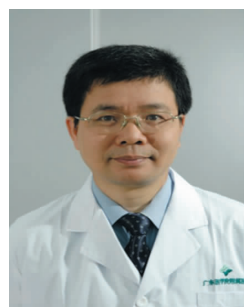


非编码 RNA 与炎症性肠病关系的研究进展

胡菊香 郑蓉 周宇



通讯作者简介:周宇, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 博士后合作导师, 消化内科学科带头人。现任广东医科大学内科学和诊断学教研室主任、广东医学院附属医院大内科、消化内科和消化内镜中心主任。任广东省消化病学会常委和消化内镜学会委员、湛江市消化病学会主任委员和消化内镜学会副主任委员; 广东省医师协会消化内科、消化内镜和内科学等分会常委; 广东省抗癌协会肿瘤内镜学专业常委。从事消化系统疾病临床诊治近 30 年, 擅长于消化系统常见病、危重病和疑难病的诊治, 特别擅长开展消化内镜诊疗技术。近年除开展常规消化内镜诊疗技术外, 还开展消化道肿瘤的黏膜切除术 (EMR) 及黏膜下剥离术 (ESD)、经口内镜肌切开术 (POEM)、内镜下经食管黏膜下隧道肿物剥除术 (STER)、内镜下胃

固有肌层肿物全层摘除穿孔修补术、消化道吻合口狭窄内镜下切开术等内镜治疗技术。共主持国家、省厅级科研课题共 10 多项, 其中国家自然科学基金面上项目 2 项, 广东省自然科学基金课题 3 项, 广东省社会发展项目 1 项, 第二负责人参与国家自然科学基金面上项目 1 项。已发表科研论文 50 多篇, 其中近 3 年发表 SCI 论文 16 篇, 以第一作者或通讯作者发表的 SCI 论文 14 篇。近年主要从事非编码 RNA 与消化系统疾病的研究工作。重点研究 miRNA 和 lncRNA 与炎症性肠病和大肠癌的关系。

【摘要】 炎症性肠病 (IBD) 是慢性复发性或进行性发展的炎症性疾病, 通过遗传、环境因素和黏膜免疫系统之间的复杂作用而发生、发展, 可累及整个胃肠道, 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。非编码 RNA 是指不能翻译为蛋白质的功能性 RNA 分子, 其中常见的具有调控作用的非编码 RNA 包括微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 及小分子干扰 RNA (siRNA)。近年来大量研究表明非编码 RNA 在 IBD 的发生、发展中起着重要的作用。该文主要对上述三种常见非编码 RNA 在 IBD 中的研究进展作一综述。

【关键词】 非编码 RNA; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 小分子干扰 RNA; 炎症性肠病

Research progress of the relationship between non-coding RNA and inflammatory bowel disease Hu Juxiang, Zheng Rong, Zhou Yu. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

Corresponding author, Zhou Yu, E-mail: ahdg2005@126.com

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) refers to chronic remittent or progressive inflammatory conditions. It includes Crohn's disease and ulcerative colitis that may affect the entire gastrointestinal tract, which is believed to occur and develop via complex interaction between genetic, environmental factors and mucosal immune system. Non-coding RNAs are functional RNA molecules that cannot be translated into proteins. Common regulatory non-coding RNAs include micro RNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA) and small interfering RNA (siRNA). In recent years, multiple studies have demonstrated that non-coding RNAs play a pivotal role in the incidence and progression of IBD. In this review, we summarize the research progress of the role of three common non-coding RNAs (miRNA, lncRNA and siRNA) in IBD.

