

Let-7 miRNA 家族:一种潜在的免疫治疗靶点

黄江标^{1,2}, 韦艳^{1,2}, 张志敏²

(1. 武汉科技大学医学院, 湖北 武汉 430065;

2. 中国人民解放军中部战区总医院, 湖北 武汉 430070)

摘要: 肿瘤免疫治疗是目前肿瘤治疗研究进展的最新热点, 寻找新的免疫治疗靶点为未来开发新的有效抗癌药物提供了支持。let-7 家族是一种新型 miRNA, 可通过参与调节免疫细胞的代谢、成熟及活化过程, 调控免疫系统的免疫杀伤效应, 被认为可能是一种免疫治疗新的靶点分子。全文综述 let-7 与免疫系统中的效应细胞之间的相互作用及其机制, 为未来寻找新的免疫治疗靶点提供参考。

关键词: let-7; miRNA; 肿瘤; 免疫治疗

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)11-0929-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.11.B001

Let-7 miRNA Family: A Potential Target for Immunotherapy

HUANG Jiang-biao^{1,2}, WEI Yan^{1,2}, ZHANG Zhi-min²

(1. Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China; 2. Central Theater General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China)

Abstract: Immunotherapy is a hot topic in the field of tumor therapy, and to search new targets of immunotherapy will provide support for the development of new effective anticancer drugs in the future. Let-7 family, as one type of miRNAs, can regulate the progress of metabolism, maturation and activation of immune cells, so as to modulate anti-tumor effect of the immune system, which is considered as a new target molecule of immunotherapy. In this paper, we reviewed the interaction between let-7 and effector cells in the immune system and its mechanism, which may provide a reliable reference for finding new targets of immunotherapy in the future.

Subject words: let-7; miRNA; tumor; immunotherapy

肿瘤免疫, 即免疫细胞渗透到肿瘤部位和肿瘤微环境中, 通过调节肿瘤发生前或抗肿瘤行为之间的平衡, 发挥抗肿瘤免疫应答作用, 达到控制与清除肿瘤的一种治疗方法。当机体出现肿瘤之后, 肿瘤周围会形成免疫状态, NK 细胞 (natural killer cells)、树突状细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 等活性会处于抑制状态, 而骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage cells, TAMs) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 等则会处于活化状态^[1-2]。肿瘤免疫可能是猎杀肿瘤最

为有效的机体自我保护机制。

1993 年, 第一个 microRNA (miRNA) 即 let-4 在秀丽隐杆线虫被人发现, 7 年后, let-7 (let-7) miRNA 被发现^[3]。至今, 在生物界中已发现了 2000 多种 miRNAs, 其在生物发生发展中发挥重要的作用。miRNAs 是一类由 RNA 聚合酶 II/III 转录、长度约 18~25 个核苷酸、非编码的短序列 RNA, 通过在转录及转录后水平、依靠不完全互补碱基配对靶向 mRNAs 的 3'-UTR 区、降解 mRNA 或抑制其翻译, 从而负性调节基因在各种细胞的表达过程中发挥作用。miRNAs 在肿瘤的发生发展的过程中也具有重要生物学功能, 目前证实 miRNA 在不同组织、肿瘤中表达水平存在差异, 可分为致癌性及抑癌性的 miRNAs^[3-4]。

Let-7 家族, 由 let-7a-1、7a-2、7a-3、7b、7c、7d、7e、7f-1、7f-2、7g、7i、miRNA-98 和 miRNA-202 等 13 个成员组成, 分别位于 9 个染色体上, 是一种异时性

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81301631); 第七批中国博士后科研基金特别资助 (2014T70977); 湖北省自然科学基金面上项目 (2018CFB733); 湖北省卫计委青年人才项目 (WJ2017H0036); 武汉市中青年医学骨干人才培养工程基金资助

通信作者: 张志敏, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 中国人民解放军中部战区总医院肿瘤科, 湖北武汉市武珞路 627 号 (430070), E-mail: zzm7908@hotmail.com

收稿日期: 2019-11-20; **修回日期:** 2020-01-17

基因,可分别与 Lin28、Myc 等形成双向负反馈调节作用,靶向 RAS、HMGA2、Caspase-3 及 Dicer 等,参与调控免疫系统、多种疾病的发生及进展等^[5]。let-7 家族成员在大多数实体瘤如肺癌、乳腺癌、胰腺癌等表达受到抑制,但在少数肿瘤如淋巴瘤等中表达上调^[4]。本文综述 let-7 家族相关功能,从免疫方面探讨 let-7 家族作为癌症免疫治疗的潜在靶点。

