

DOI: 10.13376/j.cblls/2014121

文章编号: 1004-0374(2014)08-0846-06

固有免疫细胞及其模式识别受体 与表观遗传学调控研究进展

刘昕詠, 张彦洁, 罗茂财, 任建敏, 吴菁, 杨克, 许春娣, 周同*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

摘要: 固有免疫细胞是机体抵御病原微生物的首道防线, 亦是机体有效启动和维持免疫反应的重要参与者, 而模式识别受体是固有免疫细胞发挥免疫功能的重要免疫分子, 因此, 机体对固有免疫细胞及其模式识别受体的精细调控尤为重要。表观遗传学是近年研究热点, 其在固有免疫调节中的作用逐渐受到重视。就近年表观遗传学中的 DNA 甲基化、组蛋白共价修饰及非编码 RNA 等在调节固有免疫细胞分化发育及其模式识别受体的相关研究作一简述, 以期对感染、炎症、自身免疫病等研究与防治提供新的思路和策略。

关键词: 固有免疫细胞; 模式识别受体; 表观遗传学; 调控机制

中图分类号: Q344; R392 **文献标志码:** A

Research progress in regulation of innate immune cells and pattern recognition receptors by epigenetics

LIU Xin-He, ZHANG Yan-Jie, LUO Mao-Cai, REN Jian-Min, WU Jing, YANG Ke, XU Chun-Di, ZHOU Tong*

(Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: Innate immune cells are the first line of defense against pathogens, as well as the participants that activate and maintain the immune responses, while pattern recognition receptors (PRRs) are the vital immune molecules mediating immune function. Therefore, the regulation of innate immune cells and PRRs is important for the body. Recent years, epigenetics has been one of the hot spots, the role of which in modulating innate immune is getting more and more attentions. In this review, we summarize DNA methylation, histone modification, and non-coding RNAs in regulating innate immune cell differentiation, development and PRRs, to provide new thoughts and approaches for prevention and treatment of infectious, inflammatory and autoimmune diseases.

Key words: innate immune cells; pattern recognition receptor; epigenetics; regulatory mechanism

固有免疫是机体在种系发育和进化过程中形成的天然免疫防御功能, 也称为非特异性免疫。随着现代免疫学研究的不断进展, 固有免疫对机体的作用已越来越受到重视。固有免疫与多种免疫性疾病发生发展密切关联, 并是导致这些疾病的主要因素。以往研究认为, 免疫相关基因发生突变或缺失是造成固有免疫异常的基因层面因素。然而, 某些与固有免疫相关的疾病未出现遗传基因突变, 而病变程度却十分严重。鉴于固有免疫调控是一个非常精细的过程, 因此, 可能存在其他非遗传因素的固有免疫调控模式。

表观遗传学是近年研究热点, 且研究表明, 子代生长发育以及进化信息不仅取决于亲代基因组中的遗传信息, 外环境变化也对子代产生重要影响, 即通过 DNA 表达过程中外围环境的改变而对 DNA 的表达产生影响, 这种影响被定义为表观遗传学。表观遗传学为诸多临床疾病的病理机制研究提供了全新的视角, 亦可为探索固有免疫精细调控模式提

收稿日期: 2014-04-02; 修回日期: 2014-04-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81070567, 81000163, 81170363, 81270801)

*通信作者: E-mail: zhoutong_cn@hotmail.com

供重要的理论依据。目前, 有关表观遗传学对固有免疫调控的研究多集中于固有免疫细胞及其模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 为此, 本文就相关研究进展作一综述。

1 固有免疫细胞及其模式识别受体

固有免疫是机体免疫系统抵御病原微生物入侵的首道防线, 主要由组织屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子组成。固有免疫细胞是人体免疫系统的重要组成部分, 其特点是生物体出生后即具有, 可针对侵入的病原体最先产生快速和非特异的免疫应答, 包括树突状细胞 (dendritic cells, DC)、巨噬细胞、自然杀伤 (natural killer cells, NK) 细胞、中性粒细胞等。此外, 还包括上皮细胞, 由这类细胞构成的人体上皮组织亦是固有免疫的重要防线^[1]。

