

microRNAs 与微囊藻毒素诱导的 机体免疫紊乱



张慧影¹, 陈道俊^{2,*}

¹ 安徽医科大学公共卫生学院, 安徽合肥 230032

² 安徽医学高等专科学校医学技术学院, 安徽合肥 230601

摘要: 研究背景: 水体富营养化导致的蓝藻水华不仅可以恶化水体环境, 而且一些有毒的蓝藻水华大量繁殖还会产生蓝藻毒素。微囊藻毒素是世界范围内水库中发现的最丰富的蓝藻毒素之一, 在其异构体中微囊藻毒素-亮氨酸精氨酸 (MC-LR) 是含量最多、毒性最强的变种, 各种实验已经明确表明 MC-LR 具有肝毒性及致癌性, 但其免疫损伤作用的研究还相对较少。大量研究已经表明 microRNAs(miRNAs)参与了广泛的生物学过程, 那 miRNAs 是否在微囊藻毒素暴露引起的机体免疫紊乱中也发挥作用? 这是本研究要探讨的问题。研究目的: 通过综述微囊藻毒素对机体免疫系统的影响、微囊藻毒素暴露引起 miRNAs 的改变以及 miRNAs 在免疫调节中的作用, 进一步探索 miRNAs 在微囊藻毒素暴露诱导的机体免疫紊乱中可能发挥的重要作用。研究方法: 首先收集微囊藻毒素对免疫系统影响的证据, 接着对微囊藻毒素暴露对 microRNAs 表达的影响进行综述, 最后探索 microRNAs 在免疫调节中的作用。研究结论: 微囊藻毒素无论是暴露于体外还是体内都会引起 miRNAs 的表达发生改变, 同时也会引起机体免疫系统做出相应反应, 已有证据表明 miRNAs 参与了机体多种免疫调节过程, 但关于 miRNAs 在藻毒素暴露引起的机体免疫紊乱中的研究仍相对较少。

关键词: 微囊藻毒素; miRNAs; 免疫紊乱

DOI: [10.57237/j.mrf.2023.02.001](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2023.02.001)

MicroRNAs and Microcystins Induce Immune Disorders

Zhang Huiying¹, Chen Daojun^{2,*}

¹School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

²School of Medical Technology, Anhui Medical College, Hefei 230601, China

Abstract: Background: Cyanobacterial blooms caused by eutrophication can not only worsen the water environment, but also produce cyanobacterial toxins when some toxic cyanobacterial blooms proliferate. Microcystin is one of the most abundant cyanobacterial toxins found in reservoirs worldwide. Among its isomer, microcystin-leucine-arginine (MC-LR) is the most abundant and most toxic variety. Various experiments have clearly shown that MC-LR has hepatotoxicity and carcinogenicity, but there are relatively few studies on its immune damage effect. Numerous studies have shown that

基金项目: 安徽高校自然科学基金项目 (KJ2019A0229); 安徽医学院王建华科研创新团队项目 (WJH2022004t).

*通信作者: 陈道俊, 601360749@qq.com

收稿日期: 2023-03-10; 接受日期: 2023-04-20; 在线出版日期: 2023-04-25

<http://www.medresfront.com>

microRNAs (miRNAs) are involved in a wide range of biological processes. Do miRNAs also play a role in immune disorders caused by microcystin exposure? This is the question to be discussed in this study. Objective: By reviewing the effects of microcystins on the immune system, the changes of miRNAs caused by microcystins exposure and the role of miRNAs in immune regulation, we further explore the possible important role of miRNAs in immune disorders induced by microcystins exposure. Methods: Firstly, evidence of the influence of microcystin on immune system was collected, then the influence of microcystin exposure on microRNAs expression was reviewed, and finally, the role of microRNAs in immune regulation was explored. Conclusions: Exposure to microcystin in vitro or in vivo can cause changes in the expression of miRNAs, as well as corresponding responses from the body's immune system. There has been evidence that miRNAs are involved in a variety of immune regulatory processes in the body, but there are still relatively few studies on the role of miRNAs in immune disorders caused by microcystins exposure.

