

УДК 577.218

МикроРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления

Н. М. Баулина^{1,2*}, О. Г. Кулакова^{1,2}, О. О. Фаворова^{1,2}¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1²Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

*E-mail: tati.90@mail.ru

Поступила в редакцию 30.07.2015

Принята к печати 24.11.2015

РЕФЕРАТ МикроРНК – малые некодирующие РНК, контролирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне за счет связывания с 3'-нетранслируемой областью мРНК-мишени с ее последующей деградацией или репрессией трансляции. Формируя сложную регуляторную сеть, микроРНК в совокупности изменяют экспрессию более 60% генов человека. МикроРНК являются ключевыми регуляторами иммунного ответа, воздействующими на процессы созревания, пролиферации, дифференцировки и активации клеток иммунной системы, на продукцию антител и высвобождение медиаторов воспаления. Нарушение этой регуляции может приводить к формированию различных патологических состояний, в том числе и аутоиммунному воспалению. В обзоре обобщены сведения о биогенезе и механизме действия микроРНК. Рассмотрена роль системы микроРНК в развитии и функционировании иммунной системы, а также участие микроРНК в развитии аутоиммунного воспалительного процесса. Особое внимание уделено роли микроРНК в развитии аутоиммунного воспаления при рассеянном склерозе – тяжелом социально значимом заболевании центральной нервной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА аутоиммунное воспаление, микроРНК, рассеянный склероз.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АИЗ – аутоиммунные заболевания; АПК – антигенпредставляющие клетки; ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ДК – дендритные клетки; МНК – мононуклеарные клетки крови; РРС – ремиттирующий рассеянный склероз; РС – рассеянный склероз; ЦНС – центральная нервная система; ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит; НК – натуральные киллеры; Th1/2/17 – Т-хелперные клетки типа 1/2/17; TLR – Толл-подобные рецепторы; Treg – регуляторные Т-клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших результатов проекта ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements), направленного на расшифровку функциональной части генома, стало осознание факта, что более 80% генома имеют определенную биологическую функцию, в основном связанную с регуляцией экспрессии генов, кодирующих белки. Среди выявленных функциональных элементов наиболее представлены гены, кодирующие регуляторные РНК различного типа, в том числе и микроРНК (короткие, размером от 19 до 24 нуклеотидов, одноцепочечные молекулы РНК), которые служат ключевыми регуляторами различных биологических процессов на посттранскрипционном уровне [1].

Первая микроРНК (*lin-4*) была идентифицирована у нематоды *Caenorhabditis elegans* еще в 1993 г.,

однако только обнаружение у *C. elegans* в 2000 г. второй микроРНК (*let-7*) стало толчком к началу активного изучения микроРНК у позвоночных и беспозвоночных [2]. К настоящему моменту микроРНК обнаружены у животных, растений, протистов и вирусов [3]. Данные о микроРНК хранятся в ряде баз данных, таких, как miRBase, microRNA.org, MicroRNadb, miR2Disease, HMDD, PhenomiR. По данным последней версии miRBase (v21), всего у 223 видов найдено 35828 зрелых микроРНК, из них 2588 зрелых микроРНК идентифицированы в организме человека [4].

МикроРНК являются высококонсервативными молекулами. Эволюционно родственные микроРНК объединены в 239 различных семейств, члены которых имеют высокоомологичные последовательности и некоторые общие мишени [5]. Исследования

последних лет показали, что микроРНК необходимы для нормального развития различных физиологических систем организмов и поддержания клеточного гомеостаза, а изменение их экспрессии и/или функционирования сопряжено с развитием многих болезней человека, включая онкологические, инфекционные, нейродегенеративные и аутоиммунные [4]. В этом обзоре мы кратко остановимся на биогенезе и механизме действия микроРНК, а затем рассмотрим участие микроРНК в регуляции иммунной системы и аутоиммунного воспалительного процесса, уделяя особое внимание участию микроРНК в развитии рассеянного склероза (РС) – хронического аутоиммунного воспалительного заболевания центральной нервной системы.

БИОГЕНЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ микроРНК

Большинство микроРНК кодируется генами, расположенными в интронах генов, кодирующих белки; гены микроРНК могут локализоваться также в экзонах, 5'- и 3'-нетранслируемых участках генов или в межгенных областях [6].

Гены микроРНК транскрибируются в ядре в основном с помощью РНК-полимеразы II в виде первичной микроРНК (pri-miRNA) – длинного транскрипта (от нескольких сотен до десятков тысяч нуклеотидов) (рис. 1). Первичная микроРНК затем преобразуется в предшественника микроРНК (пре-микроРНК, или pre-miRNA) с помощью микропроцессорного комплекса Drosha-DGCR8 (канонический путь) [6]. Существуют еще несколько неканонических путей образования пре-микроРНК, один из которых состоит в образовании пре-микроРНК при сплайсинге коротких шпилечных интронов – митронов (mirtrons) и последующего вырезания пре-микроРНК с помощью белка Ldbr [7]. Далее пути биогенеза микроРНК объединяются, и пре-микроРНК процессируется в цитоплазме с помощью фермента Dicer (РНКаза III) с образованием микроРНК-дуплекса, одна из цепей которого участвует в формировании комплекса RISC (RNA-induced silencing complex) (рис. 1).

Для связывания микроРНК в составе комплекса RISC с мРНК-мишенью критичен небольшой участок микроРНК размером 6–8 нуклеотидов – «seed region» (затравочная область). Степень комплементарности между этим участком микроРНК и мРНК-мишенью во многом определяет механизм регуляции экспрессии генов. Полное комплементарное связывание микроРНК с мРНК приводит к разрезанию и деградации последней. При неполной комплементарности микроРНК и мРНК-мишени трансляция мРНК подавляется на стадиях инициации или элонгации, мРНК дестабилизируется в результате отщепления полиА-последовательности и направляется

в Р-тельца (processing bodies). МикроРНК может действовать на транскрипционном уровне за счет регуляции реорганизации хроматина [9]. В большинстве случаев микроРНК снижают уровень экспрессии мРНК-мишени, однако в некоторых случаях показано, что связывание микроРНК с определенными белковыми комплексами может увеличивать экспрессию генов-мишеней посредством прямого или опосредованного механизмов [10].

Сейчас известно, что микроРНК функционируют не только внутри отдельных клеток, но также могут выходить в кровяное русло и воздействовать на другие клетки организма животных. Внеклеточная зрелая микроРНК (90–99%) находится в основном в крови в комплексе с белками семейства AGO [11]. Кроме того, пре-микроРНК может секретироваться в кровяное русло в составе экзосом и/или мультивезикулярных телец. Экзосомы, в свою очередь, могут захватываться клетками-реципиентами (в том числе и клетками других типов), в цитоплазме которых пре-микроРНК процессируется в зрелую микроРНК. МикроРНК может также высвобождаться из клетки при апоптозе [12].

Для обозначения гена, кодирующего микроРНК, ее предшественника и зрелой молекулы микроРНК, существует специальная номенклатура, однако, она еще не стала общепринятой. Так, для гена, кодирующего микроРНК, используют две аббревиатуры: mir, или MIR, например, mir142 или MIR142. Аббревиатуру «mir» используют также для обозначения первичной микроРНК и пре-микроРНК, а зрелую микроРНК называют «miR». Принадлежность miR к какому-либо виду обозначают тремя буквами – «hsa» перед miR человека (*Homo sapiens*) и «rno» – перед miR крысы (*Rattus norvegicus*) – например, hsa-miR-367 или rno-miR-1. Группы близкородственных микроРНК, обладающих сходной последовательностью, объединяют в семейства, обозначаемые номерами (например, miR-33), а внутри одного семейства выделяют отдельные микроРНК, добавляя к общему названию однобуквенный суффикс, например, hsa-miR-451a и hsa-miR-451b. Пре-микроРНК, дающие начало идентичным зрелым микроРНК, но кодируемые в разных локусах генома, имеют в названии дополнительную цифру, отделенную дефисом, например, из предшественников hsa-mir-121-1 и hsa-mir-121-2 получается идентичная зрелая микроРНК hsa-miR-121. Если известно, какая из цепей микроРНК-дуплекса преимущественно связывается с мРНК-мишенью (так называемая «направляющая» цепь), то ее обозначают, например, miR-56, а комплементарную ей нестабильную («пассажирскую») цепь помечают звездочкой (например, miR-56*). Если данные о функциональной активности

