

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.15.042

骨髓增生异常综合征中相关微小 RNA 的研究进展

张惠桃 肖鸿文 李晓明[△]

(西南医科大学附属医院血液科 四川 泸州 646000)

摘要:骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性后天性克隆性恶性疾病,其基本临床特征是骨髓中造血细胞有发育异常的形态学表现和外周血中三系血细胞减少,以及转变为急性髓细胞性白血病(AML)的危险性很高。其鉴别诊断、评估预后对治疗决策有重要意义。近年来认为表观遗传途径参与了 MDS 病因和发病机制。尤其微小 RNA(miRNA)在 MDS 的发生、发展及疾病转归中起了重要作用。本文通过 miRNA 的临床可监测性、与血液疾病的联系这两个方面阐述了相关 miRNA 研究的意义和地位;重点对 MDS 的诊断和临床进展中可能发挥重要作用的 miRNA 以及 5q-综合征中 miR145 和 miR146a 等表达具有特殊性的 miRNA 进行了综述。以期能够在此基础上进行更深入的研究探索,使 miRNA 在骨髓异常增生综合征的临床诊疗中发挥更大的潜力。

关键词:骨髓增生异常综合征;5q-综合征;急性髓系白血病;微小 RNA

中图分类号:R551.3;R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)15-2987-05

Progress in Research of Related MicroRNAs in Myelodysplastic Syndromes

ZHANG Hui-tao, XIAO Hong-wen, LI Xiao-ming[△]

(Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

ABSTRACT: Myelodysplastic syndrome is a heterogeneous group of acquired malignant diseases of the clones. Its basic clinical features are that the hematopoietic cells in the bone marrow have abnormal morphological manifestations and the reduction of the three-line blood cells in the peripheral blood, and high risk of conversion to acute myeloid leukemia. The differential diagnosis of MDS, to assess the prognosis of treatment decisions are of great significance. In recent years, epigenetic pathway participates in the etiology and pathogenesis of MDS, especially microRNA plays an important role in the occurrence, development and prognosis of MDS. This article expounds the significance and status of related miRNA research through the relationship between the clinical monitorability of miRNA and blood diseases; and focus on the miRNAs that may play an important role in the diagnosis and clinical progress of MDS, as well as the expression of miRNAs that are specific to miR145 and miR146a in 5q-syndrome. With a view to be able to carry out more in-depth research and exploration on this basis, miRNA in the clinical diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome play more potential.

Key words: Myelodysplastic Syndromes; 5q-syndrome; Acute myeloid leukemia; MicroRNA

Chinese Library Classification(CLC): R551.3; R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)15-2987-05

前言

骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic Syndrome, MDS)是由造血干/祖细胞 (Hematopoietic Stem/progenitor Cells, HSPCs)恶性转化扩增而来的异质性造血系统恶性肿瘤,具有细胞发育异常,无效造血和高危白血病转化的特点^[1]。在美国,MDS的发病率为3~4/10⁵,大于70岁的患者发病率随着年龄增加而增加^[2]。MDS的中位生存期为6个月至5年,MDS导致的相关血细胞减少甚至骨髓衰竭,导致患者疲劳、感染易感性、出血等^[3],且转变为急性髓系白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML)的患者预后极差。这使该病成为老年人生存质量严重威胁。因此,探索MDS的发病机制及预后判断,以期能够阻止其向AML进一步转化并寻找新的治疗靶点是近年来的研究热点。表观遗传学是指在基因的DNA序列没有发生改变

的情况下,基因功能发生了可遗传的变化,并最终导致了表型的变化,非编码RNA是其中一种调控机制。微小RNA(MicroRNA, miRNA)作为一种非编码RNA,是近年来在的研究热点,它是一类内生的、长度约20-24个核苷酸的小RNA,几个miRNAs也可以调节同一个基因。可以通过几个miRNAs的组合来精细调控某个基因的表达。据推测,miRNA调节着人类三分之一的基因。越来越多的研究表明,miRNA与MDS的发病机制密切相关,这对其诊断、判断预后并指导临床治疗提供了新的可能。本文对现有的研究进展进行扼要综述,以期对MDS的临床诊疗的深入研究提供新思路。