Keywords: Microcystin; miRNAs; Immune Disorder

1 引言

微囊藻毒素 (microcystins, MCs) 在环境中非常稳定, 是国内外淡水资源中最丰富的蓝藻毒素之一, 目前已检测到超过 90 种微囊藻毒素的异构体, 其中微囊藻毒素-亮氨酸精氨酸 (Microcystin-leucine-arginine, MC-LR) 是微囊藻毒素[1]中含量最多、毒性最强的变种, 体内多项实验及大量流行病学调查都已经表明 MC-LR 具有强烈的肝毒性和致癌性。MCs 不仅存在于水体中, 也富集于鱼类等水生生物中, 人们可以通过饮用水、食用鱼类暴露该毒物。已知 MCs 很难被常规的饮用水消毒技术完全清除, 且普通的加热煮沸也不能将其灭活。

MCs 的肝毒性以及它的促肿瘤作用已被广大研究者深入报道, 而近几十年来, 关于蓝藻毒素对免疫系统的潜在影响, 尤其是 MCs 的研究逐渐增加。有研究表明 MCs 能使机体正常的免疫机制遭到破坏。一项用纯化的蓝藻毒素进行的研究表明, 通过诱导细胞凋亡和坏死以及调节多种细胞因子的产生, 蓝藻毒素可以有效下调人类淋巴细胞的数量[2]。

MicroRNAs (miRNAs) 是一种小单链非编码 RNA 分子量很低。已有报道称, 超过 60% 的人类蛋白编码基因含有 miRNAs 结合位点, 可能受到 miRNAs 的调控[3]。越来越多的实验证据强烈表明 miRNAs 广泛的参与了生物过程[4, 5], 它在临床应用中可能是很有前途的疾病生物标志物。

2 微囊藻毒素对免疫系统的影响

Sicińska 等[6]的关于人红细胞的体外 MC-LR 暴露

研究发现, 低浓度的 MC-LR 即可导致膜的脂质过氧化, 中浓度会提高过氧化氢酶活性, 同时降低细胞膜的流动性, 而 MC-LR 达到高浓度时会反过来降低过氧化氢酶活性, 出现溶血, 这些现象说明 MC-LR 暴露会使人类红细胞具有的天然免疫功能遭到破坏。Hernandez 等[7]在人的巨噬细胞的体外试验中观察到, 即使是低浓度的 MC-LR 暴露可能就足以给免疫系统带来一定的影响, 其可以增强炎症反应。Kujbida 等[8, 9]体外人的中性粒细胞试验结果显示 MC-LR 暴露不仅会扰乱免疫信号的正常传导, 而且还会干扰中性粒细胞的免疫功能。以上研究指出了低剂量暴露 MC-LR 可能对机体的非特异性免疫产生一定的影响。除非特异性免疫之外, MC-LR 暴露还可以影响特异性免疫功能, 在 Lankoff 等[10, 11]人对外周血淋巴细胞进行的 DNA 损伤修复彗星试验中, 淋巴细胞暴露于 MC-LR 后 B 细胞的增殖立马受到了抑制, 而 T 细胞在 MC-LR 高浓度暴露时增殖也受到了抑制。此外, Zegura 等[12]人进行的外周血淋巴细胞 MC-LR 暴露试验还显示, MC-LR 所造成的淋巴细胞 DNA 损伤随剂量和时间的增加而增加。

除了直接干扰免疫细胞外, MC-LR 还被证明可以激活 NF-KB [13-15], NF-KB 是一个在炎症反应中发挥关键作用的转录因子。此外, MC-LR 也可以在 mRNA 水平上改变多种促炎细胞因子的表达。最早的一项研究发现[16]在暴露 10–100nM MC-LR 浓度 30min 内, 可以观察到 NF-KB 及其上游激酶 ERK1/2 的快速激活。此后, 越来越多的报道表明, MC-LR 诱导了 NF-KB 和 MAPK 信号通路[16-19]的功能障碍。除此之外, NF-KB 和细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 也被证

明参与了细胞应激反应和各种炎症反应[17, 20-21]的关键环节。除了最常研究的 MC-LR, 我们还发现其他不同的微囊藻毒素同源物, 如 MC-YR、[Asp3]-MC-LR、MC-RR 和 MC-LA [22-27], 他们的毒理学研究报道与 MC-LR 相似。