1 Let-7 与先天性免疫

机体应对外部病原体感染的最早的免疫应答称为先天免疫,由巨噬细胞、NK 细胞、树突状细胞及炎性因子等多系统细胞组成^[6]。巨噬细胞是调节细菌感染相关免疫反应的核心成分,通过分泌在细胞间传输信息炎性因子如白介素家族、趋化因子等,在免疫过程中以调节其他细胞的功能,应对外来抗原的刺激形成自我保护。而 let-7 参与了免疫相关因子 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)以及效应细胞 NKT 之间调节作用,可能是先天免疫重要调控因子。

1.1 Let-7 与 Toll 样受体

TLRs 是免疫系统的重要内源性配体,在先天性免疫与适应性免疫中扮演桥梁的角色^[7]。TLR4 作为 TLRs 家族的成员之一,能通过 NF- κ B 通路导致正常组织细胞发生炎性反应,在促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡和转移等方面发挥重要作用^[8]。例如巨噬细胞或树突状细胞识别外部病原体后可依靠 TLR4 激活并触发多种生物学过程,包括细胞凋亡和细胞因子表达,从而保护机体抵抗损伤^[9-10]。此外,位于肿瘤微环境中的免疫和炎症细胞的 TLR4 信号可通过调节促炎性细胞因子(TNF、IL-6、IL-18 等)、免疫抑制性细胞因子(IL-10、TGF- β 等)和血管生成性介质(VEGF、EGF 等)的产生,促进肿瘤细胞的发生和发展^[11-13]。Chen 等^[14]利用生物信息学技术预测分析发现 let-7 家族的 3 个成员(let-7b、let-7i、let-7g)与 TLR4 mRNA 的 3'UTR 具有互补位点,并利用体外模型验证了 let-7i 能通过调节 TLR4 的表达,促使对细小梭形芽孢杆菌感染的免疫反应的改变。Asirvatham 等^[15]运用生物信息学技术报道了 miRNA 包括 let-7 与炎性因子(如 IL-6、IL-10 等)之间存在相互作用,后者是免疫反应的关键参与者,其 mRNAs 的 3'UTR 包含与 let-7 结合位点。Schulte 等^[16]研

究报道了在沙门氏菌感染过程中,TLR4 识别脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)后抑制巨噬细胞内 let-7 的表达,以降低 let-7 对 IL-6 及 IL-10 的特异性抑制作用,调控免疫反应,促使机体免疫杀伤沙门氏菌。近期研究发现,在结核分枝杆菌感染过程中,let-7 参与调节 NF- κ B 通路介导的先天免疫应答过程,发挥抗结核作用^[17]。此外,宿体感染寄生虫后,TLRs 可通过协同产生促炎症和杀微生物效应分子,促进巨噬细胞活化,进而对利什曼原虫感染产生免疫应答。Muxel 等^[18]研究发现 TLR 信号传导对亚马逊利什曼原虫感染小鼠巨噬细胞 miRNA 谱和基因表达的影响。其中,髓系分化因子 88(myeloid differentiation factor 88,MyD88)、TLR2 和 TLR4 的缺失改变了亚马逊狼疮杆菌感染过程中 miRNAs 的表达以及一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2,NOS2)mRNA 的表达,其中涉及 let-7e 表达的下调。let-7e 抑制则会影响 Tlr6、Tlr9、Ly96、Casp8、Mapk8、以及 Cox2、Csf 2 等因子表达,继而影响 TLR 途径中基因的整体表达及 NOS2 表达、NO 产生和寄生虫的感染性。克罗恩病(Crohn's disease,CD)相关的黏附性侵袭性大肠杆菌(adherent invasive escherichia coli,AIEC)被认为是 CD 病理学的一个致病或促成因素。Guo 等^[19]研究发现 let-7b/TLR-4 信号通路可能在微生物-黏膜相互作用中扮演重要角色。其中,AIEC 诱导/加重了野生型/IL-10 基因敲除型(wild type and interleukin-10 knockout,WT/IL-10 KO)小鼠的结肠炎,促进了 T84 细胞促炎性细胞因子的释放,与 TLR4 表达增加和 let-7b 减少相关。let-7b 过表达通过调节 TLR4 的表达,显著性改善了 AIEC 感染 IL-10 KO 小鼠结肠炎的严重程度,降低了 AIEC 感染 T84 细胞的细胞因子分泌。以上研究结果表明,let-7/TLR4 信号途径在机体抵抗外界病原菌的免疫应答反应中扮演重要角色。

