

DOI: 10.13376/j.cblls/2015156

文章编号: 1004-0374(2015)09-1133-07

## miR-150在造血发育中的功能研究

彭元亮, 孙志卫, 韩旭, 杨秦, 刘静\*

(中南大学生命科学学院&医学遗传学国家重点实验室, 长沙 410078)

**摘要:** miR-150 是一个在哺乳动物中表达的含 22 个核苷酸的 miRNA, 能通过抑制靶基因的翻译来调控细胞增殖、分化和凋亡等重要的生理、病理过程。miR-150 的表达水平在造血发育不同谱系和不同阶段都存在明显差异, 而造血发育异常也同样伴随着 miR-150 的表达异常, 提示 miR-150 能够调控机体造血发育过程, 参与了造血发育异常的发生。在机体造血系统中, miR-150 主要通过调控其靶基因的表达来影响造血发育过程以及各谱系细胞的成熟、活化与功能效应。目前已报道的 miR-150 靶分子主要有 c-Myb、Notch3、GAB1、FOXP1、Cxcr4、Prfl 等。现就近年来 miR-150 在造血发育过程中的研究作一综述。

**关键词:** miRNA; miR-150; 造血发育; 功能

**中图分类号:** Q462; Q522.6 **文献标志码:** A

## The function of miR-150 in hematopoietic development

PENG Yuan-Liang, SUN Zhi-Wei, HAN Xu, YANG Qin, LIU Jing\*

(State Key Laboratory of Medical Genetics & School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410078, China)

**Abstract:** miR-150 is a kind of miRNA which has a length of 22 nucleotides and expresses in mammals. miR-150 participates in the regulation of cell proliferation, differentiation, apoptosis and other biological processes by inhibiting its target genes. During hematopoiesis, the expression of miR-150 is significantly distinct from different lineages and stages. Furthermore, the hematopoietic disorders also show an abnormal expression profile of miR-150. All the evidences indicated that miR-150 can regulate normal and malignant hematopoiesis, and a lot of researches have showed that miR-150 involves in hematopoiesis and the maturation, activation, and function of different hematopoietic lineages mostly through its target genes such as c-Myb, Notch3, GAB1, FOXP1, Cxcr4, and Prfl. Here, the recent research progress of miR-150 in hematopoiesis is summarized.

**Key words:** miRNA; miR-150; hematopoiesis; function

microRNAs (miRNAs) 是一系列含有 18~25 个核苷酸的非编码小分子 RNA, 能在转录后水平与靶 mRNA 上的特定核酸序列直接相互作用来调节基因表达<sup>[1]</sup>。在多个物种中发现的 miRNAs 具有高度同源性, 表明其在进化上高度保守。miRNA 能与内源性的 mRNA 的 3' 端非翻译区 (3' untranslated regions, 3' UTRs) 结合, 从而导致其所结合的 mRNA 被降解或者翻译被抑制, 调控细胞增殖、分化、凋亡、代谢, 以及发育等多个生理过程。miRNAs 的表达受到转录水平以及转录后水平的精确调控<sup>[2-4]</sup>。目前在人类转录组中已有超过 2 000 个 miRNA 被发现确定, 它们在人体整个生命过程中发挥重要作用。

miRNAs 在造血发育过程中的作用是目前 miRNA 研究的一个热点。研究发现, 许多 miRNA 在造血发育的整个过程中扮演重要角色, 如 miR-181a 被检测到在小鼠骨髓中 lineage<sup>-</sup>(LIN<sup>-</sup>) 未分化细胞中有表达, 且在 B 细胞 (B220<sup>+</sup>) 中表达上调, 其在造血干细胞中的异常高表达将导致 CD19<sup>+</sup>B 细胞生成增加而 CD8<sup>+</sup>T 细胞生成减少<sup>[5]</sup>。另外, miR-15 和 miR-16 基因在 B 细胞型慢性淋巴细胞白血病

收稿日期: 2015-02-11; 修回日期: 2015-04-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(81270576)

\*通信作者: E-mail: jingliucs@hotmail.com

(B cell chronic lymphocytic leukemia, B-CLL) 中缺失或表达水平极低, 提示 miR-15 和 miR-16 可能是肿瘤抑制基因<sup>[6]</sup>。由此可见, miRNA 的表达谱在不同的肿瘤类型中显著不同, 其具体作用也随细胞类型的变化而有所改变。miR-150 在哺乳动物中表达, 在造血发育过程中扮演重要角色。

