliminary study[J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(1): 31-37.
- [39] Vigorito E, Kohlhaas S, Lu D, et al. miR-155: an ancient regulator of the immune system[J]. *Immunol Rev*, 2013(1): 146-157.
- [40] Ghorpade DS, Leyland R, Kurowska-Stolarska M, et al. MicroRNA-155 is required for *Mycobacterium bovis* BCG-mediated apoptosis of macrophages[J]. *Mol Cell Biol*, 2012(12): 2239e53.
- [41] Sun Y, Varambally S, Maher CA, et al. Targeting of microRNA-142-3p in dendritic cells regulates endotoxin-induced mortality[J]. *Blood*, 2011(117): 6172-6183.
- [42] Kleinsteinuber K, Heesch K, Schattling S, et al. Decreased expression of miR-21, miR-26a, miR-29a, and miR-142-3p in CD4⁺T cells and peripheral blood from tuberculosis patients[J]. *PLoS One*, 2013(8): e61609.
- [43] Belz GT. miR-142 keeps CD4⁺ DCs in balance[J]. *Blood*, 2013(121): 871-872.
- [44] Xu G, Zhang Z, Wei J, et al. microR-142-3p down-regulates IRAK-1 in response to *Mycobacterium bovis* BCG infection in macrophages[J]. *Tuberculosis*, 2013, 93(6): 606-611.
- [45] Liu G, Friggeri A, Yang Y, et al. miR-147, a microRNA that is induced upon Toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage in inflammatory responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009(106): 15819-15824.
- [46] Bongiovanni B, Díaz A, D'Attilio L, et al. Changes in the immune and endocrine responses of patients with pulmonary tuberculosis undergoing specific treatment[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012(1262): 10-15.
- [47] Santucci N, D'Attilio L, Kovalevski L, et al. A multifaceted analysis of immune-endocrine-metabolic alterations in patients with pulmonary tuberculosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26363.
- [48] Spinelli SV, Diaz A, D'Attilio L, et al. Altered microRNA expression levels in mononuclear cells of patients with pulmonary and pleural tuberculosis and their relation with components of the immune response[J]. *Mol Immunol*, 2013(53): 265e9.
- [49] Yi Z, Fu Y, Ji R, et al. Altered microRNA signatures in sputum of patients with active pulmonary tuberculosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43184.
- [50] Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, et al. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6): 1915-22.
- [51] Wu Z, Lu H, Sheng J, et al. Inductive microRNA-21 impairs anti-mycobacterial responses by targeting IL-12 and Bcl-2[J]. *FEBS Lett* 2012, 586(16): 2459-2467.
- [52] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 141-147.
- [53] Kumar R, Halder P, Sahu SK, et al. Identification of a novel role of ESAT-6-dependent miR-155 induction during infection of macrophages with *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Cell Microbiol*, 2012, 14(10): 1620-1631.
- [54] Iannaccone M, Dorhoi A, Kaufmann SH. Host-directed therapy of tuberculosis: what is in it for microRNA[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(5): 491-494.
- [55] O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, et al. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2): 111-122.
- [56] Eulalio A, Schulte L, Vogel J. The mammalian microRNA response to bacterial infections[J]. *RNA Biol*, 2012, 9(6): 742-750.
- [57] Lodish HF, Zhou B, Liu G, et al. Micromanagement of the immune system by microRNAs[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008(8): 120-130.
- [58] Sonkoly E, Stahle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2008(18): 131-140.
- [59] Gracias DT, Katsikis PD. MicroRNAs: key components of immune regulation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011(780): 15-26.
- [60] Taganov KD, Boldin MP, Baltimore D. MicroRNAs and immunity: tiny players in a big field[J]. *Immunity*, 2007(26): 133-137.
- [61] Ng EK, Li R, Shin VY, et al. Circulating microRNAs as specific biomarkers for breast cancer detection[J]. *PLoS One*, 2013(8): e53141.
- [62] Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013(57): 840-847.
- [63] Allegra A, Alonci A, Campo S, et al. Circulating microRNAs: new biomarkers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012(41): 1897-912.
- [64] Aslam MI, Patel M, Singh B, et al. MicroRNA manipulation in colorectal cancer cells: from laboratory to clinical application[J]. *J Transl Med*, 2012(10): 128.