

综述

非编码RNA参与调控哮喘T细胞功能的研究进展

黄振利, 熊维宁*

华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科, 卫生部呼吸系统疾病重点实验室, 武汉 430030

摘要: 支气管哮喘(简称哮喘)是一种以气道炎性反应、高反应性及气道重塑为特征的慢性炎症性疾病, T细胞在其中发挥着至关重要的作用。非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA)是转录组中不编码蛋白质的RNA分子, 主要包括微小RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA (circular RNA, circRNA)等, 广泛存在于真核生物基因组中, 参与调控多种生物学过程。已有研究表明, ncRNA在哮喘T细胞的活化及转换等过程中起着重要作用, 其具体作用机制及临床应用值得深入探讨。本文综合分析了近年来miRNA、lncRNA和circRNA在哮喘T细胞功能调控中的研究进展, 为更好地理解哮喘发病机制和提高诊断水平提供新思路, 同时也为利用ncRNA的调节潜能开发治疗策略提供理论依据。

关键词: 非编码RNA; 环状RNA; 长链非编码RNA; 微小RNA; 哮喘; T细胞

中图分类号: R392.1; R4

Research progress of non-coding RNA in regulating the function of T cells in asthma

HUANG Zhen-Li, XIONG Wei-Ning*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Key Laboratory of Pulmonary Diseases of Health Ministry, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Bronchial asthma (i.e. asthma) is a chronic inflammatory disease characterized by airway inflammatory response, hyperresponsiveness and airway remodeling, in which T cells play a vital role, especially T helper cells (Th cells). Non-coding RNAs (ncRNAs) are the RNAs that do not encode proteins, mainly including microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs), and circular RNAs (circRNAs), which are widely found in eukaryotic genomes and participate in the regulation of various biological processes. Previous studies have shown that ncRNAs play an important role in the activation and transformation of T cells and other biological processes in asthma. The specific molecular mechanism and clinical application are worth in-depth discussion. This article reviewed the research progress in regulation of miRNAs, lncRNAs and circRNAs on T cells in asthma in recent years.

Key words: non-coding RNAs; circular RNA; long non-coding RNA; microRNA; asthma; T cells

哮喘是我国乃至世界上常见的慢性疾病之一, 据全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA) 数据统计, 全球范围内目前哮喘患病的人数已经超过 3 亿, 且该疾病的发病率呈逐年上升的趋势, 对人类的生命安全造成了巨大威胁, 对家庭和

社会造成了沉重心理与经济负担 (<https://ginasthma.org/>, 2020)。随着多种治疗药物的研发应用以及治疗手段的不断进步, 大多数哮喘患者的症状能够得到临床缓解或控制, 但仍有 5%~10% 患者的哮喘症状反复发作, 常伴随着气道炎症浸润及重建, 可导

Received 2020-04-02 Accepted 2020-08-17

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 91742111, 81570024)

*Corresponding author. Tel: +86-21-53316086; E-mail: xiondoctor@qq.com

致患者因呼吸窘迫而死亡^[1]。目前研究显示，哮喘的发病机制与T细胞亚群及其细胞因子失衡密切相关，如辅助性T细胞(Th1、Th2、Th9、Th17、Treg等)各亚群间的失衡以及其分泌的细胞因子的紊乱^[2-5]。非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNA)是一类广泛存在于真核生物体内的一类不编码蛋白质的RNA分子，参与多种生物学调控的过程，在人类疾病中得到了广泛的研究^[6-11]，其主要包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)等。最近的研究结果表明，ncRNA在哮喘T细胞介导的炎症过程中可能发挥着重要作用，其中miRNA和lncRNA能够调控T细胞的活化、增殖、凋亡、转换及其细胞因子的分泌等^[2, 12-15]，但circRNA在哮喘发病机制中的作用我们知之甚少。本文对哮喘T细胞介导的炎症中ncRNA(miRNA、lncRNA、circRNA)的调控功能及其分子机制的最新研究进展进行综述，为更好地理解哮喘发病机制和提高诊断水平提供新思路，也为利用ncRNAs的调节潜能开发治疗策略提供理论依据。

1 T细胞分类及作用简介

T细胞是相当复杂的不均一体，在机体内同一时间可以存在不同发育阶段或功能的亚群。目前T细胞有多种分类方法，依据细胞表面分化抗原(CD)，可将其分为CD4⁺和CD8⁺两大亚群；依据其功能则可分为辅助性T细胞(Th细胞)、抑制性T细胞(Ts细胞)、迟发型超敏反应T细胞(TDTH细胞)以及细胞毒T细胞(CTL或Tc细胞)。Th细胞属于CD4⁺T细胞，依据其表面标志、转录因子及分泌的细胞因子不同又分为Th1、Th2、Treg、Th17、Th9、Tfh等亚群。其中Th1产生IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等；Th2产生IL-4、IL-5、IL-9、IL-10、IL-13等；Th17产生IL-6、IL-17A、IL-22和TNF- α 等；Treg则产生IL-10、TGF- β 等细胞因子。目前研究表明，由转录因子、表观遗传变化和转录后调节因子组成的复杂网络参与调控Th细胞亚群的发育与转换及其特有基因的表达^[2, 16, 17]，进而在多种生物学过程中发挥作用，如Th1反应在器官特异性自身免疫病的细胞免疫应答中起重要作用；Th2反应主要参与激素介导的免疫过程和过敏反应^[18]。极化Th细胞的发育是过敏性炎症发病机制的核心，因为过敏性炎症主要是Th2反应，如哮喘过敏性炎症中Th2发挥

主要作用，而Th1、Treg、Th17、Th9、Tfh等亚群也在其中发挥重要作用^[19-28]。

2 ncRNA分类及功能简介

ncRNA能调控细胞的分化和个体发育等重要过程，并且与疾病的发生和发展密切相关^[29]。根据功能可将ncRNA分为管家ncRNA和调控ncRNA两大类。前者包括核糖体RNA(rRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、小核RNA(snRNA)、转运RNA(tRNA)、引导RNA(gRNA)以及端粒酶RNA；后者包括短ncRNA(小于200个核苷酸，如miRNA)和长ncRNA(大于200个核苷酸，如lncRNA、circRNA)^[30]。