## 1 miR-150与正常造血发育过程

### 1.1 miR-150与巨核-红系祖细胞

造血干细胞谱系定向分化是发育与再生生物学中一个至关重要的生理过程, miRNAs 是该过程的重要参与者。c-髓细胞血症转录因子(c-myeloblastemia, c-Myb) 是细胞内一种非常重要的调节细胞增殖、分化的原癌性转录因子, 与造血调控密切相关。研究证实, c-Myb 是 miR-150 保守靶标, miR-150 主要通过负调控 c-Myb 的表达来影响机体生理功能<sup>[7-8]</sup>。

Barroga 等<sup>[9]</sup> 研究发现, miR-150 能影响巨核-红系祖细胞 (megakaryocyte-erythrocyte progenitors, MEPs) 的最终分化命运。通过体外和体内功能增强 (缺失) 实验发现, 在巨核系分化过程中, 血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 能通过上调 miR-150 的表达进而抑制 c-Myb 表达, 促使 MEPs 向巨核系分化<sup>[10]</sup>。这一发现揭示 miRNA 在哺乳动物多能干细胞谱系分化过程中扮演重要角色。另外, 小鼠经 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 化疗后, miR-150 的表达致使骨髓损伤后外周血常规延迟恢复<sup>[11]</sup>。miR-150 促进后期巨核细胞分化和血小板生成, 但可能通过作用于早期巨核系祖细胞而抑制小鼠骨髓受损后的恢复<sup>[12]</sup>。

### 1.2 miR-150与单核-巨噬细胞

单核-巨噬细胞在机体非特异性免疫和炎症反应中发挥重要作用。miR-150 在小鼠急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction, AMI) 损伤后的血浆中显著下调, 临床上 AMI 患者的单核细胞以及脓毒症患者血清中也出现类似状况<sup>[13-14]</sup>。进一步研究发现, miR-150 能抑制单核细胞迁移聚集<sup>[15]</sup> 和炎症因子的产生, 从而保护心肌免受 AMI 诱导的损伤<sup>[14]</sup>。另外, Manoharan 等<sup>[16]</sup> 在髓系特异性 Krüppel 样转录因子 2 (Krüppel-like factor 2, KLF2) 敲除小鼠 (myeKlf2<sup>-/-</sup>) 中分离得到的腹膜巨噬细胞中检测到 miR-150 和 miR-124a 的表达显著下调, 同时细胞趋化因子 Ccl2、Ccl5、Ccl7、Cxcl1、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2) 以及白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症介质的 mRNA 水平均显著上调。在 Klf2<sup>+/+</sup> 和 Klf2<sup>-/-</sup>

小鼠中, miR-150 与 Cxcl1 的表达呈直接反向关系, 即降低 miR-150 的表达会导致 Cxcl1 的 mRNA 表达水平上调, 而恢复 miR-150 的表达则导致小鼠巨噬细胞中 Cxcl1 的表达显著下降。这一研究证实, 在巨噬细胞中 miR-150 参与调控 KLF2 介导的促炎因子的产生。此外, miR-150 在肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 所分泌的微泡 (microvesicles, MVs) 中的表达水平出现上调, 深入研究发现, MVs 中的 miR-150 能促进体外培养的内皮细胞分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 进而促进血管生成<sup>[17-18]</sup>。

### 1.3 miR-150与B淋巴细胞

在小鼠骨髓移植后的造血干细胞中, miR-150 的异常表达对成熟 B 淋巴细胞的影响很大。miR-150 的过早表达将阻滞原始 B 淋巴细胞 (pro-B) 到前 B 淋巴细胞 (pre-B) 阶段的过渡, 这表明 miR-150 的表达异常能阻断 B 淋巴细胞的进一步发育<sup>[19]</sup>。在 B 淋巴细胞分化成熟过程中, miR-150 特异性表达在成熟 B 淋巴细胞以及静止 B 淋巴细胞中而不是淋巴祖细胞, 这种在分化过程中阶段特异性的表达提示 miR-150 参与了 B 淋巴细胞的分化成熟过程, 并且在抗原诱导的淋巴细胞活化过程中也同样扮演重要角色<sup>[20]</sup>。在 miR-150 基因敲除小鼠中, miR-150 的缺失导致 B1 细胞 (CD5<sup>+</sup>B cell) 扩增, 机体体液免疫增强。另外, miR-150 的过表达将增加体外培养的 pre-B 细胞死亡<sup>[21]</sup>。为明确 miR-150 在淋巴细胞分化过程中的作用机制, 研究者通过靶向抑制或增强 miR-150 的功能, 以及条件性敲除 c-Myb 这两方面对 B 淋巴细胞的分化过程造成的影响进行研究, 发现在小鼠体内 miR-150 在很小浓度范围内以剂量依赖性方式直接负调控 c-Myb 的表达, 进而影响 B 淋巴细胞的发育与功能效应<sup>[22]</sup>。

