

Advances in Research on MicroRNAs Regulating Host Antiviral Innate Immunity

Tingting Han, Le Guo, Yuanying Shen

College of Basic Medicine, Dali University, Dali Yunnan
Email: hantingting94@163.com, guole0622@126.com, yuanyingshen@163.com

Received: Feb. 14th, 2019; accepted: Feb. 28th, 2019; published: Mar. 8th, 2019

Abstract

MicroRNA (miRNA) is a kind of non-coding RNA with length of 19 - 24 nucleotides, which regulates the physiological processes of cells. Virus infection can induce the expression of some miRNAs in host cells. These miRNAs are involved in regulating the antiviral natural immune response of the host in turn, thereby enhancing the host's antiviral ability. Deeply exploring the natural immune process of host antiviral mediated by miRNAs has far-reaching significance for elucidating the pathogenesis of viruses and formulating new gene therapy strategies.

Keywords

MicroRNA, Antivirus, Natural Immunity, Gene Regulation

MicroRNAs调控宿主抗病毒天然免疫的 研究进展

韩婷婷, 郭 乐, 申元英

大理大学基础医学院, 云南 大理
Email: hantingting94@163.com, guole0622@126.com, yuanyingshen@163.com

收稿日期: 2019年2月14日; 录用日期: 2019年2月28日; 发布日期: 2019年3月8日

摘 要

MicroRNA (miRNA)是一类长度为19~24个核苷酸的非编码RNA, 参与调控细胞的各生理过程。病毒感染宿主后能够诱导细胞内某些miRNAs的表达, 这些miRNAs又反过来参与调控宿主的抗病毒天然免疫应答, 进而增强宿主抗病毒能力。深入探究miRNAs介导的宿主抗病毒天然免疫过程, 对于阐明病毒的致

病理机制和制定新的基因治疗策略具有深远的意义。

关键词

MicroRNA, 抗病毒, 天然免疫, 基因调控

Copyright © 2019 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

病毒感染被视为现代人类健康的主要威胁,是当今社会突出的公共卫生问题。当病毒感染宿主细胞后,宿主会通过多种机制诱导免疫系统激活,其中天然免疫是宿主抗病毒的第一道防线,在抗病毒的过程中起到至关重要的作用。天然免疫系统通过细胞上的各种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)来识别病原体相关的模式分子(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),触发信号分子,活化下游信号通路,促进炎症细胞因子和 I/III 型干扰素(Type I/III interferon, IFN-I/III)的产生[1] [2],干扰病毒复制,诱导细胞 RNA 降解,最终导致感染细胞的凋亡[3]。

MicroRNA (miRNA)是一类长度为 19~24 个核苷酸的非编码 RNA,不参与编码蛋白质,而是通过基因转录后调控细胞的各生理过程。病毒感染宿主细胞后,可通过多种方式使宿主细胞免疫相关的 miRNA 表达谱发生变化,这些 miRNA 参与调控宿主的抗病毒天然免疫应答,进而增强宿主抗病毒能力。另外,有部分病毒也可以自身编码 miRNA,对机体免疫应答和调控造成影响,并进而帮助病毒免疫逃逸或保护受感染细胞免于凋亡。本文就 miRNAs 调控宿主抗病毒天然免疫的机制及研究进展进行综述,为认识和开发新的抗病毒治疗方案提供新的研究方向和理论依据。

2. miRNA 的形成及作用机制

MicroRNA (miRNA)是一类长度为 19~24 个核苷酸的非编码 RNA,广泛存在于动植物细胞中,不参与编码蛋白质,而是通过基因转录后调控细胞的各生理过程,包括细胞的增殖、分化、凋亡和病毒感染等[4] [5] [6] [7]。miRNA 最早是由 LeeRC 等在 1993 年在秀丽隐杆线虫体内发现的,其编码 22 nt 的 RNA 片段可以靶向 lin-14 和 lin-28 基因,调控其表达[8]。到目前为止,已有数以千计的 miRNAs 在动植物细胞中被发现,研究推测人类 30%编码蛋白的基因也受到这些小的非编码 RNA 的调控[9]。