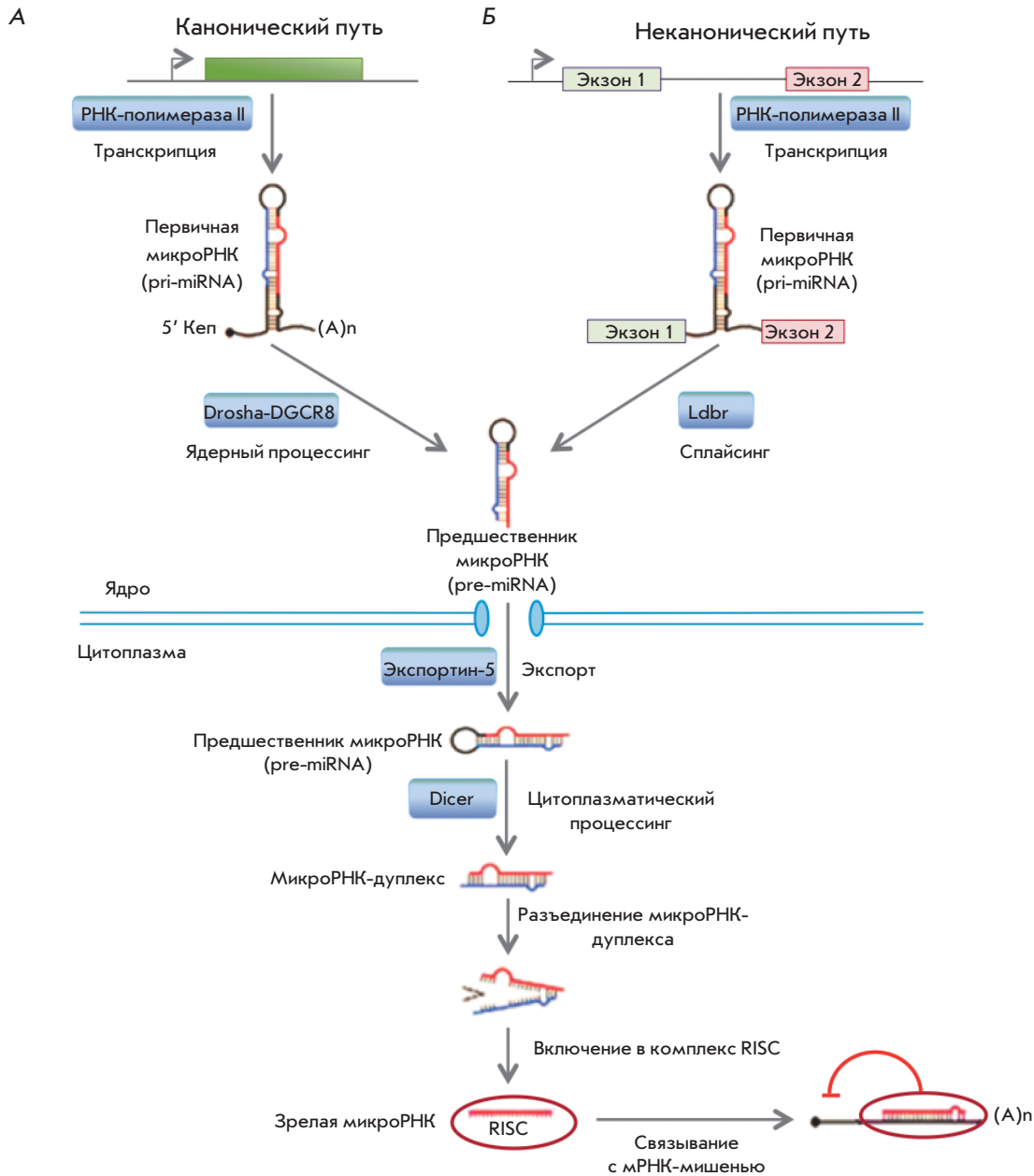


Рис. 1. Биогенез микроРНК (модифицировано из [8]). А – канонический путь образования пре-микроРНК с помощью микропроцессорного комплекса Drosha-DGCR8. Б – неканонический путь, при котором пре-микроРНК образуется в результате сплайсинга митрона и последующего вырезания пре-микроРНК с помощью белка Ldbr. Далее пути биогенеза микроРНК объединяются. Зеленый прямоугольник – ген, кодирующий микроРНК. Экзоны 1 и 2 – экзоны гена, в интроне которого расположен ген микроРНК

цепей микроРНК-дуплекса отсутствуют, то указывают, с каким из концов пре-микроРНК соотносится образовавшаяся в результате процессинга цепь микроРНК-дуплекса, например, miR-142-5p (5'-конец пре-микроРНК) и miR-142-3p (3'-конец пре-микроРНК).

Как и действие цитокинов, функционирование микроРНК характеризуется вырожденностью (избыточностью) и плейотропностью, т.е. уровень экспрессии одной мРНК может регулироваться многими микроРНК, а одна микроРНК связывается со многими мРНК-мишенями, что приводит к формированию сложной регуляторной сети (рис. 2). Таким образом,

изменение экспрессии одной микроРНК может привести к изменениям в профиле экспрессии многих мРНК-мишеней, однако для каждой отдельной мРНК этот эффект будет зависеть также от влияния других микроРНК.

Показано, что избыточность системы микроРНК может в совокупности привести к изменению экспрессии около 60% генов организма [13]. Следует отметить, что уровень экспрессии генов микроРНК, как и генов, кодирующих белки, может регулироваться на эпигенетическом уровне, в процессе транскрипции, процессинга и ядерного экспорта, а также контролируется степенью деградации микроРНК [14].

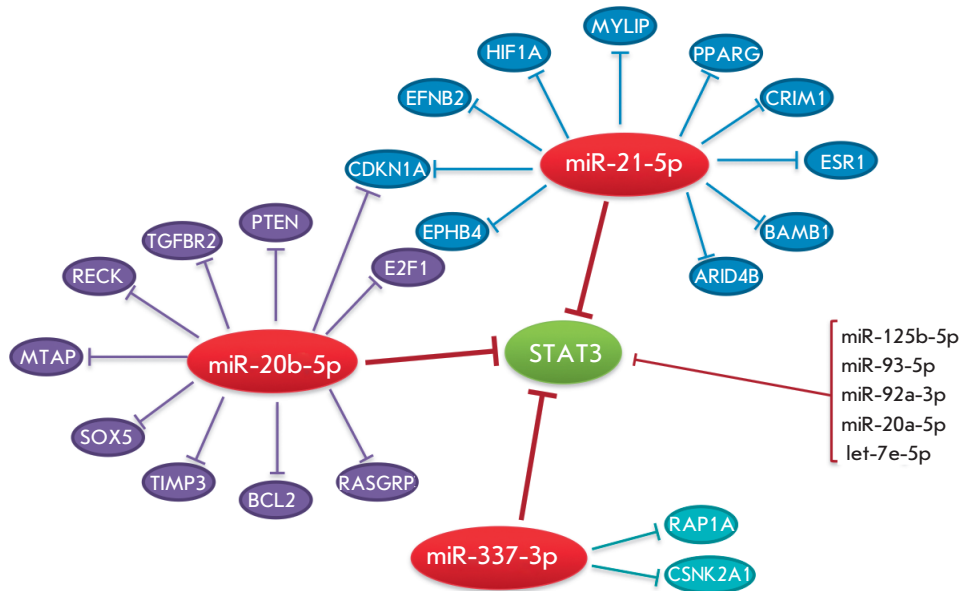


Рис. 2. Избыточность и плейотропность регуляторной системы микроРНК. В качестве примера представлены данные о регуляции мРНК-мишени, которая кодирует транскрипционный фактор STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) (зеленый овал). В красных овалах – miR, подавляющие экспрессию гена STAT3, каждая из которых ингибирует также другие мРНК-мишени (в синих, фиолетовых и голубых овалах). Справа – перечень дополнительных микроРНК, которые, возможно, тоже влияют на экспрессию STAT3. Регуляторная сеть STAT3 смоделирована для этого обзора на основании данных сайта Mirtarbase (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/index.php>)

Спектр используемых организмом микроРНК напрямую зависит от сложности строения организма. Кроме того, экспрессия микроРНК является тканеспецифичной и онтогенетически ориентированной. Таким образом, по мере расширения наших представлений становится все более очевидным, что сеть микроРНК представляет собой необходимый и эволюционно древний компонент системы регуляции экспрессии генов.