1.2 Let-7 与巨噬细胞

巨噬细胞是天然免疫系统的效应细胞,吞噬细菌并分泌促炎症和抗菌介质,还可通程序性细胞死亡清除病变和受损细胞方面发挥重要作用,如吞噬并降解死细胞、肿瘤细胞和异物等。巨噬细胞在不同的组织环境中具有不同的表型,不同的刺激因素也会在一定程度上影响巨噬细胞表型。根据功能将巨噬细胞分为 M1(经典活化巨噬细胞)和 M2(选择

性活化巨噬细胞)。前者为病原体入侵机体后激活的巨噬细胞,而因过敏反应、脂肪代谢、伤口愈合和癌症侵袭转移所导致慢性炎症的巨噬细胞被归类为后者。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)是肿瘤浸润细胞的主要类型,在肿瘤组织中,肿瘤细胞产生的 CSF-1 或 IL-10 诱导 TAMs 向 M2 巨噬细胞分化。此外,M2-TAMs 通过产生 PGE2、TGF- β 和 IL-10 等免疫抑制物质抑制 T 细胞相关的抗肿瘤免疫,并通过 CSF-1、IL-6 和 IL-10 控制树突状细胞的成熟^[20]。Gao 等^[21]使用 PMMA 颗粒构建小鼠颅骨骨溶解模型,研究发现 NF- κ B 和 let-7f-5p 参与 PMMA 诱导的 M1 巨噬细胞极化,其机制为 Let-7f-5p 通过促进巨噬细胞 M1 极化促进 PMMA 诱导的骨溶解。MAPK 活化蛋白激酶 2(MAPK-activated protein kinase 2, MK2) 在炎症的发生发展中起重要作用。Wu 等^[22]发现 MK2 通过增加 CREB 的活化,从而促进 Lin28 表达和 let-7e 下调,从而促进 LPS 诱导的巨噬细胞活化和 ALI。Zhu 等^[23]研究发现,类风湿性关节炎患者滑液巨噬细胞中 miRNA-let7a 的表达明显低于骨关节炎患者。此外,miRNA-let7a 直接靶向 HMGA2,通过 PI3K 抑制 ACPA 诱导的巨噬细胞 IRF5 表达。总之,不同类型的巨噬细胞调节多种免疫反应。

1.3 Let-7 与树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是一种专业的抗原提呈细胞,具有强大的功能可塑性,可作为先天性免疫和适应性免疫之间的中介。由于它们在体内的普遍分布,能够充当危险信号的传感器,并介导对自身的保护性免疫或耐受性。根据 CD8 表达与否,确定了 DCs 的两个亚群,即髓样树突状细胞和浆细胞样树突状细胞,表现出强大的免疫效应。树突状细胞在肿瘤免疫中发挥着重要作用,能够通过多种机制摄取和呈现肿瘤相关抗原,从而启动针对肿瘤的有效效应器反应,具有迄今尚未实现的肿瘤免疫治疗潜力^[24-25]。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和肿瘤浸润性树突状细胞(tumor infiltrating dendritic cells, TIDCs)是肿瘤微环境中介导肿瘤免疫抑制和促进肿瘤进展的重要成分,靶向这类细胞并改变其表型可能成为恢复其抗肿瘤活性,从而恢复肿瘤局部免疫监视的新策略。Huang 等^[26]成功构建了一个用于 let-7b 递送的核酸递送系统(即一种合成的 microR-

NA 模拟物),该载体对 TAMs/TIDCs 上的甘露糖受体有亲和力,并且对低 pH 的肿瘤微环境有反应。let-7b 在体外可作为 TLR-7 激动剂激活 TAMs/TIDCs,抑制 IL-10 的产生。在乳腺癌小鼠模型中,该系统传递的 let-7b 能有效地重组 TAMs/TIDCs 的功能,逆转抑癌微环境,从而抑制肿瘤生长。