### 1.4 miR-150与T淋巴细胞

miR-150 在小鼠以及人的淋巴系发育过程中扮演重要角色, 在人脐带血来源 CD133<sup>+</sup> 细胞向 T 淋巴细胞分化过程中, 过表达 miR-150 和 (或) miR-146 后, RT-qPCR 检测到细胞 Ikaros、CD4、CD25 以及 TCR- $\alpha$  表达显著升高, 提示 miR-150 和 miR-146a 能促进 CD133<sup>+</sup> 细胞向 T 淋巴细胞分化。流式分析 (fluorescence activated cell sorter, FACS) 结果显示, 其对分化的促进作用具有时间依赖性, 提示 miRNAs 能作为常规促分化方案的替代或补充而提高细胞分化效率<sup>[23]</sup>。

miR-150 在 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的祖细胞

中低水平表达,在成熟的淋巴细胞中高水平表达<sup>[24]</sup>,而在初始T细胞向效应性T细胞分化的过程中其表达又出现下调<sup>[25]</sup>。进一步研究发现,活化的T淋巴细胞通过形成外泌体将miR-150分泌到血清中,从而导致miR-150在血清中的高表达<sup>[26]</sup>。因此,外泌体内的miR-150可以作为淋巴细胞活化的重要标志<sup>[27-28]</sup>。

Trifari等<sup>[29]</sup>的研究表明,miR-150还参与了对细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)生成的调节,miR-139和miR-150能调控已分化的CTLs细胞内穿孔素(perforin, Prf)、脱中胚蛋白(Eomes)以及白介素-2受体 $\alpha$ (interleukin-2 receptor, IL-2R $\alpha$ )的表达,其活性能被IL-2、炎症反应和抗原刺激等许多因素调节。深入研究发现,IL-2通过抑制miR-150的表达来上调CTLs细胞表面CD25的表达,进而促进CTLs的活化。这与在记忆性T淋巴细胞和初始CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞中miR-150表达水平被下调的结果相符<sup>[20,30]</sup>。另外,Lachmann等<sup>[31]</sup>在有关转基因治疗的研究中发现,miRNA-150能通过与其靶序列结合,特异性抑制淋巴细胞中某些基因的表达,防止转基因诱导的淋巴细胞毒性。

### 1.5 miR-150与NK和NKT细胞

miRNAs在自然杀伤细胞(nature killer, NK)和稳定性自然杀伤T细胞(invariant NKT, iNKT)发育、成熟以及功能发挥等生理过程中具有重要作用<sup>[32]</sup>。在miR-150靶向敲除小鼠的骨髓内,NK细胞的发育和成熟严重受阻。相应地,过表达miR-150则能促进NK细胞的发育成熟,且NK细胞表型比野生型正常小鼠中的NK细胞更为成熟,更容易被激活,对凋亡信号的刺激也更为敏感<sup>[33]</sup>。Kim等<sup>[34]</sup>研究发现,miR-150能结合人和小鼠*Prf1*基因的3'UTR,从而下调其表达。在小鼠野生型NK细胞中,IL-15的活化导致miR-150的表达下调,进而促使Prf1高表达,使NK细胞表现出较高的细胞毒性;相应地,过表达miR-150后NK细胞中Prf1表达水平显著下降,NK细胞介导的细胞毒效应大大减弱。

另外,miR-150在CD1d限制的V $\alpha$ 14稳定性自然杀伤性T细胞调节各种免疫反应的过程中扮演重要角色<sup>[35]</sup>。Zheng等<sup>[36]</sup>研究发现,在胸腺iNKT细胞成熟过程中miR-150的表达明显上调,在miR-150敲除小鼠的胸腺及其外围组织中iNKT细胞的最终成熟受阻,同时iNKT细胞中c-Myb的表达也显著上调,这极可能是导致iNKT细胞发育缺陷的重要原因之一。

Bezman等<sup>[33]</sup>研究发现,miR-150的缺失会轻微抑制iNKT细胞发育,但过表达miR-150同样会导致胸腺以及其他外周淋巴组织中iNKT细胞大量减少。这种过表达与敲低结果不一致的可能原因是iNKT细胞发育过程中对miR-150的剂量非常敏感,适当的miR-150表达水平是维持iNKT正常发育的重要条件。另外一种原因是,在iNKT细胞发育的不同阶段,miR-150的靶基因种类和(或)表达水平不同,具体是什么原因造成miR-150对iNKT细胞发育调控的复杂性还需大量的实验证明。