УЧАСТИЕ микроРНК В РАЗВИТИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

За последние годы проведено большое число исследований, показывающих, что микроРНК критичны для развития элементов иммунной системы. Показано, что профили экспрессии микроРНК различных гемопоэтических органов и типов клеток различаются, причем экспрессия специфических наборов микроРНК меняется в процессе дифференцировки клеток иммунной системы. Например, обнаружено, что miR-142a, miR-181a и miR-223 предпочтительно экспрессируются в гемопоэтических клетках [15]. Важность микроРНК для развития иммунной системы показана также на транс-

генных мышцах. Нокаут гена *Dicer*, необходимого для нормального созревания микроРНК, приводит к серьезным нарушениям развития и функционирования клеток иммунной системы мышей и летальному исходу в раннем эмбриональном периоде [16]. Сегодня мы знаем, что микроРНК являются ключевыми регуляторами иммунного ответа, действующими на процессы созревания, пролиферации, дифференцировки и активации клеток иммунной системы, на продукцию антител и высвобождение медиаторов воспаления. Они необходимы для нормального функционирования как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

МикроРНК и регуляция врожденного иммунитета

Врожденный иммунитет – это первая линия защиты организма от инфекционных агентов и инициатор воспалительного ответа с участием моноцитов, макрофагов, гранулоцитов, дендритных клеток (ДК) и натуральных киллеров (НК-клеток).

Моноциты и ДК способны распознавать микробные компоненты через Toll-подобные рецепторы (TLR), запуская каскад воспалительных реакций. Недавно показали, что функционирование клеток

Лангерганса – одного из подтипов ДК – строго зависит от фермента Dicer, участвующего в образовании зрелых микроРНК. В отсутствие Dicer увеличивается скорость обновления клеток и их апоптоза, что приводит к прогрессирующему уменьшению числа клеток Лангерганса *in vivo* [17]. Показано также, что дифференцировка гранулоцитов в клетках человека регулируется miR-223 [18], а в дифференцировке моноцитов участвуют микроРНК, относящиеся к кластерам miR-17-92 и miR-106a-92 [19].

После распознавания консервативных структур различных патогенов рецепторами TLR на поверхности ДК и моноцитов инициируется каскад передачи сигнала в клетку, в котором задействованы важнейшие специфические киназы IRAK-1, -2 или -4 (киназы, ассоциированные с интерлейкином-1 (IL-1)), а также фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей (TRAF6). В результате стимулируется высвобождение цитокинов, обладающих провоспалительным и противовирусным действием, таких, как интерферон IFN- γ , IFN- β и фактор некроза опухолей (TNF) [17]. Все эти этапы также регулируются микроРНК. Так, miR-155, синтез которой индуцируется многими лигандами TLR-рецепторов, участвует в выживаемости и активации клеток иммунной системы за счет связывания со своими мишенями, такими, как SHIP1 (Src homology-2 domain-containing inositol 5-phosphatase 1) и SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1), негативными регуляторами иммунного ответа [20]. Это ведет к стимулированию синтеза провоспалительных цитокинов и, как следствие, к активации адаптивного иммунного ответа. Экспрессия гена *MIR146A* немедленно индуцируется липополисахаридом – компонентом клеточных стенок грамотрицательных бактерий, а сама miR-146a способна комплементарно связываться с 3'-UTR мРНК IRAK-1 и TRAF6, ингибируя продукцию этих ключевых сигнальных белков, что приводит к ингибированию активации фактора NF- κ B и к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов – IL-6 и TNF [21].

В ответ на липополисахариды в моноцитарных клеточных линиях и в макрофагах также существенно повышается экспрессия miR-132, -125b, -21, -9, что указывает на участие микроРНК в контроле сигнального пути TLR, причем некоторые микроРНК, судя по характеру эффекта, действуют на этапе возвращения организма к нормальному гомеостазу после ответа на инфекцию. Подобная регуляция по механизму обратной связи очень важна, поскольку не только пониженная, но и повышенная активация сигнального пути TLR может нанести вред организму [22].

НК-клетки обеспечивают раннюю защиту, разрушая трансформированные клетки, а также влияют

на развитие многих клеток иммунной системы, продуцируя различные цитокины. У периферических НК-клеток, не экспрессирующих гены биогенеза микроРНК Dicer или Pasha (*Dgcr8*), наблюдались функциональные нарушения активации клеточных рецепторов [17], что подчеркивает важность системы микроРНК для функционирования НК-клеток.

Все эти работы убедительно показывают, что микроРНК активно участвуют в регуляции врожденного иммунного ответа.

МикроРНК и регуляция адаптивного иммунного ответа

Адаптивный иммунный ответ характеризуется специфическим распознаванием чужеродных антигенов Т- и В-лимфоцитами с последующей селекцией и размножением антигенспецифических клонов этих клеток. В результате происходит как резкое увеличение количества Т- и В-лимфоцитов, отвечающих на данный антиген, так и формирование клеток памяти организма, обеспечивающих вторичный иммунный ответ.

МикроРНК принимают активное участие в регуляции развития и дифференцировки Т- и В-клеток (рис. 3). Так, нарушение процессинга микроРНК в Т-клетках, вызванное делецией гена *Dicer*, на раннем этапе развития приводит к снижению числа тимоцитов и повышению их апоптоза [23]. В отсутствие белка Dicer или AGO2 нарушается дифференцировка В-клеток на разных этапах и изменяется спектр секретируемых антител [24, 25]. Кроме того, предполагается, что дефицит Dicer влияет на программу V(D)J-рекомбинации в развивающихся В-клетках [25]. В то же время наивные Т-лимфоциты с пониженной экспрессией микроРНК и продукцией белка AGO2 более быстро дифференцируются в эффекторные Т-клетки [26].

Многие работы сфокусированы на изучении индивидуальных микроРНК, экспрессия которых специфична для каждого этапа дифференцировки В- и Т-клеток. По данным [27], выявлено более 100 микроРНК, которые потенциально могут влиять на молекулярные пути, контролирующие дифференцировку и функционирование клеток врожденного и адаптивного иммунитета. miR-181a дифференциально экспрессируется в гемопоэтических клетках и участвует в регуляции дифференцировки В- и Т-клеток на ранних этапах развития. Ингибирование miR-181a в незрелых Т-клетках нарушает как позитивную, так и негативную селекцию Т-клеток, при том, что повышенная экспрессия этой микроРНК в зрелых Т-клетках усиливает чувствительность их ответа на антиген [28]. Наряду с miR-181a, экспрессия miR-17-92 повышена в пред-

