

- [23] Tomas C, Benaissa A, Herbreteau D, et al. Delayed ipsilateral parenchymal hemorrhage following treatment of intracranial aneurysms with flow diverter. *Neuroradiology*, 2014, 56(2): 155-161.
- [24] Fargen KM, Velat GJ, Lawson MF, et al. Review of reported complications associated with the Pipeline Embolization Device. *World Neurosurgery*, 2012, 77(3-4): 403-404.
- [25] Jabbour PM, Chalouhi N, Rosenwasser R H. The pipeline embolization device: what have we learned? *World Neurosurgery*, 2013, 80(6): 798-799.
- [26] Darsaut TE, Bing F, Salazkin I, et al. Flow diverters can occlude aneurysms and preserve arterial branches: a new experimental model. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33(10): 2004-2009.
- [27] Puffer RC, Kallmes DF, Cloft HJ, et al. Patency of the ophthalmic artery after flow diversion treatment of paraclinoid aneurysms: clinical article. *J Neurosurg*, 2012, 116(4): 892-896.
- [28] Szikora I, Marosfoi M, Salomvary B, et al. Resolution of mass effect and compression symptoms following endoluminal flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. *American J Neuroradiol*, 2013, 34(5): 935-939.
- [29] Chalouhi N, Zanaty M, Whiting A, et al. Safety and efficacy of the Pipeline Embolization Device in 100 small intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 2015, 122(6): 1498-1502.

## microRNAs 调控小胶质细胞极化在神经炎症中的作用

白若靖<sup>1</sup>, 高华斌<sup>2</sup>, 韩召利<sup>1</sup>, 黄山<sup>2</sup>, 葛歆瞳<sup>2</sup>, 陈芳莲<sup>2</sup>, 雷平<sup>1\*</sup>, 张建宁<sup>2</sup>

1. 天津医科大学总医院保健医疗部(老年病科), 天津市老年病学研究所, 天津 300052

2. 天津医科大学总医院神经外科, 天津市神经病学研究所, 天津 300052

**摘要:** microRNAs (miRNAs) 是一类长度约为 19-25 个核苷酸稳定的内源性小分子非编码 RNA, 小胶质细胞是广泛分布于中枢神经系统的常驻免疫细胞, miRNAs 与小胶质细胞的极化有着密切的关系。本文综述近年来促炎型/抗炎型 miRNAs 调控小胶质细胞 M1 型/M2 型极化及其在相关炎症介导的神经系统疾病中的研究进展, 充分阐明小胶质细胞极化过程中 miRNAs 调控机制, 为寻找治疗与小胶质极化相关炎症介导的神经系统疾病的新靶点提供了有力的理论依据。

**关键词:** microRNAs; 小胶质细胞极化; 神经炎症; 神经免疫

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.021

miRNAs 是长度约为 19-25 个核苷酸的稳定的小分子, 参与转录后基因表达调控。在 DroshaR-Nase 和它的辅助因子 Pasha 的共同作用下, 将转录后具有帽子结构(7MGpppG)和多聚腺苷酸尾巴的原 miRNA (pri-miRNAs) 进行剪切, 形成 70 nt 茎环结构的 miRNAs 前体 (pre-miRNAs)。然后, 在转运蛋白 RAN-GTP 和 exportin5 作用下, 细胞核内的 pre-miRNA 被转运到细胞质。接着, 在细胞质中 Dicer 酶的作用下, pre-miRNAs 被加工成双链 miRNAs。链解后, 单链 miRNAs 进入沉默复合体

(RISC)。随后, miRNAs 与靶基因 mRNAs 的 3'-非翻译区(3' UTR)部分碱基配对, 在转录后水平抑制靶基因 mRNAs 的表达<sup>[1]</sup>。众多报道表明, miRNAs 在神经形成和再生过程中起到重要作用。miRNAs 不仅是基因表达的翻译后调节物, 还与很多重要的基本生物学过程密切相关, 如炎症、凋亡、再生、增殖等<sup>[2, 3]</sup>。