miRNA是由大约19~25个核苷酸组成的单链ncRNA，存在于动物和植物中，在生物进化过程中具有较高的保守性。目前miRNA有统一的命名规则：miRNA成熟体简写成miR，其前面的三字母缩写表示物种，后面的阿拉伯数字表示被发现的顺序，如hsa-miR-19；高度同源的miRNA则在数字后加上如a、b、c等小写英文字母，如hsa-miR-19a/b等；不同染色体上的DNA转录加工成的具有相同成熟序列的miRNA，则在其后面加上阿拉伯数字，如hsa-miR-19b-1/2；对于一个miRNA前体的两个臂分别产生的成熟miRNA，表达水平较高的后面不加任何符号，而表达水平较低的后面加*号，如mmu-miR-7和mmu-miR-7*，没有明显表达差异的则以“-5p”和“-3p”来命名，分别表示从hsa-mir-19b前体的5'端和3'端臂加工而成。特别的let-7是miRNAs中最丰富的一类，也是确定miRNA命名规则前发现的miRNA，因此保留了原来的名字。let-7家族共有13位成员：let-7a-1、let-7a-2、let-7a-3、let-7b、let-7e、let-7d、let-7e、let-7f-1、let-7f-2、let-7g、let-7i、miR-202和miR-98，分别来源于9条不同的染色体，但该家族所有成员的“种子序列”(5'端的核苷酸序列TGAGGTA)高度保守。miRNA主要通过对mRNA的切割或翻译抑制这两种沉默机制中的一种来指导RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)下调目的基因的表达^[31]。

lncRNA是长度超过200个核苷酸的ncRNA，在生物进化过程中保守性较低，但其具有较高的细胞和组织特异性。lncRNA通过作为信号、诱饵、引导或支架分子在转录水平调控基因的表达，从而在免疫-炎症反应等多种生命过程中发挥重要作用^[32]。

circRNA 是一类以共价键形成环状结构、无 5' 末端帽子和 3' 末端 poly(A) 尾巴的特殊 ncRNA 分子, 不受 RNA 外切酶影响, 具有高度的丰度和进化保守性。circRNA 作为“海绵”吸附 miRNA, 与蛋白质相互作用, 调控基因剪接或转录、蛋白质或多肽翻译和表观遗传参与多种生物学过程^[33]。

上述三种 ncRNA 之间能够相互作用发挥其部分功能。lncRNA 与 circRNA 可通过 miRNA 反应元件 (miRNA response elements, MREs) 吸附 miRNA, 形成竞争性的内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络发挥其生物学效应^[34]。

3 miRNA参与调控哮喘T细胞功能

越来越多的证据表明, miRNA 是免疫系统发育和功能发挥的重要调节因子, 在调节 Th 细胞活化、分化及细胞因子分泌过程中起着重要作用^[2, 35–46]。目前探究 miRNA 通过调控 T 细胞功能而参与哮喘炎症过程的研究越来越多, 其结果表明 miRNA 在各类哮喘模型中均存在差异性表达, 并通过调节 Th 细胞的活化、分化及其细胞因子的分泌等参与

哮喘的炎症过程^[47–52] (表 1)。

3.1 单个miRNA或同一基因簇的miRNA在哮喘T细胞功能中的作用

3.1.1 主要参与调节细胞因子的分泌

过敏原诱导的小鼠哮喘模型中, 对肺组织进行高通量测序发现有大量 miRNA 差异性表达, 其中 let-7 家族在肺中高表达^[53, 67]。Polikepahad 等人的研究显示, 与 Th2 细胞相比, let-7a 在 Th1 细胞中表达更高, 且通过使用 let-7a/b/c/d 的拮抗剂来沉默上述 miRNA, 哮喘模型鼠肺泡灌洗液中炎症细胞减少, IL-4、IL-5 和 IL-13 的水平均降低, 然而这与体外实验结果相反^[53]。另一项研究显示, 卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 刺激小鼠后, 其肺组织 let-7 家族成员表达下调, 使用经鼻给药的方式给予 let-7 模拟物治疗后, 小鼠气道炎症细胞浸润、粘液分泌、气道纤维化和气道高反应性均减轻, 体外细胞实验证实 let-7 抑制了聚丙烯酸甲酯 / 植物凝集素 (PMA/PHA) 诱导的 T 细胞中 IL-13 的分泌^[48]。两项研究的给药途径和频率、使用药物的不同以及 miRNA 体内脱靶可能是导致实验结果不一致的主要原因。

表1. 参与调控哮喘T细胞功能的miRNAs

Table 1. Selected miRNAs in regulation of T cell function in asthma

miRNA	Cell type	Targets	Function	References
let-7	T cells	IL-13	Downregulates IL-13	[48, 53]
let-7f	Th17	IL-23R, IL-17A	Inhibits expression of IL-23R and IL-17A	[54]
miR-106a	RAW264.7	IL-10	Downregulates IL-10	[47]
miR-323-3p	Th17	SMAD, SMAD3, IL-22	Modulates TGF- β -dependent signaling pathway and inhibits expression of IL-23R	[55]
miR-155	CD4 ⁺ T	c-Maf, IL-4/5/13	Inhibits the Th2 differentiation <i>in vitro</i> ; promotes DC-induced activation of Th2 cells <i>in vivo</i>	[50, 56, 57]
	T cells	CTLA-4	Enhances proliferative response of T cells	[58]
miR-21	Dendritic cells	IL-12p35 3'UTR	Modulates Th1/Th2 polarization	[59]
miR-17~92	T cells	PTEN, SOCS1, A20	Increases Th1, Th2 and Th17 responses	[60, 61]
		ROR γ t	Modulates the Treg/Th17 balance	[12]
miR-146a	T cells	?	Reduces miR-146a expression in CD8 ⁺ T and CD4 ⁺ T cells in patients with severe asthma	[15]
		STAT1	Enhances the inhibition of Th1 response mediated by Treg cells	[62]
miR-126	Airway wall cells	OBF.1 or BOB.1	Increases Th2 response	[49]
miR-145	CD4 ⁺ T	RUNX3	Modulates the Th1/Th2 balance	[63]
miR-29c	Macrophage	B7-H3	Inhibits the Th2/Th17 differentiation	[64]
miR-192	CD4 ⁺ T	CXCR5	Inhibits the Tfh differentiation	[65]
miR-24	T cells	IL-4	Diminishes Th2 response	[66]
miR-27				

?: Not found or identified.