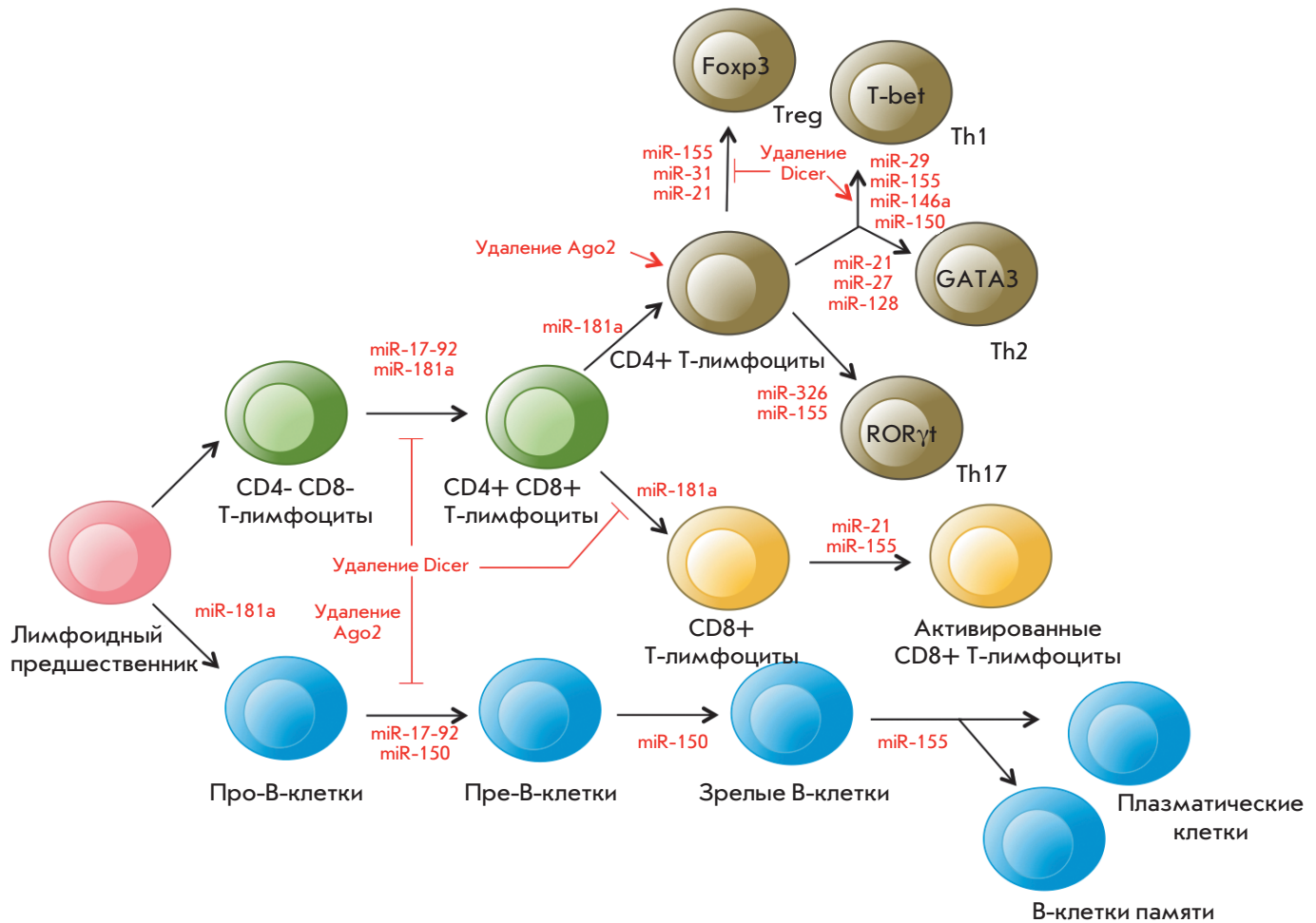


Рис. 3. Участие микроРНК в дифференцировке Т- и В-лимфоцитов (модифицировано из [28]). Th1/2/17 – Т-хелперные клетки типа 1/2/17; Treg – регуляторные Т-клетки; Foxp3, T-bet, GATA3, RORγt – факторы транскрипции, необходимые для нормального развития клеток соответствующего типа. Другие пояснения – в тексте

шественниках В- и Т-клеток и снижена в зрелых клетках, а miR-155 необходима для дифференцировки наивных Т-клеток в эффекторные (Treg, Th1/2, Th17) [29].

Снижение количества Dicer или Drosha в регуляторных Т-клетках (Treg) приводит к раннему развитию аутоиммунных заболеваний. Показано, что CD4+ Т-клетки, не экспрессирующие микроРНК, не могут дифференцироваться в Treg в тимусе. У мышей с нокаутом гена *MIR155* снижено количество Treg-клеток [30]. В то же время miR-21 и miR-31 регулируют дифференцировку Treg за счет изменения экспрессии основного фактора транскрипции Foxp3, необходимого для нормального развития этой субпопуляции CD4+ клеток [31]. В отличие от Treg, удаление Dicer приводит к активации дифференцировки наивных CD4+ Т-клеток в сторону Th1-клеток. Повышенная экспрессия miR-29 в наивных CD4+ Т-клетках подавляет дифференцировку Th1 и про-

дукцию IFN-γ. Показано, что miR-146a участвует в регуляции дифференцировки Th1-клеток за счет связывания с мРНК генов *Traf1* и *Irak1* (как обсуждалось ранее), а также *Stat1*. Кроме того, повышенная экспрессия miR-146a характерна для Th1, в то время как в Th2 она понижена. Повышенная экспрессия miR-21 в Т-клетках способствует дифференцировке Th2-клеток *in vitro*, а miR-27 и miR-128 – снижению продукции IL-4 и IL-5 активированными CD4+ Т-клетками. Субпопуляция клеток типа Th17 регулируется miR-326, которая, связываясь с геном-мишенью *Ets1*, усиливает дифференцировку этих клеток и продукцию IL-17 [31]. На более поздних этапах дифференцировки наблюдали повышенную экспрессию miR-155 и miR-21 в клетках CD8+ [32]. miR-150 предотвращает развитие зрелых В-клеток, но способствует активации Т-клеток за счет связывания со специфическими факторами транскрипции, в том числе с с-Myb и T-bet [33]. У мышей с нокаутом гена

MIR155 обнаружены нарушения секреции антител и переключение синтеза изотипов В-клеток [34].

Таким образом, все больше данных свидетельствует о том, что микроРНК участвуют в регуляции иммунного ответа. Нарушение этой регуляции может приводить к формированию различных патологических состояний, в том числе и аутоиммунных воспалительных процессов.

МикроРНК и РАЗВИТИЕ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Аутоиммунный воспалительный процесс лежит в основе патогенеза многих системных и органоспецифических аутоиммунных заболеваний (АИЗ), таких, как системная красная волчанка, РС, ревматоидный артрит, сахарный диабет типа 1, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Крона и др. Причиной этих заболеваний считается негативная реакция иммунной системы на собственные ткани, которая приводит к образованию аутореактивных клеток и аутоантител, к продукции большого спектра провоспалительных цитокинов и медиаторов, а в итоге – к повреждению и разрушению нормальных тканей организма. Сейчас предполагается, что начальным толчком к развитию многих АИЗ является хроническое воспаление, которое за счет постоянно вырабатываемых аутоиммунными клетками медиаторов усугубляет негативную реакцию иммунной системы против собственного организма и по принципу обратной связи препятствует завершению иммунного ответа.

Изучение профиля микроРНК у больных АИЗ выявило многочисленные нарушения их экспрессии [35–37], причем у некоторых из них, таких, как *miR-155*, *-146a*, *-326*, *-21*, *-181*, изменения встречались наиболее часто. Специфические микроРНК, экспрессируемые клетками иммунной системы и резидентными клетками тканей, могут репрессировать синтез ключевых белков, способствуя тем самым развитию аутоиммунного воспалительного ответа на различных этапах (рис. 4). Эти этапы включают развитие воспалительной реакции; активацию антигенпредставляющих клеток (АПК); распознавание антигена специфическими рецепторами лимфоцитов, дифференцировку *CD4+T*-клеток в разные субпопуляции; функционирование *Treg*; продукцию различных цитокинов; передачу сигнала в резидентные клетки разных тканей в ответ на воспалительные цитокины; дополнительное рекрутирование воспалительных клеток с помощью хемокинов и цитокинов; формирование зародышевых центров В-клеток и переключение изотипов иммуноглобулинов, а также некоторые механизмы повреждения тканей, не опосредованные иммунными клетками.

Как упоминалось выше, последовательная активация некоторых микроРНК может контролировать силу и длительность воспалительного ответа, индуцируемого активацией TLR-рецепторов. Так, показано, что индукция *miR-155* и репрессия *miR-125b* и *let-7i*, вызванные активацией TLR-рецепторов, приводят к синтезу различных провоспалительных цитокинов и активации адаптивного иммунного ответа. Индукция экспрессии *miR-146a*, *-132* и *-9*, негативных регуляторов воспаления, способствует репрессии TLR-сигналикации. Индуцируемые позднее *miR-21* и *miR-147* участвуют в активации противовоспалительного ответа, ингибируя синтез *miR-155* и провоспалительных цитокинов [22].

О роли некоторых микроРНК в функционировании АПК и дифференцировке *CD4+ T*-клеток мы упоминали выше. Продукция ряда цитокинов прямо регулируется микроРНК, например, *miR-29* в Т-лимфоцитах может связываться с мРНК *IFN-γ* и ингибировать его продукцию [30], а экспрессируемая в резидентных фибробластоподобных синовиоцитах *miR-23b* способна ингибировать активацию NF-κB, связываясь с мРНК-мишенями генов *TAB2*, *TAB3* и *IKK-α* в ответ на воспалительные цитокины [38]. Таким образом, микроРНК могут регулировать взаимодействие (crosstalk) между цитокинами, продуцируемыми иммунными клетками, и передачу сигнала рецепторами цитокинов в резидентные клетки разных тканей при развитии АИЗ. МикроРНК могут быть вовлечены в рекрутирование дополнительных воспалительных клеток при участии хемокинов. Показано, что *miR-125a* участвует в негативной регуляции продукции хемокина *RANTES (CCL5)* в активированных Т-клетках при развитии системной красной волчанки [39], а увеличение экспрессии *miR-146a* ингибирует секрецию хемокинов *CCL5* и *IL-8* в эпителиальных клетках легкого человека [40]. Переключение изотипов иммуноглобулинов также может быть нарушено при отсутствии некоторых микроРНК, например, *miR-155* [34]. И, наконец, обнаружено, что активация некоторых матриксных металлопротеиназ, способствующих проникновению иммунных клеток в очаг воспаления, также регулируется микроРНК [41].

Скрининговое сравнительное исследование экспрессии микроРНК в резидентных клетках, присутствующих в очагах воспаления, у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, а также на животных моделях этих заболеваний и РС выявило общие для этих аутоиммунных заболеваний нарушения в экспрессии микроРНК: экспрессия *miR-23b* и *miR-30a-5p* была повышена, а *miR-214* и *miR-146a* – снижена [38].