## 2 miR-150与造血发育异常

### 2.1 miR-150与白血病

正常的miRNA表达在正常的造血发育与分化过程中发挥重要作用。相反,异常的miRNA表达则是白血病的一个重要特征。Fayyad-Kazan等<sup>[37]</sup>应用TaqMan低密度芯片(taqMan low density array, TLDA)技术分析发现,在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者中miR-150下调最为明显。进一步研究发现,miR-150在大多数AML患者体内中的表达均出现下调。Morris等<sup>[38]</sup>也发现miR-150在AML和急变期慢性髓系白血病(blast crisis chronic myeloid leukemia, BC-CML)患者中表达较低,甚至缺失;当使AML细胞系等细胞中miR-150的表达水平接近于正常骨髓时,这些细胞均出现了不同程度的分化。进一步深入研究发现,该过程中存在明显的MYB介导的表型变化,且在AML细胞系中miR-150表达引起的细胞分化与视黄酸受体 $\alpha$ (retinoic acid receptor  $\alpha$ , RARA)信号通路无关。高通量基因表达谱分析结果显示,在AML细胞系HL60、PL21和THP-1细胞中,miR-150的表达有利于CEPBA、CEBPE以及其他髓系分化相关细胞因子促进细胞分化。Machová Poláková等<sup>[39]</sup>在加速期慢性髓系白血病(accelerated phase chronic myeloid leukemia, AP-CML)和BC-CML患者中同样发现,miR-150表达水平远低于正常个体。进一步的研究发现,miR-150负调控c-Myb在白血病发生过程中的抑制作用。

miR-150不仅在髓系白血病的发生发展过程中扮演重要角色,在淋巴细胞白血病中也同样以抑癌基因的身份广泛参与该发病进程。miRNAs比对分析与微阵列数据结果显示,在双阳性、CD4<sup>+</sup>单阳性和CD8<sup>+</sup>单阳性胸腺细胞中均呈现特殊的miRNA表达谱,双阳性期后T淋巴细胞的成熟过程中涉及

到多种 miRNA 表达上调, 其中 miR-150 的表达上调最为显著<sup>[40-41]</sup>。Aifantis 等<sup>[41]</sup>研究发现, miR-150 能靶向作用于 Notch 受体家族中的 Notch3, 而 Notch 受体家族在 T 淋巴细胞成熟和白血病生成过程中扮演重要角色。在人类 T 细胞型急性淋巴细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL) 细胞系中, 过表达 miR-150 后能导致 Notch3 的表达水平下调, 同时对 T- 淋巴细胞的增殖与存活产生不利影响。由于 c-Myb 在造血发育过程中, 特别是 T 淋巴细胞的分化以及白血病生成过程中发挥重要作用, 这种效应的原因是否就是 Notch3 的抑制还需进一步的实验验证<sup>[42]</sup>。

miR-150 同样参与抑制慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 细胞的生长与存活。大量研究表明, B 细胞受体信号通路是 CLL 的生长/存活的重要信号通路。在 CLL 患者体内, 接头蛋白 GAB1 和 FOXP1 是 B 细胞受体信号通路的重要促进因子, 而 miR-150 的高水平表达能降低 GAB1 和 FOXP1 基因的表达而使 B 细胞受体信号受到抑制, 从而抑制 CLL 细胞生长与存活<sup>[43]</sup>。另外, miR-150 在 CLL 患者体内骨髓和淋巴组织肿瘤细胞的活化和增殖中心 (proliferation centres, PC) 区<sup>[44]</sup>及其周围细胞中呈现相反的表达, 即在 PC 区低表达而在周围组织中高表达, 而 BIC/miR-155 与之相反。低表达的 miR-150 与高表达的 BIC/miR-155 是 B-CLL 患者骨髓和淋巴组织中 PC 区的一个重要特征<sup>[45]</sup>。