1 miRNA 的临床可监测性

miRNA是进化上保守的小非编码RNA^[4]。通过与mRNA的3'-UTR结合,miRNA抑制信使RNA(mRNA)的翻译或降解mRNA在转录后水平调节基因表达^[5]。特异性miRNA目前的研究主要集中在癌症的以下几个领域:生物标志物、发病机制、耐药性和潜在的治疗作用^[6]。miRNA的异常表达影响各种细胞功能。研究表明,miRNA可以调控多种细胞过程,包括分化,增

作者简介:张惠桃(1992-),硕士研究生,主要研究方向:血液疾病慢病管理,电话:15282086144,E-mail: 359982098@qq.com

△ 通讯作者:李晓明,教授,研究生导师,E-mail: lxm6358@21cn.com

(收稿日期:2017-12-30 接受日期:2018-01-26)

殖和凋亡^[7],包括 HSPCs 特有的分化潜能。胞外 miRNA 是存在于微泡、外泌体和微粒中的无细胞循环分子^[8]。这些循环 miRNA 可以在血清、血浆、尿液和唾液等体液中被检测并定量^[9]。其可反映生理和病理生理条件,并且在存储的患者样本中具有高度的稳定性,可以成为各种疾病的生物标志物^[10]。有趣的是,由于 miRNA 的表达通过组织发育保守,因特定上皮组织产生的癌将与鳞状组织产生的癌症具有完全不同的 miRNA 表达谱;故每种癌症都有特定的 miRNA 表达^[6]。可认为不同的疾病可能是 miRNA 表达的一个子集。

例如 MiR-1 以 BCL2 为靶^[11],成为急性心肌梗塞中潜在的新型生物标志物^[12]。报道称,miRNA 的失调可导致自身免疫性疾病,如多发性硬化(Multiple sclerosis, MS)^[13]。最近的研究还发现循环 miRNA 作为生物标志物来监测 MS 的疾病状态^[14]。特别是检测血浆和血清中的 miRNA 水平有可能用于早期癌症诊断,预测预后和治疗反应^[15,16]。在血液疾病中,尤其是骨髓纤维化显著的患者特别适用于考虑使用外周血作为重要工具作为进行预后评估^[17],可避免反复的进行骨髓穿刺。

2 miRNA 与血液疾病

miRNA 表达谱研究显示,miRNA 与几种血液学疾病的进展相关,如急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)^[18]、急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)和慢性淋巴细胞白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)^[19]。实际上,miRNAs 通常存在于复杂的网络中,影响 HSCs 等多细胞生物学功能,如自我更新、静止和凋亡;miRNA 的异常表达可导致增殖和凋亡的失调。因此,miRNA 被认为在血液恶性肿瘤的发生和发展中起重要作用^[20]。这些证据表明 miRNA 表达分布可能成为血液疾病诊断和治疗的生物标志物。有研究表明,miR129-2 的甲基化导致血液癌症中肿瘤抑制性 miR129 的可逆失活^[21]。随后的慢性髓性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia, CML)微阵列分析显示^[22],在伊马替尼治疗后,95 个 miRNA 被上调,23 个下调超过 2 倍,进一步研究发现 miR-203 的去甲基化是伊马替尼诱导的 BCR-ABL1 阳性白血病细胞抑制的分子机制之一。7 种血浆 miRNA (miR-302c-3p、miR-483-5p、miR-410、miR-544a、miR-302a-3p、miR-223-3p 和 miR-597)在免疫性血小板减少症(Immune thrombocytopenia, ITP)患者中差异性表达^[23]。报道称 CLL 中的高水平血清 miR-150 与淋巴细胞增多有关^[24]。在再生障碍性贫血(Aplastic Anemia, AA)患者的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞中亦观察到同时下调的 4 种 miRNA:miR-126-3p、miR-145-5p、miR-199a-5p 和 miR-223-3p^[25]。此外,多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)中 miRNA 靶点也参与了蛋白酶体的通路,且 hsa-miR-92a 的下调和 hsa-miR-148a 的上调可能分别表示 MM 的疾病状态和预后^[26]。幼年型粒单核细胞白血病(Juvenile Myelomonocytic Leukemia, JMML)表观遗传受到 miRNA 失调表达的调节^[27];JMML 的"胎儿样"亚群,其 LIN28B 高表达及 let-7 miRNA 家族成员表达减少^[28],并且与不良预后相关^[29]。由此可见,miRNA 同样在血液疾病治疗应答中作为重要的靶标。