3 微囊藻毒素影响 microRNAs 的表达

在多种类型的细胞模型中, 微囊藻毒素的暴露都能检测到 miRNAs 的表达变化。在一项关于藻毒素暴露对支持细胞影响[28]的研究中, 结果发现 MC-LR 暴露 24 小时后, 支持细胞中有 115 个 miRNAs 显著改变, 其中 46 个显著上调, 69 个明显下调 ($p < 0.05$), 且不同 miRNAs 的变化程度有所不同。在另一项关于藻毒素暴露对 HepG2 细胞影响[29]的研究中, 作者参考 miRBase, 分别在对照组、10 μ M 和 50 μ M MC-LR 处理组的 HepG2 细胞中检测到 851、815 和 833 个已知的人 miRNAs 的表达, 将对照组和 MC-LR 处理的 HepG2 细胞的 miRNA 表达水平作比较, 发现 10 μ M MC-LR 组 HepG2 细胞中有 21 个 miRNAs 显著改变。同时, 在 50 μ M 组中, 有 37 个 miRNA 发生了显著改变。关于某一个具体的 miRNA, 如 miR-16, 已经有研究发现[30]在 MC-LR 暴露的早期(24h), HepG2 细胞中 miR-16 的表达无变化, 而在晚期(48h)其表达明显受到抑制。并且通过质粒转染证明了 miR-16 参与了细胞的增殖, 并通过调节下游基因发挥作用。这就说明 MC-LR 的暴露可以影响体内 miRNA 的表达。

此外, 在 MC-LR 处理的 HLL7702 细胞中 miRNA 的表达谱[31]也发生了改变。与对照组细胞相比, 在 1、2.5 和 5 μ M MC-LR 培养后, HL7702 细胞中 3、10 和 9 个 miRNA 显著改变。然而, 在高浓度(10 μ M)的 MC-LR 处理中, 发现了 37 个 miRNA 表达上调, 62 个 miRNA 表达下调, 这表明暴露于 MC-LR 的浓度越高, 对 miRNA 表达的影响越大。关于人的 WRL-68 细胞[32]暴露于 MC-LR, 研究发现在 25 μ M 处理组和对照组相比较, 处理组中有 126 个 miRNA 的表达改变, 78 个上调, 48 个下调。

以上的研究充分说明了几乎在 MC-LR 暴露的所有体外细胞中都能检测到 miRNAs 的变化, 并且其中一些 miRNAs 还参与了细胞的生老病死, 并在其中发挥着重要的作用。

4 microRNAs 在免疫调节中的作用

4.1 microRNAs 在自身免疫性疾病中的作用

自身免疫性疾病是一组由 80 多种疾病组成的疾病, 它影响着世界 5% 的人口[33]。这些疾病的病因很复杂, 被认为是由遗传、表观遗传和环境因素共同引起的。其特征是免疫耐受的破坏, 这是一系列确保免疫系统对各种入侵病原体作出反应而不攻击自身组织的机制。多项研究已经发现许多 miRNAs 在各种免疫细胞中扮演着重要的角色, 同时, miRNAs 在自身免疫性疾病中也发挥着重要作用, miRNAs 可以直接调节免疫系统正常发育和维持免疫功能的许多调节蛋白的浓度。在免疫疾病中发现 miRNAs 发生突变或其表达水平失调, 从而触发免疫功能改变或受损。

第一个证明 miRNAs 在自身免疫发展中起因果作用的研究来自于 2008 年小鼠淋巴细胞中 miRNA 簇 miR-17-92 表达增加的模型[34]。关于 miRNAs 参与调节针对自身组织的免疫反应的研究发现, 在类风湿性关节炎中[35], 与健康对照相比, 来自患者的滑膜组织样本显示 miR-155 和 miR-146a 的表达发生了一些变化, 从这些患者中分离出来的 T 细胞也显示出 miR-146a 和 miR-155 的表达增加。另外 miR-148a, 其在类风湿性关节炎患者[36]的 T 细胞中表达也增加。还有三项研究表明, 与对照组[37-39]相比, RA 患者的 miRNAs 表达发生了改变。上述提到的 miR-148a 它也是一种狼疮模型 NZB/W 小鼠[40]在到达发病年龄前脾淋巴细胞中唯一上调的 miRNA。关于系统性红斑狼疮, 2007 年, Dai 等人使用微阵列分析检测了 23 例 SLE 患者的 miRNA 表达, 并与 10 例健康对照[41]进行了比较, 结果发现患者中与健康对照相比 16 个 miRNAs 表达发生了显著变化, 且方向有上调也有下调。2008 年, Dai 等人报道了狼疮肾炎患者和健康对照组肾活检的 miRNAs 谱, 发现狼疮肾炎[42]中 66 个差异表达的 miRNAs (36 个上调, 30 个下调)。

