МИКРО-РНК И ВЛИЯНИЕТО ИМ ВЪРХУ РЕГУЛАЦИЯТА НА ИМУННАТА СИСТЕМА ПРИ ХРОНИЧНИТЕ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ БОЛЕСТИ НА ЧЕРВАТА

Антония Атанасова

*Катедра „Анатомия и клетъчна биология“, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна*

THE INFLUENCE OF MIRNAS ON THE REGULATION OF THE IMMUNE SYSTEM IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Antonia Atanassova

*Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Тази обзорна статия разглежда ролята на експресията на различни микро-РНК за поддържане на епителната бариерна функция на червата, зреенето и диференциацията на имунните клетки, които изграждат вродения и придобит имунитет.

Ключови думи: хронични възпалителни болести на червата, микро-РНК, имунна система

ABSTRACT

This review article presents the role of expression of various micro-RNAs in maintaining intestinal epithelial barrier function, maturation, and differentiation of immune cells that build innate and acquired immunity.

Keywords: inflammatory bowel disease, microRNAs, immune system

ВЪВЕДЕНИЕ

Ролята на имунната система при хронични възпалителни болести на червата (ХВБЧ) е обект на редица публикации, които във времето стават основа за създаване на съвременното лечение. Генетичните и епигенетичните проучвания в тази област допринесоха много за разкриване на интимните механизми за развитието на имуномедираните болести като ХВБЧ. Установи се, че експресията на различни микро-РНК участва в епителната бариерна функция, продукцията на антимикробни пептиди и мукус, зреене и диференциация на имунните клетки, миграцията им под въздействието на различни стимули и продукцията на различни цитокини, т.е. те са преки и косвени участници

във всички етапи от възникване и прогресия на ХВБЧ.

Цел на настоящата статия е да се направи кратък обзор на връзката между експресията на различни микро-РНК и имунната система в хода на патогенезата на ХВБЧ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 2006 – юни 2020 г. в достъпните бази данни (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, PubMed, UpToDate) са използвани следните ключови думи на английски език: хронични възпалителни болести на червата, микро-РНК, имунна система.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

За изследвания период са открити 169 публикации, от които 37 са обзорни статии, а 15 са публикации с резултати от проведени изследвания, 22 са глави от книги, 27 са публикувани абстракти и 68 други съобщения.

Известно е, че в патогенезата на ХВБЧ взаимодействат много фактори като: генетичната предразположеност, чревните микробиом и имунната система (40).

Всеки един от тези фактори е обект на редица проучвания през последните години в търсене на онзи подход при лечението на ХВБЧ, който ще осигури контрол на възпалението, преустановяване прогресията на болестта и възстановяване качеството на живот при пациентите с ХВБЧ. Този обзор разглежда основно регулацията на имунната система чрез експресията на микро-РНК (Фиг. 1.)

лимфоидна тъкан играе съществена роля за формирането на имунен отговор на лигавиците (66).

Здравата мукозна бариера зависи от тесните връзки (ТВри), които блокират пространството между съседни клетки (40).

При ХВБЧ мукозната бариера на епителни клетки се разрушава, регулацията на тесните връзки се нарушава и пропускливостта на параклетъчно пространство се увеличава (40).

Тези нарушения могат да възникнат поради променена функция на самата лигавична бариера или в резултат на възпаление (31).

Обикновено защитата срещу нахлуващи бактерии се осъществява от два специфични типа епителни клетки: чашковидни клетки и клетки на Paneth (31).

Чашковидните клетки регулират производството на слуз, един от факторите, които допринасят за възстановяване епитела и регулиране на възпалението. Клетките на Paneth секретират

Фиг. 1. Патогенеза на ХВБЧ – фактори, които въздействат

Чревните микробиоми участват в изграждането на имунната система (66).

Взаимодействието между гостоприемника и чревния микробиом е двупосочно. Може да има както взаимна полза, така и вреда за двете страни, които участват в процеса на възпаление на червата. Проучвания при животински модели и пациенти с ХВБЧ разкриват ролята на бактериалната флора при възпалението (40,57,66).

Чревният епител се явява бариера между чревния микробиом и лимфоидната тъкан, свързана с гастроинтестиналния тракт (ГИТ). Тази

антимикробни пептиди – дефензини (34,65).

