

综述

MicroRNA对T细胞发育调控作用的研究

贾哲坤^{1,2} 何玉龙^{1,2} 李敏^{1,2*} 郝秀静^{1,2}(¹西部特色生物资源保护与利用教育部重点实验室, 银川 750021; ²宁夏大学生命科学学院, 银川 750021)

摘要 MicroRNA(miRNA)是一类非编码小分子RNA, 长约21~25个核苷酸, 可以靶向结合特定的信使RNA(mRNA), 能够在转录后水平上调节mRNA的翻译进而调控基因的表达。miRNA的调控功能涉及多种生物学过程, 与免疫疾病密切相关。近年来发现, miRNA可以通过靶向免疫系统的关键转导信号分子, 从而在多个环节上参与免疫细胞的产生、发育以及增殖过程。该文对miRNA与T细胞的发育关系进行简要概述。

关键词 miRNA; T细胞; 胸腺; 细胞分化; 基因调控

Advances in Relationship between MicroRNA and Development of T Lymphocyte

Jia Zhekun^{1,2}, He Yulong^{1,2}, Li Min^{1,2*}, Hao Xiuqing^{1,2}

(¹Key Laboratory of Ministry of Education for Conservation and Utilization of Special Biological Resources of Western China, Yinchuan 750021; ²Ningxia University School of Life Science, Yinchuan 750021, China)

Abstract MicroRNA (miRNA) is a class of small non-coding RNA molecules, 21~25 nucleotides long. miRNA can target the certain mRNA and modulate the gene expression at the post-transcriptional level. They play important roles in diverse biological processes including immune. Recent studies showed that miRNA could regulate the development and activation of immunocytes by targeting the critical signals of the pathways. In this review, we summarized some recent research progresses of miRNA involved in the development, differentiation and function of T cells.

Keywords miRNA; T lymphocyte; thymus; cell differentiation; gene regulation

1 MiRNA概述

MiRNA是一组进化上高度保守的内源性非编码小RNA, 长约21~25个核苷酸, 能通过靶向结合并断裂目的mRNA或抑制mRNA的蛋白质翻译, 在转录后水平上负调控目的基因的表达^[1]。MiRNA在动物体内的合成方式已得到研究和证实。首先, 在RNA聚合酶II的催化作用下, 细胞核内编码miRNA

的基因转录生成含有茎环结构的初级miRNA(primary miRNA); 然后, 在核内被Drosha和DGCR8酶切成长度为60~70 nt的前体miRNA(pre-miRNA)。前体miRNA通过依赖GTP的转运蛋白exportin5的作用, 从细胞核转运至细胞质中, 并在Dicer酶的作用下, 剪切形成约22个核苷酸长度的双链miRNA, 然后解链形成单链的成熟miRNA, 成熟的miRNA可

收稿日期: 2014-07-11 接受日期: 2014-08-19

国家重点基础研究发展计划(973计划)(批准号: 2012CB518801)和国家自然科学基金(批准号: 31260035、31172278、31260287、31201867)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0951-2062976, E-mail: limingfm@126.com

Received: July 11, 2014 Accepted: August 19, 2014

This work was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (Grant No.2012CB518801) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31260035, 31172278, 31260287, 31201867)

*Corresponding author. Tel: +86-951-2062976, E-mail: limingfm@126.com

网络出版时间: 2014-12-26 14:21

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20141226.1421.002.html>

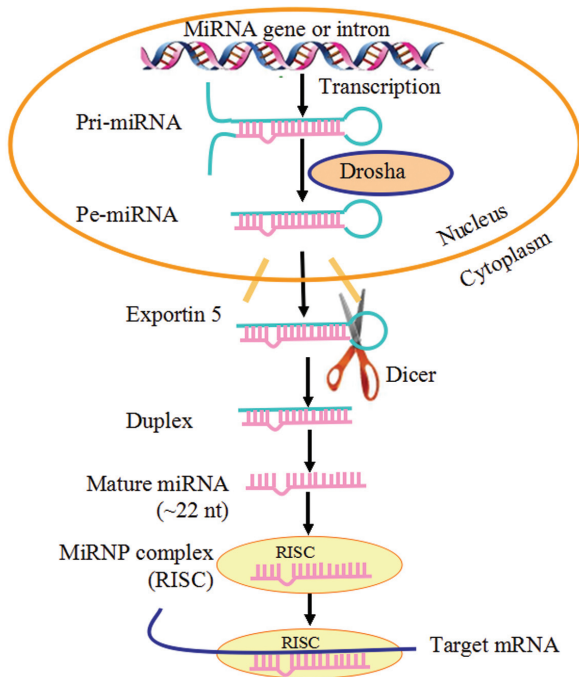


图1 MiRNA的合成与作用机制(根据参考文献[5]修改)
Fig.1 Synthesis and mechanism of miRNA
(modified from reference [5])