小胶质细胞起源于胚胎期卵黄囊中的原始巨噬细胞, 其免疫监视作用贯穿整个生命过程<sup>[4]</sup>。小胶质细胞的极化是指经外源性物质刺激后获得特

**基金项目:** 国家自然科学基金(81471252); 天津市科委自然科学基金面上项目资金(13JCYJC23700); 国家青年自然科学基金(81501055)

**收稿日期:** 2016-04-11; **修回日期:** 2016-07-05

**作者简介:** 白若靖(1992-)女, 硕士研究生, 主要研究方向: 脑损伤致认知功能障碍的分子机制研究及基因干预策略。

**通讯作者:** 雷平(1974-)男, 博士, 职称: 副院长、副所长、科主任, 主要研究方向: 脑损伤致认知功能障碍的分子机制研究及基因干预策略。

殊表型,其表面存在着一种或者多种分子标志物。病理情况下,激活的小胶质细胞有两种截然相反的极化类型,一种为经典途径激活的 M1 型小胶质细胞,另一种为选择性激活的 M2 型小胶质细胞。根据不同的诱导因子, M2 型又分为三种不同的亚型,分别是由 IL-4 和 IL-13 诱导的 M2a 型、由免疫复合物和脂多糖 (LPS) 诱导的 M2b 型、由转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和 IL-10 诱导的 M2c 型,这种针对单核巨噬细胞中活化状态的分类方法也适用于小胶质细胞<sup>[4-6]</sup>。其中,抗炎 M2a 型靶向 IL-4RA 负向调控核转录因子 kappa B (NF- $\kappa$ B) 信号通路。M2b 型的研究较少,但有实验证实 M2b 型能够持续表达 M1 型相关的共刺激因子并产生一氧化氮 (NO)、IL-10 等抗炎因子。M2c 型促进免疫抑制和组织重塑,又被称为“去极化”的小胶质细胞。研究发现,miRNAs 表达水平的差异性影响着小胶质细胞的极化,这些机制的阐明对防治小胶质细胞极化相关炎症介导的神经系统疾病具有重要意义。

### 1 促炎性 miRNAs 调控 M1 型极化

调控小胶质细胞 M1 极化的 miRNAs 有多种。其中,miR-155 是目前研究最多的促炎性 miRNAs,也是最早发现的与 M1 相关的 miRNA。LPS、干扰素 (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 刺激后巨噬细胞、单核细胞、小胶质细胞的 miR-155 表达均增加,其中涉及到的信号转导分子主要包括 Toll 样受体 (TLRs)、TLRs 信号因子 (MyD88、TRIF)、NF-KB 等<sup>[7-9]</sup>。研究表明,miR-155 靶向细胞信号抑制因子 SOCS-1 增加炎症因子 (诱导型一氧化氮合酶 iNOS、IL-6、IFN- $\beta$ ),促进 M1 型极化<sup>[9]</sup>。在遗传性 AD 模型中表达上升的 miR-155,促进小胶质细胞 M1 型极化及 IL-6、IFN- $\beta$  炎症因子的生成,诱发早期 A $\beta$  的凝聚<sup>[10]</sup>;miR-155 转染小胶质细胞后,促炎因子和共刺激分子 (CD80, CD86, CCR7) 的表达及 T 细胞的反应均显著增加,而抑制 miR-155 可降低 CD80, CD86, CCR7 的表达及 T 细胞的反应<sup>[11]</sup>;miR-155 阻断 IL-13 依赖性基因 (SOCS1、DC-SIGN、CCL18、CD23、SERPIN) 的表达以增加促炎 M1 型,降低 M2 型相关分子或受体的表达<sup>[12]</sup>。

此外还包括 miR-125b、miR-101、miR-9 和 miR-92a。miR-125b 表达水平随 M1 型极化的增加而上调<sup>[13]</sup>;miR-125b 增加巨噬细胞对 IFN- $\gamma$  的反应,促进 M1 极化<sup>[14]</sup>。miR-101 靶向 MPK-1 激活 MAPK 通路,增加及 IL-1 的表达,促进 M1 极

化<sup>[15]</sup>;另一方面,抑制 miR-101 可增加 MPK-1 的表达,降低 p38 和 JNK 的活性<sup>[15]</sup>。miR-9 靶向 MCP1 激活小胶质细胞,促进 M1 极化<sup>[16]</sup>。过表达的 miR-92a 靶向 MKK4 抑制 JNK/C-JUN 通路的活性;miR-92a 表达的下调是 M1 极化的有利条件<sup>[17]</sup>。