В нормални условия епителът на чревната лигавица ограничава контакта на бактериите от чревния лумен и интестиналната имунна система (85).

При възникване на увреди регенерацията и възстановяването на епитела имат основна роля за контролиране и елиминиране на възпалителния отговор. При ХВБЧ възпалителният отговор често води до нарушаване целостта на епитела (поява на ерозии, язви) и загуба на производството на дефензин (85).

Чревният микробиом може да засили възпалителната реакция. Ламина проприя на чревния епител съдържа имунни клетки, които балансират между от имунологичния толеранс към луменния микробиом и необходимостта от защита срещу патогени и навлизането луменна флора в прекомерни количества (31,40,57,66).

При активното чревно възпаление в ламина проприя проникват имунни клетки (неутрофилни, макрофаги и NK клетки) и дендритни клетки. (31, 40, 66)

Увеличаване броят и активирането на тези клетки повишава локалната продукция на тумор-некрозис фактор- α (TNF- α), интерлевкин-1 (IL-1), интерферон γ (IFN- γ) и стимулиране на цитокиновия сигнален път Th17/IL23 (21).

Първоначалният имунен отговор спрямо чревния микробиом е контролиран. Създава се имунен толеранс или защитен възпалителен отговор. Всяко нарушение на този тип взаимодействие може да доведе до развитието на ХВБЧ (21).

Епителните, дендритните клетки и макрофагите разпознават микроорганизмите от чревния лумен посредством toll-like рецепторите или nucleotide oligomerization domain 2 (NOD2) рецепторната система. Тези взаимодействия са обект на много проучвания в областта на ХВБЧ (23,26,77).

Дендритните клетки експресират антигени, за да привлекат CD4 + клетките във вторичните лимфоидни органи. Взаимодействието между антиген-експресиращи клетки и цитокините (като IL-10) с участието на трансформиращия растежен фактор TGF води до диференциране на T CD4 + клетките (26).

Ентеротропните молекули улесняват навлизането на лимфоцити от кръвта в червата. След това тези активирани T CD4 + клетки навлизат в ламина проприя и там осъществяват своите основни действия (26,40).

При пациенти с чревно възпаление се наблюдават няколко събития, които водят до засилен контакт между бактерии и епителни клетки: нарушение на лигавицата и тесните връзки между клетките, повишена чревна пропускливост и нарастващо свързване на бактериите с епителните клетки (40).

При пациенти с ХВБЧ чревните имунни клетки започват да произвеждат високи нива на TNF- α и IL23, IL-12, IL-6, IL-1 и други хемокини (40).

В резултат на това се увеличават TCD4 + клетките от проинфламаторен тип, които също от-

делят високи нива на хемокини. Тази повишена продукция на хемокини, увеличава инфилтрацията от левкоцити. Цялата каскада от промени води до възникване на възпаление.

Множество проучвания разкриват, че микро-РНКите играят съществена роля във всеки един етап от възпалението.

Микро-РНКите са неразделна част от диференциацията, регулирането и клетъчната сигнализация на вродената и придобитата имунна система.

Неправилната адаптация в рамките на тези процеси може да доведе до остро или хронично продължаващо възпаление, с което се характеризират инфламаторните нарушения при ХВБЧ (14,38,88).

Предполага се, че е променена експресията на микро-РНКи и връзките им с мембранни регулаторни молекули, ензими и пептиди, в резултат на което се отключва възможността за развитие на ХВБЧ. В същото време единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) на гените на микро-РНКите могат да повлияят на експресия на микро-РНК и/или съзряването им, като се предполага, че предизвикват специфични фенотипни промени (8).

Микро-РНКи и връзката с вродения и придобит имунитет

Редица автори разкриват, че микро-РНКите играят ключова роля в изграждането и правилното функциониране на придобития и вродения имунитет (8,12,50,74).

Те представляват малки 21-24 нуклеотидни двуверижни РНК молекули, които с помощта на комплекс от белтъци могат да предизвикат нарязване на определени информационни РНКи (иРНКи) молекули. Тези и-РНКи се явяват техни мишени и нарязването им предизвиква РНК заглушаване (RNAsi-lencing) на съответните гени.