除系统性红斑狼疮外, 也有研究发现 miRNA 调控 Th17 的分化, 与多发性硬化症[43]的发病机制相关。另一项研究确定了三种 miRNAs, miR-18b, miR-599 和 miR-96, 它们在多发性硬化症患者的外周血单个核细胞与对照组细胞中有差异表达。Jimenez 等人最近提出, miRNA 和其他非编码 RNA 调控元件可能参与原发性干燥综合征[44]的发展, Alevizos 等人也显示了 miRNA 作为干燥综合征[45]诊断和预后标志物的价值。

很明显, miRNAs 正在成为治疗和预防各种自身免疫性疾病的新治疗策略的潜在靶点或工具。

4.2 microRNAs 在炎症反应中的作用

2006年,在LPS刺激的人单核细胞THP-1细胞[46]中发现了三个 miRNAs, miR-146a、miR-155 和 miR-132 表达上调。miR-146a 的表达可被 TNF- α 和 IL-1 β 诱导,进一步的分析显示,这种诱导是 NF-KB 依赖的[46, 47]。miR-146a 的两个靶点是 TLR4 信号通路[46]的关键组成部分。在人肺泡上皮细胞中, miR-146a 的表达被发现负调控促炎趋化因子 IL-8 和 RANTES [47]的释放,这就表明 miR-146a 可以下调对细菌性病原体的炎症反应。考虑到在人体中存在大量表达的 miRNAs,除了 miR-146a,还发现 miR-155 在调节几种重要的免疫功能中发挥作用。免疫细胞中的 miR-155 对正常的免疫系统稳态很重要,其表达失调可能引发或加剧自身免疫反应,miR-155 是最早被确定为免疫发育和免疫反应的关键调节剂的 miRNAs 之一。在众多 miRNAs 中, miR-146、miR-155 可能是研究最深入的。

已知急性炎症可以引起机体的免疫反应,但一些慢性的不利于机体的炎症也可能导致机体的免疫反应,其可以引起机体的免疫代谢紊乱[48]。在过去的几年里,人们对 miRNAs 在炎症相关疾病发展中的作用越来越感兴趣,研究发现这些非编码 RNA 在生理和病理条件下都已经成为重要的转录调控因子。大多数 miRNAs 可以直接作用于靶基因,但是也有少部分 miRNAs 需要间接调控靶基因,miRNAs 间接调控时,首先调节转录因子,然后再反过来控制目的基因。在控制炎症发作的过程中,先天和适应性免疫反应都是受到高度调控,其中[49, 50]表观遗传因为它会导致基因表达的遗传变化,但不伴随着 DNA 序列[51]的变化而发挥着重要作用。在此背景下,一些 miRNAs 参与调节炎症反应的过程已被报道[52, 53]。由于 miRNAs 调节网络复杂,使得研究者发现每个 miRNA 可以靶向数百个 mRNA,而单个 mRNA 又可能是多个 miRNA [54]的靶标。在机制上,miRNAs 被认为是转录后水平[55]的炎症反应过程的负调控因子。此外,miRNAs 还可以调控其他 miRNAs [52]的转录。

Boehme [56]等研究总结了关于 27 个 miRNAs 调控成纤维细胞生长因子 2(FGF2)、转化生长因子 β (TGF- β) 和炎症细胞因子信号通路的证据。研究发现在骨关节炎(OA)中,许多 miRNAs 与正常关节软骨(AC)相

比,在 OAAC 中显著上调或下调。差异调控的 miRNAs 干扰炎症细胞因子、FGF2 和 TGF- β 下游信号通路,此外,它们在蛋白水平上表现出强烈的串扰。一些研究还发现 miRNA 在脓毒症的发病机制中也发挥着重要作用。miR-19a [57]在脓毒症患者的 B 细胞中显著上调,其表达水平被认为与炎症反应的严重程度有关,miR-23b [58]可以负调控脂多糖诱导的炎症反应,miR-21 与脓毒症患者的疾病严重程度和全身炎症呈负相关。陈雷等人的研究[59]还发现 miR-133a 通过抑制 SIRT1 的表达来促进脓毒症的炎症反应。

