

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00447

• 学术园地 •

MicroRNAs 与信号转导及转录激活因子

徐莎, 刘厚奇*

第二军医大学基础部组织学与胚胎学教研室, 上海 200433

[摘要] MicroRNAs(miRNAs)作为重要的基因表达调节子,参与肿瘤和自身免疫性疾病等多种病理机制。信号转导及转录激活因子(STAT)是众多细胞因子和生长因子的主要信号蛋白,在调控细胞功能、细胞分化以及维持免疫细胞稳态中起着重要作用。本文综述了近年来 miRNAs 与 STATs 相互作用的研究进展,聚焦于两者在免疫细胞与肿瘤的促进与抑制过程中的相互作用。MiRNA 与 STAT 之间的相互作用仍是一个新兴的领域,需要更深入的研究去阐明两者间的机制。

[关键词] 微 RNAs; STAT 转录因子类; 肿瘤; 免疫

[中图分类号] R 349.6

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)04-0447-06

MicroRNAs and signal transducers and activators of transcription

XU Sha, LIU Hou-qi*

Department of Histology and Embryology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] MicroRNAs (miRNAs) are important gene expression regulators and are involved in a variety of pathogenesises such as cancers and autoimmune diseases. Signal transducers and activators of transcription (STAT), the principle signaling proteins of many cytokines and growth factors, play significant roles in regulating immune cell homeostasis, cell differentiation and cell functions. In this review we discussed the recent advances in interactions between STATs and miRs, with focus on their interaction during the promotion and inhibition of immune cells and tumor cells. MiR-STAT interaction is still a new area of study, and more effort is needed to elucidate miR-STAT mechanisms.

[Key words] microRNAs; STAT transcription factors; neoplasms; immunity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(4): 447-452]

MicroRNAs(miRNAs)是一类长度约为 18~25 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,由具有发夹结构、约 70~90 个碱基大小的单链 RNA 前体经 RNase III 家族的 Drosha 和 Dicer 共同酶切加工后生成。成熟的 miRNAs 通常通过部分互补结合到目的 mRNA 的 3'非编码区,从而在转录后水平调控基因表达^[1-2]。人们预测 miRNAs 可以调控人类 90% 的基因,从而影响细胞生理过程^[3]。

信号转导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)是众多细胞因子和生长因子的主要信号蛋白^[4]。它在调控免疫细胞的动态平衡、分化及细胞功能中起着重要的作用。现已发现 7 种 STAT 蛋白(STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6),它们的磷酸化受酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)调

控。干扰素(interferon, IFN)激活 STAT1 和 STAT2,增强下游基因的表达,提高机体的抗病毒能力^[5-6]。STAT3 可由多种信号激活,包括白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),它与辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的发育以及肿瘤发生有关^[7-8]。STAT4 和 STAT6 在 IL-12、IL-4、IL-13 的刺激下,分别调控 Th1 和 Th2 细胞的分化^[9-10]。STAT5a 和 STAT5b 参与调节自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性,也参与经 IL-2 诱导的 T 细胞增殖,这些发现表明 STAT5 在肿瘤发生中起一定的作用^[11-12]。由于 STATs 家族成员参与许多细胞因子的信号转导,因此对其进行严格调控是至关重要的。

本文综述了近年来关于 STATs 家族与 miR-

[收稿日期] 2012-07-03

[接受日期] 2012-12-27

[作者简介] 徐莎,硕士生,助理实验师。E-mail: jessicafaye@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81870958, E-mail: lhqsmmu@163.com

NA_s 相互作用方面的一些研究进展,并提出 miR-NA_s 在疾病治疗中的潜在价值与意义。

1 STAT1/STAT2 与 miRNAs 在 IFN 信号转导中的调控

IFN 是一组在宿主防御系统中发挥重要作用的细胞因子^[13]。I 型 IFN (IFN- α 和 IFN- β) 经 STAT1、STAT2、STAT3 通路转导,而 II 型 IFN (IFN- γ) 仅由 STAT1 通路转导^[14]。II 型 IFN 在固有免疫应答以及控制肿瘤细胞生长中起着重要作用。Schmitt 等^[15]发现黑素瘤细胞经 IFN- γ 处理后引起 STAT1 的激活可上调 miR-29 的表达,进而下调其下游基因 CDK6 的表达调控细胞周期。

