

MicroRNA 在自然杀伤细胞发育分化及功能调控过程中的作用

李珊^{1,2}, 方敏^{1,3}, 卢娇¹

1 中国科学院微生物研究所 中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

2 中国科学院大学, 北京 100049

3 中国科学院大学 国际学院, 北京 100049

李珊, 方敏, 卢娇. MicroRNA 在自然杀伤细胞发育分化及功能调控过程中的作用. 生物工程学报, 2022, 38(6): 2069-2078.
LI S, FANG M, LU J. The role of microRNA in the developmental and functional regulation of NK cells. Chin J Biotech, 2022, 38(6): 2069-2078.

摘 要: 自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞是固有免疫系统中重要的效应细胞, 在宿主抗感染、抗肿瘤中发挥重要作用, 并参与免疫调节。NK 细胞主要由骨髓造血干细胞发育分化而来, NK 细胞的发育、成熟及功能依赖于微环境、胞内转录因子及转录后水平的调节。MicroRNA 作为一种小非编码 RNA, 主要在转录后水平上调节靶基因的表达, 在 NK 细胞的生命过程中发挥重要作用。研究发现年龄会影响 NK 细胞的 miRNA 表达谱, 进而影响 NK 细胞的发育与功能。基于 miRNA 对 NK 细胞发育及功能的调节作用, miRNA 可能作为潜在的靶标来保护或恢复患者 NK 细胞功能, 从而治疗相关疾病。为此, 文中将对 microRNA 在 NK 细胞发育分化及功能调控过程中的研究进展做初步概述。

关键词: 自然杀伤细胞; 小核糖核酸; 发育分化; 功能调控

Received: October 11, 2021; **Accepted:** December 8, 2021; **Published online:** January 5, 2022

Supported by: National Natural Science Foundation of China (91749112)

Corresponding author: LU Jiao. E-mail: luj@im.ac.cn

基金项目: 国家自然科学基金 (91749112)

The role of microRNA in the developmental and functional regulation of NK cells

LI Shan^{1,2}, FANG Min^{1,3}, LU Jiao¹

1 CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

3 International College, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Natural killer (NK) cells are important innate effector cells serving as the first line of defense against certain infections and tumors. NK cells also play a role in regulating immune responses. NK cells develop from hematopoietic stem cells in the bone marrow. The development, maturation and function of NK cells depend on the regulation of microenvironment, intracellular transcription factors and post-transcriptional regulations. MicroRNA (miRNA) is a group of small non-coding RNAs that regulate the expression of target genes at the post-transcriptional level. It also plays important roles in various life processes of NK cells, including regulating the activation and effector function of NK cells. We showed that the miRNA profiles in NK cells changed with aging, which in turn affected the development and function of NK cells. Based on the regulatory effect of miRNA on the development and function of NK cells, miRNA may serve as a potential target to protect or restore the function of NK cells in patients, thereby treating related diseases. Here, we briefly summarized recent advances on the roles of miRNA in the developmental and functional regulation of NK cells.

Keywords: natural killer cell; microRNA; development and differentiation; functional regulation

自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞是机体抵抗病原微生物感染及清理自身癌变细胞的重要固有免疫细胞^[1]。NK 细胞的功能受抑制型受体和活化型受体介导的信号强度之间的平衡来调节, 活化后的 NK 细胞可直接杀伤靶细胞, 也可以分泌细胞因子和炎性因子参与免疫调节。近年来, 基于 NK 细胞免疫功能的抗肿瘤免疫疗法成为肿瘤治疗的新兴热门领域^[2]。NK 细胞主要由骨髓中的造血干细胞 (hemopoietic stem cell, HSC) 发育分化而来; 此外, 对小鼠和人类的几项研究表明, NK 细胞也可以在多种组织中发育或最终分化, 包括次级淋巴器官、肝脏、子宫和胸腺^[3]。NK 细胞的发育、成熟及功能调节对机体抵抗病原微生物感染及清除自

身癌变细胞具有重要作用, 而目前对 NK 细胞的发育分化及功能调控的研究主要集中在转录水平上^[4], 转录后水平的调控机制还有待深入研究。

小核糖核酸 (MicroRNA, miRNA) 是一种由 21–25 个核苷酸组成的内源性非编码 RNA 分子, 其对靶基因的调节是细胞内一种重要的转录后水平调控的方式^[5]。在动物体内, 成熟的 miRNA 通过碱基互补配对的方式识别靶基因的 3'-UTR 区^[6], 引起翻译抑制^[7], 导致靶基因的蛋白表达降低, 从而对相关信号通路进行调控。miRNA 通常是高度保守的并以非常低的速度进化, 广泛分布于病毒、植物、原生生物和动物中^[8]。miRNA 在细胞生长和发育过程中起多