Накопленные данные говорят о значительной роли микроРНК в развитии АИЗ. Рассмотрим эту роль бо-

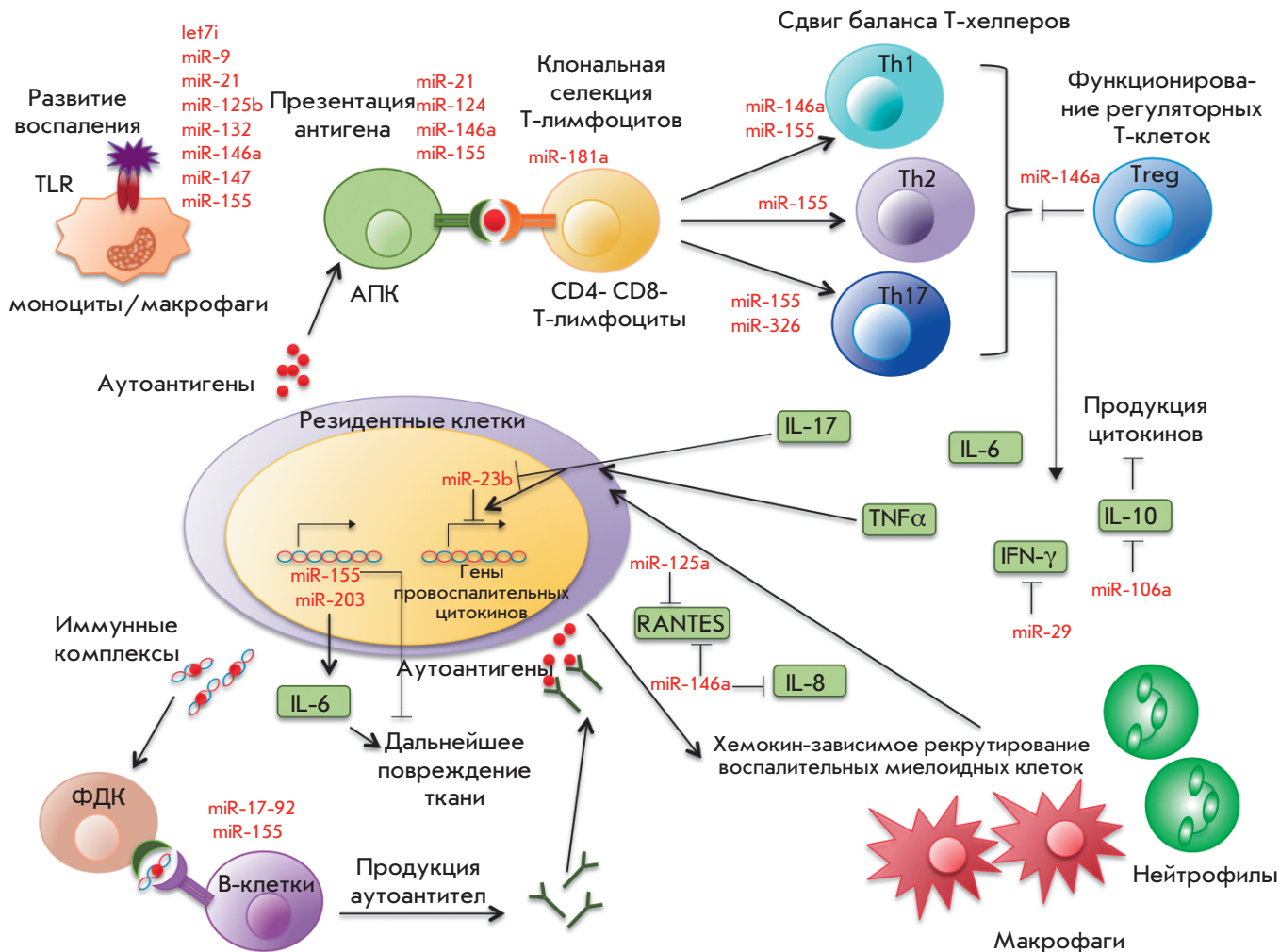


Рис. 4. Участие микроРНК в развитии аутоиммунного воспаления (модифицировано из [35]). АПК – антигенпредставляющие клетки, Th1 /2 /17 – Т-хелперные клетки типа 1 /2 /17; Treg – регуляторные Т-клетки, ФДК – фолликулярные дендритные клетки. Другие пояснения – в тексте

лее подробно на примере рассеянного склероза – одного из наиболее изучаемых АИЗ.

РОЛЬ микроРНК В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

РС – тяжелое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание ЦНС, при котором развивается комплекс иммуноопосредованных патологических реакций, направленных на разрушение миелиновой оболочки нейронов, что впоследствии приводит к необратимой потере неврологических функций и тяжелой инвалидизации.

В настоящее время этиология и патогенез РС выяснены не до конца, однако, многочисленные исследования указывают на иницирующую роль

аутоиммунного процесса, направленного на повреждение миелиновой оболочки нервных клеток в ЦНС. Активация анергичных Т- и В-лимфоцитов на периферии (вне ЦНС) является первым этапом иммунопатогенеза РС. При РС нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Развитие РС характеризуется сдвигом баланса CD4+ Т-хелперных клеток в сторону Th1- и Th17-субпопуляций и также нарушением функционирования Treg-клеток. Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера способствует проникновению аутореактивных клеток в ЦНС, где происходит их реактивация белками и липидами миелиновой оболочки нейронов. В дальнейшем миелин-специфические клетки участвуют в образовании патологических очагов демиелиниза-

ции (бляшек), в формировании которых также принимают участие активированные резидентные клетки ЦНС – микроглия и астроциты. Секретируемые ими цитокины и хемокины, в основном провоспалительные, дополнительно привлекают в очаги демиелинизации как аутореактивные Т- и В-лимфоциты, так и моноциты/макрофаги, которые, в свою очередь, секретируют множество активных молекул (цитокнины, антитела, радикалы кислорода и азота, протеазы), участвующие в дальнейшем повреждении миелиновой оболочки и олигодендроцитов. При длительной и выраженной демиелинизации наступает гибель аксонов, приводящая к появлению стойких симптомов неврологического дефицита. В ходе повреждения олигодендроцитов и миелина высвобождается большое количество аутоантигенов, дающих толчок к дальнейшему развитию аутоиммунного процесса.

МикроРНК и развитие воспалительного аутоиммунного процесса при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите

Общность иммунопатологических и нейродегенеративных процессов позволяет использовать модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) в качестве основной животной модели для изучения роли микроРНК в развитии РС.

В одной из первых работ было показано, что мыши с нокаутом гена *MIR155*, резистентны к проявлению ЭАЭ из-за снижения дифференцировки Th1- и Th17-клеток при аутоиммунном воспалении [42]. Скрининговые исследования выявили изменения в экспрессии многих микроРНК при ЭАЭ. Так, обнаружены 43 микроРНК, экспрессия которых в лимфатических узлах крыс с ЭАЭ выше, чем у крыс, резистентных к ЭАЭ [43]; 33 из этих микроРНК ранее были ассоциированы с развитием РС и других АИЗ. В олигодендроцитах мышей с ЭАЭ экспрессия 56 микроРНК была ниже, чем в олигодендроцитах здоровых мышей; самым низким был уровень экспрессии *miR-15a-5p*, *-15b-5p*, *-20b-5p*, *-106b-5p*, *-181a-5p*, *-181c-5p*, *-181d-5p*, *-320-3p*, *-328-3p* и *-338-3p* [44].

Изучение роли микроРНК в развитии ЭАЭ позволило выявить конкретные гены-мишени некоторых микроРНК и оценить их участие в патогенезе этого заболевания (табл. 1). Основным способом индукции ЭАЭ было введение мышам линий C57Bl/6 [38, 42, 47–57], SJL [45] или крысам Dark Agouti и PVG миелин-олигодендроцитарного гликопротеина, протеолипидного белка или их иммуногенных пептидов в полном адьюванте Фрейнда в сочетании с коклюшным токсином [43]. Исследования проводили преимущественно на клетках иммунной системы (в основном на CD4+ Т-лимфоцитах), а также в раз-

личных клетках нервной ткани. В CD4+ Т-клетках в основном наблюдали увеличение уровня экспрессии генов микроРНК (кроме *miR-20b* и *miR-132/212*), тогда как в клетках нервной системы экспрессия трех микроРНК была понижена, а двух – повышена. Основные мишени микроРНК и в CD4+ Т-лимфоцитах, и в клетках нервной системы – мРНК генов факторов транскрипции и модуляторов активности факторов транскрипции, генов участников сигнальных путей и цитокинов. Важно отметить, что мишенями *miR-29b* и *miR-20b* являются мРНК генов *TBX21* и *RORC*, кодирующих T-bet и ROR γ t – основные факторы транскрипции, участвующие в дифференцировке Th0-клеток в Th1 и Th17 соответственно. Мишенью *miR-326* служит ген *ETS1*, кодирующий фактор транскрипции, который прямо контролирует экспрессию генов цитокинов и хемокинов и участвует в регуляции дифференцировки и пролиферации лимфоидных клеток.