STAT1 基因缺陷小鼠对 IFN- α 和 IFN- γ 都没有应答,容易受到病毒和细菌的感染^[16]。研究表明 IFNs 能抑制肿瘤生长,提高 T 细胞、NK 细胞以及巨噬细胞的活性^[17-18]。Lesinski 等^[19]发现在非肿瘤宿主细胞中,IFN- α 通过激活 STAT1 发挥其作用,但接种了黑素瘤细胞株的 STAT1 缺陷小鼠对 IFN- α 没有应答。同时他们还发现,STAT1 缺陷小鼠 AGS-1 肿瘤细胞以及转染 STAT1 的 AGS-1 肿瘤细胞经 IFN- α 处理后,两种细胞的存活率相似,说明 IFN- α 在肿瘤细胞中并不能发挥其抗肿瘤能力。

有研究证实 STAT1 的表达受到 miR-155 调控^[20-21]。在人肝癌细胞 (HepG2, H7402) 中,miR-155 的过度表达使细胞因子信号转导抑制蛋白 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 的表达受到抑制^[20]。SOCS1 是 JAK-STAT 通路的负调控因子,在 miR-155 过表达的 HepG2 细胞中发现伴有 STAT1 及 STAT3 磷酸化水平的升高^[20]。这两类 STAT 家族成员的活化引起 IFN 下游 2 个靶基因——黏病毒抗性蛋白 A (myxovirus resistance protein A, MxA) 和干扰素刺激基因 15 (interferon-stimulated gene 15, ISG15) 表达水平分别上升 30% 和 40%^[20]。

相反,STAT1 也能逆向调控 miR-155。人视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞经 IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 以及 IL-1 作用后,miR-155 经 JAK/STAT 通路介导,其表达水平增加了近 8 倍,而当培养基中加入 JAK 激酶抑制剂后,该通路被阻断,miR-155 的表达受到抑制^[21]。STAT1 参与介导 miR-155 的调控受到以下论点支持:(1)RPE 细胞中

过表达的 STAT1 对炎症细胞因子有所应答;(2) miR-155 启动子区域存在 2 个 STAT1 结合位点。通过凝胶迁移率实验更进一步证实 STAT1 能够结合到 miR-155 启动子区域的相应位点^[21]。这些数据表明 miR-155 与 STAT1 在应答炎症因子或是受到感染时两者之间存在正反馈环。HepG2 和 RPE 细胞中 miR-155 与 STAT1 之间相似的调控机制揭示了 STAT1 的活化通路是通过上调 miR-155 表达和下调 SOCS1 而起作用的。

MiR-221/222 与 miR-145 在肿瘤中的表达分别为上调和下调。尽管表达情况有所差异,但它们都与 STAT1、STAT2 有相互作用^[22]。MiRNA-145 在前列腺癌、结肠癌、膀胱癌、卵巢癌以及 B 细胞性恶性肿瘤中表达下调^[21],而 miR-221/222 在成胶质细胞瘤、人甲状腺乳头状癌中的表达有所升高^[23-24]。MiRNA 在肿瘤细胞中的异常表达有利于肿瘤生长^[25-26]。在过表达 miR-145 的人结肠癌细胞 DLD-1 中,研究人员发现 miR-145 介导下调的基因中,它们的 3'UTR 区存在许多 miRNA 的结合位点^[22]。荧光素酶检测实验表明 Scr 激酶家族成员 YES 和 STAT1 是 miR-145 的直接作用靶点^[21],而 miR-145 的过度表达能促进肿瘤抑制能力,降低细胞的增殖潜能^[22]。