现知病原微生物入侵机体时, 固有免疫细胞可通过膜型和分泌型等形式表达 PRR, 识别微生物的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 而启动免疫应答, 对机体免疫系统抵御病原体入侵和维持平衡状态起重要调节作用^[2]。PAMP 是病原体及其产物所共有的特定高度保守分子结构, 包括脂多糖等脂类化合物、肽聚糖等糖类化合物、鞭毛蛋白等微生物蛋白、病毒核酸以及小分子代谢产物等。目前对 PRR 的研究主要集中于 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR), 而 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 在固有免疫中可能具有更广泛的病理生理作用^[2]。

2 表观遗传学

1975 年, Holliday 和 Pugh^[3] 提出表观遗传是非 DNA 序列差异的核遗传。现代遗传学将表观遗传学定义为研究不涉及 DNA 序列改变而基因表达具有可遗传特性的学科, 其主要研究内容分为两类: 转录前调控, 包括 DNA 甲基化、组蛋白共价修饰及染色质重塑等; 转录后调控, 包括非编码 RNA、微小 RNA (miRNA) 以及反义 RNA (anti-sence RNA) 等^[4]。前者主要研究环境因素调控子代基因表达, 后者则主要研究蛋白质翻译前 RNA 调控机制。在此基础上, 近年较集中于 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 调控方面的研究。

3 表观遗传学对固有免疫细胞及其 PRR 的调控

3.1 DNA 甲基化与固有免疫细胞及其 PRR

DNA 甲基化是精确调控真核生物基因表达的

方法之一, 其可通过改变染色质结构、DNA 构象与稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用方式, 从而调控基因表达。现知 DNA 甲基化是一种从遗传中获得并可使 DNA 发生化学变化的渐进性调控过程, 具有稳定性和可遗传性。而 DNA 甲基化状态又受甲基转移酶等多种酶的调节, 因此, 研究调节 DNA 甲基化状态的酶类显得至关重要^[5]。同时, 甲基化研究还包括 DNA 去甲基化, 其分为复制和非复制引起的去甲基化两种形式^[6]。

研究表明, DNA 甲基化对固有免疫细胞发育及功能均具影响。利用具有去甲基化作用的不同浓度地西他滨作用于 NK 细胞, 可致该细胞活力、增殖能力、细胞毒性作用以及包括主要活化与抑制性受体表达等下降, 表明去甲基化药物可抑制 NK 细胞活性, 从而可能对急性髓细胞性白血病有治疗作用^[7]。Gattazzo 等^[8]亦发现在 NK 细胞相关的淋巴组织增生性疾病中, NK 细胞表面的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR3DL1) 信号启动子甲基化, 可降低 NK 细胞抑制性信号分子的表达, 从而促使疾病的发生。

此外, DNA 甲基化亦可影响 PRR 介导的细胞内信号通路。Furi 等^[9]研究了 DNA 甲基化与 TLR9 生物学作用关系, 利用自身低度或高度 DNA 甲基化处理细胞后, 发现随甲基化程度增高, TLR9 及其下游 NF- κ B、IRAK2 和 IL-8 表达均显著上调, 表明 DNA 甲基化可激活 TLR9 信号通路。此外, 研究发现人体中相关基因的 DNA 甲基化也是引起感染的关键因素。Al-Quraishy 等^[10]在疟疾致病过程中发现, *PIGR*、*NCF1*、*KLKB1*、*EMR1*、*Ndufb11* 等基因甲基化程度增加, 可致感染过程中 TLR6 和 TLR1 表达显著增强, 且两者在巨噬细胞表面形成的二聚体, 是识别 PAMP 并将信号转导至下游的关键因素。de Faria Amormino 等^[11]研究了牙周致病菌和宿主间相互作用的免疫反应过程, 也发现牙周炎患者牙龈样本中 DNA 高甲基化与 TLR2 表达上调具有相关性。此外, Shuto^[12]则在慢性阻塞性肺病相关机制研究中发现, 在肺囊性纤维化的病程中上皮细胞内的 DNA 去甲基化增加可激活转录因子 Sp1 依赖性转录, 且协同 IL-17A 通过 p38 磷酸化增强 TLR2 的信号转导。上述研究表明, DNA 甲基化在 PRR 受体激活的信号通路中起了关键调控作用, 并对后者生理效应产生影响。