Често тези процеси са свързани и със системата за метилиране на гени – процесът на т.нар. РНК зависимо метилиране на ДНК, който е тясно свързан с РНК интерференцията.

Малките РНКи, индуциращи тези процеси, са наречени малки интерфериращи РНК (**small interfering RNAs, siRNAs**). По-късно се открива още един клас малки некодиращи РНК в клетките – микро РНК (microRNA, miRNA).

Най-новите данни сочат, че микро-РНКите участват в множество биологични процеси: като изграждане и контрол на вродения и придобит имунитет, поддържането на стабилността на генома, устойчивостта на стресови фактори; растеж на клетките, диференциация,

пролиферация и апоптоза; възпаление; както и участие в туморогенезата, клетъчна миграция, инвазия в хода на прогресия на множество туморни процеси (53).

Микро-РНК-ите регулират развитието на различните имунни клетки. Те имат съществено значение за правилното функциониране на В- и Т-клетките. Недостигът на Dicer, основният ензим при обработката на miRNAs, води до инхибиране на развитието на Т-клетките (50).

Група микро-РНКи като **miR-155**, miR-181a, miR-150 и miR-17-92 участват в В- и Т-клетъчна регулация (15).

Свърхекспресията на miR-150 блокира развитието на В-клетките.

Микро-РНК-199a-5p е насочена към активин А-рецептор на ген 1B. Това взаимодействие води до намалена експресия на CCAAT/enhancer binding protein α и в крайна сметка инхибира диференцирането на моноцити/макрофаги (46).

Дендритните клетки са най-мощните антиген-представящи клетки, които са отговорни за първичните имунни отговори. Натрупването на доказателства подчертава важността на специфични микро-РНК-и в развитието на дендритните клетки, способността им за антигенна презентация, както и освобождаване на различни цитокини (74).

Рецепторите от Toll-like рецепторната (TLR) фамилия се експресират в макрофаги и дендритни клетки (ДК). Този процес се регулира от микро-РНКи (22,41,98).

Загубата на микро-РНК-155 в дендритните клетки нарушава тяхната антиген-представяща функция.

Прицелният ген на микро-РНК -155 в дендритните клетки е супресор на цитокиновото сигнализиране (suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1), който регулира отрицателно антиген-представящата способност на дендритните клетки. Следователно нарушената регулация на SOCS1, при липса на miR-155, би могла да доведе до нарушена функция на дендритните клетки (12).

Различни авторски колективи описват, че miR146a(41), **miR-155** (67) и let-7i (92) участват в съзряването и функционалната годност на дендритните клетки, докато miR-148/152 и miR-223 участват в способността за антигенна презентация (47,55).

Барьерната функция на ентероцитите

Чревната лигавица образува бариера, която отделя съдържимото в лумена от интерстициума. В основата на тази тъканна бариера стои

връзката между ентероцитите и контролът на пропускливостта. Осъществява се посредством тесни връзки (ТВри,TJs), адхизивни връзки и десмозоми, които регулират парацелуларната пропускливост на епителни слоеве през апикалната и базолатерална ос (18).

Основните протеинови комплекси на ТВри са съставени от трансмембранни протеини като зонулини, клаудини, оклудини и съединителни адхезионни молекули (4).

Известно е, че е нарушаване на чревната бариера може да бъде важен патогенетичен механизъм, допринасящ за развитието на чревно възпаление (70,84).

Микро-РНК-ите играят съществена роля за поддържане бариерната функция на чревния епител. Те обикновено оказват своето влияние върху експресията на ключовите гени, които отговарят за синтеза на протеините на ТВри (54).

От различни проучвания през последните години се установи, че редица микро-РНКи miR-21, miR-34C, miR-191a, miR-200b, miR-93, miR-150, miR-874, miR-122a, miR-675 и други, участват в укрепване или отслабване на чревната бариерна функция на епитела (32,80,87,101).

Повишената експресия на miR-122a, индуцирана от TNF- α , води до разграждане на оклудин-матричната РНК в ентероцитите и повишава техния пермеабитет (90).

Редица проучванията разкриха, че **miR-191a** и miR - 212 отслабват тесни връзки чрез намаляване експресията на гена за zonula occludens-1,ZO-1 (80,87).

TNF- α разрушава тесните връзки чрез увеличаване експресията на IL-8 и **miR-191a**. По този начин, вероятно микро-РНК-ите участват във възпалителната каскада, причинени от TNF- α (71).