以与RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合^[2-3]。mRNA基因水平上的调节就是由miRNA和RISC的复合体——miRNP介导的,利用miRNA上的种子序列与mRNA的3'UTR不完全互补结合识别,降解mRNA来抑制靶基因的表达^[4-5]。miRNA的合成与作用机制如图1所示。

MiRNA水平的调节既有优点也有局限性。主要的优点是miRNA作为基因调节的形式,可以同时靶向多种不同的mRNA,不需要同源蛋白序列或者结构,只需和mRNA的3'端非编码区有一小段序列匹配即可^[6]。而最主要的局限性是miRNA的低特异性,因为种子序列的不完全配对即可引起mRNA水平的抑制^[7]。

2 T细胞概述

T淋巴细胞来源于骨髓的多能干细胞,在胸腺中分化成熟,最终成为具有免疫活性的T细胞。胸腺为T细胞提供发育信号因子和最适宜的微环境^[8],因此T细胞的发育分化对胸腺具有依赖性。首先,由骨髓多能干细胞分化而来的祖细胞(Pro-T),通过血液循环系统进入胸腺发育成为胸腺细胞,即T细胞前体细胞。胸腺中分化发育早期的T细胞为双阴性细

胞,即CD4⁻CD8⁻双阴性(double-negative, DN) T细胞,后经过CD4⁺CD8⁺双阳性(double-positive, DP) T细胞阶段,最后双阳性细胞通过阳性选择和阴性选择分化发育为只表达CD4⁺或者CD8⁺的单阳性(single-positive, SP) T细胞。阳性选择是指在发育阶段中大约90%的胸腺细胞因为T细胞受体(T cell receptor, TCR)不能与自身主要组织细胞相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)相结合而被诱导凋亡;而阴性选择是指大约5%的胸腺细胞因为TCR能够识别自身抗原肽,与自身MHC或自身抗原结合过强,也被诱导凋亡。只剩下5%的胸腺细胞通过阳性选择具有MHC限制性,通过阴性选择具有自身抗原耐受特性而成为成熟的T细胞^[9]。

T细胞的分化发育是一个复杂的过程,需要调控网络的精确调节,以确保成熟T细胞在数量和免疫功能上保持平衡。研究表明,作为调控网络中的一个重要影响因素,部分miRNA在T细胞分化发育过程中表达量呈现显著性变化,所以把miRNA作为界定T细胞各个发育阶段的特异性指标。目前,对T细胞发育过程中miRNA的功能作用研究已成为热点。

3 MiRNA对T细胞发育过程的调控作用

研究表明,miRNA在适应性免疫中发挥重要作用,尤其在T淋巴细胞的发育、分化和效应功能等方面有较为显著的调控作用,主要分为胸腺内未成熟T细胞的调控作用和胸腺外成熟T细胞的调控作用。在胸腺内,相互作用的miRNA形成一个复杂的调控网络,不同miRNA在不同时期精确调控未成熟T细胞的早期发育、筛选、增殖和分化过程;在胸腺外,miRNA主要调节成熟T细胞的增殖、分化方向和免疫功能(表1)。

3.1 MiRNA对胸腺内未成熟T细胞的调控作用

3.1.1 MiRNA对胸腺细胞分化的作用 研究发现,miRNA在胸腺细胞分化过程中具有动态调节作用。Cobb等^[10]通过对具有miRNA缺陷的胸腺进行功能分析发现,miRNA的缺陷导致机体免疫功能的失衡。对T细胞发育早期进行Dicer酶敲除,结果显示,敲除小鼠循环中胸腺细胞减少了90%,导致双阴性阶段(DN)分化的缺陷,进一步证明miRNA在T细胞阳性筛选阶段的重要作用。在阳性筛选阶段具有最重要功能的是miR-181家族,其中miR-181a/b具有突出作用^[11]。Li等^[12]通过对miR-181a进行体外过表达,发