### 2 抗炎性 miRNAs 调控 M2 型极化

另一方面,与小胶质细胞 M2 极化相关的 miRNAs 具有缓解慢性炎症的作用,但相关研究进展较少。miR-124 靶向转录因子 C/EBP- $\alpha$  降低 M1 相关促炎因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、iNOS 的表达,增加 M2 相关因子 TGF- $\beta$ 、精氨酸酶-1 (Arg-1)、缺氧诱导分化因子-1 (FIZZ1) 的表达<sup>[18]</sup>;miR-200b 经 cJun/MAPK 抑制脑创伤体内和体外模型中小胶质细胞的激活<sup>[19]</sup>。miR-424 调控 G1/S 过渡期以抑制小胶质细胞的激活,减轻缺血性脑损伤<sup>[20]</sup>。miR-146a 负性调节炎症反应,缺乏 PSEN2 的小胶质细胞中表达下降<sup>[21]</sup>。miR-181c 表达的上升可降低 TNF 的表达、保护神经元以免激活小胶质的损伤作用<sup>[22]</sup>。

### 3 miRNAs 与炎症介导的神经系统疾病

CNS 长期被认为是“免疫豁免区”,但发现有并行的淋巴管存在于硬脑膜静脉窦旁,故神经免疫、神经炎症对相关神经疾病的进展具有极其重要的作用,其中小胶质细胞的极化在神经炎症中具有核心的地位<sup>[23]</sup>。下文将对 miRNAs 的失调与小胶质细胞极化及其炎症介导的神经系统疾病之间的联系作一总结。

#### 3.1 脑感染

任何病原体可引起免疫细胞中特异性 miRNAs 表达的变化,进而增强或减弱免疫反应。例如,miR-155 和 miR-146a 在日本脑炎病毒 (Japanese encephalitis virus, JEV) 的感染中发挥重要的作用。JEV 感染引起日本脑炎,又称为流行性脑炎,是影响中枢神经的急性传染病,在亚洲与东南美洲流行十分普遍。Pareek 等发现小胶质细胞中过表达 miR-155 可负性调节 JEV 的复制,减弱宿主中病毒的表达<sup>[24]</sup>。但关于过表达 miR-146a 研究较少。Sharma 等发现,JEV 感染小胶质细胞后 miR-146a 的表达上升,TRAF6、IRAK1、IRAK2、STAT1 下调,进而 NF- $\kappa$ B 和 JAK-STAT 活化受到抑制<sup>[25]</sup>。miR-146a 诱导的抑制效应包括下调干扰素刺激基因 (IFIT-1 和 IFIT-2)、促进病毒的复制,并为 miRNAs

能够控制病毒感染提供有力的理论依据。

### 3.2 急性中枢神经系统损伤

脑卒中、癫痫发作、脑创伤是急性中枢神经系统损伤的重要组成部分,具有不同细胞损伤的机制,如兴奋毒性、氧化应激、炎症等。大量研究表明,miRNAs的调控网在急性中枢神经系统损伤的相关疾病中发挥着重要作用,主要集中在miRNAs表达水平的变化。报道最为全面的是miR-145<sup>[26, 27]</sup>。脑缺血患者的外周血单核细胞(PB-MCs)中miR-122, miR-148a, miR-let-7i, miR-19a和miR-320d的表达下降,miR-363、miR-487b的表达上升<sup>[28]</sup>。同时miRNAs也在小胶质细胞极化相关的炎症通路中具有重要角色,如TLR和NF- $\kappa$ B信号通路。脑卒中模型中,miR-203靶向负性调节MyD88以降低NF- $\kappa$ B信号通路活性,抑制激活的小胶质细胞M2型,保护神经元。体外转染miR-203后,梗死面积及相关分子的表达(NF- $\kappa$ B、IL-8、TNF- $\alpha$ 、MyD88)均降低<sup>[29]</sup>。据此提出治疗脑卒中的新思路。