【Key words】 Non-coding RNA; Micro RNA; Long non-coding RNA; Small interfering RNA; Inflammatory bowel disease

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2016.07.001

基金项目: 2014 年国家自然科学基金项目 (81470824)

作者单位: 524000 湛江, 广东医科大学附属医院消化内科

通讯作者, 周宇, E-mail: ahdg2005@126.com

炎症性肠病 (IBD) 是一种病因和发病机制尚未十分明了的炎症性疾病, 据报道, 其发病率和患病率显著上升, 并呈逐年增高趋势^[1]。目前认为遗传、环境、感染及黏膜免疫等因素参与 IBD 的发病过程, 比如基因的差异表达参与 IBD 的发病过程、低 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞水平可诱导 UC 病情加重^[2-3]。本文主要就非编码 RNA 与 IBD 关系的研究进展作一综述。

一、炎症性肠病的概述

IBD 是慢性复发性或进行性发展的炎症性疾病, 常有腹痛、腹泻或解黏液脓血便等症状, 主要包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD) 两个主要临床类型。其发病率与流行率呈逐年增高的趋势, 目前仍缺乏有效的根治方法。尽管 IBD 的发病机制尚未完全明确, 但已有多项研究表明, 基因的差异表达 (包括非编码 RNA) 在 IBD 的发病过程起非常重要的作用^[2]。

二、非编码 RNA 概述

非编码 RNA 是指一群不能翻译为蛋白质的功能性 RNA 分子, 分为管家非编码 RNA 和调控非编码 RNA。管家非编码 RNA 主要包括核糖体 RNA (rRNA)、转运 RNA (tRNA)、核小 RNA (snRNA) 及核仁小 RNA (snoRNA), 具有组成型表达作用, 对维持细胞的生存以及基本功能必不可少。调控非编码 RNA 一般在发育过程中具有严格的表达模式, 并经常参与调节基因表达。调控非编码 RNA 按分子量大小主要分为短链非编码 RNA [包括小分子干扰 (siRNA) 和微小 RNA (miRNA)] 和长链非编码 RNA (lncRNA) 两大类^[4]。近年来大量研究表明非编码 RNA 在 IBD 的发生、发展中起着重要的作用。本文主要讨论三种常见的调控非编码 RNA, 包括 miRNA、lncRNA 及 siRNA 与 IBD 的关系。

三、miRNA

1. miRNA 的概述

成熟 miRNA 是一类长度约为 18~24 个核苷酸的内源性非编码单链小分子 RNA, 是由不完整的发卡状双链 RNA, 经 Drosha 和 Dicer 酶加工而成。miRNA 通过与靶基因 3' 非翻译区 (3' UTR) 的完全或不完全配对结合, 降解靶基因 mRNA 或抑制其转录后翻译水平, 负向调控基因表达, 参与许多重要的生物过程, 比如信号转导、细胞增生、分化和凋亡^[5]。研究发现, miR-

NA-143 和 miRNA-145 在慢性 UC 中表达下降导致其靶基因 K-RAS、MEK-2、API-5 和 IRS-1 的表达上调参与细胞周期、增生和凋亡过程, 并促进炎症相关肿瘤的发生、发展^[6]。miRNA 还参与调节核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 (NOD) 样受体和 Toll 样受体激活的细胞因子、蛋白的表达和 T 细胞的分化与成熟, 从而在调节免疫系统功能中起着关键的作用^[7]。

2. miRNA 与 IBD 的关系

miRNA 异常表达与人类疾病包括自身免疫性疾病、炎症性疾病、肿瘤及病毒感染等密切相关。miRNA 在免疫炎症性疾病尤其是 IBD 的重要作用已经得到广泛关注, 其可调节靶 mRNA 的表达, 参与 IBD 的发病过程, 有望成为诊断及治疗的靶点。