表1 miRNA在T细胞中的主要功能
Table 1 The main functions of miRNA in T cells

miRNA	T细胞中的功能 Functions in T cells	参考文献 References
miR-181	Promotes the proliferation of SP T cells Promotes positive selection of T cells, influences of TCR signaling translation and transcription	[11] [12-13]
miR-155	Pleiotropic regulation in many cells, such as B, T and dendritic cells; Regulation of immune response and cytokine production Necessary for the proliferation of Th17 cells Pleiotropic effects in the differentiation of Treg, germinal center reactions and cytokine production	[16] [37] [42]
miR-146a	Limits the number of T cells Repression the activation and number of CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells by regulating NF- κ B pathway in negative feedback Promotes the formation of Treg in high stress and suppresses the generation of Th1 cells	[17] [22] [43]
miR-17~92	Promotes T cell proliferation Promotes the formation of CD8 ⁺ memory T cells Promotes CD4 ⁺ T cell proliferation and Th1 cell function	[23] [29] [32]
miR-182	Promotes expansion and induced by IL-2 in positive feedback	[26]
miR-29a/b	Repression of IFN- γ in negative feedback Repression of Th1 polarization	[30] [30]
miR-126	Promotes Th2 differentiation indirectly	[33]
miR-326	Promotes the generation and function of Th17 in mice, and has high expression in multiple sclerosis	[35]
miR-301a	Promotes the production and function of Th17 in mice	[36]
miR-10a	Restraining the stability of the differentiation of Treg	[40]

现可增强TCR信号通路表达, 而进行miR-181a的沉默抑制可导致信号通路功能的减弱, 这是由于miR-181a可作用于酪氨酸和丝氨酸磷酸酶基因的表达, 影响磷酸化中间产物的稳定性, 因此影响TCR信号的翻译和转录^[13], 对双阳性淋巴细胞顺利进行阳性筛选产生调节作用。

在胸腺细胞的发育和分化过程中, miRNA起到广泛而精细的调控作用, 其中miR-155在T细胞介导的免疫反应中发挥重要作用。研究发现, miR-155是CD8⁺ T细胞抵抗病毒和癌症所必需的^[14-15]。与对照小鼠相比, miR-155基因缺失小鼠在T细胞活化后不能正常分泌IL-2和IFN- γ ; 此外, miR-155基因缺失小鼠的树突状细胞不能有效地递呈抗原激活T淋巴细胞^[16]。miR-146a在T细胞发育中充当负调控因子, 起到了免疫抑制的作用。通过对miR-146a缺陷小鼠的分析证明, miR-146a在免疫细胞成熟活化后上调, 控制T细胞数量的增长。miR-146a在炎症控制、骨髓细胞增殖和致癌性转化方面都起到了重要的调控作用^[17]。通过研究不同miRNA的作用机制, 可以更加清楚地认知胸腺细胞的发育和分化过程, 为免疫疾病的治疗提供新的思路。

3.1.2 MiRNA对胸腺上皮细胞分化的作用 胸腺上皮细胞(thymic epithelial cell, TEC)为胸腺中T细胞的发育、分化和成熟提供复杂的微环境。MiRNA的表达对TEC的组成和维持起到至关重要的调节作用。转录因子插头框蛋白n1(forkhead box n1, Foxn1)在胸腺上皮细胞的发育过程中具有重要作用, Zuklys等^[18]通过利用Foxn1重组系统对Dicer酶进行敲除, 发现TEC中缺失miRNA的调节后, 细胞凋亡和补偿性增殖增加, 造成胸腺中TEC的大量缺失, 推断miRNA在TEC中具有抗凋亡作用。另外, 通过对小鼠进行miR-29a缺失的研究, 发现小鼠胸腺退化, 但是TEC细胞正常, 凋亡没有增加^[19]。研究表明, 感染引发miR-29a表达的增加, 通过抑制TEC细胞中 α -干扰素受体的表达, 降低TEC对 α -干扰素信号的敏感度, 进而在保护胸腺避免受到感染引发的退化中发挥关键调控作用。总之, miRNA的调控作用涉及胸腺内T细胞发育和分化的各个阶段, 对其功能的进一步研究能够更加清楚地认识miRNA对T细胞的调控网络。