3 MDS 相关 miRNA 的探索

3.1 miRNA 与 MDS 的诊断

不明原因血细胞减少的老年患者常常怀疑患有 MDS,其中一些人由于合并症和与年龄有关的死亡,从未得到准确的诊断^[3]。在 MDS 患者血液中红细胞、粒细胞和/或血小板的数量减少,而骨髓常常是超细胞的,即无效造血。其标志是骨髓发育不良,在其分化的特定阶段偏离正常细胞形态^[27]。许多研究发现 miRNA 在 MDS 的无效造血中扮演着重要的角色。

小鼠骨髓(BM)细胞中 miR-196b 的过量表达促进了增殖并部分阻断了祖细胞的分化^[30]。有报道证明了 miR-146b-5p 在红细胞生成和巨核细胞生成中的调节作用^[31];在小鼠中 miR-146a 的缺失同样可导致造血干细胞衰竭^[32],在 MDS 患者中同样观察到 miR-146b-5p 表达水平的显著升高^[34]。MiR-22-3p 是致癌 miRNA,在 MDS 中上调^[34];miR-1 在许多疾病中异常表达,例如 miR-1 和 miR-22-3p 在血浆中的不同表达水平可以用于区分 AA 和 MDS^[33]。这意味着 MDS 的鉴别诊断有可能仅需通过外周血检测 miRNA 即可实现。

miR-34b 和 miR-183 的改变表达可能通过 CREB 和早期生长反应蛋白 1(EGF1)的调节异常影响单核细胞分化^[35,36]。有研究者在源自患有早期 MDS 的患者的 CD34⁺骨髓细胞中证明了 miR-34a 的过度表达^[37];与健康细胞相比,MDS 患者中性粒细胞中 miR-34a 和 miR-155 也显著增加^[38]。最近有证据表明 miR-34a 和 miR-155 的过度表达通过靶向 Cdc42/Rac 激活途径中的不同分子减弱嗜中性粒细胞样分化的 HL60 细胞向 fMLF/IL-8 的迁移,但在 MDS 患者的外周血中发现嗜中性粒细胞中 DOCK8、FGD4 和 Rac1 的降低与 miR-34a 或 miR-155 的过度表达却并不总是一致^[39]。另一项研究在 MDS 骨髓活检切片中,发现 Sufu 在中等成熟的正常成神经细胞质中显著过表达,同时表现出骨髓细胞核中表达降低,其考虑红细胞谱系中 Sufu 的增加的细胞质表达之间的关联可能与这些细胞中 miR-378 的水平降低有关^[40]。

3.2 miRNA 与 MDS 的临床进展

作为细胞分化的调节者,miRNA 在 MDS 的发展中起到了确切的作用^[41]。研究发现,通过比较高风险组和低风险组患者之间的血浆 miRNA 水平,证明细胞外 miRNA 也可以用于不同预后的 MDS 患者的有效分层^[42]。

