

DOI: 10.13376/j.cblls/2014105

文章编号: 1004-0374(2014)07-0751-05

miR-155在常见病原微生物感染中的研究进展

曾芙蓉, 陈 偲, 汤立军*

(中南大学生命科学学院分子生物学系, 长沙 410078)

摘要: microRNAs (miRNAs) 是一类长度为 17~25 nt, 进化上保守的非编码单链小 RNA, 成熟的 miRNAs 通过碱基互补配对的方式识别靶 mRNA, 并根据互补程度介导沉默复合体降解靶 mRNA 或者阻遏靶 mRNA 的翻译。miR-155 是 miRNAs 家族中的典型代表, 其不仅参与调控肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡, 而且在微生物感染过程及免疫炎症反应中也发挥着重要作用。将对 miR-155 在常见的几种病原微生物感染过程中发挥的作用做系统综述。

关键词: miR-155; 病毒感染; 细菌感染; 宿主细胞

中图分类号: Q71; R37 **文献标志码:** A

The research progress of miRNA-155 in the process of pathogenic microorganism infection

ZENG Fu-Rong, CHEN Cai, TANG Li-Jun*

(Department of Molecular Biology, School of Life Science, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: microRNAs (miRNAs) are a class of evolutionarily conserved, single-stranded, non-coding RNA molecules consisting of 17~25 nt. Mature miRNAs can recognize the target mRNA through base pairing. They degrade target mRNA or suppress gene translation according to the complementary extents. MiR-155 is a typical representative of miRNA family. It can not only regulate cell proliferation, differentiation and apoptosis, but also play an important role in various microbial infection, immune and inflammation response. This review will highlight the function of miR-155 in the process of infection with several pathogenic microorganisms.

Key words: miR-155; viral infection; bacterial infection; host cells

MicroRNAs (miRNAs) 是一类进化上非常保守的非编码单链小 RNA, 约 17~25 nt, 由一段具有发夹环结构且长度为 70~80 nt 的单链 RNA 前体剪切生成, 其茎部保守性较强, 环部存在较多突变位点。1993 年, 在秀丽线虫体内首次发现 miRNA, 其具有抑制 *lin-14* 基因表达的功能, 因而被命名为 *lin-4*^[1]。2000 年, 第二个 miRNA 分子 *let-7* 在秀丽线虫中亦被发现^[2]。过去近 20 年中, 对 miRNA 的研究取得了重大进展, 它们在动植物中普遍参与各种生理过程, 如细胞增殖、分化、凋亡、代谢等^[3]。miR-155 定位于人类 21 号染色体上 B 细胞非编码基因整合集群 (B-cell integration cluster, BIC) 的第三个外显子内, 其表达与 BIC 基因转录和 miRNA 生成的加工调节相关^[4-5]。转录后的 BIC 基因经加工处理

后成为 miR-155 前体, 进而加工成长度为 22 nt 的成熟 miR-155^[6]。

miR-155 参与免疫细胞的发育分化, 其在活化的 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞中大量表达, 它也是体内淋巴细胞发生免疫应答所必需的因子^[7]。此外, miR-155 还参与多种炎症反应, 它是巨噬细胞应答不同炎症的主要调节物质之一, 已被证明在生发中心形成、T 细胞炎症、调节性 T 细

收稿日期: 2014-01-17; 修回日期: 2014-02-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(81071326); 中南大学本科生自由探索计划项目(2282013bks096); 中南大学2013年实验室开放基金项目

*通信作者: E-mail: tljxie@csu.edu.cn; Tel: 0731-84805449

胞的发育中发挥重要作用,其表达与炎症刺激因子密切相关^[8]。炎症和癌症之间有着潜在的联系,而 miR-155 则起着重要的纽带作用^[9]。miR-155 在人体多种癌症中,如甲状腺癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、胰腺癌、肺癌等实体瘤中高表达^[10]。miR-155 与肿瘤发生、发展及预后密切相关,能通过靶基因相互作用,影响特殊的信号转导通路,调节肿瘤细胞的增殖与分化,被认为是癌性微小 RNA,为肿瘤的诊断和治疗开辟了新的途径^[11]。目前对 miR-155 的功能研究,尤其是其在微生物感染中的作用也越来越受到重视,它不仅参与多种病毒感染的调控,而且在多种细菌如结核分枝杆菌、幽门螺旋杆菌、李斯特氏菌等感染中发挥着重要调节作用。本文将对 miRNA-155 在微生物感染过程中的作用作系统综述。