3.2 MiRNA对胸腺外成熟T细胞的调控作用

3.2.1 MiRNA对外周T细胞的稳态和激活作用 MiRNA在维持外周T细胞的稳态方面具有重要的调

节作用。Chong等^[20]通过在小鼠CD4⁺细胞中分别进行Dicer、Drosha和DGCR8等关键酶的基因敲除,均发现了包括CD4⁺和CD8⁺细胞在内的外周T细胞的大量缺失。研究表明,miRNA网络中miR-17~92簇可以促进终末效应T细胞的分化^[21],miR-146a通过抑制NF- κ B中p50的活性而负反馈调节CD4⁺和CD8⁺T细胞的激活^[22],因此,miRNA网络对外周T细胞的稳态调控具有重要作用。

MiRNA在CD4⁺细胞的激活和增殖过程中表现出至关重要的调控作用。Xiao等^[23]通过对miR-17~92簇进行体内过表达,发现包括CD4⁺和CD8⁺细胞在内的外周T细胞数量的大量增加,同时在具有miRNA缺陷的小鼠中,miR-17~92簇的表达可部分恢复CD4⁺细胞的增殖能力。miR-181a对CD4⁺细胞的增殖也具有重要调控作用,减少miR-181a的表达量也会导致CD4⁺T细胞激活信号的减弱^[24]。研究表明,miR-9可抑制Blimp1和Bcl6对CD4⁺细胞的激活作用,维持正常水平的IL-2来进行细胞增殖^[25]。IL-2反过来可促进miR-182的表达,通过抑制Foxo1蛋白的表达来增强细胞增殖,进而形成正反馈调控^[26]。miR-21也可通过抑制PDCD4蛋白来增加T细胞的激活和增殖^[27],这些具有调控作用的miRNA通过体内相互作用形成miRNA的调控网络。

与CD4⁺细胞相比,miRNA在CD8⁺细胞的激活和增殖过程中的调控作用略有减少。通过建立CD8⁺细胞中的Dicer酶敲除系统,首次系统解释了miRNA在CD8⁺细胞激活和增殖过程中的直接调控作用^[28]。与CD4⁺细胞相同,miR-17~92簇的缺失会造成CD8⁺细胞的异常增殖,证明其在CD8⁺细胞增殖过程中的关键作用^[29]。CD8⁺细胞中的Dicer酶敲除系统还表现出CD69分子的增加,主要是由于miR-130和miR-301能够增强细胞增殖和正常迁移并抑制CD69的表达,Dicer酶的敲除使miRNA表达量降低解除其抑制作用。这些研究证明了miRNA在外周T细胞激活和稳态中的重要作用,有助于人们对miRNA的调控网络有更清楚的认识。

3.2.2 MiRNA对辅助T细胞分化的调控作用 辅助T细胞(T helper cell, Th)主要是指效应CD4⁺T细胞,在宿主抵抗感染和介导免疫应答方面具有重要的作用。辅助T细胞主要包括Th1细胞、Th2细胞和Th17细胞。Th1细胞主要由IL-12诱导产生,其产生的主要细胞因子为IFN- γ 。Th2和Th17细胞主要由IL-4

和IL-6诱导产生,Th17细胞主要通过分泌细胞因子IL-17来介导免疫应答。而miRNA则作为细胞亚系分化的关键调控因子,保持对Th中各个细胞亚系的分化敏感性,维持正常免疫功能。

MiRNA在抗Th1极化方面具有重要的作用,研究表明,Dicer酶缺失的T细胞会出现倾向Th1细胞分化的现象。miR-29参与了对Th1细胞的调控,其缺失可导致Th1细胞极化的缺陷,过表达后该现象缓解^[30],这主要是由于miR-29直接与*T-bet*、*Eomes*和*IFN- γ* 的mRNA相互作用,对细胞的极度分化起到抑制作用。除了miR-29之外,miR-125b在调控细胞亚系分化方面也具有重要作用。miR-125b可通过靶向包括IFN- γ 在内的一系列T细胞分化基因抑制细胞亚系的分化和激活^[31]。研究表明,miR-155和miR-17~92簇都可促进Th1细胞的分化和免疫反应^[32],同时,miR-17~92簇是IFN- γ 生成所必需的,其中发挥重要作用的是miR-19b。