3.2 组蛋白修饰与固有免疫细胞及其 PRR

组蛋白由碱性氨基酸构成, 其 C 端结构域可

与其他组蛋白分子发生相互作用, 并与 DNA 缠绕有关。而其 N 端则参与蛋白质与 DNA 作用, 具有高度可变区, 是翻译后修饰的主要位点并可调节 DNA 功能^[13-14]。组蛋白修饰包括乙酰化、磷酸化、泛素化及相应修饰基团去除等^[15-16]。现知不同形式的组蛋白修饰酶可致组蛋白氨基酸末端特定残基修饰多样性, 且氨基酸种类及修饰程度将产生异同效应, 表现为部分能激活基因转录, 而部分则起抑制作用^[17]。

目前, 有关组蛋白修饰对固有免疫细胞及其 PRR 调控的相关研究尚少, 主要集中于组蛋白甲基化与组蛋白乙酰化等方面。其中, 组蛋白甲基化转移酶 G9a 是近期研究对固有免疫细胞调控较多的靶点, 其负责催化组蛋白 H3 上第 9 位赖氨酸 (K9) 的甲基化以及组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的甲基化^[18]。此外, RelB 是一种与内毒素耐受直接相关的蛋白, 其与 G9a 的相互作用是产生内毒素耐受的机制之一。据此, Chen 等^[19]研究发现, IL-1 启动子区 HP1 可与 G9a 形成复合体, 而属 NF- κ B 家族成员的 RelB 则可分解该复合体并解除转录沉默, 从而影响固有免疫细胞 IL-1 的产生, 这一发现可能有助于阐释组蛋白修饰与固有免疫的调控关系。

此外, 组蛋白甲基化和组蛋白乙酰化抑制剂亦逐渐被关注, 如已发现组蛋白乙酰化抑制剂对诸多固有免疫细胞的细胞活性和功能均有调抑作用。Ogbomo 等^[20]研究表明, 组蛋白去乙酰化抑制剂可使 NK 细胞活化受体 NKp46 和 NKp30 表达下调并减弱细胞吞噬功能, 且可通过抑制 NF- κ B 活性而降低该细胞的细胞毒性作用。此外, 上述抑制剂也可对 DC 细胞内协同信号分子等产生抑制效应。Nencioni 等^[21]发现, 组蛋白去乙酰化抑制剂 MS-275 和丙戊酸钠 (VPA) 可影响人单核细胞源性 DC 的协同信号分子和黏附分子的表达。而 Frikeche 等^[22-23]则利用 VPA 干预 DC 后得出类似结果, 表明该抑制剂可下调共刺激分子 CD83 和 CD40 的表达。组蛋白去乙酰化抑制剂还可影响 DC 的分化和免疫原性, 其可通过下调 DC 标志分子 CD1a 以及共刺激分子和黏附分子表达, 阻断 NF- κ B、干扰素调节因子 3 (IRF-3) 和 IRF-8 等信号通路, 以此调抑 DC 相关炎症蛋白的分泌^[24]。

有关组蛋白修饰对 PRR 的作用尚不明晰。Xia 等^[25]研究发现一种组蛋白 H3K4 甲基转移酶 ASH1L, 它通过促进肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 诱导蛋白 3 (TLR 信号通路负性调控因子) 的表达, 可抑

制 TLR 下游 NF- κ B 的信号传递, 由此抑制巨噬细胞产生 IL-6 和 TNF- α 。 γ 干扰素 (IFN- γ) 和 TLR 的协同作用是诱发固有免疫反应和炎症性疾病的重要机制。Qiao 等^[26]报道组蛋白乙酰化能影响 IFN- γ 基因转录相关的信号转导与转录激活因子 1 (STAT1) 和 IRF-1, 从而可增强 TLR4 相关转录因子活性, 提示 IFN- γ 与 TLR4 的协同机制可能与组蛋白修饰有关。Kaikkonen 等^[27]也发现, 当 TLR4 信号增强并形成对巨噬细胞调控时, 其转录增强子区存在组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4me1/2) 的二甲基化。研究还观察到在脂多糖 (LPS) 刺激 TLR4 状态下, 组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化增加^[28], 也证明了组蛋白修饰与 PRR 之间可能存在调控关系。Stender 等^[29]进一步研究证实, 三甲基化组蛋白 H4 赖氨酸 20 (H4K20me3) 是巨噬细胞上抑制 TLR4 靶基因表达的关键点, 表明可通过辅助调节因子激活或抑制特定组蛋白可调控炎症反应。上述新近研究结果均表明, 组蛋白修饰与 PRR 信号通路有着密切关系, 且影响着 PRR 生理功能及下游信号调控。