除了一种疾病的炎症反应可以由多种 miRNA 调控,一种 miRNA 也可以调节多种疾病的炎症反应。例如,miR-141-3p 抑制血管平滑肌细胞中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的水平,缓解动脉粥样硬化[60]的进展。此外,miR-141-3p 通过下调 STAT4 [61],降低了实验性自身免疫性心肌炎(EAM)小鼠血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-6 的水平,miR-141-3p 还通过下调 HMGB1 [62]来抑制细菌性脑膜炎中炎性细胞因子的释放。除了以上疾病的炎症反应之外,MicroRNAs 在多种过敏性疾病[63]的炎症反应中也发挥着重要作用。

5 总结和展望

如上所述,微囊藻毒素无论是暴露于体外还是体内都会引起 miRNAs 的表达发生改变,同时藻毒素的暴露也会引起机体免疫系统做出相应反应,已有大量文献证明 miRNAs 参与了机体多种免疫调节过程,但关于 miRNAs 在藻毒素暴露引起的机体免疫紊乱中的研究较少。miRNAs 作为一个功能十分庞大的表观遗传物质,它的很多作用都还没有被发掘,需要我们继续去探索,特别是 miRNAs 在藻毒素所诱导的炎症反应以及免疫损伤中所发挥的作用。

参考文献

- [1] Dietrich D, Hoeger S. Guidance values for microcystins in water and cyanobacterial supplement products (blue-green algal supplements): a reasonable or misguided approach? *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 203 (3): 273-289.
- [2] Li J. Prognostic and clinicopathological significance of glypican-3 over expression in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20 (20): 6336-6344.