1.4 Let-7 与 NK 细胞

NK 细胞是一类不依赖于补体、抗体作用,可直接杀伤靶细胞,在先天免疫中扮演重要角色的 T 淋巴细胞,其具有 3 种不同类型活性的效应形式,即 NKT1、NKT2 和 NKT17,通过分别表达不同的转录因子及分泌不同的细胞因子(IFN- γ 、IL-4 和 IL-17)发挥免疫调节作用。Pobezinsky 等^[27]研究发现 let-7 通过靶向 Zbtb16 mRNA 的 3'UTR,抑制 PLZF 蛋白的表达,调节 NKT 细胞分化趋向和效应功能,其中内源性 let-7 小 RNA 与 PLZF 的表达量是调节先天性 NKT 细胞分化的基本前提。随着 NKT 胸腺细胞分化的进展,内源性 let-7 小 RNA 的表达被动态上调至能下调 PLZF 表达的水平,其结果是,NKT 胸腺细胞最终分化成主要产生 IFN- γ 的 NKT1 细胞;而在不上调 let-7 表达的情况下,PLZF 在 NKT 胸腺细胞分化过程中保持高表达,并导致其最终分化为产生 IL-4 的 NKT2 细胞和产生 IL-17 的 NKT17 细胞。可见 let-7 是 NKT 细胞分化重要调节因子,参与机体免疫调节。

干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)是干扰素家族及炎性因子的重要成员之一,在抗病毒及免疫调节过程中发挥生物学功能,且对 Fas 相关性结肠癌细胞的凋亡具有增敏作用,是调节抗肿瘤效应的重要因素。Fas/FasL 是肿瘤免疫治疗的关键节点之一,其主要通过与细胞表面调控凋亡的受体结合而诱导细胞凋亡。目前相关研究^[28]发现 IFN- γ -FAS/FASL-let-7 之间存在双向负反馈调节环,通过荧光素酶表达分析法验证了 let-7 通过 3'UTR 与 Fas 结合而抑制后者的表达,而下调 let-7 也能调节 Fas 诱导的 HT29 细胞凋亡的敏感性。此外,Yu 等^[29]报道了 let-7、Fas/FasL 与骨髓间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cells, MSCs)在炎性疾病治疗中的相互关系。利用体外经孔系统和实验性结肠炎小鼠模型,他们证实在 MSCs 中敲除 let-7a 显著性促进了 MSCs 诱导的 T 细胞在体内外迁移和凋亡,而通过抑制 let-7a

可以观察到在敲除小鼠模型的 MSCs 炎症反应中出现强烈的免疫反应变化,该结果提示 let-7 可以调控 FasL/Fas 表达,参与机体免疫反应,可能是免疫治疗的潜在靶点。以上相关报道都证实 let-7 在炎症和免疫反应过程中发挥重要作用,其可通过作用于 TLR4、NF- κ B 及炎症因子等靶点分子,参与调控巨噬细胞及 NK 细胞的活性,在机体的先天性免疫反应中发挥重要作用。

2 Let-7 与适应性免疫

适应性免疫是机体针对特异性外来病原体分泌免疫球蛋白或促进免疫淋巴细胞活化而启动的免疫抗感染反应,有体液免疫和细胞免疫之分,前者主要为 B 淋巴细胞介导,后者则主要与 T 淋巴细胞相关。目前相关研究已经证实 let-7 可以通过调节 B 淋巴细胞^[30]、T 淋巴细胞^[31]等的成熟、分化过程,调控免疫细胞的维持和发育,在适应性免疫过程中扮演重要角色。

2.1 Let-7 与 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞是介导体液免疫的主角,在抗原刺激下成熟、分化,合成并分泌抗体,参与调节免疫反应。为满足 B 淋巴细胞的活化并产生抗体发挥其生物功能的过程需要营养物质的支撑,增加糖酵解和谷氨酰胺溶解是启动 B 淋巴细胞活化过程中代谢开关的一部分。而如何以同步方式调节这两种关键代谢营养素,以维持抗体产生所需的构建基块和能量的定义水平尚不清楚。let-7 家族是已知参与代谢控制的 miRNA 家族之一。Jiang 等^[30]报道通过抑制 T 细胞非依赖性抗原诱导的 IgM 抗体的产生,发现在活化的 B 细胞中,let-7 adf(即 let-7a-1/let-7d/let-7f-1)簇起着“代谢制动器”的作用,即 let-7adf 簇通过直接靶向己糖激酶 2(hexokinase-2, Hk-2)和抑制谷氨酰胺转运体 Slc1a5 的核心酶即谷氨酰胺酶,抑制 B 淋巴细胞活化所需的关键营养素获取和利用,起到抑制抗原刺激后 B 淋巴细胞活化和抗体产生的作用,该过程由 c-myc 所介导,且通过 lin28a 过表达抑制 let-7 家族促使抗体产生增加。该结果提示 let-7 在 B 淋巴细胞生物学过程中扮演着关键角色,是一种新的免疫调节剂。