上述研究表明 let-7 家族成员似乎靶向 IL-13 的表达, 从而调节 Th2 型反应。Newcomb 等人的研究显示, 雌激素和黄体酮降低严重哮喘患者 let-7f 的表达, let-7f 可抑制 Th17 细胞中 IL-23R 的表达和 IL-17A 的产生^[54]。综上, let-7 家族可能通过调控 T 细胞相关细胞因子的分泌而参与哮喘的炎症机制。

另外 miR-323-3p 抑制 Th17 细胞分泌 IL-22^[55]; miR-106a 在 OVA 处理的小鼠肺中表达上调, 抑制 miR-106a 可使 IL-10 的表达上调^[47, 68]。值得注意的是, 鼻内变应原激发后给予 miR-106a 拮抗剂仍可显著降低炎性细胞浸润、Th2 细胞因子水平等哮喘表型, 因此可能与临床疾病的治疗高度相关。

3.1.2 主要参与调节T细胞的活化与分化

miR-155 作为一种重要的免疫调节因子, 可通过抑制细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 增强 T 细胞的增殖反应^[58]、调控 Th2 的活化及分化^[50, 69, 70], 从而参与哮喘的发生。miR-155 的缺失解除了对 c-Maf 基因的抑制使 Th 细胞在体外表现出 Th2 偏倚^[69]; IL-4 刺激 miR-155 敲除 (knock out, KO) 的 CD4⁺ T 细胞导致其向 Th2 方向分化^[70]。然而 OVA 诱导的小鼠肺组织和脾脏 CD4⁺ T 中 miR-155 表达均上调^[50, 56, 71]; Malmhäll 等报道, miR-155 KO 小鼠在变应原刺激的肺中表现为 Th2 细胞和细胞因子水平的下调, 表明 miR-155 的缺失是 Th2 激活受损的原因^[50], 这些研究与之前的研究^[69, 70]相反。他们认为这种差异可能是由于实验中使用的细胞来源不同, 他们使用的是从致敏的 miR-155 KO 小鼠中分离的 CD4⁺ T 细胞体外分化而成的 Th2 细胞; 另外 miR-155 缺陷小鼠容易出现系统性免疫功能障碍, 包括树突状细胞 (dendritic cell, DC) 抗原表达受损, 可能影响 Th2 反应。Okoye 等人在尘螨 (house dust mites, HDM) 诱导的小鼠哮喘模型中也证实了这一差异, 他们将体外诱导的 Th2 细胞与从致敏小鼠体内分离的细胞进行了比较, 发现这两种来源的细胞之间仅 20% 的转录本重叠, 且 miR-155 在 Th2 细胞中的表达水平不同于其他 T 细胞^[57]。综合上述的不同研究结果, miR-155 在 Th2 发展中具有独特作用, miR-155 的缺失可促进 IL-4 诱导的 Th2 细胞分化, 但可阻止 DC 触发的 Th2 在体内的激活, 从而参与哮喘的过敏性气道炎症, 可能是潜在的治疗靶点。

miR-21 在同时暴露于 HDM 和 OVA 的小鼠肺

中均显著升高^[49, 72], miR-21 通过抑制 Th1 的分化从而增强 Th2 极化来参与哮喘的炎症机制^[51, 59]。由于 IL-12p35 3'UTR 含有高度进化且保守的 miR-21 靶序列, miR-21 可能通过降解 IL-12p35 的转录本来调控 Th1 向 Th2 表型的转换^[51]。抑制 miR-21 导致哮喘模型鼠脾脏中 CD4⁺/CD8⁻ T 细胞比例以及 Th2 细胞因子水平等均下调, 此过程通过 miR-21 直接靶向 IL-12p35^[59, 73]。但在另一 HDM 诱导的哮喘模型中, 在过敏原激发之前鼻内敏化之后经鼻给予 miR-21 拮抗剂对 Th2 细胞因子的产生没有显著影响, 可能是给药时 Th1 与 Th2 的平衡已经建立^[74], 表明 miR-21 在早期敏化阶段发挥了最重要的作用, miR-21 可能是一个有效的哮喘早期治疗靶点。

miR-17~92 簇包括 miR-17、miR-18、miR-19a、miR-19b、miR-20、miR-92 等 6 个成熟的 miRNA, 可通过调控 T 细胞的功能来参与淋巴增生性疾病和自身免疫性疾病^[61, 75]。miR-17~92 在哮喘患者外周血 CD4⁺ T 细胞中显著上调, 其中 miR-19a 通过靶向 PTEN、SOCS1 和去泛素化酶 A20 增强 Th2 型反应^[60]。lncRNA-MEG3 作为一种 ceRNA, 通过靶向 miR-17/ROR γ t 来调节哮喘患者 Treg/Th17 平衡^[12]。在过敏性气道炎症小鼠模型中, miR-17~92 簇通过抑制 SOCS1 和 A20 基因从而影响 ILC2s 的稳态以及 IL-5/13 的表达^[76]。综上, miR-17~92 在哮喘 T 细胞介导的炎症机制中发挥着重要作用。

Lu 等人发现 miR-146a 缺陷可选择性地减弱 Treg 细胞对 Th1 反应的抑制, 而对 Th2 和 Th17 反应的抑制则无影响, 此过程部分是通过靶向信号传感器和转录激活因子 1 (STAT1)^[62]; miR-146a 和 miR-146b 在 OVA 诱导的小鼠哮喘模型的脾 CD4⁺ T 细胞中表达升高, 而 miR-146a 在地塞米松治疗后表达下调^[71]。对重症哮喘患者的研究显示, CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞中 miR-146a 和 miR-146b 均降低^[15]。miR-146a 的下调可能部分介导了严重的哮喘表型, 因为已经发现缺乏 miR-146a 的 T 细胞在急性和慢性炎症状态下都极度活跃^[77]。尽管 miR-146b 在调节适应性免疫反应中的具体作用尚未被研究, 但 miR-146a 和 miR-146b 具有相同的种子序列, 这对 miRNA 介导的靶基因表达至关重要, 因此需要进一步的研究来确定 miR-146b 在哮喘中是否发挥作用。

另外, 还有些研究也表明 miRNA 参与了哮喘发病机制中 T 细胞的活化与分化。如哮喘模型中

miR-126 表达上调, 阻断 miR-126 后 POU 域 2 类结合因子 1 (OBF.1 或 BOB.1) 的表达上调, 通过激活转录因子 PU.1 从而抑制转录因子 GATA3 的表达, 抑制 Th2 型反应^[49]。miR-145 在 HDM 处理的小鼠肺中表达上调, 抑制 miR-145 可导致 IL-5 和 IL-13 水平降低^[74]; miR-145 也可通过调节 Runx3 基因而影响哮喘患者 Th1/Th2 的平衡^[63]。miR-29c/B7-H3 (共刺激分子) 通过调节 Th2/Th17 细胞的分化在儿童哮喘中发挥重要作用^[64]。miR-192 通过靶向趋化因子受体 5 抑制儿童哮喘 Tfh 的分化^[65]。