В число мишеней других микроРНК входят гены участников различных сигнальных путей, включая пути NF-kB (*TNFAIP3* и *CHUK*) и JAK/STAT (*STAT3*, *SMAD7*, *SOCS1* и *PIAS3*), а также гены фосфатаз (*INPP5D* и *PTEN*). Гены некоторых цитокинов (*IL-10*, *IL-6* и *IFNG*) и сигнальных путей цитокинов IL-1, IL-17 (*TAB2* и *TAB3*) также являются мишенями микроРНК, экспрессия которых изменяется при ЭАЭ.

Действие микроРНК (таких, как *let-7e*, *miR-155*, *-17-92*, *-20b*, *-21*, *-29b*, *-301a* и *-326*) на мишени в основном проявляется в нарушении дифференцировки и пролиферации клеток Th1 и Th17, которым отводят основную роль в развитии ЭАЭ. *miR-26a* и *miR-873* стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, влияя на нейровоспалительный процесс и тяжесть течения ЭАЭ. Кроме того, *miR-155* участвует в нарушении формирования миелина, что также может вносить вклад в развитие нейродегенеративных процессов. Показано, что повышение уровня *miR-146a* при ЭАЭ в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSC), дифференцированных по нейрональному пути, ингибирует синтез простагландина-E2, что может приводить к увеличению продукции TNF и IFN- γ активированными ДК и Т-клетками [45, 46]. Снижение экспрессии *miR-124* способствует активации фагоцитарной активности и подавлению дифференцировки микроглии, что приводит к усугублению течения ЭАЭ у животных [47].

Таким образом, ЭАЭ оказался адекватной экспериментальной моделью, на которой можно изучать дифференциальную экспрессию микроРНК при аутоиммунном воспалении и выявить роль отдельных

Таблица 1. мРНК-мишени и возможные механизмы влияния некоторых микроРНК, экспрессия которых нарушена при развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей

МикроРНК	Исследуемые клетки	Изменение экспрессии*	Гены, кодирующие мРНК-мишени	Эффект изменения экспрессии микроРНК	Ссылка
let-7e	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>IL-10</i>	Стимуляция развития клеток Th1 и Th17	[48]
miR-17	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>IKZF4</i>	Усиление поляризации Th17	[49]
miR-19b	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>PTEN</i>	Активация дифференцировки Th17	[49]
miR-20b	CD4+ Т-лимфоциты	↓	<i>RORC, STAT3</i>	Активация дифференцировки Th17	[50]
mir-21	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>SMAD7</i>	Активация дифференцировки Th17	[51]
miR-23b	Клетки спинного мозга	↓	<i>TAB2, TAB3, CHUK</i>	Стимуляция опосредованного IL-17 аутоиммунного воспаления	[38]
miR-26a	Клетки головного мозга	↓	<i>IL-6</i>	Повышенная экспрессия Th17-опосредованных цитокинов	[52]
miR-29b	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>TBX21, IFNG</i>	Регуляция дифференцировки Th1	[53]
miR-124	Макрофаги костного мозга	↓	<i>CEBPA, SPI1</i>	Активация фагоцитарной активности, ингибирование дифференцировки микроглии	[47]
miR-132/212	CD4+ Т-лимфоциты	↓	<i>ACHE</i>	Стимуляция Т-клеточной пролиферации, продукции IL-17, IFN-γ; повышение каталитической активности ацетилхолинэстеразы	[54]
miR-146a	Стволовые клетки костного мозга	↑	<i>PTGES2</i>	Ингибирование синтеза простагландина-E2	[45]
miR-155	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>SOCS1</i>	Стимуляция развития клеток Th1 и Th17	[42]
		↑	<i>INPP5D</i>	Нарушение пролиферации миелина	[42]
miR-301a	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>PIAS3</i>	Регуляция дифференцировки Th17	[55]
miR-326	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>ETS1</i>	Стимуляция развития и пролиферации Th17	[56]
miR-873	Первичная культура астроцитов	↑	<i>TNFAIP3</i>	Стимуляция продукции воспалительных цитокинов и усиление демиелинизации нервных волокон	[57]

*Здесь и далее: повышение (↑) или понижение (↓) экспрессии микроРНК при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите.

микроРНК в регуляции дифференцировки Th1- и Th17-клеток и синтеза про- и противовоспалительных цитокинов.

МикроРНК и развитие аутоиммунного воспалительного процесса при РС

В табл. 2 представлены результаты изучения экспрессии микроРНК у больных РС. Для выделения микроРНК использовали различные ткани и клетки: компоненты крови, цереброспинальную жидкость и бляшки демиелинизации. Сравнивали уровни экспрессии микроРНК в контрольной группе здоровых людей и у больных разными формами РС. В группу больных РС входили в основном больные с ремиттирующей формой РС (РРС), клинически изолированным синдромом, первично-прогрессирующей

формой РС, а также больные с вторично-прогрессирующей формой РС. Из табл. 2 видно, что спектр экспрессируемых микроРНК разнообразен и, вероятно, зависит от источника их выделения и/или формы РС.

Изменения в экспрессии некоторых микроРНК наблюдали в разных клетках. Так, экспрессия miR-142-3p, -155 и -326 повышена как в бляшках демиелинизации, так и в цельной крови больных РС; miR-19b и miR-106b – в Treg- и В-клетках, а miR-145 – в цельной крови и в мононуклеарных клетках крови. В случае некоторых микроРНК (miR-17, miR-34a) наблюдались противоположные эффекты в зависимости от типа клеток: в цельной крови отмечена повышенная экспрессия miR-17, а в CD4+ Т-клетках – пониженная; экспрессия miR-34a

Таблица 2. МикроРНК, экспрессия которых изменена при рассеянном склерозе

Источник микроРНК	Форма рассеянного склероза	МикроРНК, дифференциально экспрессирующиеся у больных РС в сравнении с контролем	Изменение экспрессии	Ссылка
Цельная кровь	PPC	miR-142-3p, -145, -186, -223, -442a, -491-5p, -584, -664, -1275	↑	[58]
		miR-20b	↓	
	PPC, КИС	miR-16-2-3p, -574-5p	↑	[59]
		miR-7-1-3p, -20a-5p, -20b , -146b-5p, -3653	↓	
PPC, ППРС, ВПРС	miR-17, -20	↓	[60]	
МНК	PPC	miR-326	↑	[56]
		miR-18b, -193a, -328, -599	↑	[61]
		let-7d, miR-145, -744	↑	[62]
		miR-142-3p, -146a, -155, -326	↑	[63]
	PPC, ППРС, ВПРС	let-7g, miR-150	↓	[64]
	PPC, КИС	miR-29a-3p, -29c-3p, -532-5p	↓	[65]
CD4+ Т-лимфоциты	PPC	miR-326	↑	[56]
		miR-17-5p, -193a, -376a, -485-3p	↑	[66]
		miR-34a, -126, -497	↓	
	PPC, ППРС, ВПРС	miR-27b, -128, -340	↑	[67]
		miR-29b	↑	[53]
CD4+ CD25+ Т-регуляторные лимфоциты	PPC	miR-19a, -19b, -25, -93, -106b	↑	[68]
В-лимфоциты	PPC	miR-19b, -106b, -191, -551a	↑	[69]
Плазма	Не указано	miR-22, -422a, -572, -614, -648, -1826	↑	[70]
		miR-1979	↓	
ЦСЖ*	PPC, ППРС, ВПРС	miR-181c, -633	↑	[71]
		miR-922	↓	
Бляшка демиелинизации**	PPC, ППРС, ВПРС	miR-21, -23a, -27a, -34a, -142-3p, -146a, -155, -199a, -326, -346, -650	↑	[72]

*В качестве контроля использовали цереброспинальную жидкость пациентов с другими неврологическими заболеваниями.

**Контролем служили срезы белого вещества головного мозга, полученные постмортально от пациентов без неврологических заболеваний.

Примечание. ВПРС – вторично-прогрессирующая форма рассеянного склероза (РС); КИС – клинически изолированный синдром; МНК – мононуклеарные клетки крови; ППРС – первично-прогрессирующая форма РС; PPC – ремиттирующая форма РС; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость. Жирным шрифтом выделены микроРНК, экспрессия которых изменена как при рассеянном склерозе, так и при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите.