Свърхекспресията на микро-РНК-155, индуцирана от TNF- α , инхибира синтеза на zonula occludens-1, като намалява регулацията на RhoA експресията и допринася за нарушаване на пропускливостта на лигавичната бариера. (83)

От друга страна се доказва, че miR-200b предотвратява разрушителния ефект на TNF- α върху тесни връзки, посредством намаляване експресията на интерлевкин и това до някаква степен укрепва чревната бариера (71,87).

Ето защо през последните години при редица заболявания, които протичат с нарушена бариерна функция на ГИТ, се прилагат моноклонални антитела, насочени срещу тумор-некротизиращият фактор алфа (TNF)- α , който се явява един от ключовите медиатори на възпалението

в червата. Анти-TNF- α терапията индуцира ремисия при пациентите с остра тежка БК(3) активен ЯК (82) и рефрактерна на лечението цъолиакия (29).

Познанията, които ни дават микро-РНК-ите и техните регулаторни функции при IBD, дава нов поглед върху развитието и приложението на подходящи терапевтични режими (96).

Оказва се, че miR-29b, **miR29c** (35), miR-146a (39,64), **miR-155** и miR-221 регулират апоптозата на дендритните клетки и производство на цитокини (49).

Микро-РНКи действията на НК клетките

Натрупването на имунни клетки в ламина проприя на чревния епител е една от предпоставките за развитие ХВБЧ (30).

НК клетките са едни от най-значимите сред имунните клетки, които участват във възпалителните процеси (13).

Редица проучванията разкриват, че **miR-155** регулира активиране на НК клетките чрез регулиране на нивото на протеина в сигналния път на фосфоинозитид 3-киназа (PI3K), ядрения фактор капа-бета на активирани В-лимфоцити (NF- κ B) и калциневрина (78).

НК клетките, при които липсва експресия на **miR-155**, се активират лесно (78).

Според други автори има обратна връзка между **miR-155** и цитотоксичната активността на НК клетките (94,97).

Микро-РНКи и действието на неутрофилите

Други клетки, които участват в процесите на възпаление, са неутрофилите. Тези клетки, наричани още полиморфонуклеарни клетки (ПМН), присъстват в кръвообращението. Следвайки тъканните нарушения, инфекции или възпаление, те могат да мигрират към местата на увреждане-

Фиг. 2. Участието на микро-РНК в зрението на имунните клетки

то чрез процес, наречен хемотаксис. След като достигнат прицелната зона, осъществяват фагоцитоза и антимикробна активност (37).

Някои проучванията показват, че микро-РНК-ите влияят на хемотаксиса и неутрофилна миграция.

Процесът на хемотаксис е повлиян от редица цитокини, включително IL-8.

Микро-РНК-155, чрез укрепване сигналния път PI3K/Akt, повишава нивото на IL-8, увеличава миграцията на неутрофили и усилва възпалителния процес (9).

Докато микро-РНК-142-3p допринася за зрението и диференциация на неутрофилите (25), то miR-15, **miR-16** и miR-214 засилват процеса на възпаление чрез намаляване експресията на A2A рецепторите в неутрофилите, като по този начин участват в контрола на възпалението (33).

Микро-РНКи и действията на макрофаги/моноцити

Макрофагите са друг ключов компонент от каскадата на имунния отговор. Тези клетки се произвеждат от моноцити в тъканите на тялото. Активирането на макрофагите се осъществява чрез два пътя: класически и алтернативен.

Макрофагите, активирани по класическия път, се наричат M1 макрофаги и те имат про-възпалителни свойства. Макрофагите, които се активират по алтернативния път, наречен M2, имат противовъзпалителни свойства (57).

Микро-РНК-424 допринася за диференцирането на моноцитите и усилва самия процес на диференциация, докато **miR-199a-5p** има инхибиращ ефект върху диференциацията на моноцитите (46,67).

Микро-РНКи и действията на Т-клетки

Т-клетките също играят много важна роля в патогенезата на ХВБЧ (57,61).

Т-клетките се генерират от лимфоидни предшественици и се разделят на две групи TCD4 + и TCD8 + лимфоцити, или цитотоксични Т. Тяхната роля е доказана в патогенезата на ХВБЧ (Фиг. 2) (57,61).