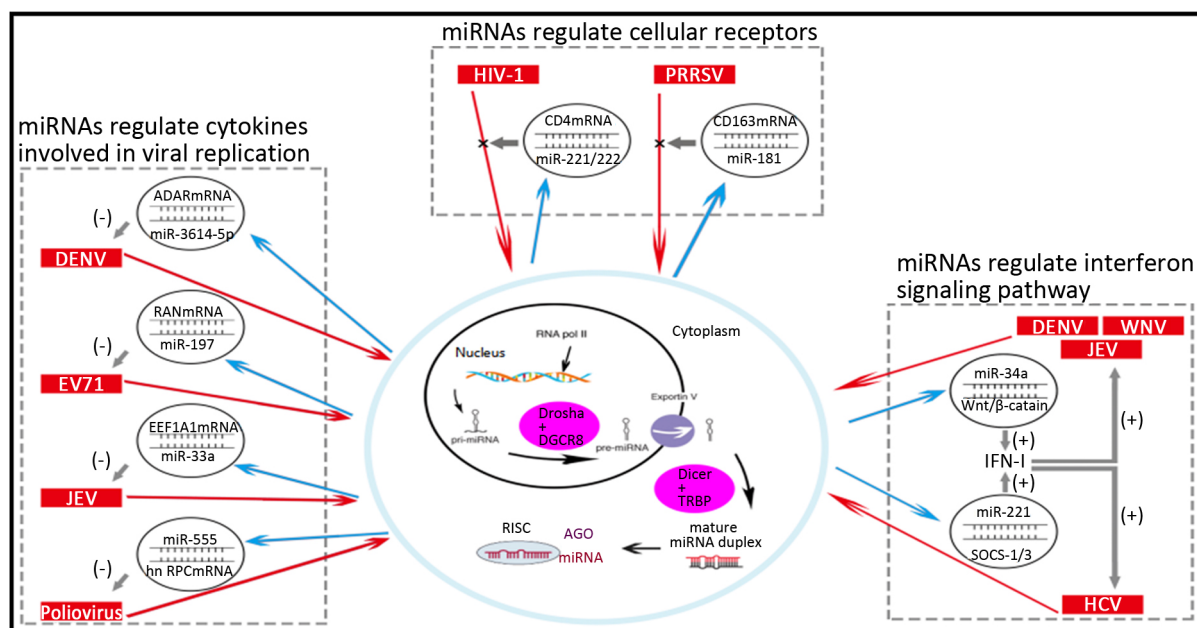
miRNA 的典型生物形成过程是细胞核内生物基因组由 RNA 聚合酶 II (RNA-pol II)转录生成 miRNA 的初级前体(primary-miRNA, pri-miRNA)。该初级前体由微处理器(核酸酶 Drosha 及其辅助因子 DGCR8)在核内加工后产生发夹结构前体(pre-miRNA)。该发夹结构前体由运输蛋白 5 (Exportin-5)转运出细胞核[10] [11]。在细胞质中,pre-miRNA 被内切酶 Dicer 加工成成熟的 miRNA 双链体,大小约为 21~23 nt。其中一条链装配核糖核蛋白(ribonucleo protein, RNP)形成 RNA 诱导沉默复合物(RNA induced silencing complex, RISC)。该复合物可通过 miRNA 种子区域与靶 mRNA 结合靶向介导转录后基因调控,另一条 miRNA 链则发生降解[12] [13]。miRNA 的调控作用取决于 miRNA 与靶基因序列的互补程度,若 miRNA 与靶基因完全互补配对,则 mRNA 被降解;若 miRNA 与靶基因部分互补,则 miRNA 会抑制 mRNA 的翻译。研究发现,植物的 miRNA 多与 mRNA 完全互补造成其降解,动物的 miRNA 多与 mRNA 部分互补抑制其翻译[14]。