在混合系白血病 (mixed lineage leukaemia, MLL) 中, 包括 miR-150 在内的几乎所有 miRNA 的表达均下调<sup>[46]</sup>; 但是, miR-150 的表达并非简单的直接被抑制, 而主要是通过混合系白血病融合蛋白 (mixed lineage leukemia fusion protein, MLL-FP) 以及 MLL-FP 与其他蛋白质组成的复合物在转录和转录后水平上复杂调控后所导致的结果。在 MLL 患者体内, 首先由 MLL/MYC 融合蛋白上调 miR-150 的初级转录水平, 而后 MYC/LIN28 融合蛋白则显著抑制 miR-150 的成熟, 从而导致成熟 miR-150 的表达水平下调。在此过程中 miR-150 作为肿瘤抑制因子发挥其生理功能, 通过直接结合 MYB/FLT3 融合蛋白来抑制 MLL 融合蛋白诱导的细胞转化和白血病生成, 进而干扰 HOXA9/MEIS1/FLT3/MYB/MYC/LIN28 信号网络。研究者描绘了一个在 MLL 相关的白血病中以前没被重视的调控回路, 即 MLL/MYC/LIN28  $\rightarrow$  miR-150  $\rightarrow$  FLT3/MYB/HOXA9/

MEIS1, miR-150 在该调控回路中是重要的肿瘤抑制调控点, 它显著抑制 MLL 融合蛋白下游的主要原癌基因的表达。因此, 恢复 miR-150 的表达水平, 使其发挥抑癌功能, 具有治疗 MLL 相关白血病的巨大潜能。更为重要的是, 除了对正常骨髓祖细胞的增殖产生轻微的抑制作用外, miR-150 对正常造血发育过程几乎没有副作用<sup>[47]</sup>。

综上所述, miR-150 能抑制体外培养的白血病细胞的增殖/转化, 同时也能抑制体内白血病形成过程。

## 2.2 miR-150与淋巴瘤

miR-150 在机体淋巴瘤 (lymphoma) 的发生发展过程中同样发挥重要作用。在淋巴瘤的形成过程中, miR-150 的表达和功能与淋巴瘤的类型密切相关。

鉴于 miR-150 在淋巴细胞中特异性表达, Chen 等<sup>[48]</sup>检测到 miR-150 在 4 株淋巴瘤细胞中的表达水平都非常低。通过恢复 miR-150 的表达至生理水平后, EBV<sup>+</sup> BL 的细胞株细胞增殖能力减弱, 出现 B-细胞的终末期分化现象, 而 c-Myb 的表达与 miR-150 刚好相反, 表明 miR-150 的下调与 c-Myb 的活化及其内在相互作用在淋巴瘤的形成过程中扮演重要角色<sup>[49-50]</sup>。

miR-150 在大多数淋巴瘤细胞系中充当抑癌因子, 其表达都是下调的, 如其在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞系中持续下调表达<sup>[51]</sup>, 在 B 细胞淋巴瘤中同样如此<sup>[49,52]</sup>。在 NK/T 细胞淋巴瘤中, miR-150 的表达更是异常的低。深入研究发现, NK/T 细胞淋巴瘤中, miR-150 能直接下调 DKC1 和 AKT2 的表达, miR-150 的超低表达所造成的 PI3K/AKT 信号通路的持续激活可能是 NK/T 细胞淋巴瘤形成的重要原因之一<sup>[53]</sup>。另外, 在进行性皮肤 T 细胞淋巴瘤中, miR-150 通过结合趋化因子受体 6 (human chemokine receptor 6, CCR6) 抑制肿瘤的侵袭和转移<sup>[53]</sup>。但是, 有报道指出, 在黏膜相关组织型 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤边缘区 miR-150 表达显著上调, 这意味着 miR-150 能作为原癌性质的 miRNA 参与 MALT 淋巴瘤的形成<sup>[55]</sup>。目前, 淋巴瘤的发病机制还不是很明确, miRNA 在淋巴瘤细胞株的表达变化可能是一个很好的研究切入点, 但 miRNA 在淋巴瘤发病过程中的功能还需要大量的研究。