При активно чревно възпаление се натрупват имунни клетки в червата, включително TCD4 + клетки.

TCD4 + предшествениците (наивни CD4 + клетки) са разделени в два подтипа Т клетки: ефекторни CD4 + Т-клетки и регулаторни Т-клетки (26).

Ефекторните Т-клетки включват Th1, Th2, Th17 и Tfh, а регулаторните Т-клетки са: nTreg, iTreg, Tr1 и Th3-клетки (26).

Всяка от тези две Т-клетъчни групи секретира цитокини, които имат важни функции.

Ефекторните Т-клетки участват в защита срещу патогени (26).

Активността на тези клетки се контролира от регулаторните Т-клетки, като съществува баланс между функцията на тези две категории на Т-клетки (42).

Сривът на този баланс може да доведе до развитие на ХВБЧ. Прекомерна активност на ефекторни Т-клетки или нарушение в диференциация и имunosупресивната активност на регулаторните Т-клетки могат да доведат до развитие на хронично възпаление (42,100).

Микро-РНК-ите участват във формиране и диференциране на TCD4 + клетки и осъществяване на тяхната функция. Например микро-РНК-181a, микро-РНК-150 и микро-РНК-21 регулират съзряването, функция и активиране на наивни CD4 + клетки (27,44,57,73).

Наивните CD4 + клетки могат да се диференцират в ефекторни Т-клетки или регулаторни Т-клетки (69).

Th1, Th2, Th17 и Tfh са ефекторните Т-клетки, които се диференцират от наивни.

CD4 + клетки под въздействието на някои цитокини. Те от своя страна започват да произвеждат различни цитокини, които спомагат да се активират други имунни клетки и осъществяват много важна роля в процеса на възпаление (69).

Th1-клетките се диференцират от CD4 + наивни клетки чрез IL-12 и сигналния път STAT4. Th1-клетките допринасят за защитата на организма срещу вътреклетъчни патогени, включително микроби и протозои. Те водят до усилване активността на макрофагите и увеличават цитотоксичните Т-клетки (99).

Th1-клетките осъществяват своите ефекти като произвеждат IFN γ .

За разлика от Th1-клетките, Th2-клетките участват повече в защита срещу извънклетъчни патогени. Тези клетки се диференцират от наивни CD4 + клетки под действието на IL4 и сигналните пътища STAT6 и GATA3. Най-важният цитокин, който произвеждат, е IL4 (99).

Th1 и Th2-клетките са тясно взаимосвързани, тъй като IFN- γ , освободен от Th1-клетките, може да контролира диференциацията и функцията на Th2-клетките чрез инхибиране на IL4 секреция. Връзката на Th1 и Th2-клетките с ХВБЧ се проучва интензивно.

Изясни се, че Th1 клетките могат да се асоциират с БК, а Th2-клетките са повече свързани с ЯК (42,99).

Чрез проучванията в областта на микро-РНК-ите става ясно, че тези малки молекули играят роля в диференциацията и способността за производство на цитокини. Микро-РНК-155 засилва диференциацията на Th1-клетки от наивни CD4+ клетки. Липсата на микро-РНК-155 причинява резистентност към колит, индуциран у миши модели (45,72,95,96).

Напоследък се разкри, че микро-РНК-155 влияе върху възпалителния процес, като се насочва към един протеин (SH-2, съдържащ инозитол 5' полифосфатаза 1 (SHIP1)) и свързания с него сигнален път и това вероятно допринася за патогенезата на ХВБЧ (51).

Микро-РНК-142-5p също засилва диференциацията на Th1-клетки (79).

Обратно, други микро-РНКи инхибират диференциацията на Th1 клетки. Например микро-РНК-29 и микро-РНК-27a действат в тази посока (52,55,76).

Микро-РНКите влияят върху способността на Т-клетките да продуцират цитокини. Например микро-РНК-144 има инхибиращ ефект върху IFN- γ и TNF- α продукцията, докато miR-21 увеличава производството на тези цитокини и допринася за индуцирането на колит при миши модели (5,43,48).