### 3.3 自身免疫性疾病

miRNAs涉及多种自身免疫性疾病。其中,与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的相关性较高,如miR-146a、miR-155、miR-124等。miR-146a和miR-155在MS和实验性自身免疫性脑脊髓炎(Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)中均有涉及,MS中miR-146a促进小胶质细胞M1型极化,直接影响疾病的进展,Fenoglio等在MS患者已报道<sup>[30]</sup>。miR-155在EAE模型<sup>[31]</sup>和MS模型<sup>[32]</sup>的大脑、脾脏和淋巴结中表达上调,M1型极化比例上升。同时,还发现miR-155基因敲除小鼠的CNS炎症反应和EAE易感性降低<sup>[31]</sup>。所以,抑制它们的表达可能是治疗MS和EAE的新靶点。除上述作用外,miR-155靶向细胞间的膜联蛋白-2,紧密连接蛋白claudin-1和粘附分子(DOCK-1和syntenin-1),负向调节血脑屏障的功能<sup>[33, 34]</sup>。相反地,抗炎性miR-124促进小胶质细胞长期处于静止状态,经C/EBP- $\alpha$ -PU.1通路使巨噬细胞失活,抑制EAE和MS的进展<sup>[35]</sup>。

### 3.4 神经退行性疾病

目前,普遍认为神经炎症是影响神经退行性疾病进展的重要因素,病因尚未清楚。研究发现,多数神经退行性疾病存在TLRs的过表达和TLR信号通路的失调,所以由miRNAs介导的TLR调控也越

来越引起人们的关注<sup>[36]</sup>。阿尔茨默病(Alzheimer disease, AD)中TLRs是小胶质细胞中A $\beta$ 受体,其过表达可触发小胶质细胞的激活。miRNAs的let-7家族具有TLR7配体的作用,AD患者中表达上升的Let-7促进炎症反应和神经退行性变<sup>[37]</sup>,而帕金森病(Parkinson's Disease, PD)患者中表达下降的Let-7抑制 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)的表达,发挥抗炎的作用。又因 $\alpha$ -syn能够提高TLRs的表达,我们推测miRNAs的let-7家族、 $\alpha$ -syn、TLRs三者共同维持着PD的微稳态。miR-146和miR-155也影响着AD神经炎症反应。miR-146是AD患者脑组织中最早发现的miRNAs,但需进一步探讨miR-146与小胶质细胞的关系。Saba等发现,朊病毒鼠的脑组织中过表达的miR-146可调控固有免疫反应和小胶质细胞的状态,而其表达水平与细胞因子动力学无关<sup>[38]</sup>,即推测免疫系统维持“核查”状态才是过表达miR-146的目标,绝非单纯地促进炎症反应。

miR-155在神经退行性疾病中的作用也被广泛研究。在AD鼠模型中,过表达的miR-155有助于M1型的极化<sup>[10]</sup>。Butovsky等发现,超氧化物歧化酶1(SOD1)鼠中小胶质细胞的一些分子丢失而miR-155过表达。其中丢失的分子包括小胶质细胞分子(P2ry12、Tmem119、Olfml3)、转录因子(Jun、Fos、Mafk、Egr1、Atf3)和效应因子(Csf1r、Tgfb1、Tgfb1)。miR-155敲除后,SOD1鼠小胶质细胞相关的分子和蛋白均恢复正常,生存时间延长。脑室内注射anti-miR-155即靶向miR-155可改善SOD1鼠失调的小胶质细胞和ALS疾病的进展。这一研究是国内外首次以miRNAs为治疗靶点来调控大脑炎症反应,具有开拓性的意义<sup>[39]</sup>。

## 4 总结和展望

小胶质细胞作为局部微环境的动态监测员,适时地调节炎症反应的程度,其不同极化类型与多种神经系统疾病有着密切的联系。探讨靶向调控小胶质细胞极化的治疗策略,将成为其炎症介导的神经系统疾病治疗的新兴领域。近来愈来愈多的研究表明,miRNAs参与调控固有免疫,其表达水平的改变调控小胶质细胞的极化,进而影响神经系统疾病的进展,主要包括急性CNS损伤、神经退行性疾病、感染、自身免疫性疾病四大类。研究最多的miRNAs是miR-146和miR-155,相关的疾病有脑卒中、AD、PD、MS、EAE等,这为miRNAs成为炎症