3.2 来源于不同基因簇的多种 miRNA 通过协同或相互拮抗在哮喘 T 细胞功能中的作用

最近的三项研究进一步加强了我们对 miRNA 参与哮喘分子机制的理解: 5 种与 Th2 相关的 miRNA (miR-27b、miR-206、miR-106b、miR-203、miR-23b) 相互拮抗导致 Th2 反应显著降低^[78]; miR-371、miR-138、miR-544、miR-145 和 miR-214 则通过对 Runx3 基因的组合调控来调节哮喘中的 Th1/Th2 平衡^[79]; miR-24 和 miR-27 这两种 miRNA 共同表达于两个基因簇, 它们既可以各自独立地抑制 IL-4 的产生, 又可协同抑制 Th2 反应^[66], 说明多种 miRNA 可以协同或相互拮抗来参与哮喘 T 细胞功能的调控。

3.3 其他

OVA 诱导的小鼠哮喘模型的脾脏 CD4⁺ T 中 miR-181a、miR-150 表达上调^[71]; 急性哮喘小鼠模型中分选的 CD4⁺ T 和 Th2 细胞中 miR-11 都显著降低, CD4⁺ T 细胞中 miR-295-3p 和 miR-294-3p 上调,

miR-375-3p 和 miR-2137 则下调^[80]; 儿童哮喘患者 Th17 细胞中 miR-93, miR-181a, miR-26a 和 miR-874 下调^[55]等。上述 miRNA 在哮喘 T 细胞中差异性表达, 但其分子机制尚未进行研究。

4 lncRNA 参与调控哮喘 T 细胞功能

目前有研究显示, 部分 lncRNA 通过调控 T 细胞的发育而参与免疫调节^[81–83]。Th1 特异性 lncRNA 有 IFNG-AS1 和 linc-MAF-4。IFNG-AS1 参与 Th1 的分化^[82]; 在非极化条件下激活的 CD4⁺ T 细胞中敲除 linc-MAF-4, 降低了 Th1 家族特异性 mRNA 的表达^[83]。Th2 特异性 lncRNA 有 linc-Ccr2-5'AS、TH2LCRR 和 GATA3-AS1。Linc-Ccr2-5'AS 的缺失导致 Ccr1、Ccr2、Ccr3 和 Ccr5 的缺失^[84]; GATA3-AS1 在 CD4⁺ T 细胞中高水平表达^[84]; 缺失 TH2LCRR 可使人 Th2 型细胞因子下调^[85]。LncRNA DQ786243 通过影响 Treg 相关环磷酸腺苷效应元件结合蛋白和 Foxp3 的表达来调控 Treg 细胞的分化^[10]。上述研究均说明 lncRNA 在 T 细胞参与的免疫调节中有重要作用, 然而其在哮喘中的研究还是比较少, 总结见表 2。

不管是在哮喘患者的 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞还是在哮喘模型鼠脾脏 CD4⁺ T 细胞中均发现了差异性表达的 lncRNA 谱^[12, 15, 86–88, 90, 91]。对其进行进一步验证发现: LNC_000127 在嗜酸性哮喘中高表达, 在 PMA/CD28 激活的 T 细胞中敲除 LNC_000127 后降低了 CCR8、CRLF2 和 CD40L (Th2 炎症受体)

表 2. 参与调控哮喘 T 细胞功能的 lncRNA

Table 2. Selected lncRNA in regulation of T cell function in asthma

lncRNA	Species	Methods	Cells	Targets	References
lnc000127	Human	Sequencing and qRT-PCR	PBMCs, CD4 ⁺ T	CCR8, CRLF2, CD40L	[86]
ENST00000444682					
ENST00000566098	Human	Sequencing and qRT-PCR	CD4 ⁺ T	?	[87]
ENST00000583179					
ENST00000579468					
RP11-401.2	Human	Sequencing and qRT-PCR	PBMCs	?	[88]
5 lncRNA	Human	Sequencing and qRT-PCR	CD4 ⁺ T	?	[15]
19 lncRNA			CD8 ⁺ T		
lncRNA-MEG3	Human	Sequencing and qRT-PCR	CD4 ⁺ T	miR-17/RORγt	[12]
MALAT1	Human	qRT-PCR	CD4 ⁺ T	miR-155/CTLA-4	[89]
fantom3-9230106C11	Mouse	Sequencing and qRT-PCR	CD4 ⁺ T	?	[90]
MM9LINC RNAEXO-N12105+AK089315	Mouse	Sequencing and qRT-PCR	T cells	?	[91]

?: Not found or identified. PBMCs: peripheral blood mononuclear cells; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4.

的表达,提示LNC_000127是PMA/CD28诱导的Th2炎症的正性调节因子^[86];Zhu等人证实嗜酸性哮喘患者全血中RP11-401.2表达上调^[88];急性哮喘模型中发现lncRNA fantom3_9230106C11在CD4⁺T细胞以及Th2细胞中明显下调^[90];另一哮喘模型研究中发现MM9LINCRNAEXON12105+和AK089315在哮喘模型中上调,当使用iPSC-MSCs治疗后下调,提示lncRNA在iPSC-MSCs介导的缓解哮喘Th2型炎症中发挥作用^[91];重症哮喘患者CD8⁺T细胞中lncRNA-MEG3和其他18个lncRNA的表达显著改变,CD4⁺T细胞中有5个lncRNA差异性表达^[15];而最近新的研究也表明在哮喘患者CD4⁺T细胞中lncRNA-MEG3可以“海绵”吸附miR-17,从而调节ROR γ t的表达并最终影响Treg/Th17的平衡,而MALAT1则通过“海绵”吸附miR-155调节CTLA-4的表达从而参与调节CD4⁺T细胞中Th1/Th2平衡,提示lncRNA/miRNA可能在哮喘的临床治疗和诊断中具有潜在的应用价值^[12,89]。因此本研究组对哮喘患者外周血CD4⁺T细胞中的lncRNA谱进行了分析,临床样本验证发现其中3个lncRNA即ENST-0000044468、ENST00000566098和ENST00000583179表达水平上调,ENST00000579468表达下调,且这些lncRNA与临床资料存在较好的相关性^[87]。该研究丰富了lncRNA在哮喘T细胞功能调控中的内容。

5 circRNA参与调控哮喘T细胞功能

circRNA作为一类特殊的ncRNA分子,近年来成为了新的研究热点。已有研究表明circRNA可能在T细胞发育中发挥着重要的作用,且可作为miRNA的ceRNA发挥作用。如LPS诱导的circRNA——mcircRasGEF1B通过调节细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)mRNA的稳定性参与机体的免疫调节^[92]。对各亚群细胞中的circRNA进行分析发现其表达谱存在差异^[93-96],进一步研究显示hsa_circ_0012919的下调导致了CD4⁺T细胞中CD11a和CD70的DNA甲基化^[93];CD28介导的CD8⁺T细胞衰老过程中circRNA100783上调^[94];hsa_circ_0045272可能通过“海绵”吸附hsa-miR-6127而负向调控T细胞凋亡和IL-2分泌^[95];circIKZF1、circTNIK、circTXK和circFBXW7是T细胞特异性表达的circRNA^[96]。在此研究背景下,我们猜想circRNA在哮喘T细胞相关炎症过程中也可能存在潜在的调控功能,但目