3. 宿主抗病毒天然免疫

天然免疫也叫先天免疫或固有免疫，是机体抵御病原体入侵的第一道防线。病毒感染宿主细胞后，天然免疫被激活，天然免疫细胞上的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别病原微生物上相对保守的相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。宿主细胞的模式识别受体，Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、维甲酸诱导基因受体(RIG-I-like receptors, RLRs)以及胞浆DNA受体(cytoplasmic DNA sensors)等识别病毒相关的核酸成分。这些模式识别受体会通过 TRIF、MAVS 或 STING 等关键的接头蛋白来活化 TBK1，从而激活转录因子 IRF3 来诱导 I/III 型干扰素的表达[15] [16] [17]。干扰素在宿主细胞抗病毒天然中发挥重要的作用，但干扰素本身并不具有杀伤或者抑制病毒复制的功能，而是通过与细胞表面的相应受体结合，激活下游的 JAK/STAT1 信号通路，从而诱导多种干扰素诱导基因表达，诱导细胞产生抗病毒蛋白，在病毒复制的不同阶段发挥抗病毒天然免疫作用[18] [19]。

4. miRNA 调控宿主抗病毒天然免疫应答

病毒感染宿主细胞后，引起宿主细胞内 miRNA 表达变化，部分 miRNA 参与调控宿主抗病毒天然免疫应答，增强宿主抗病毒能力。随着对 miRNA 的深入研究，宿主细胞内 miRNA 调控天然免疫应答的机制也有了更深入的认识。宿主细胞内 miRNA 主要是从以下三个方面参与调控宿主抗病毒天然免疫应答，靶向调控细胞受体、靶向调控细胞信号通路以及靶向调控与病毒复制有关的细胞因子(见图 1)。



注: DENV (登革热病毒); EV71 (肠道病毒 EV71); HCV (丙型肝炎病毒); HIV-1 (人类免疫缺陷病毒); JEV (日本脑炎病毒); Poliovirus (脊髓灰质炎病毒); PRRSV (猪繁殖和呼吸障碍综合症病毒); WNV (西尼罗河病毒)。

Figure 1. The innate immune mechanism of microRNAs regulating host antiviral immunity

图 1. miRNA 调控宿主抗病毒天然免疫机制

4.1. miRNA 靶向调控细胞受体

病毒侵染宿主细胞的第一步是通过表达病毒受体进入特定细胞，miRNA 通过调控宿主细胞受体的表达，可以抑制病毒的侵染。Lodge 等[20]发现人类免疫缺陷病毒(HIV-1)受体 CD4 蛋白受 miR-221 和 miR-222 的调控。在研究中发现，这两种 miRNA 在未被感染的巨噬细胞中高表达，而在已经被感染的巨

噬细胞中表达量下降。并证实 miR-221 和 miR-222 可通过下调巨噬细胞 CD4 蛋白的表达来限制 HIV-1 进入巨噬细胞, 从而起到抵抗病毒侵染的效果。猪繁殖和呼吸障碍综合症病毒(PRRSV)通常感染巨噬细胞和树突细胞, 并且在较小程度上感染单核细胞, 这种趋向性是由 PRRSV 受体 CD163 在这些细胞表面的表达程度决定的[21]。Gao 等[22]研究证明 miR-181 可以通过靶向 CD163 mRNA 的 3'非翻译区域(UTR)下调血液单核细胞和猪肺泡巨噬细胞(PAMs)表面 PRRSV 受体 CD163 的表达量, 从而抑制 PRRSV 进入细胞, 起到抗病毒感染的作用。同时该课题组也证明, miR-181 可以通过直接靶向 PRRSV 的基因组 RNA 来抑制其的复制[23]。因此 miR-181 对该病毒发挥双重作用, 既靶向病毒基因组又通过调节 CD163 间接调控病毒的入侵。