3.3 非编码RNA调控与固有免疫细胞及其PRR

非编码 RNA (non-coding RNA) 是近年发现的一种可转录但不能被翻译为蛋白质, 且具有特定功能的 RNA。参与基因调控的非编码 RNA 主要分为两类^[30-31]: 一类为短链非编码 RNA, 包括 siRNA、miRNA、piRNA, 其在基因组水平调控基因表达并可介导信使 RNA 降解, 抑制翻译过程; 另一类为长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 其在染色体水平发挥顺式调节作用, 参与染色质修饰与转录调节, 且调控网络广泛与复杂。近年有关非编码 RNA 调控机制研究中, miRNA 的研究较为充分和深入。现知其通过与靶基因的 3'-UTR 区的完全或者不完全互补结合, 引起 mRNA 降解或蛋白质翻译抑制, 从而发挥负性调节作用, 参与细胞多种功能^[32]。而 lncRNA 的研究相对较少, 目前已知其机制包括基因印记、染色质重塑、细胞周期调控、剪接调控、mRNA 降解和翻译调控等, lncRNA 通过这些作用机制在不同水平调控基因表达^[33]。

研究表明, miRNA 对固有免疫细胞功能具有调控作用。已证实 miR-25、miR-93、miR-106a、miR-106b、miR-21、miR-342 及 miR-422b 可促进单核细胞分化为 DC, 而 miR-155 和 miR-146a 则对 DC 成熟有促进作用 (图 1)^[34]。Dicer 是 RNase III 家族中特异识别双链 RNA 的成员, 该基因敲除小鼠的 DC 更易凋亡, 且细胞成熟过程阻滞, 以及表

面分子表达受抑, 致使其激活 CD4⁺T 细胞的功能减弱^[35]。此外, Notch 和 Wnt 信号通路在 DC 等分化发育中也具有重要作用, 而这两类信号通路也通常受 miRNA 的调控^[36]。Hashimi 等^[37] 研究发现, 利用 miR-21 和 miR-34a 抑制物可部分阻断单核细胞来源的 DC 分化。Lu 等^[38] 也发现, 在单核细胞分化成 DC 过程中, miR-221 表达上调而其靶点基因 P27 表达下降, 沉默 miR-221 则 P27 表达上升, 由此推测, miR-221 可抑制未成熟 DC 的凋亡。Bezman 等^[39] 进一步发现, miRNA 是 NK 细胞功能调节以及免疫受体酪氨酸活化基序 (ITAM) 所依赖的刺激应答所必需, 敲除 miRNA 的 Ly49H⁺ NK 细胞在感染巨噬细胞病毒 (CMV) 时, 其细胞数量

虽然增加, 但可致细胞成熟前死亡, 以至不能对 CMV 感染产生有效免疫应答, 表明 miRNA 也可通过某些复杂机制调控 NK 细胞功能。此外, miRNA 还可通过调节细胞分泌 IL-12、IL-18 等, 对维持 NK 细胞内环境稳态起重要作用; 在包括 NK 细胞发育乃至该细胞源性恶性肿瘤的发生中, miRNA 也均发挥了关键调控作用^[40]。在 lncRNA 相关研究方面, 国内曹雪涛院士课题组 2014 年发现了一种名为 lnc-DC 并在 DC 中高表达的 lncRNA, 证实 lnc-DC 能通过一种未被发现的方式, 将 3' 端结构区域直接结合 DC 细胞胞质中 STAT3, 并保护 STAT3 的 Y705 位磷酸化水平, 增强 DC 中 STAT3 信号通路, 从而影响 DC 分化、发育及诱发 T 细胞