越来越多的研究发现, 多种 miRNA 在 IBD 中存在差异表达, 通过不同的靶基因, 参与 IBD 的发生、发展。miRNA-124 在 UC 患者中表达下调, 促进 STAT3 的表达及活性增强, 使血管内皮生长因子、BCL2、BCLXL 和基质金属酶 9 表达增加, 促进儿童 UC 炎症发生及进展^[8]。miRNA-10α 在 IBD 病理过程及进展中起着重要的作用。研究发现 IBD 患者肠炎症黏膜 miRNA-10α 表达降低, 抑制 IL-12/IL-23p40 和靶基因 NOD2 的表达及 Th1/Th17 细胞免疫应答而减轻黏膜炎症反应, 参与 IBD 固有性和适应性免疫应答^[9]。活动期 UC 患者 miRNA-200c-3p 表达下调, 使靶基因 IL-8、LRRK2、CALU 和 CDH11 表达增加, 参与 UC 发病过程^[2]。

研究还发现, miRNA 参与肠上皮屏障功能和调节核转录因子-κB (NF-κB) 等多种信号通路。miRNA-21 在调节 UC 患者肠上皮屏障功能起着关键的作用, 其在 UC 患者肠黏膜和血清中表达上调, 诱导靶基因 RhoB mRNA 的降解, 导致肠上皮细胞紧密连接的破坏, 提示 miRNA-21 负调节 RhoB 参与 UC 的发生、发展^[10]。上调 miRNA-146b 的表达能抑制其靶基因 SIAH2 的表达, 促进 NF-κB 上游 TRAF 蛋白泛素化, 从而激活 NF-κB 通路的活性参与肠道炎症发生^[11]。Feng 等^[12]发现 miRNA-126 在活动期 UC 组织中显著升高, 通过抑制 IκBα 表达间接上调 NF-κB, 从而激活 NF-κB 信号通路参与 UC 的发病过程。也有研究表明, miRNA-126 在肠道炎症中扮演着

抗炎的作用。红酒多酚可诱导人类结肠源性 CCD-18 Co 肌源成纤维细胞 miRNA-126 表达, 进一步抑制 NF- κ B 和下游促炎因子 TNF、IL-6 及细胞黏附分子的分泌, 起抗炎作用^[13]。同时, 石榴多酚也可诱导 miRNA-126 表达上调, 抑制下游靶基因 PI3K/AKT 的磷酸化和 VCAM-1 mRNA 及蛋白的表达而起抗炎的作用^[14]。其次, miRNA 还与 NOD2 的遗传变异有关, 参与 IBD 发病过程。NOD2 刺激信号可诱导 miRNA-146 α 的表达上调, 通过靶基因 NUMB 激活声呐刺猬素 (SHH) 信号通路参与 IBD 尤其 CD 的发生^[15]。miRNA-122 表达上调可缓解 CD 的病程进展, miRNA-122 通过 NOD2 诱导 NF- κ B 信号通路中促炎细胞因子表达下调, 增加抗炎细胞因子表达, 从而减轻肠黏膜上皮细胞损伤^[16]。然而, Ye 等^[17]研究表明 miRNA-122 表达上调可诱导肠上皮细胞紧密连接渗透性的增加参与 IBD 的进展。因此, miRNA-122 在 IBD 的作用尚存在争议, 还有待进一步的研究证实。最后, miRNA 还可作为 IBD 的诊断及分类标志。miRNA-31 在 IBD 中存在组织特异性, 可作为诊断 IBD 的生物标记物^[18]。Peck 等^[19]发现了一系列 miRNA (包括 miRNA-31-5p、miRNA-215、miRNA-223-3p、miRNA-196b-5p 和 miRNA-203), 可依据疾病行为独立于炎症效应用于 CD 患者分类。尤其是 miRNA-215 的表达水平, 或许可以预测渗透性或痿管性 CD 的进展。