种作用,包括调控发育、分化、凋亡和增殖等。

Bezman 等^[9]和 Sullivan 等^[10]的研究报道,敲除 miRNA 生成途径中的关键酶 (Dicer 和 Dgcr8) 或将增加 miRNA 丰度的酶促调节剂降低后,miRNA 的产生受损并导致 NK 细胞发育障碍,最终导致 NK 细胞功能失调,说明 miRNA 对 NK 细胞的发育及功能调节起着重要作用^[11]。据报道,在人和小鼠中,miRNA 都是关键的 NK 细胞发育和功能的调控因子,因此,在对白血病的治疗过程中,miRNA 调控 NK 细胞的成熟与功能被作为辅助治疗手段促进抗肿瘤的疗效,miRNA 通常在肿瘤细胞和非肿瘤细胞中发挥相反的作用,因此,miRNA 疗法在治疗肿瘤中具有良好的应用前景^[12]。研究 miRNA 对 NK 细胞发育、成熟及功能的调控作用,将有利于从分子水平上揭示 NK 细胞发育、成熟及功能调节的机制,从而为 NK 细胞更广泛地应用于临床疾病治疗提供理论支持。

1 miRNA 在 NK 细胞发育与成熟过程中的作用

NK 细胞从造血干细胞发育到成熟的 NK 细胞 (mature NK cells, mNK) 是个复杂的过程,受到多种因素调控,包含细胞因子、体内微环境、NK 细胞内转录因子及转录后水平上的调节。miRNA 作为一种重要的转录后调控方式,在 NK 细胞发育中起重要作用。人和小鼠 NK 细胞中的 miRNA 同源性较高,在人和小鼠 NK 细胞中表达量较高的 miRNA 有多种,例如 miR-150、miR-155、miR-583、miR-29a、miR-132、miR-181 等^[13]。同时在 NK 细胞发育的各个阶段存在大量差异表达的 miRNA,并且相应的 miRNA 对 NK 细胞发育起一定的调节作用。

1.1 与人 NK 细胞发育相关的 miRNA

在人类骨髓中,Lin⁻CD34⁺骨髓造血干细胞分化成共同淋巴前体 (common lymphoid, CLP)。CLP 细胞上 CD122 (IL-2R) 的表达标志着细胞向 NK 细胞的分化。细胞表面 CD56 的出现表明未成熟的 NK 细胞 (immature NK cells, iNK) 最终转变为成熟的 NK 细胞,并进一步通过 CD56 的表达水平分为 CD56^{bright} 和 CD56^{dim} 亚群,CD56^{bright} NK 细胞亚群具有很强的分泌细胞因子的功能,CD56^{dim} NK 细胞亚群具有很强的细胞杀伤功能^[14]。

Cichocki 等的研究表明,miR-181 可以在人外周血 NK 细胞中负调控 Nemo 样激酶 (NLK, 负调控 notch 依赖的转录活性和负调控有关 NK 发育的激酶) 的表达^[15],使 notch 信号通路活化,NK 细胞表面 CD16 和 KIR 的表达量升高^[16],从而加快 CD34⁺造血干细胞向成熟 NK 细胞发育的过程 (图 1)。

此外,与未成熟 NK 细胞相比,成熟 NK 细胞内 miR-583 的表达量较高,而 miR-583 的过表达则会抑制 NK 细胞的分化。有研究表明,miR-583 可以靶向 IL-2R γ 的 3'-UTR,降低 IL-2R γ 的表达量,降低 IL-15 信号通路响应抑制 NK 细胞的发育分化^[17]。

1.2 与小鼠 NK 细胞发育相关的 miRNA

小鼠 NK 细胞最初在骨髓内发育。首先,造血干细胞 (HSC) 在骨髓中受细胞因子和环境因子的调节产生白细胞和红细胞,其分支分化为 CLP^[3],CLP 在骨髓和外周淋巴组织中经历终末分化。在这个过程中,早期 CLP 发展成为 NK 细胞祖细胞 (pre-NKP),从 pre-NKP 细胞发展为 NK 细胞前体 (NKP),NKP 细胞的标志是细胞表面表达 IL-15 受体 β 链 (CD122)。然后,NKP 发育为未成熟的 NK (iNK) 细胞。最终,iNK 发育为成熟的 NK (mNK) 细胞^[18]。