部分miRNA也被证实可促进Th2细胞的分化。研究发现,miR-126在促进Th2细胞分化方面发挥作用。Mattes等^[33]通过体内抑制miR-126的表达,导致Th2细胞低表达,这是由于miR-126直接靶向OBF.1/BOB.1,进而抑制下游的PU.1,而PU.1又是Th2细胞分化转录因子GATA家族-3(GATA-binding protein-3,GATA-3)的负调控因子,所以,miR-126对Th2细胞具有间接的促进作用。

Th17细胞可分泌IL-17和IL-22等细胞因子介导自身免疫,研究证明,正向调控作用较为显著的miRNA分别有miR-326、miR-301a、miR-155和miR-132/212簇^[34]。miR-326的作用机制是通过抑制负调控因子*Ets-1*基因的表达而促进Th17细胞的分化^[35]。Mycko等^[36]研究发现,miR-301a在Th17细胞中高表达,可通过抑制IL-6通路中的关键抑制蛋白PIAS3,促进IL-6对Th17细胞分化的促进作用。在miR-155缺失的小鼠中表现出Th17细胞分化的抑制,研究表明,miR-155可通过抑制细胞因子信号传导抑制蛋白1(suppressor 1 of cytokine signaling, SOCS1)作用于信号传导及转录激活因子通路^[37]。

3.2.3 MiRNA对调节性T细胞的调控作用 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)具有免疫抑制功能,参与多种免疫性疾病的发生过程。许多miRNA在转录水平对Treg细胞具有调控作用。在Treg细胞中低表达的miRNA主要有miR-24、miR-31和miR-210,

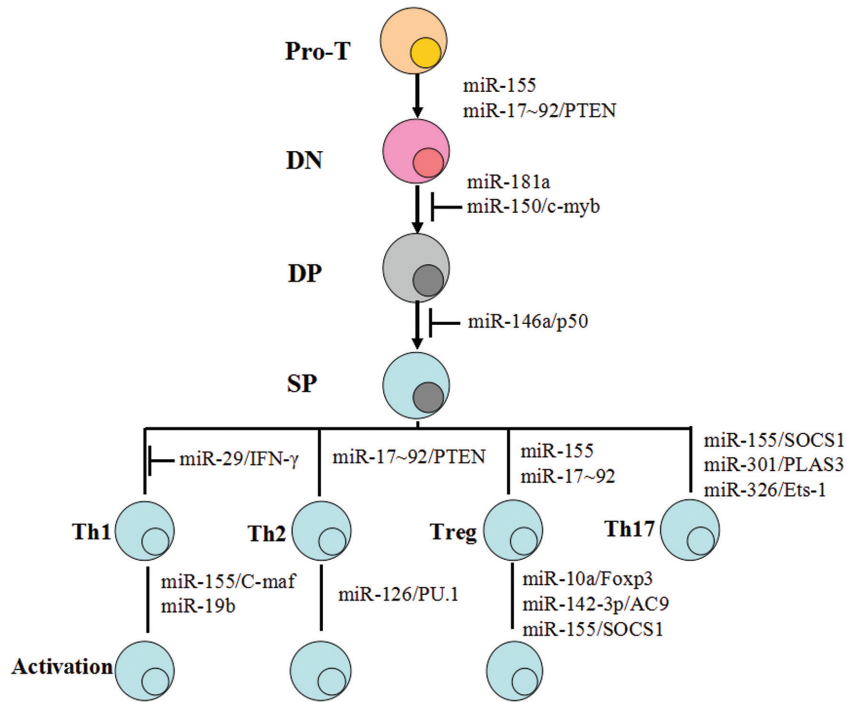


图2 miRNAs参与调节T细胞分化及功能

Fig.2 miRNAs regulate the differentiation and fuction of T cells

它们可以抑制Treg细胞发育和功能所必需的转录因子Foxp3的表达^[38-39]。miR-10a可以通过高表达参与Treg细胞的调控。研究表明,其可通过抑制其他效应器来促进Foxp3的表达,诱导Treg细胞的分化^[40]。

Dicer酶敲除后,Treg细胞增殖的减少表明了miRNA对维持Treg细胞稳态的重要作用,其中,miR-155的功能作用十分重要。Lu等^[41]发现,miR-155在Treg细胞中高度表达,通过抑制SOCS1从而使IL-2/STAT5信号通路增强,对Treg细胞的稳态和增殖活性起到重要作用。