与 miR-145 普遍下调不同,miR-221/222 在肿瘤中多呈表达上调趋势^[23,27-28]。研究人员通过抑制 U251 细胞中 miR-221/222 的表达研究其下游基因的表达变化,发现被其影响的基因在 IFN- α 信号通路中也受到显著调控,这些基因表达的改变都有赖于 STAT1 和 STAT2 的激活^[23]。同时,通过在 U251 细胞中过表达 miR-221/222 引起 STAT1 和 STAT2 的下调,结果发现 IFN 信号通路受到干扰^[23]。这些研究结果为深入了解 miRNA 在促进肿瘤生长以及抵抗免疫监视的机制奠定了坚实的基础。人们对于肿瘤中 miRNA 的作用仍一知半解,需要更深入的研究以了解肿瘤如何调控 miRNA 的表达,通过操控相关的 miRNA 以抵抗肿瘤^[29-33]。

2 STAT3 与 miRNA 在肿瘤中的相互作用

STAT3 对多种信号包括生长因子、细胞因子以及致癌基因都有应答。由于该分子参与多种信号转导途径,因此 STAT3 缺陷小鼠可导致胚胎死亡^[34]。

在 miRNA/STAT 相互作用的机制中,研究最广泛的是 miR-21/STAT3 通路^[35-38]。目前已确定

STAT3可直接激活 miR-21^[36,38]。在骨髓瘤细胞中,miR-21的转录直接受到上游增强子的调控,该增强子包含2个STAT3结合位点^[35]。Löffler等^[36]研究发现,抑制STAT3可阻碍IL-6介导的miR-21表达上调,表明IL-6对miR-21的诱导表达作用是通过STAT3介导的。

Iliopoulos等^[35]研究发现,MCF-10A-ER-Src细胞经泰莫西芬处理后会发生恶性转化,这一模型为研究肿瘤的表现遗传学提供了理想的途径。MCF-10A-ER-Src细胞发生恶性转化的过程中,miR-21、miR-181b-1、miR-210表达显著上调。其中miR-21和miR-181b-1的上调是由IL-6介导STAT3的激活引起的。这些miRNA直接靶向抑癌基因*PTEN* (phosphatase and tensin homolog)以及肿瘤抑制因子*CYLD* (cylindromatosis),从而促进核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的活化^[35]。过表达miR-21或miR-181b-1都足以引起恶性转化,这表明此类miRNAs扮演了原癌基因的作用。根据这一特性,针对miRNA的靶向治疗在抑制肿瘤发生与生长中具有潜在的应用价值。

与IL-6/STAT3通路有所不同,IFN/STAT3介导miRNA调控有不同的结论。Ohno等^[37]研究证实人胶质瘤细胞经IFN- β 处理后,STAT3上调伴随着miR-21的下调,通过过表达或抑制STAT3实验更进一步证实了这一结论。但又有人发现,前列腺癌细胞PC-3在体外经I型IFN作用后miR-21上调,这种调控方式同样依赖STAT3的激活^[38]。上述不同的研究结果说明,不同的细胞类型可能存在不同的miRNA调控机制。

在Sézary综合征中,皮肤CD4⁺T细胞淋巴瘤表现出持续性STAT3的激活。Sézary细胞经IL-21处理后激活了STAT3,miR-21表达随之升高。STAT3能结合到miR-21启动子区域,通过抑制miR-21会引起Sézary细胞凋亡率增高,说明miR-21参与细胞凋亡的调控^[39]。这些数据提示miRNA可作为Sézary综合征的抑制剂。

上述研究证实STAT3能调控miR-21的表达,但另有研究表明miR-21也能逆向调控STAT3。在成胶质细胞瘤的发生中,miR-21发挥着关键的作用。研究人员发现在胶质瘤细胞株U87以及LN229中通过沉默miR-21,能抑制肿瘤细胞的生长,并且伴随着STAT3以及STAT3磷酸化表达的显著降低,从而影响STAT3结合到人端粒酶反转录

酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT)启动子区域,降低其表达^[40]。

尽管对miR-21/STAT3之间的相互作用已有很多发现,但若借助miRNA工程在疾病治疗领域开发出具有广泛应用价值的药物,还需要更深入的研究。

3 STAT4/STAT6与miRNA在Th1/Th2漂移中的调控

Th1/Th2极化是免疫应答调节的关键环节。在CD4⁺Th细胞发育过程中,参与Th1和Th2极化的细胞因子分别是IL-12和IL-4。IL-12激活STAT4和T-bet,而IL-4激活STAT6和GATA3。STAT4或STAT6缺陷小鼠均不能介导Th1或Th2免疫^[41-42]。而Th1免疫应答是抗肿瘤免疫不可缺少的一部分^[43-44]。

既然STAT4与STAT6在信号通路中的重要性不言而喻,它们和miRNA之间极有可能存在相互应答效应,但鲜有文献报道miRNA参与这两种STATs的调控。先前有研究表明在CD4⁺T细胞中,IL-4抑制miR-17-92簇的表达,而这种抑制效应依赖于STAT6的介导;并且相比于非荷瘤小鼠,荷瘤小鼠CD4⁺T细胞中miR-17簇的表达下降,但STAT6基因缺陷小鼠并未观察到这种现象^[45]。鉴于miR-17簇能够提高T细胞的存活率,促进IFN- γ 的产生,上述研究提示IL-4诱导机制参与Th1细胞的功能抑制。

MiR-155在免疫调节以及巨噬细胞的Th1极化中也起着重要作用^[46-48]。研究表明miR-155通过直接抑制II型IL-4受体组分IL-13受体 α 1 (interleukin 13 receptor alpha 1, IL-13R α 1),减弱STAT6的激活^[48]。虽然这些发现表明miRNAs通过间接作用调控STAT,但这种间接方式却能介导重要的生物机制,因此深入研究miRNA/STAT的间接机制是非常有必要的。

4 STAT5a/5b与miRNA的相互作用

STAT5有2个相关的基因编码STAT5a和STAT5b,尽管它们有极高的同源性,但各有其独特功能^[49]。STAT5a对小鼠的乳腺发育以及催乳素的信号转导有重要的作用^[50-51]。STAT5b调控小鼠的生长激素通路,调节性别二态性基因。STAT5a/5b缺陷小鼠则可表现出更多的表型,譬如T细胞的增

殖活性及NK细胞的存活率降低。STAT5还能调控IL-3、IL-5、IL-7、促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等,并在细胞转化中起到一定的作用^[50-52]。

Dentelli等^[53]发现在内皮细胞中,STAT5a介导IL-3和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)的信号转导。IL-3及FGF通过下调内皮细胞中miR-296、miR-126以及miR-221/222,从而促进内皮细胞增殖、迁移以及由炎症介导的血管重建^[53]。功能获得性实验研究表明,过表达pre-miR-222可以阻断由IL-3和FGF引起的应答。应用荧光素酶报告系统证实miR-222直接作用STAT5a,这使miR-222成为调控STAT5a的潜在靶点^[53]。

Kim等^[54]发现,与对照动物相比,Dicer酶缺陷动物的Treg细胞数量减少了2~3倍,由此认为miRNA参与调控Treg细胞。有研究表明Treg细胞中miR-155的表达上调是受到叉状头螺旋转录因子3(forkhead box protein P3, Foxp3)的调控^[55]。Foxp3的上调是维持Treg细胞的增殖活性所必需的。实验表明miR-155缺陷的Treg细胞,伴有SOCS1上升,同时STAT5对IL-2的应答有所削弱^[55],这些结果证实miR-155在增强免疫细胞活性中发挥重要的作用,提示在肿瘤免疫治疗中,对免疫抑制性细胞可通过抑制miR-155来提高疗效。