的生物标志物提供了有力的依据。同时,有关 miRNAs 作为脑脊液和血液生物标志物的研究越来越多,在 CNS 恶性肿瘤领域已有报道<sup>[40]</sup>。现阶段,诸多研究表明神经退行性疾病中存在 miRNAs 的失调,且不同的疾病阶段所对应的 miRNAs 表达水平不尽相同,我们猜测这可能是 miRNAs 参与了调控慢性炎症反应。但仍需进一步探讨 miRNAs 的靶向调控网,同时探索适用于 miRNAs 临床检测的标准途径和一条无毒害的传输系统。设计基于 miRNAs 的新颖防治策略,是利用促炎性 miRNAs 的抑制剂或者抗炎性 miRNAs 调控小胶质细胞的极化类型,促进 CNS 内源性的保护和修复过程。体外实验中,基于 miRNAs 治疗已得到证实,如文中已阐述的 miR-155。因此,随着医学的发展和科技的进步,现处于初步阶段的 miRNAs 靶向治疗,未来在控制神经炎症、改善疾病预后方面将具有巨大潜力。

#### 参 考 文 献

- [1] Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs; are the answers in sight? *Nat Rev Genet*, 2008,9(2):102-114.
- [2] Arora S, Rana R, Chhabra A, et al. miRNA-transcription factor interactions; a combinatorial regulation of gene expression. *Mol Genet Genomics*, 2013,288(3-4):77-87.
- [3] Chen CY, Chen ST, Fuh CS, et al. Coregulation of transcription factors and microRNAs in human transcriptional regulatory network. *BMC Bioinformatics*, 2011,12 Suppl 1:S41.
- [4] Saijo K, Glass CK. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2011,11(11):775-787.
- [5] Leidi M, Gotti E, Bologna L, et al. M2 macrophages phagocytose rituximab-opsonized leukemic targets more efficiently than m1 cells in vitro. *J Immunol*, 2009,182(7):4415-4422.
- [6] Skaper SD, Facci L, Giusti P. Neuroinflammation, microglia and mast cells in the pathophysiology of neurocognitive disorders: a review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014,13(10):1654-1666.
- [7] Bala S, Marcos M, Kodys K, et al. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem*, 2011,286(2):1436-1444.
- [8] Wang P, Hou J, Lin L, et al. Inducible microRNA-155

- feedback promotes type I IFN signaling in antiviral innate immunity by targeting suppressor of cytokine signaling 1. *J Immunol*, 2010,185(10):6226-6233.
- [9] Cardoso AL, Guedes JR, de Almeida LP, et al. miR-155 modulates microglia-mediated immune response by down-regulating SOCS-1 and promoting cytokine and nitric oxide production. *Immunology*, 2012,135(1):73-88.
- [10] Guedes JR, Custodia CM, Silva RJ, et al. Early miR-155 upregulation contributes to neuroinflammation in Alzheimer's disease triple transgenic mouse model. *Hum Mol Genet*, 2014,23(23):6286-6301.
- [11] Moore CS, Cui QL, Warsi NM, et al. Direct and indirect effects of immune and central nervous system-resident cells on human oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *J Immunol*, 2015,194(2):761-772.
- [12] Martinez-Nunez RT, 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 Biol Chem*, 2011,286(3):1786-1794.
- [13] Chaudhuri AA, So AY, Sinha N, et al. MicroRNA-125b potentiates macrophage activation. *J Immunol*, 2011,187(10):5062-5068.
- [14] Parisi C, Arisi I, D'Ambrosi N, et al. Dysregulated microRNAs in amyotrophic lateral sclerosis microglia modulate genes linked to neuroinflammation. *Cell Death Dis*, 2013,4:e959.
- [15] Zhu QY, Liu Q, Chen JX, et al. MicroRNA-101 targets MAPK phosphatase-1 to regulate the activation of MAPKs in macrophages. *J Immunol*, 2010,185(12):7435-7442.
- [16] Yao H, Ma R, Yang L, et al. MiR-9 promotes microglial activation by targeting MCP1. *Nat Commun*, 2014,5:4386.
- [17] Lai L, Song Y, Liu Y, et al. MicroRNA-92a negatively regulates Toll-like receptor (TLR)-triggered inflammatory response in macrophages by targeting MKK4 kinase. *J Biol Chem*, 2013,288(11):7956-7967.
- [18] Zhao Y, Ma T, Chen W, et al. MicroRNA-124 promotes intestinal inflammation by targeting aryl Hydrocarbon Receptor in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2016,10(6):703-712.
- [19] Jadhav SP, Kamath SP, Choolani M, et al. microRNA-200b modulates microglia-mediated neuroinflammation via the cJun/MAPK pathway. *J Neurochem*, 2014,130(3):388-401.
- [20] Zhao H, Wang J, Gao L, et al. MiRNA-424 protects against permanent focal cerebral ischemia injury in mice involving suppressing microglia activation. *Stroke*, 2013,44(6):1706-1713.