2.2 Let-7 与 CD4⁺T 细胞

CD4⁺T 细胞是人体免疫系统中一种重要的免疫细胞,是免疫系统的重要辅助因子,主要发挥“通风报信”的作用,协调机体抗微生物的免疫作用。let-7 在 CD4⁺T 细胞亚群的激活和分化过程中起着调节作用。Polikepahad 等^[31]通过建立及分析小鼠过敏性肺病—哮喘模型,发现 let-7a 可以抑制 CD4⁺T 细胞中 IL-13 的表达,从而将 let-7 与适应性免疫联系起来。此外,研究报道 Tregs 可以通过分泌含有 let-7 的外体来阻止 CD4⁺T 辅助细胞的分化^[32]。Marcais 等^[33]发现 let-7 通过调节 mTOR 途径中蛋白质的表达在一定程度上负责抑制活化和效应性 CD4⁺T 细胞。据报道,miR-let-7d-3p 被认为是原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)患者最显著的 miRNA 抑制表达^[34]。Wang 等^[35]研究发现,在 pSS 患者中 miRNA-let-7d-3p 异常过表达与 IL-17 表达呈负相关,这与 IL-17 和 miRNA-let-7d-3p 在 pSS 进展中的意义相关。其中,AKT1/mTOR 是 miRNA-let-7d-3p 在 IL-17 表达调控中的下游桥,研究阐明了 miRNA-let-7d-3p-AKT1-mTOR-IL-17 在 CD4⁺T 细胞转录后的调控级联反应,为 pSS 临床病理研究提供了更多依据。Huang 等^[36]通过实验剖析 hsa-circ-0005519 及 hsa-let-7a-5p 在哮喘发病机制中的作用。研究表明 hsa-circ-0005519 在哮喘患者的 CD4⁺T 细胞中上调,且与 hsa-let-7a5p 水平呈负相关,可能通过直接靶向 hsa-let-7a-5p,影响哮喘气道过敏性炎症,促进 CD4⁺T 细胞中 IL-13 和 IL-6 表达。而且,该研究运用荧光素酶报告分析表明 hsa-let-7a-5p 可能是 hsa-circ-u0005519 的靶点,以及利用 KEGG 分析指出 hsa-circ-u0005519 在哮喘中作用途径与 MAPK 和 JAK-STAT 信号通路有关。总之,let-7 与 CD4⁺T 之间的联系,为 let-7 在癌症免疫治疗中发挥重要作用提供了理论依据。

2.3 Let-7 与 CD8⁺T 细胞

CD8⁺T 细胞作为一种能促进癌细胞或病毒感染细胞的快速清除的免疫细胞,在免疫应答过程中,在抗原及共刺激作用下,幼稚 CD8⁺T 细胞分化为具有免疫效应的细胞毒性 T 淋巴细胞,是抗病毒和抗肿瘤免疫反应成功的必要条件。Wells 等^[37]报道了 let-7 在调节 CD8⁺T 细胞应答中起双重作用,即 CD8⁺T 细胞中维持幼稚表型需要较高水平的 let-7 表达,而

细胞毒性 CD8⁺T 淋巴细胞(CTL)的产生依赖于 T 细胞受体介导的 let-7 下调,意味着 let-7 过表达通过参与调节与细胞周期和代谢调控有关的基因的表达,抑制 CD8⁺T 细胞的增殖和分化。研究表明 let-7 在 T 细胞介导的免疫反应中具有潜在的重要作用,可以作为控制 CD8⁺T 细胞反应强度的分子制动器。由于 let-7 在调节 CTL 分化过程中的双重作用,表明其在免疫治疗策略中的应用潜力,通过调控 CTL 中的 let-7 水平可作为一种新的 T 细胞治疗方法和新的治疗靶点。