1 miR-155与病毒感染

miR-155 可参与调控病毒感染如肝炎病毒、人类 T 细胞白血病病毒、人类疱疹病毒感染等,其在病毒感染中主要通过影响病毒的 DNA 复制和 mRNA 翻译以调节宿主细胞抗病毒免疫反应^[12]。

1.1 miR-155与肝炎病毒感染

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 引起的慢性肝炎是肝硬化、肝癌及肝外疾病的主要原因。Bala 等^[13]研究表明,慢性丙型肝炎患者血清中 miR-155 表达上调,且血清中的 miR-155 量与 cHCV 颗粒呈正相关关系,提示 miR-155 可作为丙型肝炎病毒引起的肝细胞损伤指标。慢性 HCV 感染过程中,丙型肝炎病毒核心 NS3 和 NS5 蛋白可调控受体细胞 miR-155 的表达及 TNF α 分泌,并且 HCV 诱导上调的 miR-155 可通过激活肝细胞中 Wnt 信号通路促进肝细胞的增殖^[14]。另外, Sidorkiewicz 等^[15]检测经 α -干扰素和利巴韦林治疗后的丙肝患者血清、外周血单核细胞中 HCV RNA 含量以及 BIC 基因表达,结果显示血清和外周血单核细胞中均含有 HCV RNA 的患者中,其外周血单核细胞中 BIC 基因均过表达;仅在外周血单核细胞中含有 HCV RNA 的患者中,83% 的患者外周血单核细胞中 BIC 基因过表达;当清除血清和外周血单核细胞中的 HCV RNA 后, BIC 基因表达量降低,这些表明了 BIC 基因的表达与患者血清和外周血中 HCV 颗粒有密切关系;而 Jiang 等^[16]则进一步研究发现,上调的 miR-155 能解除 IL-10、TGF- β 对 TLR-3 所介导的抗病毒反应的抑制作用,从而增强

机体的抗病毒能力。

此外, miR-155 在抗 HBV 感染中也发挥着一一定的调控作用。Su 等^[17]研究表明, miR-155 能通过作用于细胞因子信号抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 而增强机体细胞信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 和 STAT3 的磷酸化,激活 JAK/STAT 信号通路从而增强先天性免疫细胞对乙肝病毒的免疫作用,抑制肝细胞中乙肝病毒的感染。

1.2 miR-155与人类T细胞白血病病毒感染

人 T 细胞白血病病毒 (human T-cell leukemia virus, HTLV) 是一类逆转录 RNA 病毒,分为 I 型 (HTLV-I) 和 II 型 (HTLV-II),分别是 T 细胞白血病 (adult T-cell leukemia, ATL) 和毛细胞白血病 (hairy cell leukemia, HCL) 的病原体。HTLV-I 可通过血液、性接触、母婴等途径传播,HTLV-I 感染的宿主细胞中 miR-155 异常表达。Tomita^[18]研究发现,HTLV-I 感染 T 淋巴细胞后, miR-155 的表达上调,然而通过 miR-155 抑制剂可抑制 miR-155 表达从而抑制 HTLV-I 阳性的 T 细胞系的生长,但对 HTLV-I 阴性的 T 细胞系无影响作用,表明 miR-155 在 HTLV-I 感染的白血病中扮演着重要角色。Wang 等^[19]研究表明,在 HTLV-I 感染中干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 通过上调 BIC 基因的表达从而促进细胞增殖、抑制凋亡,并且确定了 IRFs 所调节的第一个 miRNA 基因——BIC 基因,同时为探索 HTLV-I 病毒通过 IRF/BIC 途径促进癌变的分子机制提供了依据。