核基质结合区结合蛋白质1(special AT-rich sequence binding protein 1, SATB1)是维持胸腺细胞分化和效应T细胞增殖的重要转录因子,SATB1可直接靶向Foxp3发挥作用,miRNA网络的调控作用可维持Treg细胞的正常分化表达。在Dicer酶敲除的Treg细胞中,SATB1高表达并受miR-7、miR-18a、miR-21、miR-34a和miR-155的调控,它们都可直接或间接地抑制SATB1的表达^[42]。miR-146a在Treg细胞中的上调可以抑制STAT1的表达,为Treg细胞抵抗Th1细胞的过度分化提供一个适合的微环境^[43]。相反,miR-145和miR-142-3p的低表达可以分别解除对细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和腺苷酸环化酶9(ad-

enylyl cyclase 9, AC9)的抑制作用,提高cAMP的含量^[38,44],使Treg细胞发挥免疫抑制作用。综上所述,多种miRNA可以调控Treg细胞的免疫功能,进而影响机体的免疫平衡。对miRNA的深入研究可为自身免疫疾病的发生和防治提供新的思路。

如图2所示,miRNA网络的调控作用深入到T细胞的发育、分化和激活的各个阶段,不同miRNA发挥的调控作用不同。

4 小结与展望

目前,对于miRNA免疫功能调控和作用机制的研究仅限于少数miRNA,而T细胞发育、分化和作用过程中miRNA网络的调控作用也尚未完全阐明。对miRNA全面和深入的研究,能够使我们充分了解miRNA在免疫系统的关键基因表达调控中的作用。这不仅有助于我们加深理解免疫系统的调控机理,更有助于我们利用免疫系统中miRNA的作用靶点来调控机体免疫反应,为治疗免疫疾病、维护机体健康提供一条新的途径。

参考文献 (References)

- 1 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431(7006): 350-5.
- 2 Kim VN, Nam JW. Genomics of microRNA. *Trends Genet* 2006;