STAT5也可促进B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, bcl-2)的表达^[56]。STAT5a/5b缺陷的胎肝细胞经转染STAT5a后bcl-2表达增加。Li等^[56]发现IL-3和干细胞因子(stem cell factor, SCF)能促进肥大细胞STAT5的表达增加,它直接诱导bcl-2 mRNA转录并且抑制miR-15b/16簇,而miR-15b/16簇已被证实可以抑制bcl-2的表达。由于在肿瘤细胞中过表达miR-15b/16簇能降低bcl-2水平,从而促进肿瘤细胞的凋亡,所以全面了解其中的机制有助于推动全新肿瘤治疗的发展。

5 小结

MiRNA与STAT的相互作用研究是新兴领域。目前所得到的实验结果为肿瘤发生、血管生成以及免疫等肿瘤生物学研究提供了重要的理论依据。本文提到的miRNA都有各自的生物学特性,可

以利用它们的特点来提高对抗肿瘤的能力,譬如调节内源性miRNA的表达、截断肿瘤细胞相关基因3'端非编码区的靶点等。我们相信miRNA在肿瘤免疫治疗中有着巨大的潜能。

6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Kim V N. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6: 376-385.
- [2] Ying S Y, Lin S L. Intron-mediated RNA interference and microRNA biogenesis[J]. Methods Mol Biol, 2009, 487: 387-413.
- [3] Provost P. Interpretation and applicability of microRNA data to the context of Alzheimer's and age-related diseases[J]. Aging (Albany NY), 2010, 2: 166-169.
- [4] Rawlings J S, Rosler K M, Harrison D A. The JAK/STAT signaling pathway[J]. J Cell Sci, 2004, 117 (Pt 8): 1281-1283.
- [5] Katze M G, He Y, Gale M. Viruses and interferon: a fight for supremacy[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2: 675-687.
- [6] Li X, Leung S, Qureshi S, Darnell J E Jr, Stark G R. Formation of STAT1-STAT2 heterodimers and their role in the activation of IRF-1 gene transcription by interferon-alpha[J]. J Biol Chem, 1996, 271: 5790-5794.
- [7] He G, Karin M. NF-kappaB and STAT3-key players in liver inflammation and cancer[J]. Cell Res, 2011, 21: 159-168.
- [8] Egwuagu C E. STAT3 in CD4+ T helper cell differentiation and inflammatory diseases[J]. Cytokine, 2009, 47: 149-156.
- [9] Wurster A L, Tanaka T, Grusby M J. The biology of Stat4 and Stat6[J]. Oncogene, 2000, 19: 2577-2584.
- [10] Wei L, Vahedi G, Sun H W, Watford W T, Takatori H, Ramos H L, et al. Discrete roles of STAT4 and STAT6 transcription factors in tuning epigenetic modifications and transcription during T helper cell differentiation[J]. Immunity, 2010, 32: 840-851.
- [11] Moriggl R, Topham D J, Teglund S, Sexl V, McKay C, Wang D, et al. Stat5 is required for IL-2-induced cell cycle progression of peripheral T cells[J]. Immunity, 1999, 10: 249-259.
- [12] Eckelhart E, Warsch W, Zebedin E, Simma O, Stoiber D, Kolbe T, et al. A novel Ncr1-Cre mouse reveals the