四、lncRNA

1. lncRNA 的概述

lncRNA 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸, 具有调控基因表达功能的非编码 RNA, 其本身不编码蛋白, 而以 RNA 的形式在转录、转录后及翻译水平多层面, 通过顺式或反式作用调节基因表达。根据 lncRNA 在基因组上相对于蛋白编码基因的位置关系, 可将其分为正义 lncRNA、反义 lncRNA、双向 lncRNA、内含子 lncRNA 和基因间 lncRNA 5 类^[20]。lncRNA 是一种重要的普遍参与多种生物功能调节的基因。不同分子功能原型的 lncRNA 在人类疾病中起着不同的作用, 如信号传导、分子诱导、指引及支架等, 可通过基因印记、染色质重塑、细胞周期调控、剪接调控、mRNA 降解和翻译调控等多种机制发挥其生物学功能^[4,21]。如 p53 可直接诱导长

链基因间非编码 RNA p21 的表达, 与核不均一核糖核蛋白-k 结合, 抑制 p53 信号通路下游基因的表达, 从而调控 p53 介导的细胞凋亡^[22]。Bernard 等^[23]发现在神经元中高表达的 MALAT1 通过调控丝氨酸/精氨酸 (SR) 剪接因子影响突触形成相关基因的表达。Tong 等^[24]研究也发现在小鼠肠上皮细胞表达上调的长链基因间非编码 RNA Cox2 (lincRNA-Cox2) 促进 Mi-2/NuRD 抑制复合体募集到 IL-12b 启动子区域, 引起该区域组蛋白发生表观遗传修饰, 进而抑制 IL-12b 基因转录。

2. lncRNA 与 IBD 的关系

目前, 关于 lncRNA 与人类疾病的研究尚处于起步阶段, 仅有少数文献报道 lncRNA 与 IBD 的关系。研究发现活动期和非活动期 CD 及 UC 患者 lncRNA 和蛋白编码基因表达广泛失调, 在活动期 UC 及 CD 病例中分别有 745 种和 438 种 lncRNA 存在差异表达, 而在非活动期病例中则分别有 19 和 12 种。同时也发现在 IBD 易感位点富含 96 种不同表达的 lncRNA 及 154 种蛋白的编码基因^[25]。因此, 确定 lncRNA 转录谱特性以及临床相关参数的关系有望把 lncRNA 作为 IBD 的潜在生物标志物。Mirza 等^[26]也发现了距离 1 231 个 IBD 候选基因 5 kb 的上游或下游区域内或周围存在 4 272 个 lncRNA 基因, 说明 lncRNA 与 IBD 发病密切相关, 在未来或许可以用于 IBD 的诊断与治疗。也有研究表明, 一种新型的 lncRNA DQ786243, 可能与 CD 的严重程度相关, 或影响 CREB 和 Foxp3 的表达调节 Treg 功能, 参与 CD 的发病过程^[27]。另有研究表明, lncRNA NRON 可通过 LRRK2 调控 NFAT 核转录因子的活性, 参与 IBD 的发病过程^[28]。Hrdlickova 等^[29]也发现了 7 种与 IBD 相关的 lncRNA 基因, 包括 RP11-324I22.2、AC074391.1、AC012370.2、BSN-AS1、CTC-349C3.1, 可能通过调节免疫细胞 (如 T 细胞、B 细胞或 NK 细胞) 功能参与 IBD 的发生、发展。

五、siRNA

1. siRNA 的概述

siRNA 是一类长度约 21 ~ 25 个核苷酸, 经 Dicer 酶剪切而成的双链 RNA 片段, 装载至 Argonaute 蛋白 (AGO) 而发挥作用。参与 RNA 干扰作用的分子 (如 TRBP 和 AGO), 能特异性识

别 siRNA 双链结构并将其中一条单链整合入 RNA 诱导沉默复合体 (RISC) 中, RICS 可切割与 siRNA 完全互补的序列的 mRNA 分子或阻断靶 mRNA 翻译过程, 抑制相应基因的表达^[30]。在哺乳动物细胞中, siRNA 能诱导 DNA 甲基化和组蛋白修饰, 从而在转录水平介导转录基因长期或起始时沉默^[31]。