- [3] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005; 120 (1): 15-20.
- [4] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009; 19 (1): 92-105.
- [5] Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell*. 2012; 149 (3): 515-524.
- [6] Sicińska P, Bukowska B, Michałowicz J, et al. Damage of cell membrane and antioxidative system in human erythrocytes incubated with microcystin-LR in vitro. *Toxicon*. 2006; 47 (4): 387-397.
- [7] Hernández M, Macia M, Padilla C, et al. Modulation of human polymorphonuclear leukocyte adherence by cyanopeptide toxins. *Environ Res*. 2000; 84 (1): 64-68.
- [8] Kujbida P, Hatanaka E, Campa A, et al. Analysis of chemokines and reactive oxygen species formation by rat and human neutrophils induced by microcystin-LA, -YR and -LR. *Toxicon*. 2008; 51 (7): 1274-1280.
- [9] Kujbida P, Hatanaka E, Vinolo MA, et al. Microcystins-LA, -YR, and -LR action on neutrophil migration. *Biochem Biophys Res Commun*. 382 (1): 9-14.
- [10] Lankoff A, Carmichael WW, Grasman KA, Yuan M. The uptake kinetics and immunotoxic effects of microcystin-LR in human and chicken peripheral blood lymphocytes in vitro. *Toxicology*. 2004; 204 (1): 23-40.
- [11] Lankoff A, Krzowski L, Głab J, et al. DNA damage and repair in human peripheral blood lymphocytes following treatment with microcystin-LR. *Mutat Res*. 2004; 559 (1-2): 131-142.
- [12] Zegura B, Gajski G, traser A, et al. Microcystin-LR induced DNA damage in human peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutag*. 2011; 726 (2): 116-122.
- [13] Christen V, Meili N, Fent K. Microcystin-LR induces endoplasmic reticulum stress and leads to induction of NF-κB, interferon-α, and tumor necrosis factor-α. *Environ Sci Technol*. 2013; 47 (7): 3378-3385.
- [14] Chen L, Zhang X, Chen J, et al. NF-κB plays a key role in microcystin-RR induced HeLa cell proliferation and apoptosis. *Toxicon*. 2014; 87: 120-130.
- [15] Zhang XX, Fu Z, Zhang Z, et al. Microcystin-LR promotes melanoma cell invasion and enhances matrix metalloproteinase-2/-9 expression mediated by NF-κB activation. *Environ Sci Technol*. 2012; 46 (20): 11319-11326.
- [16] Adamovsky O, Moosova Z, Pekarova M, et al. Immunomodulatory Potency of Microcystin, an Important Water-Polluting Cyanobacterial Toxin. *Environ Sci Technol*. 2015; 49 (20): 12457-12464.
- [17] Zhang J, Chen J, Xia Z. Microcystin-LR exhibits immunomodulatory role in mouse primary hepatocytes through activation of the NF-κB and MAPK signaling pathways. *Toxicol Sci*. 2013; 136 (1): 86-96.
- [18] Adegoke EO, Wang C, Machebe NS, et al. Microcystin-leucine arginine (MC-LR) induced inflammatory response in bovine sertoli cell via TLR4/NF-κB signaling pathway. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2018; 63: 115-126.
- [19] Zhang H, Wu Y, Fang W, et al. Regulatory effect of quercetin on hazardous microcystin-LR-induced apoptosis of *Carassius auratus* lymphocytes in vitro. *Fish Shellfish Immunol*. 2014; 37: 278-285.
- [20] Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. 2002; 298 (5600): 1911-1912.
- [21] DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-κB and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev*. 2012; 246 (1): 379-400.
- [22] Zhang J, Zhang H, Chen Y. Sensitive apoptosis induced by microcystins in the crucian carp (*Carassius auratus*) lymphocytes in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2006; 20 (5): 560-566.
- [23] Yea SS, Kim HM, Oh HM, Paik KH, Yang KH. Microcystin-induced down-regulation of lymphocyte functions through reduced IL-2 mRNA stability. *Toxicol Lett*. 2001; 122 (1): 21-31.
- [24] Moosova Z, Hrouzek P, Kapuscik A, Blaha L, Adamovsky O. Immunomodulatory effects of selected cyanobacterial peptides in vitro. *Toxicon*. 2018; 149: 20-25.
- [25] Kujbida P, Hatanaka E, Campa A, Colepicolo P, Pinto E. Effects of microcystins on human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 341 (1): 273-277.
- [26] Kujbida P, Hatanaka E, Campa A, Curi R, Poliselli Farsky SH, Pinto E. Analysis of chemokines and reactive oxygen species formation by rat and human neutrophils induced by microcystin-LA, -YR and -LR. *Toxicon*. 2008; 51 (7): 1274-1280.
- [27] Hansen JD, Loftin KA, Laughrey Z, Adamovsky O. Neither microcystin, nor nodularin, nor cylindrospermopsin directly interact with human toll-like receptors. *Chemosphere*. 2021; 274: 129623.
- [28] Zhou Y, Wang H, Wang C, et al. Roles of miRNAs in microcystin-LR-induced Sertoli cell toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015; 287 (1): 1-8.