в бляшке была повышена, а в CD4+ Т-клетках – понижена. Ряд изменений (в табл. 2 выделены жирным шрифтом) в экспрессии микроРНК (miR-17, -19, -20, -21, -23, -29, -146, -155, -326) совпадал с данными, полученными на моделях ЭАЭ. Однако во многих случаях наблюдали разные паттерны экспрессии микроРНК, что можно объяснить разными причинами, в том числе условиями проведения экспериментов. Важно отметить, что представленные в табл. 2 данные об уровне экспрессии микроРНК не соотнесены со стадией РС и тактикой лечения больных РС.

В В-клетках и CD4+ Т-клетках выявлены гены-мишени некоторых микроРНК, экспрессия которых изменяется при развитии РС. Эти гены, а также их предполагаемые функции представлены в табл. 3. Ген, кодирующий молекулу клеточной адгезии CD47, служит мишенью для miR-34a, miR-155 и miR-346. Другими мишенями оказались гены, кодирующие регуляторы апоптоза (BIM) и транскрипции (SIRT1), ингибитор клеточной пролиферации (p21) и матриксную металлопротеазу 9 (ММП9), а также цитокин IL-4. Действие микроРНК на эти мишени приводит

Таблица 3. мРНК-мишени и возможные механизмы влияния некоторых микроРНК, экспрессия которых изменяется при развитии рассеянного склероза у человека

МикроРНК	Исследуемые клетки	Изменение экспрессии	Гены, кодирующие мРНК-мишени	Предполагаемая функция	Ссылка
miR-17	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>TGFBR2, PTEN, BCL2L11, CDKN1A</i>	Пролиферация и активация Т-клеток	[73]
miR-34a miR-155 miR-346	Бляшка демиелинизации	↑	<i>CD47</i>	Стимуляция фагоцитоза миелина	[72]
miR-132	В-лимфоциты	↑	<i>SIRT1</i>	Повышенная продукция про-воспалительных цитокинов	[74]
miR-320a	В-лимфоциты	↓	<i>MMP9</i>	Нарушение проницаемости ГЭБ	[75]
miR-340	CD4+ Т-лимфоциты	↑	<i>IL-4</i>	Сдвиг баланса Th2/Th1-цитокинов в сторону Th1	[67]

к стимуляции фагоцитоза миелина и изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также к нарушению пролиферации и активации Т-клеток и секреции про- и противовоспалительных цитокинов.

Анализ представленных в табл. 2 и 3 данных указывает на разнообразие профилей дифференциальной экспрессии микроРНК при РС в зависимости от типа анализируемых клеток. Учитывая комплексный характер патологии РС, можно предположить, что экспрессия микроРНК определяет стадии клинического течения РС, однако имеющихся данных явно недостаточно для окончательных выводов. Дальнейшее изучение дифференциальной экспрессии микроРНК может помочь выявить потенциальные биомаркеры РС и характера его течения, а также пролить свет на механизмы действия микроРНК.

Особый интерес представляют пусковые механизмы, которые лежат в основе процессов, обеспечивающих выход пациентов из состояния ремиссии в состояние острого обострения при РС, и из состояния обострения в ремиссию.

В целом, изучение роли микроРНК в эпигенетической регуляции аутоиммунного воспаления при различных воспалительных АИЗ может не только способствовать пониманию процессов поддержания стабильности и пластичности иммунной системы, но и повлиять на развитие стратегий профилактики и лечения этих тяжелых социально значимых заболеваний. ●

*Работа выполнена при финансовой поддержке
Российского научного фонда
(проект № 14-14-00605).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rebane A., Akdis C.A. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. V. 132. P. 15–26.
2. Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M., Pasquinelli A.E., Bettinger J.C., Rougvie A.E., Horvitz H.R., Ruvkun G. // *Nature.* 2000. V. 403. P. 901–906.
3. Kamanu T.K., Radovanovic A., Archer J.A., Bajic V.B. // *Sci. Rep.* 2013. V. 3. P. 2940.
4. Eulalio A., Mano M. // *J. Biomol. Screen.* 2015. V. 20. P. 1003–1017.
5. Meunier J., Lemoine F., Soumillon M., Liechti A., Weier M., Guschanski K., Hu H., Khaitovich P., Kaessmann H. // *Genome Res.* 2013. V. 23. P. 34–45.
6. Zhuo Y., Gao G., Shi J.A., Zhou X., Wang X. // *Cell Physiol. Biochem.* 2013. V. 32. P. 499–510.
7. Westholm J.O., Lai E.C. // *Biochimie.* 2011. V. 93. P. 1897–1904.
8. Okamura K., Hagen J., Duan H., Tyler D., Lai E. // *Cell.* 2007. V. 130. P. 89–100.
9. Valinezhad Orang A., Safaralizadeh R., Kazemzadeh-Bavili M. // *Int. J. Genomics.* 2014. V. 2014. P. 970607.
10. Vasudevan S. // *WIREs RNA.* 2012. V. 3. P. 311–330.
11. Turchinovich A., Cho W.C. // *Front. Genet.* 2014. V. 5. P. 30.
12. Vickers K.C., Palmisano B.T., Shoucri B.M., Shamburek R.D., Remaley A.T. // *Nat. Cell Biol.* 2011. V. 13. P. 423–433.
13. Diao L., Marçais A., Norton S., Chen K.C. // *Nucl. Acids Res.* 2014. V. 42. P. e135.
14. Ainiding G., Kawano Y., Sato S., Isobe N., Matsushita T., Yoshimura S., Yonekawa T., Yamasaki R., Murai H., Kira J., et al. // *J. Neurol. Sci.* 2014. V. 337. P. 147–150.
15. Shivdasani R.A. // *Blood.* 2006. V. 108. P. 3646–3653.
16. Belver L., de Yebenes V.G., Ramiro A.R. // *Immunity.* 2010. V. 33. P. 713–722.
17. Jia S., Zhai H., Zhao M. // *Discov. Med.* 2014. V. 18. P. 237–247.
18. Fazi F., Rosa A., Fatica A., Gelmetti V., De Marchis M.L., Nervi C., Bozzoni I. // *Cell.* 2005. V. 123. P. 819–831.