3 结 语

作为一种小的 miRNA,let-7 家族具有非常丰富的生物学功能,由于不同类型的肿瘤相对应不同 miRNA 谱,miRNA 可能作为不同癌症的表型特征,在肿瘤诊断、预后和治疗中发挥作用。let-7 家族成员在肺癌、乳腺癌、胰腺癌等实体瘤中表达受到抑制,而在少数肿瘤如淋巴瘤等疾病中表达上调,且其在免疫反应过程中的关键环节中都发挥重要作用,提示其可能参与了机体的免疫应答调控,并可能在未来成为一个新的肿瘤免疫治疗靶点分子。当然,目前的相关研究还存在局限性,包括机制研究方面还不能完全证实抗肿瘤免疫方向上的作用,但是相信随着小分子化学修饰核酸化合物作为 miRNA 相似物 Anti-miRNA 等的发现,let-7 在肿瘤免疫调节中的作用会越来越突出,以 let-7 为核心的肿瘤免疫治疗也会在未来登上临床抗肿瘤舞台。

参考文献:

- [1] Van der Jeught K, Bialkowski L, Daszkiewicz L, et al. Targeting the tumor microenvironment to enhance antitumor immune responses[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(3):1359-1381.
- [2] Wang HC, Chan LP, Cho SF. Targeting the immune microenvironment in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9:1084.
- [3] Wang T, Wang G, Hao D, et al. Aberrant regulation of the LIN28A/LIN28B and let-7 loop in human malignant tumors and its effects on the hallmarks of cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2015, 14(1):125.
- [4] Boyerinas B, Park SA, Murmann AE, et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer[J]. *Endocrine-related*

- Cancer*, 2010, 17(1):19-36.
- [5] Sun X, Liu J, Xu C, et al. The insights of Let - 7 miRNAs in oncogenesis and stem cell potency[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(9):1779-1788.
- [6] Kather JN, Halama N. Harnessing the innate immune system and local immunological microenvironment to treat colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(9):871-882.
- [7] Monica M, Annalisa B, Carlo R. Natural products with toll-like receptor 4 antagonist activity[J]. *International Journal of Inflammation*, 2018, 2018:1-9.
- [8] Ou T, Lilly M, Jiang W. The pathologic role of toll-like receptor 4 in prostate cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9:1188.
- [9] Dai K, Ma X, Yang Z, et al. Polyamine transport protein potD protects mice against haemophilus parasuis and elevates the secretion of pro-inflammatory cytokines of macrophage via JNK-MAPK and NF- κ B signal pathways through TLR4[J]. *Vaccines*, 2019, 7(4):pii: E216.
- [10] Jang AR, Kim G, Hong JJ, et al. Mycobacterium tuberculosis ESAT6 drives the activation and maturation of bone marrow-derived dendritic cells via TLR4-mediated signaling[J]. *Immune Network*, 2019, 19(2):e13.
- [11] Feng Z, Yang R, Wu L, et al. Atractylodes macrocephala polysaccharides regulate the innate immunity of colorectal cancer cells by modulating the TLR4 signaling pathway[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2019, 12:7111.
- [12] Zandi Z, Kashani B, Bashash D, et al. The anticancer effect of the TLR4 inhibition using TAK - 242 (resatorvid) either as a single agent or in combination with chemotherapy: a novel therapeutic potential for breast cancer [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2020, 121(2):1623-1634.
- [13] Dickinson SE, Wondrak GT. TLR4 in skin cancer: from molecular mechanisms to clinical interventions[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2019, 58(7):1086-1093.
- [14] Chen X, Splinter PL, O'Hara SP, et al. A cellular microRNA, let-7i, regulates toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against cryptosporidium parvum Infection[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(39):28929-28938.
- [15] Asirvatham AJ, Gregorie CJ, Hu Z, et al. MicroRNA targets in immune genes and the dicer/argonaute and ARE machinery components[J]. *Molecular Immunology*, 2008, 45(7):1995-2006.
- [16] Schulte LN, Eulalio A, Mollenkopf HJ, et al. Analysis of the host microRNA response to salmonella uncovers the control of major cytokines by the let-7 family[J]. *Embo*