1.3 miR-155与人类疱疹病毒感染

人类疱疹病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 是一种普遍存在的病毒,与 Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌以及淋巴增殖性疾病密切相关。EBV 能诱导被感染细胞中 miRNA 表达谱发生不同模式的改变,其中 miR-155 是最具代表性的 miRNA 分子之一。Cameron 等^[20]通过微阵列技术与定量 PCR 分析发现, miR-155 在 I 型与 III 型 EBV 潜伏期的宿主细胞中表达增加,提示 miR-155 可作为由 EBV 引起的癌症的检测指标。Espinoza 等^[21]研究发现,白藜芦醇能抑制 EBV 感染的 B 细胞中 miR-155 的表达,从而抑制 EBV 的恶性转化作用。Kim 等^[22]发现 EBV 潜伏膜蛋白 1 (latent membrane protein 1, LMP1) 通过 miR-155 介导 Akt 活化及上调 Mcl-1,从而使得 B 细胞淋巴瘤患者细胞免受由利妥昔单抗所诱导的细胞凋亡。

1.4 miR-155与其他病毒感染

miR-155除参与调控上述几种病毒感染宿主细胞外, 同样参与其他多种病毒的感染。博尔纳病毒(Borna disease virus, BDV)是一种致病机制目前尚不清楚的病毒, 其主要感染神经细胞而导致感染者出现精神分裂及双相情感障碍表现。正常情况下, miR-155通过靶向SOCS1和SOCS3促进I型干扰素的表达。BDV持续感染人少突胶质细胞后通过编码磷蛋白抑制miR-155的表达, 从而抑制I型干扰素的生成, 进而抑制机体对BDV产生免疫反应^[23]。Zawislak等^[24]利用小鼠巨细胞病毒(mouse cytomegalovirus, MCMV)感染野生小鼠以及miRNA-155基因定位敲除的小鼠, 观察NK细胞成熟及其稳态情况。他们发现MCMV感染淋巴组织和非淋巴组织后, 野生小鼠体内激活的NK细胞中miR-155表达上调, 并通过STAT4信号对促炎细胞因子IL-12和IL-18信号作出应答, 而缺乏miR-155的NK细胞出现严重的损伤效应, 表明miR-155可调节NK细胞抗病毒感染。Swaminathan等^[25]研究发现HIV-1感染巨噬细胞后, 可通过细胞表面Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)上调miR-155, 而抑制HIV-1前期整合复合物核输出时所依赖的一些因子(ADAM10、TNPO3、Nup153、LEDGF/p75)的表达, 从而发挥抗HIV-1感染的作用。Bolisetty等^[26]发现网状内皮增生病毒株T (reticuloendotheliosis virus strain T, REV-T)诱导的B细胞淋巴瘤中miR-155表达水平异常升高, 过表达的miR-155降低了内源性组蛋白去甲基化酶JARID2 (jumonji, AT-rich interactive domain 2) mRNA的表达, 而过表达的JARID2能加速细胞凋亡, 表明miR-155通过下调JARID2抑制肿瘤细胞凋亡。上述研究结果均表明miR-155参与众多病毒对宿主细胞的感染, 并在抗病毒过程中发挥着重要作用。

2 miR-155与细菌感染

miR-155不仅参与病毒感染的调控, 同样在细菌感染过程中扮演着重要角色。miR-155不仅在由致病菌引起的宿主细胞增殖/分化/凋亡途径紊乱中发挥重要作用, 而且miR-155也能引发某些宿主细胞与微生物的相互作用, 从而维持机体内的各种微生物间及宿主与微生物间的免疫和代谢的动态平衡, 但失去动态平衡可诱导机体向病理非稳态转变^[27]。

2.1 miR-155与结核分枝杆菌

结核病(Tuberculosis)是严重威胁人类健康的一种常见疾病, 其在全球范围内的发病率呈不断增长的趋势, 已成为严重的公共卫生问题。目前, 国内外关于miR-155与结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)方面的研究甚少。Wu等^[28]研究表明, 受结核分枝杆菌感染的患者外周血单核细胞中miR-155的表达水平显著高于正常对照组, 提示miR-155可作为结核分枝杆菌感染的一个潜在诊断标记物。Kumar等^[29]研究发现, miR-155在结核分枝杆菌感染的巨噬细胞中表达上调, 并能降低BTB-CNC同源体1(BTB and CNC homology 1, Bach1)以及含有SH2结构域的肌醇5磷酸酶(SH2-containing inositol 5'-phosphatase, SHIP1)的表达。Bach1能抑制血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达, SHIP1能抑制AKT活性, 而HO-1和AKT都是结核分枝杆菌生存所必需的因子, 因此结核分枝杆菌通过上调miR-155来减少Bach1和SHIP1的表达, 进而减少对HO-1和AKT的抑制作用, 从而为自身的生存提供有利条件。Ghorpade等^[30]研究表明在牛分枝杆菌感染过程中, miR-155通过调控Toll样受体参与PI3K、MAPK、NF- κ B等信号通路, 进而调控巨噬细胞对结核分枝杆菌的免疫反应。另外本研究小组的初步实验结果表明, 巨噬细胞受鸟结核分枝杆菌感染后, miR-155表达水平明显升高。