Една скорошна публикация обобщава данните от редица проучвания, като подчертава ролята на някои микро-РНКи, като микро-РНК-20b, микро-РНК-10a, микро-РНК-18a, микро-РНК-210, микро-РНК-106a, микро-РНК 363-3p, микро-РНК-18b, микро-РНК-27a и микро-РНК-15b, които имат инхибиращ ефект относно процеса на диференциация на Th17-клетките (57).

Докато други групи, обратно, засилват процеса на диференциране на Th17 клетки: микро-РНК-223, микро-РНК-155, микро-РНК-26a, микро-РНК-17-92, микро-РНК-181a, микро-РНК-200a, микро-РНК-141, микро-РНК-448 и микро-РНК-21 (57).

Освен върху процесите на диференциране, микро-РНК-155 влияе и върху способността за продуциране на цитокини от Th17-клетки. Вероятно е тази микро-РНК (155) увеличава способността на Th17-клетки да произвеждат цитокини чрез инхибиране на ДНК-свързващ протеин, наречен Jarid, който инхибира експресията на цитокиновите гени (24).

Микро-РНКи и действията на Т-регулаторните (Treg) клетки

Регулаторните Т-клетки са друга група Т-CD4+ клетки, които регулират активността на

Т-клетките и играят важна роля в имунния толеранс (21).

Някои miRNA стимулират диференциация и функция на Treg клетки, като микро-РНК-17-92, микро-РНК-146a, микро-РНК-155, микро-РНК-124 и микро-РНК-16b/16 (57).

Ако систематизираме пътя на развитие на вродения и придобит имунитет, ще открием участието на някои ключови микро-РНК. Те контролират много от стъпките за диференциация и развитие и имунната система. Например микро-РНК-155, както беше по-рано изтъкнато, участва в интестиналната тъканна бариерна функция, но и в контрола на функциите на дендритните клетки, диференциацията на наивни CD4+ към Th1(7), Th17(62), Treg(50), Т-фуликуларни хелперни клетки Tfh (36), диференцирането на CD8+ наивни към Т-цитотоксични (58,93) и в зреенето на В-клетките (81).

Микро-РНКи от семейството на микро-РНК29-29b и микро-29c регулират не само функцията на дендритните клетки, но и диференциацията на наивни CD4+ към Th1 (89).

Микро-РНКи и T-like рецепторната система на сигнализация

TLR сигнализация се индуцира от експресията на микро-РНК-155 (60,63).

За разлика от микро-РНК-146a, микро-РНК-155 стимулира имунния отговор. Миши модели с дефицит на miR-155 са силно устойчиви на експериментални автоимунни заболявания (62).

NOD-like рецептори и микро-РНКи

В това семейство рецепторни протеини NOD2 функционира като вътреклетъчен сензор, който участва както във възпалението, така и за имунната защита. Мутациите в гена, който кодира това семейство рецептори, се свързват с изразена податливост към болест на Крон (БК) (19).

Взаимодействието на микро-РНКте с NOD участва в развитието на ХВБЧ. Някои от участници в този тип въздействие са микро-РНК-29, микро-РНК-122, микро-РНК-146a, и микро-РНК-192. Например полиморфизмите в NOD2 нарушават експресията на микро-РНК-29 в дендритните клетки и това води до свръхекспресия на IL-23 с последващо възпаление (11,16,17,28).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесът на зараждане, прогресия, както и усложненията на имуномедираните заболявания, като ХВБЧ, остава все още с доста неизяснени моменти и затова в последните години голям

брой научно-изследователски екипи работят в тази област (1,6,10,59,75).