- Journal, 2011, 30(10): 1977–1989.
- [17] Kumar M, Sahu SK, Kumar R, et al. MicroRNA let-7 modulates the immune response to mycobacterium tuberculosis infection via control of A20, an inhibitor of the NF- κ B pathway[J]. Cell Host & Microbe, 2015, 17(3): 345–356.
- [18] Muxel SM, Acuña SM, Aoki JJ, et al. Toll-like receptor and miRNA-let-7e expression alter the inflammatory response in Leishmania amazonensis-infected macrophages [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 2792.
- [19] Guo Z, Cai X, Guo X, et al. Let-7b ameliorates Crohn's disease-associated adherent-invasive E coli induced intestinal inflammation via modulating Toll-like receptor 4 expression in intestinal epithelial cells[J]. Biochemical Pharmacology, 2018, 156: 196–203.
- [20] Hirayama D, Iida T, Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(1): piiE92.
- [21] Gao X, Ge J, Li W, et al. NF- κ B/let-7f-5p/IL-10 pathway involves in wear particle-induced osteolysis by inducing M1 macrophage polarization [J]. Cell Cycle, 2018, 17(17): 2134–2145.
- [22] Wu Y, He H, Ding Y, et al. MK2 mediates macrophage activation and acute lung injury by regulating let-7e miRNA[J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2018, 315(3): L371–L381.
- [23] Zhu W, Yu J, Qiu S, et al. MiR-let-7a regulates anti-citrullinated protein antibody-induced macrophage activation and correlates with the development of experimental rheumatoid arthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 51: 40–46.
- [24] Germic N, Frangez Z, Yousefi S, et al. Regulation of the innate immune system by autophagy: monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation[J]. Cell Death and Differentiation, 2019, 26(4): 715–727.
- [25] Perez CR, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5408.
- [26] Huang Z, Gan J, Long Z, et al. Targeted delivery of let-7b to reprogramme tumor-associated macrophages and tumor infiltrating dendritic cells for tumor rejection[J]. Biomaterials, 2016, 90: 72–84.
- [27] Pobezinsky LA, Etzensperger R, Jeurling S, et al. Let-7 microRNAs target the lineage-specific transcription factor PLZF to regulate terminal NKT cell differentiation and effector function[J]. Nature Immunology, 2015, 16(5): 517–524.
- [28] Geng L, Zhu B, Dai BH, et al. A let-7/Fas double-negative feedback loop regulates human colon carcinoma cells sensitivity to Fas-related apoptosis[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, 408(3): 490–499.
- [29] Yu Y, Liao L, Shao B, et al. Knockdown of microRNA Let-7a improves the functionality of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in immunotherapy[J]. Molecular Therapy, 2017, 25(2): 480–493.
- [30] Jiang S, Yan W, Wang SE, et al. Let-7 suppresses B cell activation through restricting the availability of necessary nutrients[J]. Cell Metabolism, 2018; S1550413117307209.
- [31] Polikepahad S, Knight J M, Naghavi AO, et al. Proinflammatory role for let-7 micromas in experimental asthma[J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(39): 30139–30149.
- [32] Okoye I, Coomes S, Pelly V, et al. MicroRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells[J]. Immunity, 2014, 41(1): 89–103.
- [33] Marçais A, Blevins R, Graumann J, et al. MicroRNA-mediated regulation of mTOR complex components facilitates discrimination between activation and anergy in CD4 T cells[J]. Journal of Experimental Medicine, 2014, 211(11): 2281–2295.
- [34] Wang-Renault S F, Boudaoud S, Nocturne G, et al. Deregulation of microRNA expression in purified T and B lymphocytes from patients with primary Sjögren's syndrome [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018, 77(1): 133–140.
- [35] Wang J, Wang X, Wang L, et al. MiR-let-7d-3p regulates IL-17 expression through targeting AKT1/mTOR signaling in CD4+ T cells [J]. In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal, 2020, 56(1): 67–74.
- [36] Huang Z, Cao Y, Zhou M, et al. Hsa_circ_0005519 increases IL-13/IL-6 by regulating hsa-let-7a-5p in CD4 (+) T cells to affect asthma [J]. Clinical and Experimental Allergy, 2019, 49(8): 1116–1127.
- [37] Wells AC, Daniels KA, Angelou CC, et al. Modulation of let-7 miRNAs controls the differentiation of effector CD8 T cells[J]. Elife, 2017, 6: e26398.