- essential role of STAT5 for NK-cell survival and development[J]. *Blood*,2011,117:1565-1573.
- [13] Stark G R, Kerr I M, Williams B R G, Silverman R H, Schreiber R D, et al. How cells respond to interferons [J]. *Annu Rev Biochem*,1998,67:227-264.
- [14] Platanias L C. Mechanisms of type- I -and type- II -interferon-mediated signaling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005,5:375-386.
- [15] Schmitt M J, Philippidou D, Reinsbach S E, Margue C, Wienecke-Baldacchino A, Nashan D, et al. Interferon- γ -induced activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) up-regulates the tumor suppressing microRNA-29 family in melanoma cells [J]. *Cell Commun Signal*,2012,10:41.
- [16] Meraz M A, White J M, Sheehan K C, Bach E A, Rodig S J, Dighe A S, et al. Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK-STAT signaling pathway[J]. *Cell*,1996,84: 431-442.
- [17] Belardelli F, Ferrantini M, Proietti E, Kirkwood J M. Interferon-alpha in tumor immunity and immunotherapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2002,13:119-134.
- [18] Fujita M, Scheurer M E, Decker S A, McDonald H A, Kohanbash G, Kasthuber E R, et al. Role of type I IFNs in antiglioma immunosurveillance; using mouse studies to guide examination of novel prognostic markers in humans [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 3409-3419.
- [19] Lesinski G B, Anghelina M, Zimmerer J, Bakalakos T, Badgwell B, Parihar R, et al. The antitumor effects of IFN-alpha are abrogated in a STAT1-deficient mouse [J]. *J Clin Invest*,2003,112:170-180.
- [20] Su C, Hou Z, Zhang C, Tian Z, Zhang J. Ectopic expression of microRNA-155 enhances innate antiviral immunity against HBV infection in human hepatoma cells [J]. *Virology*,2011,8:354.
- [21] Kutty R K, Nagineni C N, Samuel W, Vijayasathy C, Hooks J J, Redmond T M. Inflammatory cytokines regulate microRNA-155 expression in human retinal pigment epithelial cells by activating JAK/STAT pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402: 390-395.
- [22] Gregersen L H, Jacobsen A B, Frankel L B, Wen J, Krogh A, Lund A H. MicroRNA-145 targets YES and STAT1 in colon cancer cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5: e8836.
- [23] Zhang C, Han L, Zhang A, Yang W, Zhou X, Pu P, et al. Global changes of mRNA expression reveals an increased activity of the interferon-induced signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway by repression of miR-221/222 in glioblastoma U251 cells [J]. *Int J Oncol*,2010,36:1503-1512.
- [24] Visone R, Russo L, Pallante P, De Martino I, Ferraro A, Leone V, et al. MicroRNAs (miR)-221 and miR-222; both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas, regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle [J]. *Endocr Relat Cancer*,2007,14:791-798.
- [25] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob S T, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the *PTEN* tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer [J]. *Gastroenterology*,2007,133:647-658.
- [26] Chan J A, Krichevsky A M, Kosik K S. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells [J]. *Cancer Res*,2005,65:6029-6033.
- [27] Ueda R, Kohanbash G, Sasaki K, Fujita M, Zhu X, Kasthuber E R, et al. Dicer-regulated microRNAs 222 and 339 promote resistance of cancer cells to cytotoxic T-lymphocytes by down-regulation of ICAM-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2009,106:10746-10751.
- [28] Okada H, Kohanbash G, Lotze M T. MicroRNAs in immune regulation-opportunities for cancer immunotherapy [J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2010,42:1256-1261.
- [29] Rizzo M, Mariani L, Pitto L, Rainaldi G, Simili M. miR-20a and miR-290, multi-faceted players with a role in tumorigenesis and senescence [J]. *J Cell Mol Med*, 2010,14:2633-2640.
- [30] Krutovskikh V A, Hecceg Z. Oncogenic microRNAs (OncomiRs) as a new class of cancer biomarkers [J]. *Bioessays*,2010,32:894-904.
- [31] Gotte M. MicroRNAs in breast cancer pathogenesis [J]. *Minerva Ginecol*,2010,62:559-571.
- [32] Pang Y, Young C Y, Yuan H. MicroRNAs and prostate cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*,2010, 42:363-369.
- [33] Negrini M, Nicoloso M S, Calin G A. MicroRNAs and cancer-new paradigms in molecular oncology [J]. *Curr Opin Cell Biol*,2009,21:470-479.
- [34] Akira S. Functional roles of STAT family proteins: lessons from knockout mice [J]. *Stem Cells*,1999,17:138-146.
- [35] Iliopoulos D, Jaeger S A, Hirsch HA, Bulyk M L, Struhl K. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer [J]. *Mol Cell*,2010,39:493-