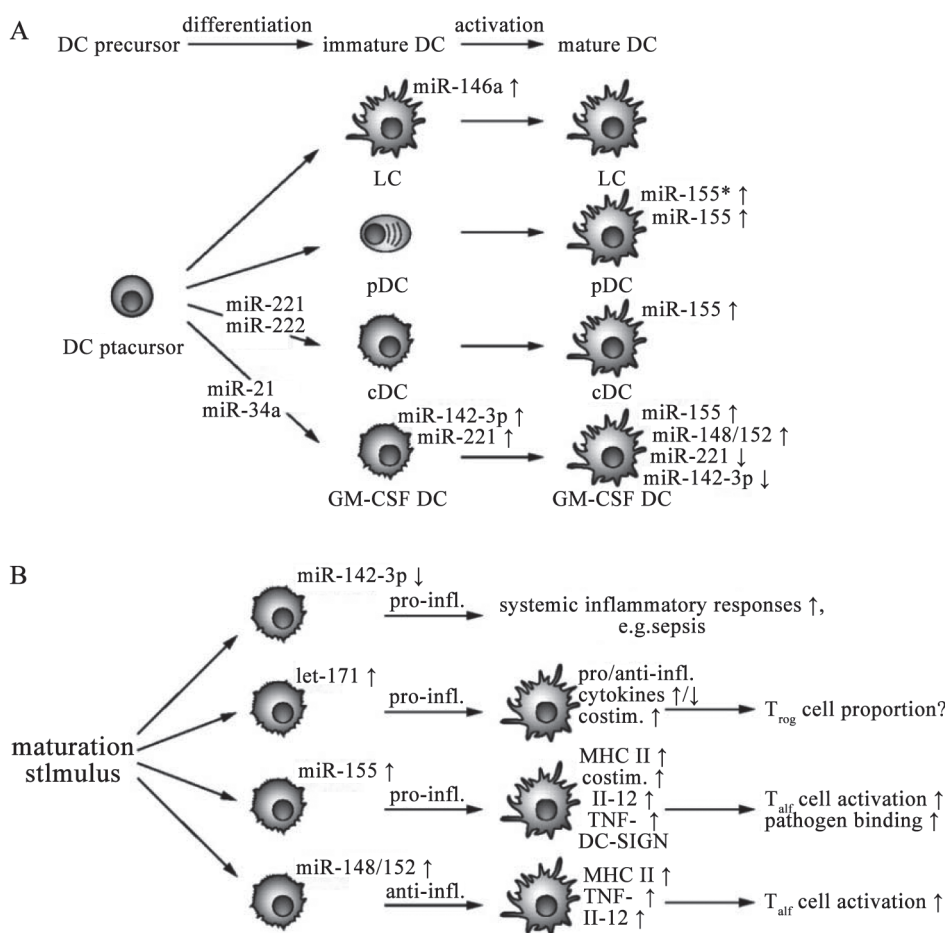


图1 miRNA对DC成熟与分化的影响^[34]

免疫应答的能力^[41]。

在此基础上, miRNA 对 PRR 中的 TLR 信号通路也具有重要调控作用。当固有免疫细胞受外界刺激后, 某些 miRNA 可直接调节细胞表达 TLR,

从而自起始阶段即可管控免疫应答的识别范畴和反应强度。Chen 等^[42] 研究发现, 人胆囊上皮细胞表达的 let-7 miRNA 家族成员 let-7i, 可直接与 TLR4 mRNA 的 3'-UTR 区发生互补结合而调节其表达。

反之,在固有免疫应答过程中,TLR信号通路对miRNA表达也具有互调作用,继而可调节或改变后者下游靶基因表达水平,实施对免疫反应效应过程的精细调控^[43]。如O'Connell等^[44]利用微阵列技术观察了TLR信号通路活化后淋巴细胞内miRNA的表达变化,发现TLR2、TLR4和TLR9的配体均能依赖不同的衔接蛋白活化NF- κ B和AP-1,导致miR-155表达增加。

3.4 表观遗传学协同作用与调控

研究发现,表观遗传调控作用通常非单一性,不同表观遗传调控模式也会同时调节某一固有免疫细胞或PRR的某些作用。例如在NK细胞的发育和成熟过程中,其NKG2A基因特异性激活表达的同时受DNA甲基化和组蛋白乙酰化的影响^[45]。又如在TLR对肿瘤的反应中,Galli等^[46]发现miR-29b、miR-29c、miR-148b和miR-152均可促进TLR3的DNA甲基化,从而可增强其活性。此外,低度DNA甲基化可通过TLR9依赖机制致使肺纤维化进展迅速,且某些miRNA也能促进肺纤维化的病理进程。相关实验进一步证明了miRNA调控和DNA甲基化作用之间的关联性,如French^[47]观察了酒精性肝癌中的表观遗传学现象,发现酒精通过改变DNA甲基化程度及使某些DNA周围的组蛋白乙酰化或去乙酰化,可作用于TLR4这一致病的关键信号通路,参与酒精性肝癌的发展。由此表明,表观遗传学现象并非相互孤立,而是彼此关联,且可能对固有免疫细胞及其PRR产生协同或拮抗作用,有待进一步探讨。