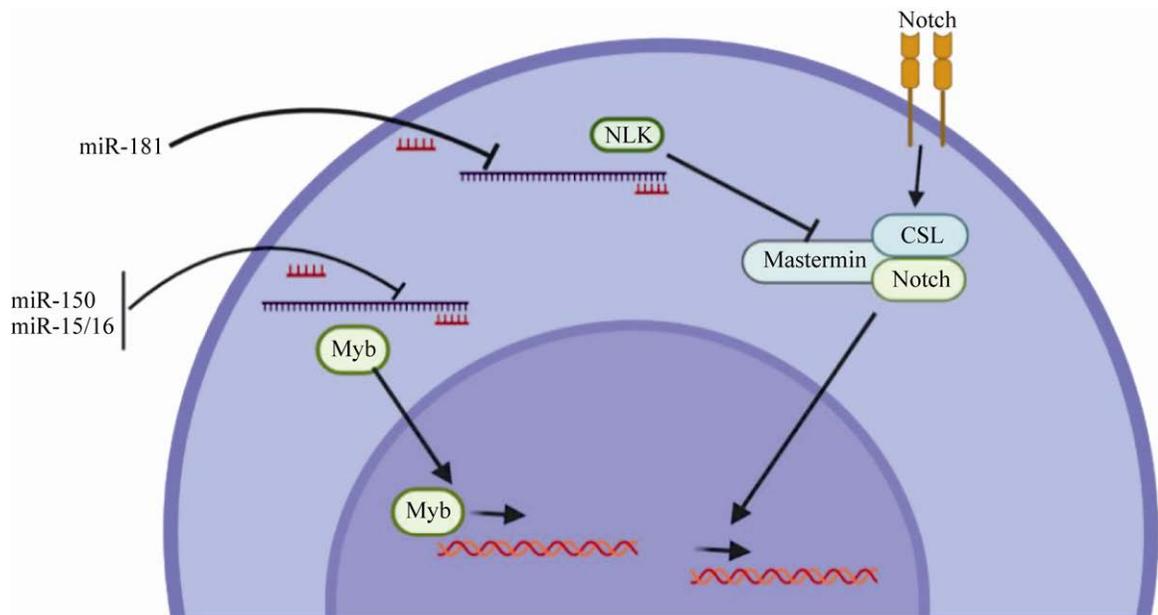


图 1 参与 NK 细胞发育的 miRNA 及其靶基因 (改编自参考文献[13])

Figure 1 MiRNA and its target genes involved in the development of NK cells (adapted from reference [13]).

小鼠体内成熟的 NK 细胞根据细胞表面 CD27 和 CD11b 的表达情况分为 4 个亚群: CD11b⁻CD27⁻、CD11b⁻CD27⁺、CD11b⁺CD27⁺和 CD11b⁺CD27⁻, 分别对应 R0、R1、R2、R3, 从 R0 到 R3, 成熟程度逐渐增加, R3 为终末成熟 NK 细胞^[19]。在小鼠中特异性敲低 NK 细胞中 miRNA 生成的关键基因 *Dicer1*, 发现其 NK 细胞中 miRNA 的丰度降低, 小鼠脾脏中 R1、R2、R3 的 NK 细胞数目明显低于野生型小鼠, 尤其成熟的 R3 NK 细胞的数目明显少于野生型小鼠, 说明 miRNA 在 NK 细胞的发育和成熟中起着重要作用^[10]。

1.2.1 参与 NKP 到 mNK 发育阶段的 miRNA

miR-150 涉及 NKP 到 mNK 的发育阶段, miR-150 的表达与细胞成熟相关, 在细胞发育中发挥重要作用^[20]。Bezman 等报道了将 miR-150^{-/-}小鼠的骨髓细胞过继转移到 RAG2^{-/-}免疫缺陷小鼠中, NK 细胞发育分化出现障碍, 导致成熟 NK 细胞缺乏 (脾细胞成熟的 NK 细胞中 R3 比

例降低, R1 比例升高), 而过表达 miR-150 小鼠体内成熟的 NK 细胞数量增多^[21], 证明 miR-150 在骨髓细胞发育到 mNK 细胞的过程中起促进作用。机制上, miR-150 通过靶向 c-Myb 的表达, 从而控制 NK 和 iNKT 细胞谱系的发育^[21] (图 1)。

Sullivan 等发现在 NK 细胞中特异性敲低 miR-15/16 的转基因小鼠模型中, NK 细胞的成熟发生缺陷, 表现为成熟度低的 R1 与 R2 NK 细胞比例升高, 而成熟度高的 R3 NK 细胞比例降低。进一步研究发现, miR-15/16 通过靶向 Myb 转录因子家族, 降低 Myb 表达水平从而导致 NK 细胞发育缺陷^[22] (图 1)。

1.2.2 参与 iNK 到 mNK 发育阶段的 miRNA

在 NK 细胞发育过程中也存在抑制 NK 细胞发育的 miRNA。Trotta 等成功构建了 NK 细胞中过表达 miR-155 的转基因小鼠, 研究发现 miR-155 的过表达使 NK 细胞的 AKT 和 ERK 的活力增强, NK 细胞存活能力增强、数量增多,

但发现 CD11b⁻CD27⁺ NK 亚型 (R1) 细胞比例增加, R3 NK 细胞比例相对降低^[23], 呈现出 NK 细胞发育成熟度降低的表型。

由上, 骨髓造血干细胞来源的 NK 细胞发育经历终末期骨髓和各种组织的分化, 产生功能性和组织特异性的 NK 细胞。miRNA 作为基因转录后调节的分子涉及 NK 细胞发育的各个阶段, 起到促进或抑制 NK 细胞发育的作用。miRNA 具有可调节 NK 细胞发育和作为小核酸分子的特点, 可能会使其成为一种可人为干预 NK 细胞发育的核酸药物。