在 MDS 患者中发现了 12 种差异表达的 miRNA,其中 miR-10a、miR-146a、miR-125b、miR-196b-5p 和 miR-151a 等显著上调;MiR-196b-5p 在体外亦增强 MDS-L 细胞增殖和抑制凋亡,其表达的增加可能导致发展为 AML 的倾向^[43]。值得注意的是,miR-196b-5p 的表达与染色体异常之间没有相关性^[43]。其潜在靶基因之一是 Dicer1,属于 RNaseIII 家族,它通过调节着丝粒和染色质的产生来调节细胞的凋亡和增殖^[44]。在敲除小鼠的 BM 细胞中的 DICER1 之后^[45],则检测到异常的间充质干细胞(MSC),导致了 MDS 和白血病的发生,据此而推测 miR-196b-5p 的高表达可能通过下调 DICER1 的表达而在 MDS 向白血病的进展中起重要作用。

miR-451 是红系细胞成熟的正调控因子^[46],miR-223 则诱导髓系分化^[47];在红细胞分化期间,miR221、miR222、miR223 下调。MiR221 和 miR222 通过靶向 c-KIT 阻断红细胞分化,miR223 通过靶向 LMO2 阻断分化^[48,49]。然而,miR223 在粒细胞分化期间上调^[50]。而在 MDS 患者中 miR-223 低表达的患者预后更差^[51]。同样有证据支持 miR-451a 和 miR-223-3p 水平的降低似乎

是 MDS 不良预后的潜在指标^[42]。另一项研究却发现,随着 MDS 进展到 AML,miR-222 并不增加,有意思的是,miR-221 却减少了^[52]。

Mir181 阻断造血祖细胞的分化,同时在 B 细胞分化过程中上调^[53]。Mir181a 调节 T 细胞受体信号,调节 T 细胞的敏感性和选择^[54]。有意思的是,miR-181a-5p 和 miR-181b-5p 最初在 CD34⁺CD38⁺ 造血干细胞向 CD34⁺CD38⁺ 造血祖细胞成熟的过程中上调,然后在向粒细胞或单核细胞谱系的进一步成熟过程中下调^[55]。鉴定 MDS 骨髓穿刺样本后认为过表达的 miR-181a-5p、miR-181d-5p、miR-181b-5p、miR-199b-5p 和低表达的 miR-465-5p 可以预测 MDS 在 2 年内向 AML 进展^[44]。早先的研究同样发现 miR-155、miR-181a 和 miR-222 从对照组到早期 MDS 到晚期 MDS 最后转化为 AML 的表达呈逐渐升高^[56]。其后进行的队列研究发现骨髓单核细胞中 miR181 家族高表达患者的中位生存期为 3 年 5 年,而 miR-181 低表达患者则为 9 年^[57]。

有免疫组化分析显示,MDS 骨髓 CD34 阳性细胞 MCL-1 阳性率在转化为白血病期间明显增加,同时与对照组相比,在难治性贫血(Refractory Anemia, RA)和白血病骨髓中显示出明显的 miR-29b 下调^[58]。进一步通过功能分析证实了 MDS 骨髓细胞中减少的 miR-29b 表达可能通过引发 MCL-1 在造血细胞中的过度表达而转化为白血病。Ramos, F. 等的前瞻性研究,通过从外周血全部细胞部分分离的 DNA 进行突变分析,证明了外周血对 MDS 患者病情及预后进行多维评估的独立价值^[59]。结合上述研究,说明 MDS 患者外周血或者骨髓中的某些 miRNA 表达水平的改变可以描述疾病临床进展的动态过程。

3.3 5q- 综合征中的 miRNA

5 号染色体长臂缺失(5q-)是 MDS 常见的细胞遗传学异常之一,有单一 5q- 的 RA 和难治性贫血伴有环状铁粒幼细胞(Refractory Anemia Associated with Ring-shaped Iron Granulocyte, RARS)有其特殊的临床表现和预后,即 5q- 综合征。事实上,根据世界卫生组织的分类,5q- 综合征现在被认为是一个独特的临床实体^[60]。