2. siRNA 与 IBD 的关系

研究表明 siRNA 可用于感染性疾病包括病毒、细菌及寄生虫感染所致的疾病和神经系统疾病, 如舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症等的治疗, 在心血管和肿瘤方面也有一定的干预治疗作用^[32]。随着 siRNA 治疗疾病的优势显现, 近年许多研究表明 siRNA 技术可用于治疗 IBD, 并取得一定疗效。

TNF- α 是 IBD 发病过程中巨噬细胞分泌的主要促炎细胞因子, 通过口服载有 siRNA-TNF- α 聚乙烯亚胺的纳米微粒包裹聚乙烯醇, 使 siRNA-TNF- α 有效地进入细胞质, 进而诱导致炎巨噬细胞内源性 TNF- α 表达沉默, 从而减少 TNF- α 的分泌, 可用于治疗小鼠 IBD^[33]。将 TNF- α -siRNA 载入纳米微粒并包裹 F4/80 抗体 Fab 片段形成的水凝胶共聚物, 经口服给药方式给予 3% DSS 处理的小鼠, 能有效减轻鼠结肠炎症^[34]。也有研究发现, 2'氧基甲基化修饰对 siRNA 沉默效应有密切的关系, 可用于干预治疗 IBD。经肠内给予 2'氧基甲基化修饰的 siRNA (siTNF-OMe-p) 能显著改善 5% DSS 诱导的小鼠肠道炎症的临床终末事件及组织病理严重程度^[35]。而且, TPP-PPM/TNF- α /siRNA 纳米微粒能显著抑制 TNF- α 的表达和分泌, 减少结肠炎组织中 TNF- α 水平, 提示 TPP-PPM/TNF- α /siRNA 纳米微粒可用于治疗 IBD。进一步研究发现, 表面覆盖 CD98 抗体并载有 CD98-siRNA 的纳米微粒能减少炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 的生成, 减少小鼠结肠炎的严重程度, 或许可用于 IBD 患者的治疗。

六、结 语

随着非编码 RNA 与 IBD 关系, 包括 miRNA 在 IBD 组织中存在异常表达并参与其发病过程、lncRNA 在 IBD 的基因诊断和 siRNA 基因沉默技术在 IBD 患者诊断与治疗等的研究越来越多, 将有助于深入探讨 IBD 发生、发展的具体机制,