2 miRNA 对 NK 细胞功能的调控

NK 细胞是天然免疫系统的细胞毒性淋巴细胞, 具有分泌 IFN- γ 来调节 DC 细胞、T 细胞成熟和活化的功能^[19], 同时它的细胞毒作用能够杀死受感染的细胞或癌细胞。目前研究发现, miRNA 不仅能调控 NK 细胞的发育分化, 还对 NK 细胞的功能也有一定的调节作用, 主要包括对 NK 细胞分泌 IFN- γ 及相关细胞毒功能的调节作用。

2.1 调控 NK 细胞分泌 IFN- γ

在调控 NK 细胞分泌 IFN- γ 方面, miR-155 起促进作用。miR-155 在人和小鼠中的 NK 细胞中有广泛表达, Trotta 等发现, 在小鼠的 NK 细胞中 miR-155 可以靶向 SHIP-PI3K-AKT 信号通路的负调节因子 SHIP 的 3'-UTR 区, 降低 SHIP 对 NK 细胞效应功能的负调节作用, 从而促进活化的 NK 细胞产生 IFN- γ ^[24], 增强免疫调节作用。miR-155 还可以靶向其他靶基因, 调控 NK 细胞内多个信号通路, 比如在免疫过度活化患者的 NK 细胞中 miR-155 的表达下调, 导致靶基因 *SOCS1* 的表达上调, 削弱了 IFN- γ 的产生, 这可能导致患者在乙肝病毒感染期间的免疫功能障碍^[25]; 另外也有文章表明 miR-155

靶向基因 *SOCS1*, 下调 *SOCS1* 的表达, 通过 JACK/STAT 信号通路来促进 MCMV 病毒特异性 NK 细胞的增殖^[26], 从而加强机体对病毒的清除能力。

Berrien-Elliott 等发现, miRNA-142 是 NK 细胞生物学的关键调节因子。miR-142 缺陷小鼠中 IL-15 受体信号减弱导致 NK 细胞死亡, 这可能是因为 miR-142 直接靶向基因 *SOCS1* 的 3'-UTR 区, miR-142 缺陷小鼠 NK 细胞中 *SOCS1* 表达量增高, 抑制了 IL-15 信号通路的作用, 从而降低了 NK 细胞的存活能力。同时, miR-142 缺陷小鼠的 NK 细胞功能降低, 从小鼠中分离出来的 NK 细胞在 poly(I:C) 刺激及 MCMV 感染后, IFN- γ 的分泌能力降低^[27]。

与 miR-155 和 miR-142 促进 NK 细胞产生 IFN- γ 相反的是, miR-29 和 miR-15/16 家族成员可以直接靶向 IFN- γ RNA 的 3'-UTR, 降低 IFN- γ 的表达, 来限制 NK 细胞 IFN- γ 的产生^[28]。另外最近研究发现, miR-146a 可以靶向 STAT1, 通过 STAT1 信号通路抑制 NK 细胞分泌 IFN- γ 的能力^[29], 使小鼠 NK 细胞功能受损。

在人的 NK 细胞中, miR-132、miR-212 和 miR-200a 靶向 IL-12 信号通路的转录因子 STAT4, 从而抑制 IL-12 信号通路的活化^[30]。另外, 在 BCG 或 CMV 感染时, 分泌 IFN- γ 的 NK 细胞内 miR-29 的表达量上升, 同时 miR-29 可以靶向 IFN- γ 的 mRNA, 从而降低 NK 细胞产生 IFN- γ 的能力^[31], 调节 NK 细胞分泌细胞因子的能力。

2.2 调控 NK 细胞的细胞毒作用

NK 细胞通过两种不同的途径介导它们的细胞毒活性: 释放细胞颗粒酶 B、穿孔素或诱导死亡受体介导的细胞凋亡^[32]。Ni 等发现, 在人的外周血 NK 细胞中过表达 miR-362-5p 会使 NK 细胞的 CD107a、穿孔素及颗粒酶的表达

量上调, miR-362-5p 对 NK 细胞的调节作用是通过部分下调 CYLD (NF- κ B 信号通路的负调节因子) 的表达来提高 NK 细胞的细胞毒功能^[33]。miR-30c-1* (*: 表达水平较低的 miRNA) 通过靶向抑制性转录因子 HMBOX1, 降低 HMBOX1 的抑制作用, 从而促进 NK 细胞活化, 提高 NK 细胞对肝癌细胞的细胞毒性作用^[34], 增强 NK 细胞对肝癌细胞的清除能力。