在小鼠骨髓 CD34⁺ 细胞中,miR145 和 miR146a 在 5q- 综合征中表达下调,miR-145 抑制 TIRAP 和蛋白表达,miR146a 抑制 TRAF6 蛋白表达,其消耗可增加蛋白的表达,TRAF6 过度表达则可诱导 AML 或骨髓衰竭^[61]。同理在 3 例 5q- 综合征患者的 CD34⁺ 细胞中亦检测到 miR-145 和 miR-146a 的下调^[61],但并未进一步研究其机制是否与小鼠中相同。与此前的研究结论不同,后来的研究却发现^[62],在 5q- 患者骨髓 CD34⁺ 中,miR-146a、miR-146b、miR-378 的表达并没有统计学的显著变化;但其通过对比 5q- 和非 5q- 患者骨髓样本 CD34⁺ 细胞,发现来那度胺选择性地耗尽了 miR-145,认为这极可能是 5q- 综合征患者应答来那度胺诱导的重要预测指标。骨髓样本中分离的 CD34⁺ 细胞,同样未发现 miR-143、miR-145 及 miR-378 的表达在 5q- 综合征患者和 RA 患者和正常核型和健康对照组患者中的显著性差异^[63]。这样截然不同的结果可能是因为小鼠和人类细胞间的差异导致的。

此外,在此之前的研究中却发现 miR-146 在 5q- 患者中过表达,并未在其他 MDS 患者中差异表达^[56];然而,通过建立小鼠模型却发现 Tifab 和 miR-146a 联合缺失导致更快和更严重

的血细胞减少,最终发展成致命性骨髓衰竭,考虑 miR-146a 和 Tifab 协同抑制 BM HSPCs2 中的 TRAF6 mRNA 和蛋白质表达^[64]。TIFAB 则是几乎所有报道的 5q- 综合征和 AML 病例中的缺失基因^[65,66]。这种差异考虑可能是由于 5q- 患者中不同微环境影响了 miRNA 的表达^[67]。

有意思的是,在 5q- 综合征患者中相同的 miRNA 表达具有组织特异性调控已经得到证明^[68];miR-146a 和 miR-378 的表达在骨髓 CD34⁺ 细胞中下调,却在患者粒细胞和 T 淋巴细胞中表现上调。miR-143 和 miR-145 在骨髓 CD34⁺ 细胞中上调,却在粒细胞和 T 淋巴细胞中低表达;而 miR-146 在所有外周血细胞中上调;单核细胞中这两种 miRNA 表达则与对照无差异。而在此之前,已有研究表明,增加的 miR-150 对于 5q- 患者 MDS 是独特存在的^[52]。随后的有证据发现,Mir-150-5p 是 T 细胞发育进展中具有重要调节作用免疫 miRNA^[69];此后在 AA 和 MDS 患者中亦观察到 miR-150-5p 表达水平和血小板计数之间呈负相关,但其并未说明这种联系仅仅针对 5q 的缺失。

4 小结与展望

作为表观遗传学的重要组成部分,miRNA 在血细胞的发育过程中占有重要的地位,其在 MDS 的发病机制、临床进展中扮演的角色愈来愈得到重视。但很多 miRNA 在不同的研究中表达结论差异明显,可能是因为分析样本的来源、对象以及不同的参照标准所造成的。综上所述,miRNA 完全可能成为 MDS 特异的分子标志,对 MDS 进行早期确切的风险评估、动态观察其临床进展,并作为治疗的新靶点阻止其向 AML 进一步转化。结合现有的研究发现,还有很多问题需要进一步研究,例如统一参照标准以及更大样本量的测评,以利于深入 miRNA 在 MDS 中的研究,最终得到确切的特异表达指标以及靶点,以期能够早日将其应用于临床诊疗工作中。

参考文献(References)