## 2.3 miR-150与其他血液系统疾病

除了常见的白血病、淋巴瘤等血液疾病外,

miR-150 也在其他血液系统疾病中同样扮演重要角色。许多研究发现, 在骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 患者中, 异常表达的 miR-150、miR-221 和 miR-222 与相应的靶分子 MYB、p27 和 c-KIT 之间的相互作用参与了正常和恶性造血, 以及造血功能缺失等生理病理过程<sup>[56-60]</sup>。此外, Tano 等<sup>[61]</sup> 研究发现, miR-150 还参与小鼠外周血中骨髓来源的单个核细胞 (bone marrow-derived mononuclear cells, BM-MNCs) 的缺血动员与迁移。在小鼠 AMI 模型中, 发生 AMI 损伤后第五天小鼠外周血中 BM-MNCs 显著增加, 且细胞中的 miR-150 表达水平显著下调; 同时, FACS 检测发现 BM-MNCs 中趋化因子受体 4 (chemokine receptor type 4, Cxcr4) 阳性细胞所占比例也显著升高。进一步研究发现, 在 BM-MNCs 中敲除 miR-150 后 Cxcr4 蛋白表达水平显著升高, 表明在缺血动员过程中 Cxcr4 可能是 miR-150 的调控靶标; 当机体组织发生局部缺血症状时, miR-150 的表达受抑制, 而其靶分子 Cxcr4 则被激活, 活化的 Cxcr4 进而与其配体——基质细胞衍生因子 -1 (stromal cell-derived factor, SDF-1) 相互作用。miR-150/CXCR4 以及 CXCR4/SDF-1 之间这种级联放大效应大大加强了 BM-MNCs 的动员与迁移。

### 3 结语

miR-150 在造血发育的不同系谱之间的功能有所不同 (图 1)。miR-150 能促使造血干细胞向巨核细胞分化, 也能与 miR-155 一起调控 B 细胞和 T

细胞的分化。此外, 在各种白血病和淋巴瘤中也检测到 miR-150 的表达异常。由于 miR-150 在各种白血病、淋巴瘤中的抑癌作用, 恢复 miR-150 的表达与功能对于治疗血液恶性肿瘤具有很大的潜在意义。而 miR-150 在造血系统中功能的复杂性却明显阻碍了临床应用的研究, 因此, 更加系统地研究 miR-150 在造血发育过程中的作用, 寻找新的潜在靶分子, 绘制更全面的 miR-150 调控网络仍将是 miR-150 在造血发育过程中研究的重点和难点。

### [参 考 文 献]

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, 136: 215-33
- [2] Jiang X, Huang H, Li Z, et al. Blockade of miR-150 maturation by MLL-fusion/MYC/LIN-28 is required for MLL-associated leukemia. *Cancer Cell*, 2012, 22: 524-35
- [3] Georgantas RW, Hildreth R, Morisot S, et al. CD34<sup>+</sup> hematopoietic stem-progenitor cell microRNA expression and function: A circuit diagram of differentiation control. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 2750-5
- [4] Shivdasani RA. MicroRNAs: regulators of gene expression and cell differentiation. *Blood*, 2006, 108: 3646-53
- [5] Chen C, Li L, Lodish HF, et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science*, 2004, 303: 83-6
- [6] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Nonlinear partial differential equations and applications: Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 15524-9
- [7] Lin YC, Kuo MW, Yu J, et al. c-Myb is an evolutionary conserved miR-150 target and miR-150/c-Myb interaction