同时, miRNA 通过靶向不同的靶基因, 对 NK 细胞的细胞毒作用起负调节作用。如 Kim 等发现 miR-27a* 通过靶向穿孔素 1 和颗粒酶 B 的 mRNA, 降低穿孔素和颗粒酶 B 的表达, 降低 NK 细胞对肿瘤细胞的细胞毒作用, 在 NK 细胞中敲低 miR-27a* 可以显著提高 NK 细胞体外细胞毒性并降低肿瘤生长^[35]。此外, miR-150 和 miR-30e 也可以通过靶向人和小鼠穿孔素 RNA 的 3'-UTR, 下调穿孔素表达、降低 NK 细胞的细胞毒功能, miR-150^{-/-} NK 细胞对黑色素瘤的细胞毒作用增强并抑制黑色素瘤的肿瘤生长^[36]。

在鼻外结节性 NK/T 细胞淋巴瘤病人中

miR-223 的表达异常, miR-223 可直接靶向基因 *GzmB* 的 3'-UTR 区来抑制颗粒酶 B 的表达, 而在 IL-5 刺激后则引起 miR-223 的降低致使 *GzmB* 的表达水平升高^[37]。miR-223 还可以存在于 NK 细胞的外泌体中被分泌出胞外, 靶向肿瘤细胞内 ATG7, 通过抑制自噬通路抑制肝星状细胞活化^[38]。此外, miR-378 靶向 *GzmB* 的 3'-UTR 区, 降低 NK 细胞分泌 *GzmB* 的能力, 降低 miR-378 的水平将有利于抗登革热病毒感染^[39]。

以上是目前已发表的对小鼠 NK 细胞的发育及功能具有影响的 miRNA, 图 2 对上述参与调节 NK 细胞发育及功能的 miRNA 做了简单描述。

由此, miRNA 不仅在 NK 细胞的发育和成熟中起重要的调控作用, 在调控 NK 细胞的功能: 分泌 IFN- γ 、颗粒酶 B 和穿孔素方面也发挥重要作用。缺乏或过表达相关的 miRNA 将对 NK 细胞抗病毒、抗感染及抗肿瘤方面的功能造成影响。表 1 对目前已报道的 miRNA 及其靶基因、所涉及的信号通路和对 NK 细胞发育分化和功能的作用进行了总结。

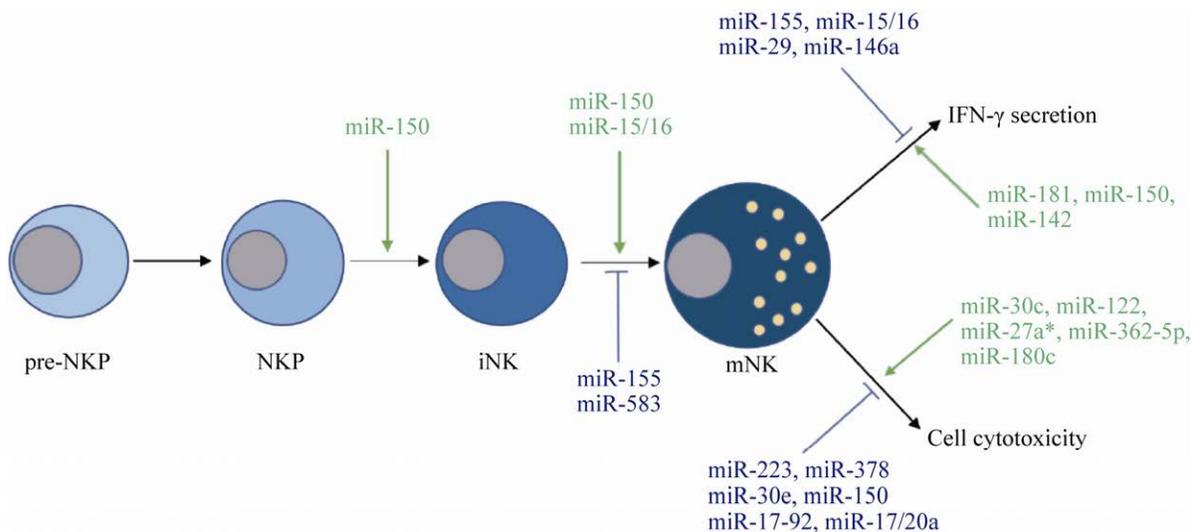


图 2 调节小鼠 NK 细胞发育及功能的 miRNA (改编自参考文献[40])

Figure 2 MiRNA in mice that regulate the development and function of NK cells (adapted from reference [40]).