前并没有相关的研究。因此本研究组对哮喘患者CD4⁺T细胞中的circRNA谱进行分析,结果显示,与健康志愿者相比,哮喘患者CD4⁺T细胞中存在大量差异性表达的circRNA,且hsa_circ_0005519可通过“海绵”吸附hsa-let-7a-5p而影响IL-13/IL-6的分泌,最终参与哮喘T细胞介导的炎症过程^[97]。该研究为哮喘的发病机制提供了新的思路。

6 总结及展望

ncRNA的功能广泛,每种ncRNA都有其特殊的功能。本文主要总结了miRNA、lncRNA和circRNA三种ncRNA在哮喘中T细胞功能调控中的作用。

miRNA参与调控哮喘T细胞介导的炎症机制中的作用主要体现在几个方面:调节T细胞的分化和发育;调节T细胞的活化状态;促进或抑制炎症基因的转录。调控的途径可以是单个miRNA调控一个或多个mRNA,或者一种或多种基因簇的多个miRNA协同作用于一个或多个mRNA来发挥生物学效应,或与其他ncRNA相互作用,构成复杂的调控网路。但目前多个miRNA的关联作用及与其他ncRNA(lncRNA和circRNA)构成的ceRNA机制研究较少。

lncRNA参与调控哮喘T细胞介导的炎症机制中的作用与miRNA类似,作用于不同的T细胞亚群(Th1, Th2, Treg)影响其活化、转换及细胞因子分泌。现有研究大多数只是对其表达谱进行了分析,识别了差异性表达的lncRNA分子,并未对其精确分子机制进行深入研究。

circRNA可能在T细胞发育中发挥着重要的作用,在哮喘T细胞介导的炎症过程中也可能发挥潜在的调控功能,可作为miRNA的ceRNA来发挥其生物学效应,但具体机制目前还不清楚。目前除了本研究组对哮喘患者外周血CD4⁺T细胞中的circRNA表达谱进行分析并发现和报道了hsa_circ_0005519参与T细胞介导的炎症过程的分子机制^[97]外,没有其他相关研究。

尽管哮喘的发病率很高,但迄今为止,关于miRNA如何调控哮喘T细胞功能的研究较少,鉴于miRNA的种类及其复杂的调控网络,目前的研究只是冰山一角;关于lncRNA与circRNA在哮喘过程中的研究就更少了,结合ncRNA相互之间的竞争机制,推测这两类ncRNA可能对哮喘的研究

和应用具有潜在的意义。

综上所述, miRNA、lncRNA 和 circRNA 三种 ncRNA 在哮喘中 T 细胞功能调控中有着重要的地位。然而, ncRNA 或其形成的 ceRNA 在哮喘 T 细胞功能调控中的分子机制仍有待深入研究。目前大部分的研究多采用 RNA 测序技术发现大量差异性表达的 ncRNA, 但其作用的分子机制知之甚少, 因此如何找出具有功能的 ncRNA 并阐明其精确的分子机制是 ncRNA 在该领域研究的难点和挑战。相信随着研究的深入, 越来越多参与哮喘发病过程的 ncRNA 将被发现, 并揭示其在哮喘 T 细胞介导的炎症过程中的作用, 为哮喘的发病机制提供新的思路及理论依据, 以期对哮喘的诊断、分型以及治疗开发出新的标志物及靶点。

参考文献

- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391(10122): 783–800.
- Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(9): 666–678.
- Moriyama M, Nakamura S. Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-related disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 401: 75–83.
- Leomicronn B. T cells in allergic asthma: key players beyond the Th2 pathway. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17(7): 43.
- Moldaver DM, Larche M, Rudulier CD. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease. *Chest* 2017; 151(5): 1122–1130.
- Maoz R, Garfinkel BP, Soreq H. Alzheimer's disease and ncRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2017; 978: 337–361.
- Zhou R, Wu Y, Wang W, Su W, Liu Y, Wang Y, Fan C, Li X, Li G, Li Y, Xiong W, Zeng Z. Circular RNAs (circRNAs) in cancer. *Cancer Lett* 2018; 425: 134–142.
- Zhang SJ, Chen X, Li CP, Li XM, Liu C, Liu BH, Shan K, Jiang Q, Zhao C, Yan B. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in diabetes retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(14): 6500–6509.
- Moharamoghli M, Hassan-Zadeh V, Dolatshahi E, Alizadeh Z, Farazmand A. The expression of GAS5, THRIL, and RMRP lncRNAs is increased in T cells of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019; 38(11): 3073–3080.
- Qiao YQ, Huang ML, Xu AT, Zhao D, Ran ZH, Shen J. LncRNA DQ786243 affects Treg related CREB and Foxp3 expression in Crohn's disease. *J Biomed Sci* 2013; 20: 87.
- Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G, Braich R, Manoharan M, Soutschek J, Skare P, Klein LO, Davis MM, Chen CZ. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell* 2007; 129(1): 147–161.
- Qiu YY, Wu Y, Lin MJ, Bian T, Xiao YL, Qin C. LncRNA-MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate Treg/Th17 balance in patients with asthma by targeting microRNA-17/RORgammat. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 386–394.
- Zhang J, Zhu Y, Wang R. Long noncoding RNAs in respiratory diseases. *Histol Histopathol* 2018; 33(8): 747–756.
- Lu TX, Rothenberg ME. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1): 3–13; quiz 14.
- Tsitsiou E, Williams AE, Moschos SA, Patel K, Rossios C, Jiang X, Adams OD, Macedo P, Booton R, Gibeon D, Chung KF, Lindsay MA. Transcriptome analysis shows activation of circulating CD8⁺T cells in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(1): 95–103.
- Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, Rao A. Regulation of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 607–656.
- Kanno Y, Vahedi G, Hirahara K, Singleton K, O'Shea JJ. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 707–731.
- Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 2003; 8(3): 223–246.
- Yang N, Shang YX. Epigallocatechin gallate ameliorates airway inflammation by regulating Treg/Th17 imbalance in an asthmatic mouse model. *Int Immunopharmacol* 2019; 72: 422–428.
- Palmer LD, Maloney KN, Boyd KL, Goleniewska AK, Toki S, Maxwell CN, Chazin WJ, Peebles RS Jr, Newcomb DC, Skaar EP. The innate immune protein S100A9 protects from T-helper cell Type 2-mediated allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019; 61(4): 459–468.
- Looman KIM, van Meel ER, Grosserichter-Wagener C, Vissers FJM, Klingenberg JH, de Jong NW, de Jongste JC, Pasmans S, Duijts L, van Zelm MC, Moll HA. Associations of Th2, Th17, Treg cells, and IgA⁺ memory B cells with atopic disease in children: The Generation R Study. *Allergy* 2019; 18(4): 765–776.
- Dong M, Wang WQ, Chen J, Li MH, Xu F, Cui J, Dong JC, Wei Y. Acupuncture regulates the balance of CD4⁺ T cell subtypes in experimental asthma mice. *Chin J Integr Med* 2019; 25(8): 617–624.
- Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar

- DR, Siddiqui S, Jia G, Ohri CM, Doran E, Vannella KM, Butler CA, Hargadon B, Sciruba JC, Gieseck RL, Thompson RW, White S, Abbas AR, Jackman J, Wu LC, Egen JG, Heaney LG, Ramalingam TR, Arron JR, Wynn TA, Bradding P. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7(301): 301ra129.
- 24 Tumes DJ, Papadopoulos M, Endo Y, Onodera A, Hirahara K, Nakayama T. Epigenetic regulation of T-helper cell differentiation, memory, and plasticity in allergic asthma. *Immunol Rev* 2017; 278(1): 8–19.
- 25 Yun C, Chang M, Hou G, Lan T, Yuan H, Su Z, Zhu D, Liang W, Li Q, Zhu H, Zhang J, Lu Y, Deng J, Guo H. Mangiferin suppresses allergic asthma symptoms by decreased Th9 and Th17 responses and increased Treg response. *Mol Immunol* 2019; 114: 233–242.
- 26 Angkasekwinai P. Th9 cells in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19(5): 29.
- 27 Shi YH, Shi GC, Wan HY, Jiang LH, Ai XY, Zhu HX, Tang W, Ma JY, Jin XY, Zhang BY. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(13): 1951–1956.
- 28 Shi YH, Shi GC, Wan HY, Ai XY, Zhu HX, Tang W, Ma JY, Jin XY, Zhang BY. An increased ratio of Th2/Treg cells in patients with moderate to severe asthma. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(12): 2248–2253.
- 29 Xie N, Liu G. ncRNA-regulated immune response and its role in inflammatory lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309(10): L1076–L1087.
- 30 Narozna B, Langwinski W, Szczepankiewicz A. Non-coding RNAs in pediatric airway diseases. *Genes (Basel)* 2017; 8(12): 348.
- 31 Fabian MR, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Annu Rev Biochem* 2010; 79: 351–379.
- 32 Mathy NW, Chen XM. Long non-coding RNAs (lncRNAs) and their transcriptional control of inflammatory responses. *J Biol Chem* 2017; 292(30): 12375–12382.
- 33 Zhao X, Cai Y, Xu J. Circular RNAs: biogenesis, mechanism, and function in human cancers. *Int J Mol Sci* 2019; 20(16): 3926.
- 34 Chan JJ, Tay Y. Noncoding RNA:RNA regulatory networks in cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5): 1310.
- 35 Belder L, Papavasiliou FN, Ramiro AR. MicroRNA control of lymphocyte differentiation and function. *Curr Opin Immunol* 2011; 23(3): 368–373.
- 36 O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(2): 111–122.
- 37 Sato K. Helper T cell diversity and plasticity. *Circ J* 2014; 78(12): 2843–2844.
- 38 Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA regulation of the germinal center response. *Curr Opin Immunol* 2014; 28: 6–11.
- 39 Cho S, Wu CJ, Yasuda T, Cruz LO, Khan AA, Lin LL, Nguyen DT, Miller M, Lee HM, Kuo ML, Broide DH, Rajewsky K, Rudensky AY, Lu LF. miR-23 approximately 27 approximately 24 clusters control effector T cell differentiation and function. *J Exp Med* 2016; 213(2): 235–249.
- 40 Schaffert SA, Loh C, Wang S, Arnold CP, Axtell RC, Newell EW, Nolan G, Ansel KM, Davis MM, Steinman L, Chen CZ. mir-181a-1/b-1 modulates tolerance through opposing activities in selection and peripheral T cell function. *J Immunol* 2015; 195(4): 1470–1479.
- 41 Cheng W, Yan K, Xie LY, Chen F, Yu HC, Huang YX, Dang CX. MiR-143-3p controls TGF-beta1-induced cell proliferation and extracellular matrix production in airway smooth muscle via negative regulation of the nuclear factor of activated T cells 1. *Mol Immunol* 2016; 78: 133–139.
- 42 Wu CJ, Cho S, Huang HY, Lu CH, Russ J, Cruz LO, da Cunha FF, Chen MC, Lin LL, Warner LM, Liao HK, Utzschneider DT, Quon S, Berner J, Camara NOS, Zehn D, Belmonte JCI, Chen LC, Huang SF, Kuo ML, Lu LF. MiR-23~27~24-mediated control of humoral immunity reveals a TOX-driven regulatory circuit in follicular helper T cell differentiation. *Sci Adv* 2019; 5(12): eaaw1715.
- 43 Liu SQ, Jiang S, Li C, Zhang B, Li QJ. miR-17-92 cluster targets phosphatase and tensin homology and Ikaros Family Zinc Finger 4 to promote TH17-mediated inflammation. *J Biol Chem* 2014; 289(18): 12446–12456.
- 44 Jiang S, Li C, Olive V, Lykken E, Feng F, Sevilla J, Wan Y, He L, Li QJ. 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): 5487–5497.
- 45 Kang SG, Liu WH, Lu P, Jin HY, Lim HW, Shepherd J, Fremgen D, Verdin E, Oldstone MB, Qi H, Teijaro JR, Xiao C. MicroRNAs of the miR-17 approximately 92 family are critical regulators of T(FH) differentiation. *Nat Immunol* 2013; 14(8): 849–857.
- 46 Yang HY, Barbi J, Wu CY, Zheng Y, Vignali PD, Wu X, Tao JH, Park BV, Bandara S, Novack L, Ni X, Yang X, Chang KY, Wu RC, Zhang J, Yang CW, Pardoll DM, Li H, Pan F. MicroRNA-17 modulates regulatory T cell function by targeting co-regulators of the Foxp3 transcription factor. *Immunity* 2016; 45(1): 83–93.
- 47 Sharma A, Kumar M, Ahmad T, Mabalirajan U, Aich J, Agrawal A, Ghosh B. Antagonism of mmu-mir-106a attenuates asthma features in allergic murine model. *J Appl Physiol*