4 结语

综上所述,近年来表观遗传修饰在固有免疫应答中的调控作用越来越受到重视,但有关DNA甲基化、组蛋白修饰及非编码RNA等在参与调控固有免疫细胞及其PRR的作用方面研究刚起步,还有待进一步发现和深入。可以预见,表观遗传学研究不仅能够为深入揭示感染、炎症、自身免疫病等发生发展机制提供新的视角及分子生物学工具,还能促进临床重大疾病有效生物治疗手段的开发,因而具有良好的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801
- [2] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-84
- [3] Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*, 1975, 187(4173): 226-32
- [4] Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*, 2006, 1(2): 76-80
- [5] Meehan RR. DNA methylation in animal development. *Semin Cell Dev Biol*, 2003, 14(1): 53-65
- [6] Ooi S KT, Bestor TH. The colorful history of active DNA demethylation. *Cell*, 2008, 133(7): 1145-8
- [7] Kopp LM, Ray A, Denman CJ, et al. Decitabine has a biphasic effect on natural killer cell viability, phenotype, and function under proliferative conditions. *Mol Immunol*, 2013, 54(3): 296-301
- [8] Gattazzo C, Teramo A, Miorin M, et al. Lack of expression of inhibitory KIR3DL1 receptor in patients with natural killer cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. *Haematologica*, 2010, 95(10): 1722-9
- [9] Furi I, Sipos F, Spisak S, et al. Association of self-DNA mediated TLR9-related gene, DNA methyltransferase and cytokeratin protein expression alterations in HT29-cells to DNA fragment length and methylation status. *Sci World J*, 2013, 2013: 293-6
- [10] Al-Quraishy S, Dkhil MA, Abdel-Baki AA, et al. Genome-wide screening identifies Plasmodium chabaudi-induced modifications of DNA methylation status of Tlr1 and Tlr6 gene promoters in liver, but not spleen, of female C57BL/6 mice. *Parasitol Res*, 2013, 112(11): 3757-70
- [11] de Faria Amormino SA, Arao TC, Saraiva AM, et al. Hypermethylation and low transcription of TLR2 gene in chronic periodontitis. *Hum Immunol*, 2013, 74(9): 1231-6
- [12] Shuto T. Regulation of expression, function, and inflammatory responses of innate immune receptor Toll-like receptor-2 (TLR2) during inflammatory responses against infection. *Yakugaku Zasshi*, 2013, 133(12): 1401-9
- [13] Peterson CL, Laniel MA. Histones and histone modifications. *Curr Biol*, 2004, 14(14): R546-51
- [14] 蒋智文, 刘新光, 周中军. 组蛋白修饰调节机制的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(10): 1252-9
- [15] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*, 2000, 403(6765): 41-5
- [16] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*, 2001, 293(5532): 1074-80
- [17] 邢欣荣, 刘宇博, 程智逵, 等. 组蛋白修饰酶对基因转录的调控. *生理科学进展*, 2008, 39(4): 314-8
- [18] Tachibana M, Sugimoto K, Nozaki M, et al. G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis. *Genes Dev*, 2002, 16(14): 1779-91
- [19] Chen X, El Gazzar M, Yoza BK, et al. The NF- κ B factor RelB and histone H3 lysine methyltransferase G9a directly interact to generate epigenetic silencing in endotoxin tolerance. *J Biol Chem*, 2009, 284(41): 27857-65
- [20] Ogbomo H, Michaelis M, Kreuter J, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress natural killer cell cytolytic activity. *FEBS Lett*, 2007, 581(7): 1317-22