表 1 相关 microRNA 的靶基因及功能

Table 1 Target genes and functions of related microRNA

microRNA	Target genes	Function	References
miR-181a/b	Nemo-like kinase (NLK)	Promotes the maturation of NK cells	[15]
miR-15/16	<i>Myb</i>	Promotes the maturation of NK cells	[22]
miR-583	<i>IL2Rγ</i>	Regulates the differentiation of NK cells	[41]
miR-155	<i>SOCS1/SHIP1</i>	Inhibits the expression of INF- γ	[42]
miR-146a	<i>STAT1</i>	Inhibits the expression of INF- γ	[29]
miR-27a-5p	<i>CX3CR1</i>	Migration of NK cells	[43]
miR-182c	<i>NKG2A/NKG2D</i> (predicted)	Cytotoxicity	[44]
miR-378	Granzyme B	Inhibits the production of GrzB	[39]
miR-17-92	<i>MICA/B (NKG2L)</i>	Inhibits the cytotoxicity of NK cells	[45]
miR-362-5p	Cylindromatosis	Promotes the expression of IFN- γ , perforin, granzyme B and CD107a	[33]
miR-150, 30e	Perforin-1	Inhibits the cytotoxicity NK cells	[46]
miR-1245	<i>NKG2D</i>	Inhibits the cytotoxicity NK cells	[47]
miR-30c-1*	<i>HMBOX1</i>	Promotes the cytotoxicity of NK cells	[34]
miR-27a*	Perforin1, Granzyme B	Promotes the cytotoxicity of NK cells	[35]
miR-142	<i>SOCS1</i>	Increases the expression of IFN- γ	[27]

以上这些研究都是对 NK 细胞发育及成熟有调控作用的 miRNA, 然而在不同的年龄中, miRNA 对 NK 细胞的发育及功能的调控研究目前没有报道。笔者前期研究发现, 随着机体的生理性衰老, 老年小鼠体内 NK 细胞的发育分化及功能出现缺陷, 表现为成熟的 NK 细胞数量减少及 NK 细胞在病毒感染后的迁移能力下降, NK 细胞的功能缺陷直接导致老年小鼠丧失抵抗痘病毒感染的 ability^[48]。此外, 老年小鼠骨髓中不成熟的 NK 细胞数量增加且增殖能力下降, 老年 NK 细胞表面活化型和抑制型受体的表达失调^[49]。

由于 NK 细胞主要在骨髓中发育分化, 笔者通过对老年及年轻小鼠骨髓中的 CD27⁺ NK 细胞 (包括 R1 和 R2 NK 细胞) 的深度测序发现, 老年和年轻小鼠的 CD27⁺ NK 细胞中有 10 个 miRNA 存在显著差异。与年轻小鼠相比, 10 个候选 miRNA 中有 4 个 miRNA (miR-27b-5p、miR-222-5p、miR-224-5p 和 miR-467cd-5p) 在老

年小鼠的 CD27⁺ NK 细胞表达量上调; 6 个 miRNA (miR-181a-5p、miR-322-5p、miR-34b-3p、miR-126a-5p、miR-151-3p 和 miR-223-3p) 在老年小鼠的 CD27⁺ NK 细胞中表达量下调。笔者筛选发现 miR-223-3p 及 miR-181a-5p 可能会在老年小鼠 NK 细胞发育中起作用。笔者进一步通过 HSC 向 NK 发育的体内体外实验证明, 在 HSC 中敲低 miR-181a-5p 会导致 HSC 发育成 R3 NK 细胞的比例降低。同时笔者发现, 在人的 NK 细胞系和小鼠的 NK 细胞系中敲低 miR-181a-5p 将降低 NK 细胞对靶细胞杀伤及分泌细胞因子的能力, 这和老年小鼠体内成熟的 R3 NK 细胞比例降低及 NK 细胞功能降低的表型基本一致。机制上, miR-181a-5p 通过抑制 NK 细胞中 NLK 及 BCL2 的表达从而对 NK 细胞的发育及功能起抑制作用^[50]。哺乳动物中超过 50% 的基因受 miRNA 调控^[51], miRNA 的合成受阻后导致 R1、R2、R3 NK 细胞数目明显降低^[10], miRNA 对 NK 细胞发育和功能有重要作

用。因此,老年个体 miRNA 的变化与 NK 细胞随衰老出现发育和功能缺陷存在联系,这也提示了多个 miRNA 联合使用靶向细胞内的靶基因有可能是治疗衰老个体 NK 细胞的发育和功能缺陷及免疫缺陷相关疾病的策略之一,从而为改善老年人健康提供新的思路。

3 总结与展望

NK 细胞作为机体抵抗病原微生物的重要效应细胞,它的发育缺陷或功能失衡都会给机体造成严重影响。研究表明,超过 60 种 miRNA 会在 NK 细胞中表达,并在 NK 细胞发育、成熟、活化和细胞毒作用中起着重要作用,miRNA 的转录后调控作用涉及 NK 细胞发育的各个阶段^[40]。

miRNA 涉及多项生命活动的调节,同时在细胞水平上 miRNA 的表达量较容易进行调节,这也为开发靶向和调节人类特定细胞中的 miRNA 药物从而改善细胞功能提供可能。比如,基于 SARS-CoV-2 的信使 RNA (mRNA) 疫苗的成功开发和临床应用证明了基于 RNA 的疫苗或治疗方法的优势。miRNA 是转录后的关键调控因子,未来有可能利用它开发出靶向特定细胞的脂质纳米颗粒包装的 miRNA,将 miRNA 特异性递送至 NK 细胞或其他免疫细胞,以改善 NK 细胞或其他免疫细胞的成熟度和功能,为治疗免疫疾病、维护机体健康提供新途径。