- 506.
- [36] Löffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C, Hackermüller J, Kretzschmar A K, et al. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer[J]. *Blood*, 2007, 110:1330-1333.
- [37] Ohno M, Natsume A, Kondo Y, Iwamizu H, Motomura K, Toda H, et al. The modulation of microRNAs by type I IFN through the activation of signal transducers and activators of transcription 3 in human glioma [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7:2022-2030.
- [38] Yang C H, Yue J, Fan M, Pfeffer L M. IFN induces miR-21 through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway as a suppressive negative feedback on IFN-induced apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2010, 70:8108-8116.
- [39] van der Fits L, van Kester M S, Qin Y, Out-Luiting J J, Smit F, Zoutman W H, et al. MicroRNA-21 expression in CD4⁺ T cells is regulated by STAT3 and is pathologically involved in Sézary syndrome[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131:762-768.
- [40] Wang Y Y, Sun G, Luo H, Wang X F, Lan F M, Yue X, et al. MiR-21 modulates hTERT through a STAT3-dependent manner on glioblastoma cell growth[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18:722-728.
- [41] Kaplan M H, Sun Y L, Hoey T, Grusby M J. Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice[J]. *Nature*, 1996, 382:174-177.
- [42] Kaplan M H, Schindler U, Smiley S T, Grusby M J. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells[J]. *Immunity*, 1996, 4:313-319.
- [43] Okada H, Cohanbash G, Zhu X, Kasthuber E R, Hoji A, Ueda R, et al. Immunotherapeutic approaches for glioma[J]. *Crit Rev Immunol*, 2009, 29:1-42.
- [44] Sasaki K, Kohanbash G, Hoji A, Ueda R, McDonald H A, Reinhart T A, et al. IL-4 suppresses very late antigen-4 expression which is required for therapeutic Th1 T cell trafficking into tumors[J]. *J Immunother*, 2009, 32:793-802.
- [45] Sasaki K, Kohanbash G, Hoji A, Ueda R, McDonald H A, Reinhart T A, et al. miR-17-92 expression in differentiated T cells-implications for cancer immunotherapy [J]. *J Transl Med*, 2010, 8:17.
- [46] Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren M V, Couttet P, Soond D R, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function[J]. *Science*, 2007, 316:608-611.
- [47] Thai T H, Calado D P, Casola S, Ansel K M, Xiao C, Xue Y, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155[J]. *Science*, 2007, 316:604-608.
- [48] Martinez-Nunez R T, Louafi F, Sanchez-Elsner T. The interleukin 13 (IL-13) pathway in human macrophages is modulated by microRNA-155 via direct targeting of interleukin 13 receptor alpha1 (IL13Ralpha1) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286:1786-1794.
- [49] Crispi S, Sanzari E, Monfregola J, De Felice N, Fimiani G, Ambrosio R, et al. Characterization of the human STAT5A and STAT5B promoters: evidence of a positive and negative mechanism of transcriptional regulation[J]. *FEBS Lett*, 2004, 562(1-3):27-34.
- [50] Ihle J N. The Stat family in cytokine signaling[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13:211-217.
- [51] Horvath C M. STAT proteins and transcriptional responses to extracellular signals [J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25:496-502.
- [52] Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3:900-911.
- [53] Dentelli P, Rosso A, Orso F, Olgasi C, Taverna D, Brizzi M F. MicroRNA-222 controls neovascularization by regulating signal transducer and activator of transcription 5A expression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30:1562-1568.
- [54] Kim J M, Rasmussen J P, Rudensky A Y. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8:191-197.
- [55] Lu L F, Thai T H, Calado D P, Chaudhry A, Kubo M, Tanaka K, et al. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein[J]. *Immunity*, 2009, 30:80-91.
- [56] Li G, Miskimen K L, Wang Z, Xie X Y, Brenzovich J, Ryan J J, et al. STAT5 requires the N-domain for suppression of miR15/16: induction of bcl-2, and survival signaling in myeloproliferative disease[J]. *Blood*, 2010, 115:1416-1424.