4.2. miRNA 靶向调控干扰素信号通路

干扰素在宿主抗病毒天然免疫应答中发挥重要作用。miRNA 通过靶向调控干扰素信号通路中的相关蛋白, 从而增强干扰素介导的抗病毒能力。Smith 等[24]证实 miR-34a 是黄病毒复制的有效抑制剂, 通过对比 miR-34a 转染进细胞后对黄病毒复制生长曲线的影响, 进一步证实 miR-34a 对登革热病毒(DENV)、西尼罗河病毒(WNV)和日本脑炎病毒(JEV)的抑制作用。实验表明 miR-34a 是基于天然免疫途径, 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的传导, 增强 IFN-I 对病毒感染细胞后的反应速度, 从而增强宿主抗病毒天然免疫能力。丙型肝炎病毒(HCV)感染是慢性肝病的主要原因, 虽然正在开发新的抗 HCV 药物, 但目前的标准疗法主要由干扰素(IFN)组成。GangXu 等[25]研究发现 miRNA-221 具有增强 IFN-I 抗 HCV 的作用。其机制是 miRNA-221 靶向下调细胞内 SOCS-1 和 SOCS-3 的表达量, SOCS 蛋白是多个干扰素信号通路的负调节剂[26], 因此增强了 IFN-I 的抗病毒效应并且抑制 HCV 复制。Yoshikawa 等[27]研究发现, HCV 感染时 miR-122 也参与调控干扰素信号通路, 通过沉默 miR-122 可下调 SOCS3 的表达, 增强 IFN 诱导的干扰素激活反应元件(ISRF)的活性, 从而抑制 HCV 的复制。

4.3. miRNA 靶向调控病毒复制相关细胞因子

病毒复制过程涉及各种相关细胞因子, 因此部分 miRNA 靶向调控与病毒复制相关的细胞因子, 抑制病毒的复制。Diosa-Toro 等[28]用 DENV 感染人原代巨噬细胞, 筛选了巨噬细胞 miRNA 表达谱, 确定 miR-3614-5p 抑制 DENV 在人原代巨噬细胞中复制的作用。用 DENV 感染的巨噬细胞后 miR-3614-5p 在 DENV 阴性细胞中上调, 且 miR-3614-5p 的过表达可以使 DENV 的感染性降低。然而在 DENV 感染的细胞中发现上调的 miR-3614-5p 并不能控制感染性病毒颗粒的产生。通过液相色谱和蛋白质印迹鉴定 miR-3614-5p 的细胞靶点, 发现 ADAR1 为 miR-3614-5p 的靶点之一。ADAR1 是一种促进病毒复制的蛋白质, miR-3614-5p 通过下调 ADAR1 的表达量, 从而降低 DENV 的感染性。Tang 等[29]发现肠道病毒 EV71 感染细胞后, 细胞中 miR-197 的表达量会下调。体外细胞实验证实, miR-197 的过表达会抑制 EV71 的复制, 而抑制 miR-197 表达后 EV71 复制水平将显著升高($p < 0.05$)。随后他们利用蛋白质组学的方法证实 RAN 因子是 miR-197 的一个细胞靶点, RAN 是与病毒复制相关蛋白 3D 和 3DC 进入细胞核的重要调控因子, 从而起到抑制病毒复制的作用。Chen 等[30]发现 JEV 感染下调内源性细胞 miR-33a 的表达, 用 miR-33a 模拟物人工转染导致病毒复制显著减少, 表明 miR-33a 是 JEV 复制的负调控因子。并且采用双荧光素酶基因测定法将真核翻译延伸因子 1A1 (EEF1A1)鉴定为 miR-33a 的靶基因之一。进一步研究证明 EEF1A1 可以与 JEV 蛋白 NS3 和 NS5 相互作用, 通过这种相互作用, EEF1A1 可以稳定病毒复制酶复合物的组分, 从而促进 JEV 感染期间的病毒复制。这些结果表明 miR-33a 在 JEV 感染期间下调, 其通过靶向 EEF1A1 因子, 降低其与 JEV 的 NS3 和 NS5 的相互作用, 起到抑制病毒复制的作用。在脊髓灰质炎病毒感染的情况下, Shim 等[31]通过高通量过表达筛选, 将 miR-555 鉴定为具有抗病毒特性的 miRNA,

并显示 hnRNP C 为该 miRNA 的靶点, 而 hnRNP C 是病毒复制机制中的重要蛋白。因此 miR-555 表达量上调, 靶向降低 hnRNP C 蛋白的表达量, 抑制病毒的复制。