19. Fontana L., Pelosi E., Greco P., Racanicchi S., Testa U., Liuzzi F., Croce C.M., Brunetti E., Grignani F., Peschle C. // *Nat. Cell. Biol.* 2007. V. 9. P. 775–787.
20. O'Connell R.M., Chaudhuri A.A., Rao D.S., Baltimore D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 7113–7118.
21. Taganov K.D., Boldin M.P., Chang K.J., Baltimore D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. P. 12481–12486.
22. O'Neill L.A., Sheedy F.J., McCoy C.E. // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. V. 11. P. 163–175.
23. Zhang N., Bevan M.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 21629–21634.
24. Koralov S.B., Muljo S.A., Galler G.R., Krek A., Chakraborty T., Kanellopoulou C., Jensen K., Cobb B.S., Merckenschlager M., Rajewsky N., et al. // *Cell.* 2008. V. 132. P. 860–874.
25. O'Carroll D., Mecklenbrauker I., Das P.P., Santana A., Koenig U., Enright A.J., Miska E.A., Tarakhovskiy A. // *Genes Dev.* 2007. V. 21. P. 1999–2004.
26. Bronevetsky Y., Villarino A.V., Eislely C.J., Barbeau R., Barczak A.J., Heinz G.A., Kremmer E., Heissmeyer V., McManus M.T., Erle D.J., et al. // *J. Exp. Med.* 2013. V. 210. P. 417–432.
27. Zhu S., Pan W., Qian Y. // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2013. V. 91. P. 1039–1050.
28. Dai R., Ahmed S.A. // *Transl. Res.* 2011. V. 157. P. 163–179.
29. Sethi A., Kulkarni N., Sonar S., Lal G. // *Front. Genet.* 2013. V. 4. P. 8.
30. Baumjohann D., Ansel K.M. // *Nat. Rev. Immunol.* 2013. V. 13. P. 666–678.
31. Rouas R., Fayyad-Kazan H., El Zein N., Lewalle P., Rothe F., Simion A., Akl H., Mourtada M., El Rifai M., Burny A., et al. // *Eur. J. Immunol.* 2009. V. 39. P. 1608–1618.
32. Salaun B., Yamamoto T., Badran B., Tsunetsugu-Yokota Y., Roux A., Baitsch L., Rouas R., Fayyad-Kazan H., Baumgaertner P., Devevre E., et al. // *J. Transl. Med.* 2011. V. 9. P. 44.
33. Xiao C., Calado D.P., Galler G., Thai T.H., Patterson H.C., Wang J., Rajewsky N., Bender T.P., Rajewsky K. // *Cell.* 2007. V. 131. P. 146–159.
34. Thai T.H., Calado D.P., Casola S., Ansel K.M., Xiao C., Xue Y., Murphy A., Friendewey D., Valenzuela D., Kutok J.L., et al. // *Science.* 2007. V. 316. P. 604–608.
35. Hu R., O'Connell R.M. // *Arthritis Res. Ther.* 2013. V. 15. P. 202.
36. Qu Z., Li W., Fu B. // *Biomed. Res. Int.* 2014. V. 2014. P. 527895.
37. Singh R.P., Massachi I., Manickavel S., Singh S., Rao N.P., Hasan S., Mc Curdy D.K., Sharma S., Wong D., Hahn B.H., et al. // *Autoimmun. Rev.* 2013. V. 12. P. 1160–1165.
38. Zhu S., Pan W., Song X., Liu Y., Shao X., Tang Y., Liang D., He D., Wang H., Liu W., et al. // *Nat. Med.* 2012. V. 18. P. 1077–1086.
39. Zhao X., Tang Y., Qu B., Cui H., Wang S., Wang L., Luo X., Huang X., Li J., Chen S., et al. // *Arthritis Rheum.* 2010. V. 62. P. 3425–3435.
40. Perry M.M., Moschos S.A., Williams A.E., Shepherd N.J., Larner-Svensson H.M., Lindsay M.A. // *J. Immunol.* 2008. V. 180. P. 5689–5698.
41. Stanczyk J., Ospelt C., Karouzakis E., Filer A., Raza K., Kolling C., Gay R., Buckley C.D., Tak P.P., Gay S., et al. // *Arthritis Rheum.* 2011. V. 63. P. 373–381.
42. O'Connell R.M., Kahn D., Gibbon W.S., Round J.L., Scholz R.L., Chaudhuri A.A., Kahn M.E., Rao D.S., Baltimore D. // *Immunity.* 2010. V. 33. P. 607–619.
43. Bergman P., James T., Kular L., Ruhrmann S., Kramarova T., Kvist A., Supic G., Gillett A., Pivarcsi A., Jagodic M. // *J. Immunol.* 2013. V. 190. P. 4066–4075.
44. Lewkowicz P., Cwiklinska H., Mycko M.P., Cichalewska M., Domowicz M., Lewkowicz N., Jurewicz A., Selmaj K.W. // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. P. 7521–7537.
45. Matysiak M., Fortak-Michalska M., Szymanska B., Orłowski W., Jurewicz A., Selmaj K. // *J. Immunol.* 2013. V. 190. P. 5102–5109.
46. Aggarwal S., Pittenger M.F. // *Blood.* 2005. V. 105. P. 1815–1822.
47. Ponomarev E.D., Veremeyko T., Barteneva N., Krichevsky A.M., Weiner H.L. // *Nat. Med.* 2011. V. 17. P. 64–70.
48. Guan H., Fan D., Mrelashvili D., Hao H., Singh N.P., Singh U.P., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M. // *Eur. J. Immunol.* 2013. V. 43. P. 104–114.
49. Liu S.Q., Jiang S., Li C., Zhang B., Li Q.J. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 12446–12456.
50. Zhu E., Wang X., Zheng B., Wang Q., Hao J., Chen S., Zhao Q., Zhao L., Wu Z., Yin Z. // *J. Immunol.* 2014. V. 192. P. 5599–5609.
51. Murugaiyan G., da Cunha A.P., Ajay A.K., Joller N., Garo L.P., Kumaradevan S., Yosef N., Vaidya V.S., Weiner H.L. // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. P. 1069–1080.
52. Zhang R., Tian A., Wang J., Shen X., Qi G., Tang Y. // *Neuromol. Med.* 2015. V. 17. P. 24–34.
53. Smith K.M., Guerau-de-Arellano M., Costinean S., Williams J.L., Bottoni A., Mavrikis Cox G., Satskar A.R., Croce C.M., Racke M.K., Lovett-Racke A.E., et al. // *J. Immunol.* 2012. V. 189. P. 1567–1576.
54. Hanieh H., Alzahrani A. // *Eur. J. Immunol.* 2013. V. 43. P. 2771–2782.
55. Mycko M.P., Cichalewska M., Machlanska A., Cwiklinska H., Mariasiewicz M., Selmaj K.W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. P. E1248–1257.
56. Du C., Liu C., Kang J., Zhao G., Ye Z., Huang S., Li Z., Wu Z., Pei G. // *Nat. Immunol.* 2009. V. 10. P. 1252–1259.
57. Liu X., He F., Pang R., Zhao D., Qiu W., Shan K., Zhang J., Lu Y., Li Y., Wang Y. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 28971–28986.
58. Keller A., Leidinger P., Lange J., Borries A., Schroers H., Scheffler M., Lenhof H.P., Ruprecht K., Meese E. // *PLoS One.* 2009. V. 4. P. e7440.
59. Keller A., Leidinger P., Steinmeyer F., Stahler C., Franke A., Hemmrich-Stanisak G., Kappel A., Wright I., Dorr J., Paul F., et al. // *Mult. Scler.* 2014. V. 20. P. 295–303.
60. Cox M.B., Cairns M.J., Gandhi K.S., Carroll A.P., Moscovis S., Stewart G.J., Broadley S., Scott R.J., Booth D.R., Lechner-Scott J., et al. // *PLoS One.* 2010. V. 5. P. e12132.
61. Otaegui D., Baranzini S.E., Armananzas R., Calvo B., Munoz-Culla M., Khankhanian P., Inza I., Lozano J.A., Castillo-Trivino T., Asensio A., et al. // *PLoS One.* 2009. V. 4. P. e6309.
62. Sondergaard H.B., Hesse D., Krakauer M., Sorensen P.S., Sellebjerg F. // *Mult. Scler.* 2013. V. 19. P. 1849–1857.
63. Waschbisch A., Atiya M., Linker R.A., Potapov S., Schwab S., Derfuss T. // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e24604.
64. Martinelli-Boneschi F., Fenoglio C., Brambilla P., Sorosina M., Giacalone G., Esposito F., Serpente M., Cantoni C., Ridolfi E., Rodegher M., et al. // *Neurosci. Lett.* 2012. V. 508. P. 4–8.
65. Hecker M., Thamilarasan M., Koczan D., Schroder I., Flechtner K., Freiesleben S., Fullen G., Thiesen H.J., Zettl U.K. // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. P. 16087–16110.
66. Lindberg R.L., Hoffmann F., Mehling M., Kuhle J., Kappos L. // *Eur. J. Immunol.* 2010. V. 40. P. 888–898.
67. Guerau-de-Arellano M., Smith K.M., Godlewski J., Liu Y., Winger R., Lawler S.E., Whitacre C.C., Racke M.K., Lovett-Racke A.E. // *Brain.* 2011. V. 134. P. 3578–3589.
68. De Santis G., Ferracin M., Biondani A., Caniatti L., Rosaria Tola M., Castellazzi M., Zagatti B., Battistini L., Borsellino G., Fainardi E., et al. // *J. Neuroimmunol.* 2010. V. 226. P. 165–171.

69. Sievers C., Meira M., Hoffmann F., Fontoura P., Kappos L., Lindberg R.L. // *Clin. Immunol.* 2012. V. 144. P. 70–79.
70. Siegel S.R., Mackenzie J., Chaplin G., Jablonski N.G., Griffiths L. // *Mol. Biol. Rep.* 2012. V. 39. P. 6219–6225.
71. Haghikia A., Haghikia A., Hellwig K., Baraniskin A., Holzmann A., Decard B.F., Thum T., Gold R. // *Neurology.* 2012. V. 79. P. 2166–2170.
72. Junker A., Krumbholz M., Eisele S., Mohan H., Augstein F., Bittner R., Lassmann H., Wekerle H., Hohlfeld R., Meinl E. // *Brain.* 2009. V. 132. P. 3342–3352.
73. Meira M., Sievers C., Hoffmann F., Rasenack M., Kuhle J., Derfuss T., Kappos L., Lindberg R.L. // *J. Immunol. Res.* 2014. V. 2014. P. 897249.
74. Miyazaki Y., Li R., Rezk A., Misirliyan H., Moore C., Farooqi N., Solis M., Goiry L.G., de Faria Junior O., Dang V.D., et al. // *PLoS One.* 2014. V. 9. P. e105421.
75. Aung L.L., Mouradian M.M., Dhib-Jalbut S., Balashov K.E. // *J. Neuroimmunol.* 2015. V. 278. P. 185–189.