- (1985) 2012; 113(3): 459–464.
- 48 Kumar M, Ahmad T, Sharma A, Mabalirajan U, Kulshreshtha A, Agrawal A, Ghosh B. Let-7 microRNA-mediated regulation of IL-13 and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5): 1077–1085.e1–10.
- 49 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 U S A* 2009; 106(44): 18704–18709.
- 50 Malmhäll C, Alawieh S, Lu Y, Sjöstrand M, Bossios A, Eldh M, Rådinger M. MicroRNA-155 is essential for Th2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1429–1438, 1438.e1–7.
- 51 Lu TX, Munitz A, Rothenberg ME. MicroRNA-21 is up-regulated in allergic airway inflammation and regulates IL-12p35 expression. *J Immunol* 2009; 182(8): 4994–5002.
- 52 Wu C, Xu K, Wang Z, Chen Z, Sun Z, Yu W, Ji N, Huang M, Zhang M. A novel microRNA miR-1165-3p as a potential diagnostic biomarker for allergic asthma. *Biomarkers* 2019; 24(1): 56–63.
- 53 Polikepahad S, Knight JM, Naghavi AO, Opl T, Creighton CJ, Shaw C, Benham AL, Kim J, Soibam B, Harris RA, Coarfa C, Zariff A, Milosavljevic A, Batts LM, Kheradmand F, Gunaratne PH, Corry DB. Proinflammatory role for let-7 microRNAs in experimental asthma. *J Biol Chem* 2010; 285: 30139–30149.
- 54 Newcomb DC, Cephus JY, Boswell MG, Fahrenholz JM, Langley EW, Feldman AS, Zhou W, Dulek DE, Goleniewska K, Woodward KB, Sevin CM, Hamilton RG, Kolls JK, Peebles RS Jr. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4): 1025–1034.e11.
- 55 Karner J, Wawrzyniak M, Tankov S, Runnel T, Aints A, Kisand K, Altraja A, Kingo K, Akdis CA, Akdis M, Rebane A. Increased microRNA-323-3p in IL-22/IL-17-producing T cells and asthma: a role in the regulation of the TGF- β pathway and IL-22 production. *Allergy* 2017; 72(1): 55–65.
- 56 Zhou H, Li J, Gao P, Wang Q, Zhang J. miR-155: a novel target in allergic asthma. *Int J Mol Sci* 2016; 17(10): 1773.
- 57 Okoye IS, Czieso S, Ktistaki E, Roderick K, Coomes SM, Pelly VS, Kannan Y, Perez-Lloret J, Zhao JL, Baltimore D, Langhorne J, Wilson MS. Transcriptomics identified a critical role for Th2 cell-intrinsic miR-155 in mediating allergy and antihelminth immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(30): E3081–E3090.
- 58 Zhang Y, Sun E, Li X, Zhang M, Tang Z, He L, Lv K. miR-155 contributes to Dfl-induced asthma by increasing the proliferative response of Th cells via CTLA-4 downregulation. *Cell Immunol* 2017; 314: 1–9.
- 59 Lu TX, Hartner J, Lim EJ, Fabry V, Mingler MK, Cole ET, Orkin SH, Aronow BJ, Rothenberg ME. MicroRNA-21 limits *in vivo* immune response-mediated activation of the IL-12/IFN- γ pathway, Th1 polarization, and the severity of delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 2011; 187(6): 3362–3373.
- 60 Simpson LJ, Patel S, Bhakta NR, Choy DF, Brightbill HD, Ren X, Wang Y, Pua HH, Baumjohann D, Montoya MM, Panduro M, Remedios KA, Huang X, Fahy JV, Arron JR, Woodruff PG, Ansel KM. A microRNA upregulated in asthma airway T cells promotes TH2 cytokine production. *Nat Immunol* 2014; 15(12): 1162–1170.
- 61 Kuo G, Wu CY, Yang HY. MiR-17-92 cluster and immunity. *J Formos Med Assoc* 2019; 118(1 Pt 1): 2–6.
- 62 Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD, Hanada T, Yoshimura A, Baltimore D, Rudensky AY. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell* 2010; 142(6): 914–929.
- 63 Fan L, Wang X, Fan L, Chen Q, Zhang H, Pan H, Xu A, Wang H, Yu Y. MicroRNA-145 influences the balance of Th1/Th2 via regulating RUNX3 in asthma patients. *Exp Lung Res* 2016; 42(8–10): 417–424.
- 64 Zhang X, Zhao X, Sun H, Yan Y, Huang L, Gu W, Jiang W, Wang Y, Zhu C, Ji W, Hao C, Chen Z. The role of miR-29c/B7-H3 axis in children with allergic asthma. *J Transl Med* 2018; 16(1): 218.
- 65 Zhang D, Wu Y, Sun G. miR-192 suppresses T follicular helper cell differentiation by targeting CXCR5 in childhood asthma. *Scand J Clin Lab Invest* 2018; 78(3): 236–242.
- 66 Pua HH, Steiner DF, Patel S, Gonzalez JR, Ortiz-Carpena JF, Kageyama R, Chiou NT, Gallman A, de Kouchkovsky D, Jeker LT, McManus MT, Erle DJ, Ansel KM. MicroRNAs 24 and 27 suppress allergic inflammation and target a network of regulators of T helper 2 cell-associated cytokine production. *Immunity* 2016; 44(4): 821–832.
- 67 Garbacki N, Di Valentin E, Huynh-Thu VA, Geurts P, Irrthum A, Crahay C, Arnould T, Deroanne C, Piette J, Cataldo D, Colige A. MicroRNAs profiling in murine models of acute and chronic asthma: a relationship with mRNAs targets. *PLoS One* 2011; 6(1): e16509.
- 68 Sharma A, Kumar M, Aich J, Hariharan M, Brahmachari SK, Agrawal A, Ghosh B. Posttranscriptional regulation of interleukin-10 expression by hsa-miR-106a. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(14): 5761–5766.
- 69 Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, van Dongen S, Grocock RJ, Das PP, Miska EA, Vetrie D, Okkenhaug K, Enright AJ, Dougan G, Turner M, Bradley A. Requirement of bic/microRNA-155 for normal