5. 展望

本文只对病毒感染宿主后, 一些 miRNA 正向调控宿主抗病毒天然免疫的机制进行了综述。然而在病毒感染宿主后, 并非所有 miRNA 表达量的变化都是对宿主有利的, 宿主内的某些 miRNA 也会负向调控宿主抗病毒天然免疫的功能, 干扰宿主的抗病毒天然免疫反应或促进病毒复制, 使病毒更易感染细胞。例如 Rosenberger 等[32]研究发现, miR-144 是流感病毒、脑心肌炎病毒(EMCV)和水疱性口炎病毒(VSV)这三种 RNA 病毒感染宿主后的负调控因子, miR-144 转录后抑制 TRAF6 表达水平, 从而下调 IRF7 介导的免疫应答, 削弱宿主的抗病毒天然免疫能力。Jennifer 等[33]研究发现 HIV-1 感染后, 结肠粘膜中 miR-26a 和 miR-29a 的表达下调, 且这两种 miRNA 直接作用于 IL-6 和 STAT3, 能抑制 IL-6/STAT3 信号通路, 这可能导致感染期间炎症增加, 从而利于 HIV-1 的复制。Bibhabasu Hazra 等[34]发现 JEV 感染诱导 miR-301a 的表达上调, miR-301a 能抑制 I 型 IFN 的产生, 削弱宿主的抗病毒天然免疫, 使得病毒的复制增加。

miRNA 是近年来研究的热点领域, 关于 miRNA 对宿主抗病毒天然免疫应答的调控作用逐渐受到人们的关注。对于 miRNA 在病毒感染宿主后调控天然免疫应答机制研究不仅揭示 miRNA 在免疫应答中的相关作用, 也为制定新型基因治疗方案和抗病毒疫苗的制备提供了理论依据。使用 miRNA 作为工具来修饰基因表达对于治疗人类疾病具有较好的前景[35]。在抗病毒治疗中, miRNA 显示出低免疫原性, 可在动物模型体内抑制或过表达特定的 miRNA 进行临床试验验证其功能[36] [37]。目前关于 miRNA 抗病毒的相关治疗研究已在进行中, 并取得了一定进展[38]。随着 miRNA 调控抗病毒免疫应答机制研究的不断深入, 有助于全面了解宿主抗病毒天然免疫机制, 并使得基于 miRNA 转录后基因沉默用于治疗病毒感染成为可能。

参考文献

- [1] Hoffmann, H.-H., Schneider, W.M. and Rice, C.M. (2005) Interferons and Viruses: An Evolutionary Arms Race of Molecular Interactions. *Trends in Immunology*, **36**, 124-138. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.01.004>
- [2] Barbalat, R., et al. (2011) Nucleic Acid Recognition by the Innate Immune System. *Annual Review of Immunology*, **29**, 185-214. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101340>
- [3] Chen, W., et al. (2013) Induction of Siglec-G by RNA Viruses Inhibits the Innate Immune Response by Promoting RIG-I Degradation. *Cell*, **152**, 467-478. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.011>
- [4] Tili, E., Michaille, J.-J. and Calin, G.A. (2008) Expression and Function of Micro-RNAs in Immune Cells during Normal or Disease State. *International Journal of Medical Science*, **5**, 73-79.
- [5] Bushati, N. and Cohen, S.M. (2007) MicroRNA Functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **23**, 175-205. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406>
- [6] Hou, J., Wang, P., Lin, L., et al. (2009) MicroRNA-146a Feedback Inhibits RIG-I-Dependent Type I IFN Production in Macrophages by Targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2. *The Journal of Immunology*, **183**, 2150-2158. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900707>
- [7] Wang, P., Hou, J., Lin, L., et al. (2010) Inducible MicroRNA-155 Feedback Promotes Type I IFN Signaling in Antiviral Innate Immunity by Targeting Suppressor of Cytokine Signaling 1. *The Journal of Immunology*, **185**, 6226-6233. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000491>
- [8] Lee, R.C., Feinbamm, R.L. and Ambros, V. (1993) The *C. elegans* Heterochronic Gene Lin-4 Encodes Small RNAs with Antisense complementarity to Lin-14. *Cell*, **75**, 843-854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-Y)
- [9] Yanagisawa, N., Takayama, N., Nakayama, E., et al. (2010) Pre-Exposure Intradermal Rabies Vaccination Using Japanese Rabies Vaccine Following WHO Recommended Schedule. *Kansenshogaku Zasshi*, **84**, 313-314.
- [10] Lee, Y., Kim, M., Han, J., et al. (2004) MicroRNA Genes Are Transcribed by RNA Polymerase II. *EMBO Journal*, **23**, 4051-4060. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600385>
- [11] Khvorovova, A., Reynolds, A. and Jayasena, S.D. (2003) Functional siRNAs and miRNAs Exhibit Strand Bias. *Cell*, **115**, 209-216. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00801-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00801-8)