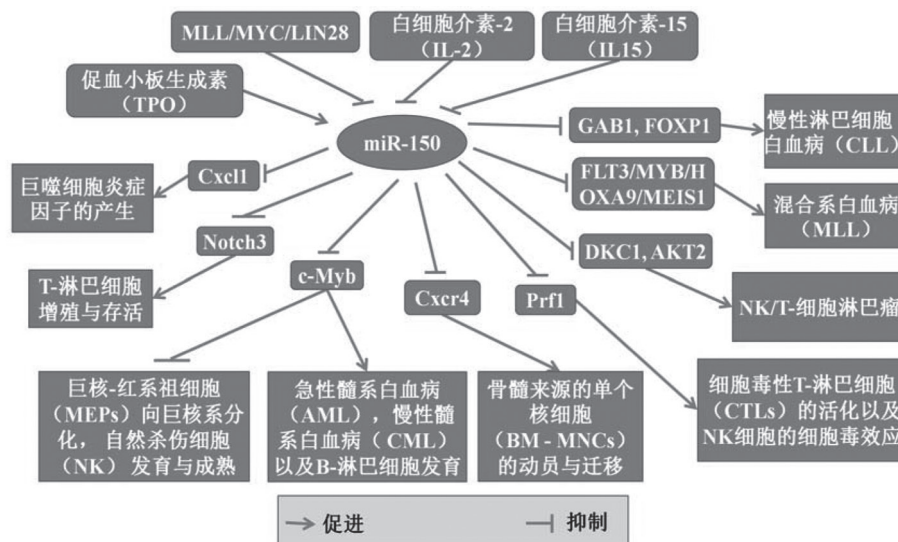


图1 miR-150在造血发育中的功能研究

- is important for embryonic development. *Mol Biol Evol*, 2008, 25: 2189-98
- [8] Garcia P, Frampton J. Hematopoietic lineage commitment: miRNAs add specificity to a widely expressed transcription factor. *Dev Cell*, 2008, 14: 815-6
- [9] Barroga CF, Pham H, Kaushansky K. Thrombopoietin regulates c-Myb expression by modulating micro RNA 150 expression. *Exp Hematol*, 2008, 36: 1585-92
- [10] Lu J, Guo S, Ebert BL, et al. MicroRNA-mediated control of cell fate in megakaryocyte-erythrocyte progenitors. *Dev Cell*, 2008, 14: 843-53
- [11] Adams BD, Guo S, Bai H, et al. An *in vivo* functional screen uncovers miR-150-mediated regulation of hematopoietic injury response. *Cell Rep*, 2012, 2: 1048-60
- [12] Edelstein LC, McKenzie SE, Shaw C, et al. MicroRNAs in platelet production and activation. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 340-50
- [13] Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis. *PLoS One*, 2009, 4: e7405
- [14] Liu Z, Ye P, Wang S, et al. MicroRNA-150 protects the heart from injury by inhibiting monocyte accumulation in a mouse model of acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8: 11-20
- [15] Zhang Y, Liu D, Chen X, et al. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. *Mol Cell*, 2010, 39: 133-44
- [16] Manoharan P, Basford JE, Pilcher-Roberts R, et al. Reduced levels of microRNAs miR-124a and miR-150 are associated with increased proinflammatory mediator expression in Kruppel-like factor 2 (KLF2)-deficient macrophages. *J Biol Chem*, 2014, 289: 31638-46
- [17] Liu Y, Zhao L, Li D, et al. Microvesicle-delivery miR-150 promotes tumorigenesis by up-regulating VEGF, and the neutralization of miR-150 attenuate tumor development. *Protein Cell*, 2013, 4: 932-41
- [18] Li J, Zhang Y, Liu Y, et al. Microvesicle-mediated transfer of microRNA-150 from monocytes to endothelial cells promotes angiogenesis. *J Biol Chem*, 2013, 288: 23586-96
- [19] Zhou B, Wang S, Mayr C, et al. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 7080-5
- [20] Almanza G, Fernandez A, Volinia S, et al. Selected microRNAs define cell fate determination of murine central memory CD8 T Cells. *PLoS One*, 2010, 5: e11243
- [21] Kluiver JL, Chen C. MicroRNAs regulate B-cell receptor signaling-induced apoptosis. *Genes Immun*, 2012, 13: 239-44
- [22] Xiao C, Calado DP, Galler G, et al. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb. *Cell*, 2007, 131: 146-59
- [23] Fallah P, Arefian E, Naderi M, et al. miR-146a and miR-150 promote the differentiation of CD133<sup>+</sup> cells into T-lymphoid lineage. *Mol Biol Rep*, 2013, 40: 4713-9
- [24] He Y, Jiang X, Chen J. The role of miR-150 in normal and malignant hematopoiesis. *Oncogene*, 2013, 33: 3887-93
- [25] Monticelli S, Ansel KM, Xiao C, et al. MicroRNA profiling of the murine hematopoietic system. *Genome Biol*, 2005, 6: R71
- [26] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 654-9
- [27] de Candia P, Torri A, Gorletta T, et al. Intracellular modulation, extracellular disposal and serum increase of MiR-150 mark lymphocyte activation. *PLoS One*, 2013, 8: e75348
- [28] de Candia P, Torri A, Pagani M, et al. Serum microRNAs as biomarkers of human lymphocyte activation in health and disease. *Front Immunol*, 2014, 5: 43
- [29] Trifari S, Pipkin ME, Bandukwala HS, et al. MicroRNA-directed program of cytotoxic CD8<sup>+</sup> T-cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 18608-13
- [30] Wu H, Neilson JR, Kumar P, et al. miRNA profiling of naïve, effector and memory CD8 T cells. *PLoS One*, 2007, 2: e1020
- [31] Lachmann N, Jagielska J, Heckl D, et al. MicroRNA-150-regulated vectors allow lymphocyte-sparing transgene expression in hematopoietic gene therapy. *Gene Therapy*, 2011, 19: 915-924
- [32] Kuchen S, Resch W, Yamane A, et al. Regulation of microRNA expression and abundance during lymphopoiesis. *Immunity*, 2010, 32: 828-39
- [33] Bezman NA, Chakraborty T, Bender T, et al. miR-150 regulates the development of NK and iNKT cells. *J Exp Med*, 2011, 208: 2717-31
- [34] 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: 195-203
- [35] Seo K, Zhou L, Meng D, et al. Loss of microRNAs in thymus perturbs invariant NKT cell development and function. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7: 447-53
- [36] Zheng Q, Zhou L, Mi Q. MicroRNA miR-150 is involved in Vα14 invariant NKT cell development and function. *J Immunol*, 2012, 188: 2118
- [37] Fayyad-Kazan H, Bitar N, Najjar M, et al. Circulating miR-150 and miR-342 in plasma are novel potential biomarkers for acute myeloid leukemia. *J Trans Med*, 2013, 11: 31
- [38] Morris VA, Zhang A, Yang T, et al. MicroRNA-150 Expression induces myeloid differentiation of human acute leukemia cells and normal hematopoietic progenitors. *PLoS One*, 2013, 8: e75815
- [39] Machová Poláková K, Lopotova T, Klamova H, et al. Expression patterns of microRNAs associated with CML phases and their disease related targets. *Mol Cancer*, 2011, 10: 41
- [40] Kroesen BJ, Teteloshvili N, Smigielska-Czepiel K, et al. Immuno-miRs: critical regulators of T-cell development, function and ageing. *Immunology*, 2015, 144: 1-10
- [41] Aifantis I, Raetz E, Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 380-90