2.2 miR-155与幽门螺旋杆菌

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤和胃癌的主要致病因素。在由幽门螺杆菌引起的各种疾病中, miR-155能负调控感染引起的炎症, 包括慢性胃炎和结肠炎等, 且能抑制巨噬细胞感染幽门螺旋杆菌后由DNA损伤引起的凋亡^[31-33]。miR-155通过作用于髓样分化因子-88(myeloid differentiation factor-88, MyD88)实现其负调控作用^[34]。Saito等^[35]通过分析miRNA表达谱探讨MALT淋巴瘤的分子发病机制, 发现幽门螺杆菌感染C57BL/6小鼠后, 小鼠胃黏膜上皮细胞中的miR-155表达上调, 进一步研究发现其通过与凋亡因子TP53INP1的mRNA的3' UTR结合, 抑制TP53INP1的表达, 从而在胃MALT淋巴瘤的发病中发挥重要的促进作用。

2.3 miR-155与李斯特氏菌

单核细胞增生李斯特氏菌(*Listeria monocyto-*

genes) 是革兰氏阳性兼性细胞内病原体, 可使免疫力低下者及孕妇等患严重的疾病。李斯特氏菌感染人结肠癌 Caco-2 细胞后, 细胞中 miR-155 表达上调, 并且由于其感染而引起的机体细胞特定 miRNA 表达模式的不同在很大程度上依赖于该菌的效应蛋白存在与否^[36]。Lind 等^[37] 研究发现, 低表达 miR-155 的 CD8⁺T 细胞在 TCR 交联后, 其促生存 Akt 通路的激活受损, 进而导致小鼠抗李斯特氏菌感染能力降低。以上研究结果表明, miR-155 是李斯特氏菌感染后 T 细胞活化、机体免疫反应所不可缺少的分子。

2.4 miR-155与其他细菌

miR-155 不仅参与上述几种细菌的感染免疫过程, 在其他细菌感染免疫过程中同样表达异常, 可能参与调控宿主细胞的免疫作用。Giahi 等^[38] 发现鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG) 感染的树突状细胞中 miR-155 表达上调, 提示树突状细胞能通过 miR-155 的表达调节进而在 LGG 等益生菌的感染中发挥免疫调节功能。Sharbati 等^[39] 通过利用 RT-qPCR 技术分析受沙门氏菌 (*Salmonella*) 感染后单核细胞中的 miRNAs 表达谱, 发现 miR-155 表达上调, 并通过 TGF- β 信号途径介导宿主单核细胞对沙门氏菌感染的防御。金黄色葡萄球菌肠毒素 B (*Staphylococcus aureus* enterotoxin B, SEB) 处理单核细胞后, 细胞中 miR-155 表达降低, 而大肠杆菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理单核细胞后 miR-155 表达增加, 表明 miR-155 在不同细菌导致的炎症反应中表达不同, 并且发挥的作用可能也不相同^[40]。Clare 等^[41] 研究发现, miR-155 缺陷小鼠经柠檬酸杆菌 (*Citrobacter rodentium*) 感染后, 小鼠胃肠组织中细菌繁殖增强, 机体免疫反应能力下降, 易感性增强, 表明 miR-155 在保护机体免受管腔细菌病原体感染的机制中发挥重要作用。Cremer 等^[42] 用弗朗西斯菌 (*Francisella novicida*) 感染 RAW 264.7 小鼠巨噬细胞, 用洋葱伯克霍尔德菌 (*Burkholderia cenocepacia*) 和耻垢分枝杆菌 (*Mycobacterium smegmatis*) 分别感染人外周血单核细胞, 实验结果显示微生物感染后 miR-155 通过 NF- κ B 途径上调 Fos/Jun 转录因子而发挥免疫调节作用。