- 3(22): 165-73.
- 3 Gregory RI, Yan KP, Amuthan G, Chendrimada T, Doratotaj B, Cooch N, *et al.* The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature* 2004; 432(7014): 235-40.
- 4 Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(8): 475-88.
- 5 Anglicheau D, Muthukumar T, Suthanthiran M. MicroRNAs: Small RNAs with big effects. *Transplantation* 2010; 90(2): 105-12.
- 6 Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19(1): 92-105.
- 7 Peterson KJ, Dietrich MR, McPeck MA. MicroRNAs and meta-zoan macroevolution: Insights into canalization, complexity, and the Cambrian explosion. *Bioessays* 2009; 31(7): 736-47.
- 8 Koelsch U, Schraven B, Simeoni L. SIT and TRIM determine T cell fate in the thymus. *Immunol* 2008; 181(9): 5930-9.
- 9 Ashton-Rickardt PG. Studying T-cell repertoire selection using fetal thymus organ culture. *Methods Mol Biol* 2007; 380: 171-84.
- 10 Cobb BS, Nesterova TB, Thompson E, Hertweck A, O'Connor E, Godwin J, *et al.* T cell lineage choice and differentiation in the absence of the RNase III enzyme Dicer. *Exp Med* 2005; 201(9): 1367-73.
- 11 Fragoso R, Mao T, Wang S, Schaffert S, Gong X, Yue S, *et al.* Modulating the strength and threshold of NOTCH oncogenic signals by mir-181a-1/b-1. *PLoS Genet* 2012; 8(8): e1002855.
- 12 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. *Cell* 2007; 129(1): 147-61.
- 13 Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(9): 666-78.
- 14 Dudda JC, Salaun B, Ji Y, Palmer DC, Monnot GC, Merck E, *et al.* MicroRNA-155 is required for effector CD8⁺ T cell responses to virus infection and cancer. *Immunity* 2013; 38(4): 742-53.
- 15 Gracias DT, Stelekati E, Hope JL, Boesteanu AC, Doering TA, Norton J, *et al.* The microRNA miR-155 controls CD8⁺ T cell responses by regulating interferon signaling. *Nat Immunol* 2013; 14(6): 593-602.
- 16 Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, *et al.* Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007; 316(5824): 608-11.
- 17 Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, Yang L, Zhao JL, Kalwani M, *et al.* miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. *Exp Med* 2011; 208(6): 1189-201.
- 18 Zuklys S, Mayer CE, Zhanybekova S, Stefanski HE, Nusspaumer G, Gill J, *et al.* MicroRNAs control the maintenance of thymic epithelia and their competence for T lineage commitment and thymocyte selection. *Immunol* 2012; 189(8): 3894-904.
- 19 Papadopoulou AS, Dooley J, Linterman MA, Pierson W, Ucar O, Kyewski B, *et al.* The thymic epithelial microRNA network elevates the threshold for infection-associated thymic involution via miR-29a mediated suppression of the IFN- α receptor. *Nat Immunol* 2011; 13(2): 181-7.
- 20 Chong MM, Zhang G, Cheloufi S, Neubert TA, Hannon GJ, Littman DR. Canonical and alternate functions of the microRNA biogenesis machinery. *Genes Dev* 2010; 24(17): 1951-60.
- 21 Khan AA, Penny LA, Yuzefpolskiy Y, Sarkar S, Kalia V. MicroRNA-NA-17~92 regulates effector and memory CD8 T-cell fates by modulating proliferation in response to infections. *Blood* 2013; 121(22): 4473-83.
- 22 Rusca N, Deho L, Montagner S, Zielinski CE, Sica A, Sallusto F, *et al.* MiR-146a and NF- κ B1 regulate mast cell survival and T lymphocyte differentiation. *Mol Cell Biol* 2012; 32(21): 4432-44.
- 23 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. *Nat Immunol* 2008; 9(4): 405-14.
- 24 Palin AC, Ramachandran V, Acharya S, Lewis DB. Human neonatal naive CD4⁺ T cells have enhanced activation-dependent signaling regulated by the microRNA miR-181a. *J Immunol* 2013; 190(6): 2682-91.
- 25 Thiele S, Wittmann J, Jack HM, Pahl A. miR-9 enhances IL-2 production in activated human CD4⁺ T cells by repressing Blimp-1. *Eur J Immunol* 2012; 42(8): 2100-8.
- 26 Stittrich AB, Haftmann C, Sgouroudis E, Kühl AA, Hegazy AN, Panse I, *et al.* The microRNA miR-182 is induced by IL-2 and promotes clonal expansion of activated helper T lymphocytes. *Nat Immunol* 2010; 11(11): 1057-62.
- 27 Stagakis E, Bertsias G, Verginis P, Nakou M, Hatziaepostolou M, Kritikos H, *et al.* Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8): 1496-506.
- 28 Zhang N, Bevan MJ. Dicer controls CD8⁺ T-cell activation, migration, and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(50): 21629-34.
- 29 Wu T, Wieland A, Araki K, Davis CW, Ye L, Hale JS, *et al.* Temporal expression of microRNA cluster miR-17-92 regulates effector memory CD8⁺ T-cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(25): 9965-70.
- 30 Steiner DF, Thomas MF, Hu JK, Yang Z, Babiarz JE, Allen CD, *et al.* MicroRNA-29 regulates T-box transcription factors and interferon-gamma production in helper T cells. *Immunity* 2011; 35(2): 169-81.
- 31 Rossi RL, Rossetti G, Wenandy L, Curti S, Ripamonti A, Bonnal RJ, *et al.* Distinct microRNA signatures in human lymphocyte subsets and enforcement of the naive state in CD4⁺ T cells by the microRNA miR-125b. *Nat Immunol* 2011; 12(8): 796-803.
- 32 Jiang S, Li C, Olive V, Lykken E, Feng F, Sevilla J, *et al.* Molecular dissection of the miR-17-92 cluster's critical dual roles in promoting Th1 responses and preventing inducible Treg differentiation. *Blood* 2011; 118(20): 5487-97.
- 33 Mattes J, Collison A, Plank M, Phipps S, Foster PS. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(44): 18704-09.
- 34 Nakahama T, Hanieh H, Nguyen NT, Chinen I, Ripley B, Millrine D, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the microRNA-132/212 cluster promotes interleukin-17-producing T-helper cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(29): 11964-9.
- 35 Du C, Liu C, Kang J, Zhao G, Ye Z, Huang S, *et al.* MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2009; 10(12): 1252-9.