它将会为 IBD 的诊治开辟新途径和治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Ouyang Q, Xue LY. Inflammatory bowel disease in the 21st century in China: Turning challenges into opportunities. *J Dig Dis*, 2012, 13 (4): 195-199.
- [2] Van der Goten J, Vanhove W, Lemaire K, Van Lommel L, Machiels K, Wollants W, De Preter V, De Hertogh G, Ferrante M, Van Assche G, Rutgeerts P, Schuit F, Vermeire S, Arijis I. Integrated miRNA and mRNA expression profiling in inflamed colon of patients with ulcerative colitis. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e116117.
- [3] 廖山婴, 朱小波, 沙卫红, 王启仪. 溃疡性结肠炎患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞水平及其临床意义. *新医学*, 2013, 44 (11): 764-766.
- [4] Shore AN, Herschkowitz JI, Rosen JM. Noncoding RNAs involved in mammary gland development and tumorigenesis: there's a long way to go. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2012, 17 (1): 43-58.
- [5] Iborra M, Bernuzzi F, Invernizzi P, Danese S. MicroRNAs in autoimmunity and inflammatory bowel disease: crucial regulators in immune response. *Autoimmun Rev*, 2012, 11 (5): 305-314.
- [6] Pekow JR, Dougherty U, Mustafi R, Zhu H, Kocherginsky M, Rubin DT, Hanauer SB, Hart J, Chang EB, Fichera A, Joseph LJ, Bissonnette M. miR-143 and miR-145 are downregulated in ulcerative colitis: putative regulators of inflammation and protooncogenes. *Inflamm Bow Dis*, 2012, 18 (1): 94-100.
- [7] Kalla R, Ventham NT, Kennedy NA, Quintana JF, Nimmo ER, Buck AH, Satsangi J. MicroRNAs: new players in IBD. *Gut*, 2015, 64 (3): 504-517.
- [8] Koukos G, Polyarchou C, Kaplan JL, Morley-Fletcher A, Gras-Miralles B, Kokkotou E, Baril-Dore M, Pothoulakis C, Winter HS, Iliopoulos D. MicroRNA-124 regulates STAT3 expression and is down-regulated in colon tissues of pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2013, 145 (4): 842-852.
- [9] Wu W, He C, Liu C, Cao AT, Xue X, Evans-Marin HL, Sun M, Fang L, Yao S, Pinchuk IV, Powell DW, Liu Z, Cong Y. miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD. *Gut*, 2015, 64 (11): 1755-1764.
- [10] Yang Y, Ma Y, Shi C, Chen H, Zhang H, Chen N, Zhang P, Wang F, Yang J, Yang J, Zhu Q, Liang Y, Wu W, Gao R, Yang Z, Zou Y, Qin H. Overexpression of miR-21 in patients with ulcerative colitis impairs intestinal epithelial barrier function through targeting the Rho GTPase RhoB. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434 (4): 746-752.
- [11] Nata T, Fujiya M, Ueno N, Moriichi K, Konishi H, Tanabe H, Ohtake T, Ikuta K, Kohgo Y. MicroRNA-146b improves intestinal injury in mouse colitis by activating nuclear factor-kappaB and improving epithelial barrier function. *J Gene Med*, 2013, 15 (6-7): 249-260.
- [12] Feng X, Wang H, Ye S, Guan J, Tan W, Cheng S, Wei G, Wu