- [12] Ambros, V., Lee, R.C., Lavanway, A., *et al.* (2003) MicroRNAs and Other Tiny Endogenous RNAs in *C. elegans*. *Current Biology*, **13**, 807-818. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(03\)00287-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00287-2)
- [13] Filipowicz, W., Bhattacharyya, S.N. and Sonenberg, N. (2008) Mechanisms of Post-Transcriptional Regulation by MicroRNAs: Are the Answers in Sight? *Nature Reviews Genetics*, **9**, 102. <https://doi.org/10.1038/nrg2290>
- [14] Sun, K. and Lai, E.C. (2013) Adult-Specific Functions of Animal MicroRNAs. *Nature Reviews Genetics*, **14**, 535-548. <https://doi.org/10.1038/nrg3471>
- [15] Nakhaei, P., Genin, P., Civas, A. and Hiscott, J. (2009) RIG-I-Like Receptors: Sensing and Responding to RNA Virus Infection. *Seminars in Immunology*, **21**, 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.05.001>
- [16] O'Neill, L.A. and Bowie, A.G. (2007) The Family of Five: TIR-Domain-Containing Adaptors in Toll-Like Receptor Signalling. *Nature Reviews Immunology*, **7**, 353-364. <https://doi.org/10.1038/nri2079>
- [17] Gack, M.U., Shin, Y.C., Joo, C.H., *et al.* (2007) TRIM25 RING-Finger E3 Ubiquitin Ligase Is Essential for RIG-I-Mediated Antiviral Activity. *Nature*, **446**, 916-920. <https://doi.org/10.1038/nature05732>
- [18] Barber, G.N. (2001) Host Defense, Viruses and Apoptosis. *Cell Death & Differentiation*, **8**, 113-126. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400823>
- [19] Zou, W. and Zhang, D.E. (2006) The Interferon-Inducible Ubiquitin-Protein Isopeptide Ligase (E3) EFP Also Functions as an ISG15 E3 Ligase. *The Journal of Biological Chemistry*, **281**, 3989-3994. <https://doi.org/10.1074/jbc.M510787200>
- [20] Lodge, R., Ferreira Barbosa, J.A., Lombard-Vadnais, F., Gilmore, J.C., Deshiere, A., Gosselin, A., *et al.* (2017) Host microRNAs-221 and -222 Inhibit HIV-1 Entry in Macrophages by Targeting the CD4 Viral Receptor. *Cell*, **21**, 141-153.
- [21] Gorbalenya, A.E., Enjuanes, L., Ziebuhr, J. and Snijder, E.J. (2006) Nidovirales: Evolving the Largest RNA Virus Genome. *Virus Research*, **117**, 17-37. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.017>
- [22] Gao, L., Guo, X.-K., Wang, L., Zhang, Q., Li, N., Chen, X.-X., *et al.* (2013) MicroRNA 181 Suppresses Porcine Reproductive and Respiratory Syndromevirus (PRRSV) Infection by Targeting PRRSV Receptor CD163. *Virology Journal*, **87**, 8808-8812. <https://doi.org/10.1128/JVI.00718-13>
- [23] Guo, X.-K., Zhang, Q., Gao, L., Li, N., Chen, X.-X. and Feng, W.-H. (2013) Increasing Expression of microRNA 181 Inhibits Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Replication and Has Implications for Controlling Virus Infection. *Virology Journal*, **87**, 1159-1171. <https://doi.org/10.1128/JVI.02386-12>
- [24] Smith, J.L., Jeng, S., McWeeney, S.K. and Hirsch, A.J. (2017) A microRNA Screen Identifies the Wnt Signaling Pathway as a Regulator of the Interferon Response during Flavivirus Infection. *Virology Journal*, **91**, e02388.
- [25] Gang, X., *et al.* (2014) MiR-221 Accentuates IFN's Anti-HCV Effect by Downregulating SOCS1 and SOCS3. *Virology Journal*, **462-463**, 343-350.
- [26] Yoshimura, A., Naka, T. and Kubo, M. (2007) SOCS Proteins, Cytokine Signalling and Immune Regulation. *Nature Reviews Immunology*, **7**, 454-465. <https://doi.org/10.1038/nri2093>