- immune function. *Science* 2007; 316(5824): 608–611.
- 70 Banerjee A, Schambach F, DeJong CS, Hammond SM, Reiner SL. Micro-RNA-155 inhibits IFN-gamma signaling in CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol* 2010; 40(1): 225–231.
- 71 Feng MJ, Shi F, Qiu C, Peng WK. MicroRNA-181a, -146a and -146b in spleen CD4⁺ T lymphocytes play proinflammatory roles in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol* 2012; 13(3): 347–353.
- 72 Collison A, Herbert C, Siegle JS, Mattes J, Foster PS, Kumar RK. Altered expression of microRNA in the airway wall in chronic asthma: miR-126 as a potential therapeutic target. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 29.
- 73 Lee HY, Lee HY, Choi JY, Hur J, Kim IK, Kim YK, Kang JY, Lee SY. Inhibition of MicroRNA-21 by an antagomir ameliorates allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Exp Lung Res* 2017; 43(3): 109–119.
- 74 Collison A, Mattes J, Plank M, Foster PS. Inhibition of house dust mite-induced allergic airways disease by antagonism of microRNA-145 is comparable to glucocorticoid treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(1): 160–167.e4.
- 75 Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, Patterson HC, Zhang B, Wang J, Henderson JM, Kutok JL, Rajewsky K. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol* 2008; 9(4): 405–414.
- 76 Singh PB, Pua HH, Happ HC, Schneider C, von Moltke J, Locksley RM, Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA regulation of type 2 innate lymphoid cell homeostasis and function in allergic inflammation. *J Exp Med* 2017; 214(12): 3627–3643.
- 77 Yang L, Boldin MP, Yu Y, Liu CS, Ea CK, Ramakrishnan P, Taganov KD, Zhao JL, Baltimore D. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice. *J Exp Med* 2012; 209(9): 1655–1670.
- 78 Kilic A, Santolini M, Nakano T, Schiller M, Teranishi M, Gellert P, Ponomareva Y, Braun T, Uchida S, Weiss ST, Sharma A, Renz H. A systems immunology approach identifies the collective impact of 5 miRs in Th2 inflammation. *JCI Insight* 2018; 3(11): e97503.
- 79 Qiu YY, Zhang YW, Qian XF, Bian T. miR-371, miR-138, miR-544, miR-145, and miR-214 could modulate Th1/Th2 balance in asthma through the combinatorial regulation of Runx3. *Am J Transl Res* 2017; 9(7): 3184–3199.
- 80 Liu Y, Chen Z, Xu K, Wang Z, Wu C, Sun Z, Ji N, Huang M, Zhang M. Next generation sequencing for miRNA profile of spleen CD4⁺ T cells in the murine model of acute asthma. *Epigenomics* 2018; 10(8): 1071–1083.
- 81 Ranzani V, Rossetti G, Panzeri I, Arrigoni A, Bonnal RJ, Curti S, Gruarin P, Provasi E, Sugliano E, Marconi M, De Francesco R, Geginat J, Bodega B, Abrignani S, Pagani M. The long intergenic noncoding RNA landscape of human lymphocytes highlights the regulation of T cell differentiation by linc-MAF-4. *Nat Immunol* 2015; 16(3): 318–325.
- 82 Collier SP, Collins PL, Williams CL, Boothby MR, Aune TM. Cutting edge: influence of Tmevpg1, a long intergenic noncoding RNA, on the expression of Ifng by Th1 cells. *J Immunol* 2012; 189(5): 2084–2088.
- 83 Aune TM, Crooke PS 3rd, Spurlock CF 3rd. Long noncoding RNAs in T lymphocytes. *J Leukoc Biol* 2016; 99(1): 31–44.
- 84 Hu G, Tang Q, Sharma S, Yu F, Escobar TM, Muljo SA, Zhu J, Zhao K. Expression and regulation of intergenic long non-coding RNAs during T cell development and differentiation. *Nat Immunol* 2013; 14(11): 1190–1198.
- 85 Aune TM, Spurlock CF 3rd. Long non-coding RNAs in innate and adaptive immunity. *Virus Res* 2016; 212: 146–160.
- 86 Zhu Y, Mao D, Gao W, Han G, Hu H. Analysis of lncRNA expression in patients with eosinophilic and neutrophilic asthma focusing on LNC_000127. *Front Genet* 2019; 10: 141.
- 87 Qi X, Chen H, Huang Z, Fu B, Wang Y, Xie J, Zhao J, Cao Y, Xiong W. Aberrantly expressed lncRNAs identified by microarray analysis in CD4⁺T cells in asthmatic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503(3): 1557–1562.
- 88 Zhu YJ, Mao D, Gao W, Hu H. Peripheral whole blood lncRNA expression analysis in patients with eosinophilic asthma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(8): e9817.
- 89 Liang Z, Tang F. The potency of lncRNA MALAT1/miR-155/CTLA4 axis in altering Th1/Th2 balance of asthma. *Biosci Rep* 2020; 40(2): BSR20190397.
- 90 Wang Z, Ji N, Chen Z, Wu C, Sun Z, Yu W, Hu F, Huang M, Zhang M. Next generation sequencing for long non-coding rnas profile for CD4⁺ T cells in the mouse model of acute asthma. *Front Genet* 2019; 10: 545.
- 91 Wang SY, Fan XL, Yu QN, Deng MX, Sun YQ, Gao WX, Li CL, Shi JB, Fu QL. The lncRNAs involved in mouse airway allergic inflammation following induced pluripotent stem cell-mesenchymal stem cell treatment. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8(1): 2.
- 92 Ng WL, Marinov GK, Liao ES, Lam YL, Lim YY, Ea CK. Inducible RasGEF1B circular RNA is a positive regulator of ICAM-1 in the TLR4/LPS pathway. *RNA Biol* 2016; 13(9): 861–871.
- 93 Zhang C, Wang X, Chen Y, Wu Z, Zhang C, Shi W. The down-regulation of hsa_circ_0012919, the sponge for miR-125a-3p, contributes to DNA methylation of CD11a and CD70 in CD4⁺ T cells of systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132(21): 2285–2298.

- 94 Wang YH, Yu XH, Luo SS, Han H. Comprehensive circular RNA profiling reveals that circular RNA100783 is involved in chronic CD28-associated CD8⁺ T cell ageing. *Immun Ageing* 2015; 12: 17.
- 95 Li LJ, Zhu ZW, Zhao W, Tao SS, Li BZ, Xu SZ, Wang JB, Zhang MY, Wu J, Leng RX, Fan YG, Pan HF, Ye DQ. Circular RNA expression profile and potential function of hsa_circ_0045272 in systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2018; 155(1): 137–149.
- 96 Gaffo E, Boldrin E, Dal Molin A, Bresolin S, Bonizzato A, Trentin L, Frasson C, Debatin KM, Meyer LH, Te Kronnie G, Bortoluzzi S. Circular RNA differential expression in blood cell populations and exploration of circRNA deregulation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep* 2019; 9(1): 14670.
- 97 Huang Z, Cao Y, Zhou M, Qi X, Fu B, Mou Y, Wu G, Xie J, Zhao J, Xiong W. Hsa_circ_0005519 increases IL-13/IL-6 by regulating hsa-let-7a-5p in CD4⁺ T cells to affect asthma. *Clin Exp Allergy* 2019; 49(8): 1116–1127.