- W, Wu F, Zhou Y. Up-regulation of microRNA-126 may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via regulating NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e52782.
- [13] Angel-Morales G, Noratto G, Mertens-Talcott S. Red wine polyphenolics reduce the expression of inflammation markers in human colon-derived CCD-18Co myofibroblast cells: potential role of microRNA-126. *Food Funct*, 2012, 3 (7): 745-752.
- [14] Banerjee N, Kim H, Talcott S, Mertens-Talcott S. Pomegranate polyphenolics suppressed azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci and inflammation: possible role of miR-126/VCAM-1 and miR-126/PI3K/AKT/mTOR. *Carcinogenesis*, 2013, 34 (12): 2814-2822.
- [15] Ghorpade DS, Sinha AY, Holla S, Singh V, Balaji KN. NOD2-nitric oxide-responsive microRNA-146a activates sonic hedgehog signaling to orchestrate inflammatory responses in murine model of inflammatory bowel disease. *J Biol Chem*, 2013, 288 (46): 33037-33048.
- [16] Chen Y, Wang C, Liu Y, Tang L, Zheng M, Xu C, Song J, Meng, X. miR-122 targets NOD2 to decrease intestinal epithelial cell injury in Crohn's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438 (1): 133-139.
- [17] Ye D, Guo S, Al-Sadi R, Ma TY. MicroRNA regulation of intestinal epithelial tight junction permeability. *Gastroenterology*, 2011, 141 (4): 1323-1333.
- [18] Zhang C, Zhao Z, Osman H, Watson R, Nalbantoglu I, Lin J. Differential expression of miR-31 between inflammatory bowel disease and microscopic colitis. *Microna*, 2014, 3 (3): 155-159.
- [19] Peck BC, Weiser M, Lee SE, Gipson GR, Iyer VB, Sartor RB, Herfarth HH, Long MD, Hansen JJ, Isaacs KL, Trembath DG, Rahbar R, Sadiq TS, Furey TS, Sethupathy P, Sheikh SZ. MicroRNAs classify different disease behavior phenotypes of Crohn's disease and may have prognostic utility. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21 (9): 2178-2187.
- [20] Elling R, Chan J, Fitzgerald KA. Emerging role of long noncoding RNAs as regulators of innate immune cell development and inflammatory gene expression. *Eur J Immunol*, 2016, 46 (3): 504-512.
- [21] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43 (6): 904-914.
- [22] Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, Khalil AM, Zuk O, Amit I, Rabani M, Attardi LD, Regev A, Lander ES, Jacks T, Rinn JL. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*, 2010, 142 (3): 409-419.
- [23] Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, Zhang MQ, Sedel F, Jourdain L, Couplier F, Triller A, Spector DL, Bessis A. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. *EMBO J*, 2010, 29 (18): 3082-3093.
- [24] Tong Q, Gong AY, Zhang XT, Lin C, Ma S, Chen J, Hu G, Chen XM. LincRNA-Cox2 modulates TNF-alpha-induced transcription of Il12b gene in intestinal epithelial cells through regulation of Mi-2/NuRD-mediated epigenetic histone modifications. *FASEB J*, 2016, 30 (3): 1187-1197.
- [25] Mirza AH, Berthelsen CH, Seemann SE, Pan X, Frederiksen KS, Vilien M, Gorodkin J, Pociot F. Transcriptomic landscape of lncRNAs in inflammatory bowel disease. *Genome Med*, 2015, 7 (1): 39.
- [26] Mirza AH, Kaur S, Brorsson CA, Pociot F. Effects of GWAS-associated genetic variants on lncRNAs within IBD and T1D candidate loci. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e105723.
- [27] 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.
- [28] Liu Z, Lee J, Krummey S, Lu W, Cai H, Lenardo, MJ. The kinase LRRK2 is a regulator of the transcription factor NFAT that modulates the severity of inflammatory bowel disease. *Nat Immunol*, 2011, 12 (11): 1063-1070.
- [29] Hrdlickova B, Kumar V, Kanduri K, Zernakova DV, Tripathi S, Karjalainen J, Lund R J, Li Y, Ullah U, Modderman R, Abdulahad W, Lahdesmaki H, Franke L, Lahesmaa R, Wijmenga C, Withoff S. Expression profiles of long non-coding RNAs located in autoimmune disease-associated regions reveal immune cell-type specificity. *Genome Med*, 2014, 6 (10): 88.
- [30] Wilson RC, Doudna JA. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu Rev Biophys*, 2013, 42: 217-239.
- [31] Hawkins PG, Santoso S, Adams C, Anest V, Morris KV. Promoter targeted small RNAs induce long-term transcriptional gene silencing in human cells. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37 (9): 2984-2995.
- [32] Dyawanapelly S, Ghodke SB, Vishwanathan R, Dandekar P, Jain R. RNA interference-based therapeutics: molecular platforms for infectious diseases. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10 (9): 1998-2037.
- [33] Laroui H, Theiss AL, Yan Y, Dalmasso G, Nguyen HT, Sitaraman SV, Merlin D. Functional TNF α gene silencing mediated by polyethyleneimine/TNF α siRNA nanocomplexes in inflamed colon. *Biomaterials*, 2011, 32 (4): 1218-1228.
- [34] Laroui H, Viennois E, Xiao B, Canup BS, Geem D, Denning TL, Merlin D. Fab'-bearing siRNA TNF α -loaded nanoparticles targeted to colonic macrophages offer an effective therapy for experimental colitis. *J Control Release*, 2014, 186: 41-53.
- [35] Ocampo SM, Romero C, Aviñó A, Burgueño J, Cassull MA, Bermúdez J, Eritja R, Fernandez E, Perales JC. Functionally enhanced siRNA targeting TNF α attenuates DSS-induced colitis and TLR-mediated immunostimulation in mice. *Mol Ther*, 2012, 20 (2): 382-390.

(收稿日期: 2016-01-06)

(本文编辑: 杨江瑜)