- [27] Yoshikawa, T., Takata, A., Otsuka, M., *et al.* (2012) Silencing of microRNA-122 Enhances Interferon—A Signaling in the Liver through Regulating SOCS3 Promoter Methylation. *Scientific Reports*, **2**, 637. <https://doi.org/10.1038/srep00637>
- [28] Dioso-Toro, M., Echavarría-Consuegra, L., Flipse, J., Fernández, G.J., Kluiver, J., van den Berg, A., *et al.* (2017) MicroRNA Profiling of Human Primary Macrophages Exposed to Dengue Virus Identifies miRNA-3614-5p as Antiviral and Regulator of ADAR1 Expression. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **11**, e0005981. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005981>
- [29] Tang, W.-F., Huang, R.-T., Chien, K.-Y., Huang, J.-Y., Lau, K.-S., Jheng, J.-R., *et al.* (2016) Host microRNA miR-197 Plays a Negative Regulatory Role in the Enterovirus 71 Infectious Cycle by Targeting the RAN Protein. *Virology Journal*, **90**, 1424-1438. <https://doi.org/10.1128/JVI.02143-15>
- [30] Chen, Z., Ye, J., Ashraf, U., Li, Y., Wei, S., Wan, S., *et al.* (2016) MicroRNA-33a-5p Modulates Japanese Encephalitis Virus Replication by Targeting Eukaryotic Translation Elongation Factor 1A1. *Virology Journal*, **90**, 3722-3734. <https://doi.org/10.1128/JVI.03242-15>
- [31] Shim, B.-S., Wu, W., Kyriakis, C.S., Bakre, A., Jorquera, P.A., Perwitasari, O., *et al.* (2016) MicroRNA-555 Has Potent Antiviral Properties against Poliovirus. *Journal of General Virology*, **97**, 659-668. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000372>
- [32] Rosenberger, C.M., Podyminogin, R.L., Diercks, A.H., Treuting, P.M., Peschon, J.J., Rodriguez, D., *et al.* (2017) miR-144 Attenuates the Host Response to Influenza Virus by Targeting the TRAF6-IRF7 Signaling Axis. *PLOS Pathogens*, **13**, e1006305. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006305>
- [33] Fulcher, J.A., Koukos, G., Koutsoumpa, M., *et al.* (2017) Unique microRNA Expression in the Colonic Mucosa during Chronic HIV-1 Infection. *AIDS*, **11**, 23.

- [34] Hazra, B., Kumawat, K.L. and Basu, A. (2017) The Host microRNA miR-301a Blocks the IRF1-Mediated Neuronal Innate Immune Response to Japanese Encephalitis Virus Infection. *Science Signaling*, **10**, eaaf5185.
- [35] Chakraborty, C., Sharma, A.R., Sharma, G., Doss, C.G.P. and Lee, S.-S. (2017) Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from Bench to Clinic as Next Generation Medicine. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **8**, 132-143. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.06.005>
- [36] Li, Z. and Rana, T.M. (2014) Therapeutic Targeting of microRNAs: Current Status and Future Challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, **13**, 622-638. <https://doi.org/10.1038/nrd4359>
- [37] Yang, N. (2015) An Overview of Viral and Nonviral Delivery Systems for microRNA. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, **5**, 179-181. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.167646>
- [38] Yang, X., Marcucci, K., Anguela, X., *et al.* (2013) Preclinical Evaluation of an anti-HCV miRNA Cluster for Treatment of HCV Infection. *Molecular Therapy*, **21**, 588-601. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.247>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2327-0810, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: amb@hanspub.org