- [1] Visconte V, Tiu RV, Rogers HJ. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease[J]. Blood Res, 2014, 49(4): 216-227
- [2] Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes [J]. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2010, 24 (2): 287-294
- [3] Cull AH, Rauh MJ. Success in bone marrow failure? Novel therapeutic directions based on the immune environment of myelodysplastic syndromes[J]. J Leukoc Biol, 2017, 102(2): 209-219
- [4] Parker JE, Mufti GJ. The role of apoptosis in the pathogenesis of the myelodysplastic syndromes [J]. International Journal of Hematology, 2001, 73(4): 416-428
- [5] Shen L, Kantarjian H, Guo Y, et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4): 605-613
- [6] Milunovic V, Mandac Rogulj I, Planinc-Peraica A, et al. The role of microRNA in myelodysplastic syndromes: beyond DNA methylation and histone modification[J]. Eur J Haematol, 2016, 96(6): 553-563
- [7] Will B, Zhou L, Vogler TO, et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations [J]. Blood, 2012, 120 (10): 2076-2086

- [8] Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? [J]. *Circ Res*, 2012, 110(3): 483-495
- [9] Etheridge A, Lee I, Hood L, et al. Extracellular microRNA: A new source of biomarkers [J]. *Mutation Research/fundamental & Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2011, 717(1-2): 85-90
- [10] Grasedieck S, Sorrentino A, Langer C, et al. Circulating microRNAs in hematological diseases: principles, challenges, and perspectives [J]. *Blood*, 2013, 121(25): 4977-4984
- [11] Tang Y, Zheng J, Sun Y, et al. MicroRNA-1 regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting Bcl-2 [J]. *International Heart Journal*, 2009, 50(3): 377
- [12] Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 73-77
- [13] Du C, Liu C, Kang J, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(12): 1252-1259
- [14] Gandhi R, Healy B, Gholipour T, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for disease staging in multiple sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(6): 729-740
- [15] Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, et al. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(3): 145-156
- [16] Zuo Z, Calin GA, de Paula HM, et al. Circulating microRNAs let-7a and miR-16 predict progression-free survival and overall survival in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2011, 118(2): 413-415
- [17] Ramos F, Robledo C, Izquierdo-García FM, et al. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30492-30503
- [18] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes [J]. *The Lancet*, 2014, 383(9936): 2239-2252
- [19] Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297
- [20] Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer [J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 347-355
- [21] Wong KY, Yim LH, Kwong YL, et al. Epigenetic inactivation of the MIR129-2 in hematological malignancies [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2013, 6(1): 16
- [22] Shibuta T, Honda E, Shiotsu H, et al. Imatinib induces demethylation of miR-203 gene: an epigenetic mechanism of anti-tumor effect of imatinib [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(10): 1278-1286
- [23] Bay A, Coskun E, Oztuzcu S, et al. Plasma microRNA profiling of pediatric patients with immune thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25(4): 379-383