- [42] Ghisi M, Corradin A, Basso K, et al. Modulation of microRNA expression in human T-cell development: targeting of NOTCH3 by miR-150. *Blood*, 2011, 117: 7053-62
- [43] Mraz M, Chen L, Rassenti LZ, et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1. *Blood*, 2014, 124: 84-95
- [44] Ghia P. Chronic B cell malignancies and bone marrow microenvironment. *Seminars in Cancer Biology*, 2002, 12: 149-55
- [45] Wang M, Tan LP, Dijkstra MK, et al. miRNA analysis in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: proliferation centres characterized by low miR-150 and high. *J Pathol*, 2008, 215: 13-20
- [46] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, 435: 834-8
- [47] Jiang X, Chen J. miR-150: targeting MLL leukemia. *Oncotarget*, 2012, 3: 1268-9
- [48] Chen S, Wang Z, Dai X, et al. Re-expression of microRNA-150 induces EBV-positive Burkitt lymphoma differentiation by modulating c-Myb. *Cancer Sci*, 2013, 104: 826-34
- [49] Wang M, Yang W, Li M, et al. Low expression of miR-150 in pediatric intestinal Burkitt lymphoma. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96: 261-6
- [50] Imig J, Meister G, Renner C, et al. microRNA profiling in Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(5): 1880-93
- [51] Malumbres R, Sarosiek KA, Cubedo E, et al. Differentiation stage-specific expression of microRNAs in B lymphocytes and diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*, 2009, 113: 3754-64
- [52] Di Lisio L, Sánchez-Beato M, Gómez-López G, et al. MicroRNA signatures in B-cell lymphomas. *Blood Cancer J*, 2012, 2: e57
- [53] Watanabe A, Tagawa H, Yamashita J, et al. The role of microRNA-150 as a tumor suppressor in malignant lymphoma. *Leukemia*, 2011, 25: 1324-34
- [54] Ito M, Teshima K, Ikeda S, et al. MicroRNA-150 inhibits tumor invasion and metastasis by targeting the chemokine receptor CCR6, in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2014, 123: 1499-511
- [55] Gebauer N, Kuba J, Senft A, et al. MicroRNA-150 is up-regulated in extranodal marginal zone lymphoma of MALT type. *Cancer Genomics Proteomics*, 2014, 11: 51-6
- [56] Felli N, Fontana L, Pelosi E, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 18081-6
- [57] Choong ML, Yang HH, McNiece I. MicroRNA expression profiling during human cord blood-derived CD34 cell erythropoiesis. *Exp Hematol*, 2007, 35: 551-64
- [58] Bruchova H, Yoon D, Agarwal AM, et al. Regulated expression of microRNAs in normal and polycythemia vera erythropoiesis. *Exp Hematol*, 2007, 35: 1657-67
- [59] Bruchova H, Merkerova M, Prchal JT. Aberrant expression of microRNA in polycythemia vera. *Haematologica*, 2008, 93: 1009-16
- [60] Hussein K, Theophile K, Büsche G, et al. Significant inverse correlation of microRNA-150/MYB and microRNA-222/p27 in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*, 2010, 34: 328-34
- [61] Tano N, Kim HW, Ashraf M. microRNA-150 regulates mobilization and migration of bone marrow-derived mononuclear cells by targeting Cxcr4. *PLoS One*, 2011, 6: e23114