3 展望

MiR-155 能够在转录后抑制靶基因的翻译是典型的多功能基因, 其下游基因介导参与多种生理病理过程, 涉及到细胞增殖、分化与凋亡的调控, 人

类癌症的发生与发展。miR-155 在病毒、细菌等微生物感染免疫中的调控作用也日益受到重视。微生物入侵宿主细胞后, 机体通过各种分子机制调节 miR-155 的表达, 一方面促进机体释放炎症因子清除微生物, 另一方面也通过负反馈调节方式抑制免疫反应过表达, 从而维持机体的稳态。目前, 尚未发现 miR-155 与真菌感染方面的研究报道, 值得继续探索。研究 miR-155 在不同病原微生物感染中的具体作用机制, 将为深入理解相应疾病的发生病因及寻找分子治疗靶点奠定理论基础, 为临床提供更加简便、可靠的诊断标准, 同时为 miR-155 发生改变的相关疾病的预防及治疗开辟新途径。

[参 考 文 献]

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75(5): 843-54
- [2] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2000, 403(6772): 901-6
- [3] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-97
- [4] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, et al. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol*, 2002, 12(9): 735-9
- [5] Kluiver J, van den Berg A, de Jong D, et al. Regulation of pri-microRNA BIC transcription and processing in Burkitt lymphoma. *Oncogene*, 2007, 26(26): 3769-76
- [6] Tam W. Identification and characterization of human BIC, a gene on chromosome 21 that encodes a noncoding RNA. *Gene*, 2001, 274(1-2): 157-67
- [7] Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*, 2007, 316(5824): 608-11
- [8] Thai TH, Calado DP, Casola S, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science*, 2007, 316(5824): 604-8
- [9] Tili E, Croce CM, Michaille JJ. MiR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer. *Int Rev Immunol*, 2009, 28(5): 264-84
- [10] Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, et al. MiR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(6): 497-505
- [11] Higgs G, Slack F. The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis. *J Clin Bioinforma*, 2013, 3(1): 17
- [12] Skalsky RL, Cullen BR. Viruses, microRNAs, and host interactions. *Annu Rev Microbiol*, 2010, 64: 123-41
- [13] Bala S, Tilahun Y, Taha O, et al. Increased microRNA-155 expression in the serum and peripheral monocytes in chronic HCV infection. *J Transl Med*, 2012, 10: 151
- [14] Zhang Y, Wei W, Cheng N, et al. Hepatitis C virus-induced up-regulation of microRNA-155 promotes hepatocar-