然而,由于 miRNA 识别靶基因的 3'-UTR 区,使得它可靶向细胞内多个靶基因通过多条信号通路来调节生命活动,同时 miRNA 也受细胞内其他蛋白质或非编码 RNA 的调节,它们复杂的网络关系也是目前关于 miRNA 的研究及靶向 miRNA 药物研发的难点之一,相信今后多组学的联合应用将会更好地揭秘这层网络关系,为有关 miRNA 的药物研发提供更好的思路。

REFERENCES

- [1] Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2019, 10: 2278.
- [2] Toffoli EC, Sheikhi A, Höppner YD, et al. Natural killer cells and anti-cancer therapies: reciprocal effects on immune function and therapeutic response. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 711.
- [3] Abel AM, Yang C, Thakar MS, et al. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization. *Front Immunol*, 2018, 9: 1869.
- [4] Held W, Jeevan-Raj B, Charmoy M. Transcriptional regulation of murine natural killer cell development, differentiation and maturation. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(18): 3371-3379.
- [5] Liu W, Shomron N. Analysis of microRNA regulation in single cells. *Methods Mol Biol*, 2021, 2243: 339-354.
- [6] Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(1): 3-11.
- [7] Peng S, Wang J, Wei S, et al. Endogenous cellular microRNAs mediate antiviral defense against influenza A virus. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10: 361-375.
- [8] Sun T, Li MY, Li PF, et al. MicroRNAs in cardiac autophagy: small molecules and big role. *Cells*, 2018, 7(8): 104.
- [9] Bezman NA, Cedars E, Steiner DF, et al. Distinct requirements of microRNAs in NK cell activation, survival, and function. *J Immunol*, 2010, 185(7): 3835-3846.
- [10] Sullivan RP, Leong JW, Schneider SE, et al. MicroRNA-deficient NK cells exhibit decreased survival but enhanced function. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3019-3030.
- [11] Wang DD, Malarkannan S. Transcriptional regulation of natural killer cell development and functions. *Cancers*, 2020, 12(6): 1591.
- [12] Saultz JN, Freud AG, Mundy-Bosse BL. MicroRNA regulation of natural killer cell development and function in leukemia. *Mol Immunol*, 2019, 115: 12-20.
- [13] Nanbakhsh A, Malarkannan S. The role of microRNAs in NK cell development and function. *Cells*, 2021, 10(8): 2020.
- [14] Scoville SD, Freud AG, Caligiuri MA. Modeling human natural killer cell development in the era of innate lymphoid cells. *Front Immunol*, 2017, 8: 360.
- [15] Cichocki F, Felices M, McCullar V, et al. Cutting edge:

- microRNA-181 promotes human NK cell development by regulating notch signaling. *J Immunol*, 2011, 187(12): 6171-6175.
- [16] Chaves P, Zriwil A, Wittmann L, et al. Loss of canonical notch signaling affects multiple steps in NK cell development in mice. *J Immunol*, 2018, 201(11): 3307-3319.
- [17] Yang C, Shen C, Feng T, et al. Noncoding RNA in NK cells. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(1): 63-71.
- [18] Geiger TL, Sun JC. Development and maturation of natural killer cells. *Curr Opin Immunol*, 2016, 39: 82-89.
- [19] Crinier A, Narni-Mancinelli E, Ugolini S, et al. SnapShot: natural killer cells. *Cell*, 2020, 180(6): 1280-1280.e1.
- [20] Huang XL, Zhang L, Li JP, et al. MicroRNA-150: a potential regulator in pathogens infection and autoimmune diseases. *Autoimmunity*, 2015, 48(8): 503-510.
- [21] Bezman NA, Chakraborty T, Bender T, et al. MiR-150 regulates the development of NK and iNKT cells. *J Exp Med*, 2011, 208(13): 2717-2731.
- [22] Sullivan RP, Leong JW, Schneider SE, et al. MicroRNA-15/16 antagonizes myb to control NK cell maturation. *J Immunol*, 2015, 195(6): 2806-2817.
- [23] Trotta R, Chen L, Costinean S, et al. Overexpression of miR-155 causes expansion, arrest in terminal differentiation and functional activation of mouse natural killer cells. *Blood*, 2013, 121(16): 3126-3134.
- [24] Huang X, Shen Y, Liu M, et al. Quantitative proteomics reveals that miR-155 regulates the PI3K-AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 26-33.
- [25] Ge J, Huang Z, Liu H, et al. Lower expression of microRNA-155 contributes to dysfunction of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B. *Front Immunol*, 2017, 8: 1173.
- [26] Lu LF, Gasteiger G, Yu IS, et al. A single miRNA-mRNA interaction affects the immune response in a context-and cell-type-specific manner. *Immunity*, 2015, 43(1): 52-64.
- [27] Berrien-Elliott MM, Sun Y, Neal C, et al. MicroRNA-142 is critical for the homeostasis and function of type 1 innate lymphoid cells. *Immunity*, 2019, 51(3): 479-490.e6.
- [28] Yi ZJ, Fu YR, Li JH, et al. Expression and bioinformatic analysis of miR-29 family, target gene IFN- γ in CD4(+) T cells from subjects with latent tuberculosis infection. *Chin J Prev Med*, 2013, 47(7): 632-636.
- [29] Xu D, Han Q, Hou Z, et al. MiR-146a negatively regulates NK cell functions via STAT1 signaling. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(8): 712-720.
- [30] Huang Y, Lei Y, Zhang H, et al. MicroRNA regulation of STAT4 protein expression: rapid and sensitive modulation of IL-12 signaling in human natural killer cells. *Blood*, 2011, 118(26): 6793-6802.
- [31] 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- γ . *Nat Immunol*, 2011, 12(9): 861-869.
- [32] Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(6): 1319-1329.
- [33] Ni F, Guo C, Sun R, et al. MicroRNA transcriptomes of distinct human NK cell populations identify miR-362-5p as an essential regulator of NK cell function. *Sci Rep*, 2015, 5: 9993.
- [34] Gong J, Liu R, Zhuang R, et al. MiR-30c-1* promotes natural killer cell cytotoxicity against human hepatoma cells by targeting the transcription factor HMBOX1. *Cancer Sci*, 2012, 103(4): 645-652.
- [35] Kim TD, Lee SU, Yun S, et al. Human microRNA-27a* targets *Prfl* and *GzmB* expression to regulate NK-cell cytotoxicity. *Blood*, 2011, 118(20): 5476-5486.
- [36] Kim N, Kim M, Yun S, et al. MicroRNA-150 regulates the cytotoxicity of natural killers by targeting perforin-1. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1): 195-203.
- [37] Liang L, Nong L, Zhang S, et al. The downregulation of PRDM1/Blimp-1 is associated with aberrant expression of miR-223 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 7.
- [38] Wang L, Wang Y, Quan J. Exosomal miR-223 derived from natural killer cells inhibits hepatic stellate cell activation by suppressing autophagy. *Mol Med*, 2020, 26(1): 81.
- [39] Liu S, Chen L, Zeng Y, et al. Suppressed expression of miR-378 targeting *gzmB* in NK cells is required to control dengue virus infection. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(5): 700-708.
- [40] Leong JW, Sullivan RP, Fehniger TA. MicroRNA management of NK-cell developmental and functional programs. *Eur J Immunol*, 2014, 44(10): 2862-2868.
- [41] Yun S, Lee SU, Kim JM, et al. Integrated

- mRNA-microRNA profiling of human NK cell differentiation identifies miR-583 as a negative regulator of IL2R γ expression. PLoS One, 2014, 9(10): e108913.
- [42] Trotta R, Chen L, Ciarlariello D, et al. MiR-155 regulates IFN- γ production in natural killer cells. Blood, 2012, 119(15): 3478-3485.
- [43] Regis S, Caliendo F, Dondero A, et al. TGF- β 1 downregulates the expression of *CX3CR1* by inducing miR-27a-5p in primary human NK cells. Front Immunol, 2017, 8: 868.
- [44] Abdelrahman MM, Fawzy IO, Bassiouni AA, et al. Enhancing NK cell cytotoxicity by miR-182 in hepatocellular carcinoma. Hum Immunol, 2016, 77(8): 667-673.
- [45] Shen J, Pan J, Du C, et al. Silencing NKG2D ligand-targeting miRNAs enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity in breast cancer. Cell Death Dis, 2017, 8(4): e2740.
- [46] Wang P, Gu Y, Zhang Q, et al. Identification of resting and type I IFN-activated human NK cell miRNomes reveals microRNA-378 and microRNA-30e as negative regulators of NK cell cytotoxicity. J Immunol, 2012, 189(1): 211-221.
- [47] Espinoza JL, Takami A, Yoshioka K, et al. Human microRNA-1245 down-regulates the NKG2D receptor in natural killer cells and impairs NKG2D-mediated functions. Haematologica, 2012, 97(9): 1295-1303.
- [48] Fang M, Roscoe F, Sigal LJ. Age-dependent susceptibility to a viral disease due to decreased natural killer cell numbers and trafficking. J Exp Med, 2010, 207(11): 2369-2381.
- [49] Nair S, Fang M, Sigal LJ. The natural killer cell dysfunction of aged mice is due to the bone marrow stroma and is not restored by IL-15/IL-15R α treatment. Aging Cell, 2015, 14(2): 180-190.
- [50] Lu J, Li S, Li X, et al. Declined miR-181a-5p expression is associated with impaired natural killer cell development and function with aging. Aging Cell, 2021, 20(5): e13353.
- [51] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell, 2005, 120(1): 15-20.

(本文责编 郝丽芳)