- [21] Jayadev S, Case A, Alajajian B, et al. Presenilin 2 influences miR146 level and activity in microglia. *J Neurochem*, 2013,127(5):592-599.
- [22] Zhang L, Dong LY, Li YJ, et al. The microRNA miR-181c controls microglia-mediated neuronal apoptosis by suppressing tumor necrosis factor. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:211.
- [23] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 2015,523(7560):337-341.
- [24] Pareek S, Roy S, Kumari B, et al. MiR-155 induction in microglial cells suppresses Japanese encephalitis virus replication and negatively modulates innate immune responses *J Neuroinflammation*, 2014,11:97.
- [25] Sharma N, Verma R, Kumawat KL, et al. miR-146a suppresses cellular immune response during Japanese encephalitis virus JaOArS982 strain infection in human microglial cells. *J Neuroinflammation*, 2015,12:30.
- [26] Liu DZ, Tian Y, Ander BP, et al. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010,30(1):92-101.
- [27] Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. MicroRNAs induced during ischemic preconditioning. *Stroke*, 2010,41(8):1646-1651.
- [28] Jickling GC, Ander BP, Zhan X, et al. microRNA expression in peripheral blood cells following acute ischemic stroke and their predicted gene targets. *PLoS One*, 2014,9(6):e99283.
- [29] Yang Z, Zhong L, Zhong S, et al. miR-203 protects microglia mediated brain injury by regulating inflammatory responses via feedback to MyD88 in ischemia. *Mol Immunol*, 2015, 65(2):293-301.
- [30] Fenoglio C, Cantoni C, De Riz M, et al. Expression and genetic analysis of miRNAs involved in CD4+ cell activation in patients with multiple sclerosis. *Neurosci Lett*, 2011,504(1):9-12.
- [31] Murugaiyan G, Beynon V, Mittal A, et al. Silencing microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2011,187(5):2213-2221.
- [32] Junker A, Krumbholz M, Eisele S, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. *Brain*, 2009, 132 ( Pt 12 ): 3342-3352.
- [33] Lopez-Ramirez MA, Wu D, Pryce G, et al. MicroRNA-155 negatively affects blood-brain barrier function during neuroinflammation. *FASEB J*, 2014,28(6):2551-2565.
- [34] Kamphuis WW, Derada TC, Reijerkerk A, et al. The blood-brain barrier in multiple sclerosis: microRNAs as key regulators. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(2):157-167.
- [35] Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, et al. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP-alpha-PU.1 pathway. *Nat Med*, 2011,17(1):64-70.
- [36] Paschon V, Takada SH, Ikebara JM, et al. Interplay Between Exosomes, microRNAs and Toll-Like Receptors in Brain Disorders. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3):2016-2028.
- [37] Lehmann SM, Kruger C, Park B, et al. An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration. *Nat Neurosci*, 2012,15(6):827-835.
- [38] Saba R, Gushue S, Huzarewich RL, et al. MicroRNA 146a (miR-146a) is over-expressed during prion disease and modulates the innate immune response and the microglial activation state. *PLoS One*, 2012,7(2):e30832.
- [39] Butovsky O, Jedrychowski MP, Cialic R, et al. Targeting miR-155 restores abnormal microglia and attenuates disease in SOD1 mice. *Ann Neurol*, 2015,77(1):75-99.
- [40] Drusco A, Bottoni A, Lagana A, et al. A differentially expressed set of microRNAs in cerebro-spinal fluid (CSF) can diagnose CNS malignancies. *Oncotarget*, 2015, 6(25):20829-20839.