- cinogenesis by activating Wnt signaling. *Hepatology*, 2012, 56(5): 1631-40
- [15] Sidorkiewicz M, Grek M, Jozwiak B, et al. Expression of microRNA-155 precursor in peripheral blood mononuclear cells from hepatitis C patients after antiviral treatment. *Acta Virol*, 2010, 54(1): 75-8
- [16] Jiang M, Broering R, Trippler M, et al. MicroRNA-155 controls Toll-like receptor 3- and hepatitis C virus-induced immune responses in the liver. *J Viral Hepat*, 2014, 21(2): 99-110
- [17] Su C, Hou Z, Zhang C, et al. Ectopic expression of microRNA-155 enhances innate antiviral immunity against HBV infection in human hepatoma cells. *Virology*, 2011, 8: 354
- [18] Tomita M. Important roles of cellular microRNA miR-155 in leukemogenesis by human T-cell leukemia virus type 1 infection. *ISRN Microbiol*, 2012, 2012: 978607
- [19] Wang L, Toomey NL, Diaz LA, et al. Oncogenic IRFs provide a survival advantage for Epstein-Barr virus- or human T-cell leukemia virus type 1-transformed cells through induction of BIC expression. *J Virol*, 2011, 85(16): 8328-37
- [20] Cameron JE, Fewell C, Yin Q, et al. Epstein-Barr virus growth/latency III program alters cellular microRNA expression. *Virology*, 2008, 382(2): 257-66
- [21] Espinoza JL, Takami A, Trung LQ, et al. Resveratrol prevents EBV transformation and inhibits the outgrowth of EBV-immortalized human B cells. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51306
- [22] Kim JH, Kim WS, Park C. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 protects B-cell lymphoma from rituximab-induced apoptosis through miR-155-mediated Akt activation and up-regulation of Mcl-1. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(8): 1586-91
- [23] Zhai A, Qian J, Kao W, et al. Borna disease virus encoded phosphoprotein inhibits host innate immunity by regulating miR-155. *Antiviral Res*, 2013, 98(1): 66-75
- [24] Zawislak CL, Beaulieu AM, Loeb GB, et al. Stage-specific regulation of natural killer cell homeostasis and response against viral infection by microRNA-155. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(17): 6967-72
- [25] Swaminathan G, Rossi F, Sierra LJ, et al. A role for microRNA-155 modulation in the anti-HIV-1 effects of Toll-like receptor 3 stimulation in macrophages. *PLoS Pathog*, 2012, 8(9): e1002937
- [26] Bolisetty MT, Dy G, Tam W, et al. Reticuloendotheliosis virus strain T induces miR-155, which targets JARID2 and promotes cell survival. *J Virol*, 2009, 83(23): 12009-17
- [27] Staedel C, Darfeuille F. MicroRNAs and bacterial infection. *Cell Microbiol*, 2013, 15(9): 1496-507
- [28] Wu J, Lu C, Diao N, et al. Analysis of microRNA expression profiling identifies miR-155 and miR-155* as potential diagnostic markers for active tuberculosis: a preliminary study. *Hum Immunol*, 2012, 73(1): 31-7
- [29] 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*. *Cell Microbiol*, 2012, 14(10): 1620-31
- [30] Ghorpade DS, Leyland R, Kurowska-Stolarska M, et al. MicroRNA-155 is required for *Mycobacterium bovis* BCG-mediated apoptosis of macrophages. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(12): 2239-53
- [31] Xiao B, Liu Z, Li BS, et al. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J Infect Dis*, 2009, 200(6): 916-25
- [32] Oertli M, Engler DB, Kohler E, et al. MicroRNA-155 is essential for the T cell-mediated control of *Helicobacter pylori* infection and for the induction of chronic gastritis and colitis. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3578-86
- [33] Koch M, Mollenkopf HJ, Klemm U, et al. Induction of microRNA-155 is TLR- and type IV secretion system-dependent in macrophages and inhibits DNA-damage induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(19): E1153-62
- [34] Tang B, Xiao B, Liu Z, et al. Identification of MyD88 as a novel target of miR-155, involved in negative regulation of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *FEBS Lett*, 2010, 584(8): 1481-6
- [35] Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One*, 2012, 7(11): e47396
- [36] Izar B, Mannala GK, Mraheil MA, et al. microRNA response to *Listeria monocytogenes* infection in epithelial cells. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(1): 1173-85
- [37] Lind EF, Elford AR, Ohashi PS. Micro-RNA 155 is required for optimal CD8⁺ T cell responses to acute viral and intracellular bacterial challenges. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1210-6
- [38] Giahi L, Aumueller E, Elmadfa I, et al. Regulation of TLR4, p38 MAPkinase, IkappaB and miRNAs by inactivated strains of *Lactobacilli* in human dendritic cells. *Benef Microbes*, 2012, 3(2): 91-8
- [39] Sharbati S, Sharbati J, Hoeke L, et al. Quantification and accurate normalisation of small RNAs through new custom RT-qPCR arrays demonstrates *Salmonella*-induced microRNAs in human monocytes. *BMC Genomics*, 2012, 13: 23
- [40] Dilda F, Gioia G, Pisani L, et al. *Escherichia coli* lipopolysaccharides and *Staphylococcus aureus* enterotoxin B differentially modulate inflammatory microRNAs in bovine monocytes. *Vet J*, 2012, 192(3): 514-6
- [41] Clare S, John V, Walker AW, et al. Enhanced susceptibility to *Citrobacter rodentium* infection in microRNA-155-deficient mice. *Infect Immun*, 2013, 81(3): 723-32
- [42] Cremer TJ, Fatehchand K, Shah P, et al. MiR-155 induction by microbes/microbial ligands requires NF- κ B-dependent *de novo* protein synthesis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2: 73