- [21] Nencioni A, Beck J, Werth D, et al. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13): 3933-41
- [22] Frikeche J, Simon T, Brissot E, et al. Impact of valproic acid on dendritic cells function. *Immunobiology*, 2012, 217(7): 704-10
- [23] Frikeche J, Peric Z, Brissot E, et al. Impact of HDAC inhibitors on dendritic cell functions. *Exp Hematol*, 2012, 40(10): 783-91
- [24] Jung ID, Lee JS, Jeong YI, et al. Apicidin, the histone deacetylase inhibitor, suppresses Th1 polarization of murine bone marrow-derived dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008, 22(2): 501-15
- [25] Xia M, Liu J, Wu X, et al. Histone methyltransferase Ash1l suppresses interleukin-6 production and inflammatory autoimmune diseases by inducing the ubiquitin-editing enzyme A20. *Immunity*, 2013, 39(3): 470-81
- [26] Qiao Y, Giannopoulou EG, Chan CH, et al. Synergistic activation of inflammatory cytokine genes by interferon- γ -induced chromatin remodeling and Toll-like receptor signaling. *Immunity*, 2013, 39(3): 454-69
- [27] Kaikkonen MU, Spann NJ, Heinz S, et al. Remodeling of the enhancer landscape during macrophage activation is coupled to enhancer transcription. *Mol Cell*, 2013, 51(3): 310-25
- [28] He Z, Wang X, Deng Y, et al. Epigenetic regulation of Thy-1 gene expression by histone modification is involved in lipopolysaccharide-induced lung fibroblast proliferation. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(1): 160-7
- [29] Stender JD, Pascual G, Liu W, et al. Control of proinflammatory gene programs by regulated trimethylation and demethylation of histone H4K20. *Mol Cell*, 2012, 48(1): 28-38
- [30] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 2009, 136(4): 629-41
- [31] Zaratiegui M, Irvine DV, Martienssen RA. Noncoding RNAs and gene silencing. *Cell*, 2007, 128(4): 763-76
- [32] 方士强, 卢忠心. MicroRNA-21的生物学功能及其与肿瘤关系的研究进展. *分子诊断与治疗杂志*, 2012, 3(6): 428-32
- [33] 夏天, 肖丙秀, 郭俊明. 长链非编码 RNA 的作用机制及其研究方法. *遗传*, 2013, 35(3): 269-80
- [34] Turner ML, Schnorfeil FM, Brocker T. MicroRNAs regulate dendritic cell differentiation and function. *J Immunol*, 2011, 187(8): 3911-7
- [35] Kuipers H, Schnorfeil FM, Fehling HJ, et al. Dicer-dependent microRNAs control maturation, function, and maintenance of Langerhans cells *in vivo*. *J Immunol*, 2010, 185(1): 400-9
- [36] Cheng P, Zhou J, Gabrilovich D. Regulation of dendritic cell differentiation and function by Notch and Wnt pathways. *Immunol Res*, 2010, 234(1): 105-19
- [37] Hashimi ST, Fulcher JA, Chang MH, et al. MicroRNA profiling identifies miR-34a and miR-21 and their target genes JAG1 and WNT1 in the coordinate regulation of dendritic cell differentiation. *Blood*, 2009, 114(2): 404-14
- [38] Lu C, Huang X, Zhang X, et al. miR-221 and miR-155 regulate human dendritic cell development, apoptosis, and IL-12 production through targeting of p27kip1, KPC1, and SOCS-1. *Blood*, 2011, 117(16): 4293-303
- [39] Bezman NA, Cedars E, Steiner DF, et al. Distinct requirements of microRNAs in NK cell activation, survival, and function. *J Immunol*, 2010, 185(7): 3835-46
- [40] Leong JW, Sullivan RP, Fehniger TA. Natural killer cell regulation by microRNAs in health and disease. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 632329
- [41] Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*, 2014, 344(6181): 310-3
- [42] Chen XM, Splinter PL, O'Hara SP, et al. A cellular microRNA, *let-7i*, regulates Toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection. *J Biol Chem*, 2007, 282(39): 28929-38
- [43] 侯召华, 张建, 田志刚. MicroRNA 调控固有免疫应答的分子机制. *生物化学与生物物理进展*, 2008, 35(10): 1131-6
- [44] O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, et al. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(5): 1604-9
- [45] Rogers SL, Rouhi A, Takei F, et al. A role for DNA hypomethylation and histone acetylation in maintaining allele-specific expression of mouse NKG2A in developing and mature NK cells. *J Immunol*, 2006, 177(1): 414-21
- [46] Galli R, Paone A, Fabbri M, et al. Toll-like receptor 3 (TLR3) activation induces microRNA-dependent reexpression of functional RAR β and tumor regression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(24): 9812-7
- [47] French SW. Epigenetic events in liver cancer resulting from alcoholic liver disease. *Alcohol Res*, 2013, 35(1): 57-67