- [24] Stamatopoulos B, Van Damme M, Crompton E, et al. Opposite Prognostic Significance of Cellular and Serum Circulating MicroRNA-150 in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Mol Med*, 2015, 21: 123-133
- [25] Hosokawa K, Muranski P, Feng X, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to acquired aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(12): 1534-1545
- [26] Yang Y, Lin J, Ma Z, et al. Potential roles of microRNAs and their target genes in human multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(2): 178-185
- [27] Deininger MWN, Tyner JW, Solary E. Turning the tide in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(7): 425-440
- [28] Helmsmoortel HH, Bresolin S, Lammens T, et al. LIN28B overexpression defines a novel fetal-like subgroup of juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(9): 1163-1172
- [29] Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(7): 1083-1090
- [30] Popovic R, Riesbeck LE, Velu CS, et al. Regulation of mir-196b by MLL and its overexpression by MLL fusions contributes to immortalization [J]. *Blood*, 2009, 113(14): 3314-3322
- [31] Zhai PF, Wang F, Su R, et al. The regulatory roles of microRNA-146b-5p and its target platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) in erythropoiesis and megakaryocytopoiesis [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(33): 22600-22613
- [32] Zhao JL, Rao DS, O'Connell RM, et al. MicroRNA-146a acts as a guardian of the quality and longevity of hematopoietic stem cells in mice [J]. *Elife*, 2013, 2: e00537
- [33] Hosokawa K, Kajigaya S, Feng X, et al. A plasma microRNA signature as a biomarker for acquired aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2017, 102(1): 69-78
- [34] Song SJ, Ito K, Ala U, et al. The oncogenic microRNA miR-22 targets the TET2 tumor suppressor to promote hematopoietic stem cell self-renewal and transformation [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(1): 87-101
- [35] Pigazzi M, Manara E, Bresolin S, et al. MicroRNA-34b promoter hypermethylation induces CREB overexpression and contributes to myeloid transformation [J]. *Haematologica*, 2013, 98(4): 602-610
- [36] Liu YL, Lensing SY, Yan Y, et al. Deficiency of CREB and overexpression of miR-183 in juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27(7): 1585-1588
- [37] Dostalova Merkerova M, Krejcik Z, Votavova H, et al. Distinctive microRNA expression profiles in CD34+ bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(3): 313-319
- [38] Shikama Y, Cao M, Ono T, et al. Reduction of c-Fos via Overexpression of miR-34a Results in Enhancement of TNF- Production by LPS in Neutrophils from Myelodysplastic Syndrome Patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0158527
- [39] Cao M, Shikama Y, Kimura H, et al. Mechanisms of Impaired Neutrophil Migration by MicroRNAs in Myelodysplastic Syndromes [J]. *J Immunol*, 2017, 198(5): 1887-1899
- [40] Erdogan B, Facey C, Qualtieri J, et al. Diagnostic microRNAs in myelodysplastic syndrome [J]. *Exp Hematol*, 2011, 39(9): 915-26 e2
- [41] Guo Y, Strickland SA, Mohan S, et al. MicroRNAs and tRNA-derived fragments predict the transformation of myelodysplastic syndromes to acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9): 1-15
- [42] Dostalova Merkerova M, Hrustincova A, Krejcik Z, et al. Microarray profiling defines circulating microRNAs associated with myelodysplastic syndromes [J]. *Neoplasia*, 2017, 64(4): 571-578
- [43] Wen J, Huang Y, Li H, et al. Over-expression of miR-196b-5p is sig-