- [29] Ma J, Li Y, Yao L, Li X. Analysis of MicroRNA Expression Profiling Involved in MC-LR-Induced Cytotoxicity by High-Throughput Sequencing. *Toxins (Basel)*. 2017; 9 (1): 23.
- [30] Feng Y, Chen X, Ding W, et al. MicroRNA-16 participates in the cell cycle alteration of HepG2 cells induced by MC-LR. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020; 192: 110295.
- [31] Yang S, Chen L, Wen C, et al. MicroRNA expression profiling involved in MC-LR-induced hepatotoxicity using high-throughput sequencing analysis. *J Toxicol Environ Health A*. 2018; 81 (5): 89-97.
- [32] Xu L, Qin W, Zhang H, et al. Alterations in microRNA expression linked to microcystin-LR-induced tumorigenicity in human WRL-68 Cells. *Mutat Res*. 2012; 743 (1-2): 75-82.
- [33] Leavitt MO. Department of Health and Human Services. *Disaster Med Public Health Prep*. 2007; 1 (1): 7.
- [34] Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol*. 2008; 9 (4): 405-414.
- [35] Mirzaei R, Zamani F, Hajibaba M, et al. The pathogenic, therapeutic and diagnostic role of exosomal microRNA in the autoimmune diseases. *J Neuroimmunol*. 2021; 358: 577640.
- [36] Haftmann C, Stittrich AB, Zimmermann J, et al. miR-148a is upregulated by Twist1 and T-bet and promotes Th1-cell survival by regulating the proapoptotic gene Bim. *Eur J Immunol*. 2015; 45 (4): 1192-1205.
- [37] Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (5): 1284-1292.
- [38] Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10 (4): R101.
- [39] Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1001-1009.
- [40] Dai R, Zhang Y, Khan D, et al. Identification of a common lupus disease-associated microRNA expression pattern in three different murine models of lupus. *PLoS One*. 2010; 5 (12): e14302.
- [41] Dai Y, Huang YS, Tang M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2007; 16: 939-946.
- [42] Dai Y, Sui W, Lan H, Yan Q, Huang H, Huang Y. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol Int*. 2009; 29 (7): 749-754.
- [43] Qian Y, Arellano G, Ifergan I, et al. ZEB1 promotes pathogenic Th1 and Th17 cell differentiation in multiple sclerosis. *Cell Rep*. 2021; 36 (8): 109602.
- [44] Jimenez SA, Piera-Velazquez S. Potential role of human-specific genes, human-specific microRNAs and human-specific non-coding regulatory RNAs in the pathogenesis of systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2013; 12 (11): 1046-1051.
- [45] Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs in Sjögren's syndrome as a prototypic autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2010; 9 (9): 618-621.
- [46] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (33): 12481-12486.
- [47] Perry MM, Moschos SA, Williams AE, Shepherd NJ, Larner-Svensson HM, Lindsay MA. Rapid changes in microRNA-146a expression negatively regulate the IL-1beta-induced inflammatory response in human lung alveolar epithelial cells. *J Immunol*. 2008; 180 (8): 5689-5698.
- [48] Scarpellini E, Tack J. Obesity and metabolic syndrome: an inflammatory condition. *Dig Dis*. 2012; 30 (2): 148-153.
- [49] Koj A. Molekularne mechanizmy reakcji ostrej fazy i wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [Molecular mechanisms of the acute phase reaction and innate immunological response]. *Przegl Lek*. 2010; 67 (7): 466-471.
- [50] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003; 33 Suppl: 245-254.
- [51] Slatkin M. Epigenetic inheritance and the missing heritability problem. *Genetics*. 2009; 182 (3): 845-850.
- [52] Boldin MP, Baltimore D. MicroRNAs, new effectors and regulators of NF-kB. *Immunol Rev*. 2012; 246 (1): 205-220.
- [53] Raisch J, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HT. Role of microRNAs in the immune system, inflammation and cancer. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (20): 2985-2996.
- [54] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009; 136 (2): 215-233.
- [55] O'Neill LA, Sheedy FJ, McCoy CE. MicroRNAs: the fine-tuners of Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11 (3): 163-175.

- [56] Boehme KA, Rolauffs B. Onset and Progression of Human Osteoarthritis-Can Growth Factors, Inflammatory Cytokines, or Differential miRNA Expression Concomitantly Induce Proliferation, ECM Degradation, and Inflammation in Articular Cartilage? *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (8): 2282.
- [57] Jiang Y, Zhou H, Ma D, Chen ZK, Cai X. MicroRNA-19a and CD22 Comprise a Feedback Loop for B Cell Response in Sepsis. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 1548-1555.
- [58] Zhang W, Lu F, Xie Y, et al. miR-23b Negatively Regulates Sepsis-Induced Inflammatory Responses by Targeting ADAM10 in Human THP-1 Monocytes. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: 5306541.
- [59] Chen L, Xie W, Wang L, Zhang X, Liu E, Kou Q. MiRNA-133a aggravates inflammatory responses in sepsis by targeting SIRT1. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106848.
- [60] Zhang C, Kong X, Ma D. miR-141-3p inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration via regulating Keap1/Nrf2/HO-1 pathway. *IUBMB Life*. 2020; 72 (10): 2167-2179.
- [61] Pan A, Tan Y, Wang Z, Xu G. STAT4 silencing underlies a novel inhibitory role of microRNA-141-3p in inflammation response of mice with experimental autoimmune myocarditis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 317 (3): H531-H540.
- [62] Fang X, Wang H, Zhuo Z, et al. miR-141-3p inhibits the activation of astrocytes and the release of inflammatory cytokines in bacterial meningitis through down-regulating HMGB1. *Brain Res*. 2021; 1770: 147611.
- [63] Specjalski K, Jassem E. MicroRNAs: Potential Biomarkers and Targets of Therapy in Allergic Diseases? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019; 67 (4): 213-223.