- nificantly associated with the progression of myelodysplastic syndrome[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(6): 777-783
- [44] Merritt WM, Bar-Eli M, Sood AK. The dicey role of Dicer: implications for RNAi therapy[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2571-2574
- [45] Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia[J]. *Nature*, 2010, 464(7290): 852-857
- [46] Bruchova H, Yoon D, Agarwal AM, et al. Regulated expression of microRNAs in normal and polycythemia vera erythropoiesis [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(11): 1657-1667
- [47] Zhuang G, Meng C, Guo X, et al. A novel regulator of macrophage activation: miR-223 in obesity-associated adipose tissue inflammation [J]. *Circulation*, 2012, 125(23): 2892-2903
- [48] Felli N, Pedini F, Romania P, et al. MicroRNA 223-dependent expression of LMO2 regulates normal erythropoiesis[J]. *Haematologica*, 2009, 94(4): 479-486
- [49] Felli N, Fontana L, Pelosi E, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(50): 18081-18086
- [50] Fazi F, Rosa A, Fatica A, et al. A minicircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBPalpha regulates human granulopoiesis[J]. *Cell*, 2005, 123(5): 819-831
- [51] Gentner B, Pochert N, Rouhi A, et al. MicroRNA-223 dose levels fine tune proliferation and differentiation in human cord blood progenitors and acute myeloid leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2015, 43(10): 858-68 e7
- [52] Hussein K, Theophile K, Busche G, et al. Significant inverse correlation of microRNA-150/MYB and microRNA-222/p27 in myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(3): 328-334
- [53] Chen CZ, Li L, Lodish HF, et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation [J]. *Science*, 2004, 303(5654): 83-86
- [54] Ebert PJR, Jiang S, Xie J, et al. An endogenous positively selecting peptide enhances mature T cell responses and becomes an autoantigen in the absence of microRNA miR-181a[J]. *Nature Immunology*, 2009, 10(11): 1162-1169
- [55] Cattaneo M, Pelosi E, Castelli G, et al. A miRNA Signature in Human Cord Blood Stem and Progenitor Cells as Potential Biomarker of Specific Acute Myeloid Leukemia Subtypes [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(8): 1770-1780
- [56] Pons A, Nomdedeu B, Navarro A, et al. Hematopoiesis-related microRNA expression in myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(11): 1854-1859
- [57] Sokol L, Caceres G, Volinia S, et al. Identification of a risk dependent microRNA expression signature in myelodysplastic syndromes [J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(1): 24-32
- [58] Kirimura S, Kurata M, Nakagawa Y, et al. Role of microRNA-29b in myelodysplastic syndromes during transformation to overt leukaemia [J]. *Pathology*, 2016, 48(3): 233-241
- [59] Ramos F, Robledo C, Pereira A, et al. Multidimensional assessment of patient condition and mutational analysis in peripheral blood, as tools to improve outcome prediction in myelodysplastic syndromes: A prospective study of the Spanish MDS group[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(9): E534-E41
- [60] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2292-2302
- [61] Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, et al. Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype[J]. *Nat Med*, 2010, 16(1): 49-58
- [62] Venner CP, Woltosz JW, Nevill TJ, et al. Correlation of clinical response and response duration with miR-145 induction by lenalidomide in CD34 (+) cells from patients with del (5q) myelodysplastic syndrome[J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): 409-413
- [63] Boulwood J, Pellagatti A, Cattani H, et al. Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with the 5q- syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(4): 578-589
- [64] Varney ME, Choi K, Bolanos L, et al. Epistasis between TIFAB and miR-146a: neighboring genes in del (5q) myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2017, 31(2): 491-495
- [65] Varney ME, Niederkorn M, Konno H, et al. Loss of Tifab, a del(5q) MDS gene, alters hematopoiesis through derepression of Toll-like receptor-TRAF6 signaling[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(11): 1967-1985
- [66] Stoddart A, Qian Z, Fernald AA, et al. Retroviral insertional mutagenesis identifies the del(5q) genes, CXXC5, TIFAB and ETF1, as well as the Wnt pathway, as potential targets in del(5q) myeloid neoplasms [J]. *Haematologica*, 2016, 101(6)
- [67] Floresfigueroa E, Gutiérrezespíndola G, Montesinos JJ, et al. In vitro characterization of hematopoietic microenvironment cells from patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia Research*, 2002, 26(7): 677-686
- [68] Votavova H, Grmanova M, Dostalova Merkerova M, et al. Differential expression of microRNAs in CD34+ cells of 5q- syndrome [J]. *J Hematol Oncol*, 2011, 4: 1
- [69] Kroesen BJ, Teteloshvili N, Smigielska-Czepiel K, et al. Immuno-miRs: critical regulators of T-cell development, function and ageing [J]. *Immunology*, 2015, 144(1): 1-10
- (上接第 3000 页)
- [44] Weilner S, Schraml E, Wieser M, et al. Secreted microvesicular miR-31 inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(4): 744-754
- [45] Machida T, Tomofuji T, Ekuni D, et al. MicroRNAs in Salivary Exosome as Potential Biomarkers of Aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 21294-21309
- [46] Xu JF, Yang GH, Pan XH, et al. Altered microRNA expression profile in exosomes during osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114627
- [47] Wang Y, Fu B, Sun X, et al. Differentially expressed microRNAs in bone marrow mesenchymal stem cell-derived microvesicles in young and older rats and their effect on tumor growth factor-beta1-mediated epithelial-mesenchymal transition in HK2 cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 185-195
- [48] Alique M, Ruiz-Torres MP, Bodega G, et al. Microvesicles from the plasma of elderly subjects and from senescent endothelial cells promote vascular calcification [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(3): 778-789