Напредъкът на молекулярната биология разкри многостранното влияние на микро-РНКите като „фина постраскрипционна настройка“ на имунната система. Изясни се участие им в обучението, съзряването, диференциацията и регулация на вродения и придобит имунитет. Всички тези факти дадоха нов тласък в разгадаване на патогенезата на ХВБЧ и разкриха огромни потенциални възможности за бъдещо лечение на ХВБЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атанасова А. Клинична оценка на пациентите с язвен колит - съвременен подход. Дисертация. МУ-Варна, 2014 г.
2. Agudo J, Ruza A, Tung N, Salmon H, Leboeuf M, Hashimoto D, Becker C, Garrett-Sinha LA, Baccarini A, Merad M. The miR-126-VEGFR2 axis controls the innate response to pathogen-associated nucleic acids. *Nat Immunol.* 2014;15:54-62.
3. Akobeng AK. Crohn's disease: current treatment options. *Arch Dis Child.* 2008;93:787-792.
4. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1:a002584.
5. Ando, Y., Yang, G.-X., Kenny, T. P., Kawata, K., Zhang, W., Huang, W., ... Gershwin, M. E. (2013). Overexpression of microRNA-21 is associated with elevated pro-inflammatory cytokines in dominant-negative TGF- β receptor type II mouse. *Journal of Autoimmunity*, 41, 111-119
6. Ashton J.J., Mossotto E., Ennis S., Beattie M.R. Personalising medicine in inflammatory bowel disease-current and future perspectives. *Transl Pediatr* 2019;8(1):56-69. doi.org/10.21037/tp.2018.12.03
7. Banerjee A, Schambach F, DeJong CS, Hammond SM, Reiner SL. Micro-RNA-155 inhibits IFN-gamma signaling in CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2010; 40: 225-231 [PMID: 19877012 DOI: 10.1002/eji.200939381]
8. Berezin A.E. and Eugen I Poplyonkin. Diagnostic and therapeutic value of micro-RNAs in inflammatory bowel disease. (2020) *Biomedical Research and Therapy*, 7(2):3622-3632.
9. Bhattacharyya, S., Balakathiresan, N. S., Dalgard, C., Gutti, U., Armistead, D., Jozwik, C., Biswas, R. (2011). Elevated miR-155 promotes inflammation in cystic fibrosis by driving hyperexpression of interleukin-8. *Journal of Biological Chemistry*, 286(13), 11604-11615.
10. Boros E. and Nagy I. The Role of MicroRNAs upon Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Inflammatory Bowel Disease. *Cells* 2019, 8, 1461; doi:10.3390/cells8111461
11. Brain O, Owens BM, Pichulik T, Allan P, Khatamzas E, Leslie A, Steevens T, Sharma S, Mayer A, Catuneanu AM. The intracellular sensor NOD2 induces microRNA-29 expression in human dendritic cells to limit IL-23 release. *Immunity.* 2013;39:521-536
12. Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, Barras E, Reith W, Santos MA, Pierre P. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:2735-2740
13. Cerwenka, A., & Lanier, L. L. (2016). Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer. *Nature Reviews Immunology*, 16(2), 112-123
14. Chen C-Z, Schaffert S, Fragoso R, et al. Regulation of immune responses and tolerance: the microRNA perspective. *Immunol Rev* 2013;253:112-28.
15. Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science.* 2004;303:83-86
16. Chen Y, Wang C, Liu Y, Tang L, Zheng M, Xu C, Song J, Meng X. miR-122 targets NOD2 to decrease intestinal epithelial cell injury in Crohn's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;438:133-139.
17. Chuang AY, Chuang JC, Zhai Z, Wu F, Kwon JH. NOD2 expression is regulated by microRNAs in colonic epithelial HCT116 cells. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:126-135.
18. Cichon C, Sabharwal H, Rüter C, Schmidt MA. MicroRNAs regulate tight junction proteins and modulate epithelial/

- endothelial barrier functions. *Tissue Barriers*.2014;2:e944446
19. Cuthbert AP,Fisher SA, Mirza MM,King K,Hampe J,Croucher PJ,Mascheretti S,Sanderson J, Forbes A, Mansfield J.The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*.2002;122:867-874.
20. De Iudicibus S, Lucafò M., Vitulo N., Martelossi S. , Zimbello R., De Pascale F., et al. High-Throughput Sequencing of microRNAs in Glucocorticoid Sensitive Paediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1399; doi:10.3390/ijms19051399
21. De Souza, H. S. P., & Fiocchi, C. (2016). Immunopathogenesis of IBD:Current state of the art.*Nature Reviews Gastroenterology andHepatology*,13(1), 13–27
22. Dunne A,O'Neill LA.Adaptor usage and Toll-like receptor signaling specificity. *FEBS Lett*.2005;579:3330-3335
23. Elia,P.P.,Tolentino,Y.F.M.,Bernardazzi,C., &deSouza,H.S.P.(2015). The role of innate immunity receptors in the pathogenesisof inflammatory bowel disease.*Mediators of Inflammation*, 2015,1–10
24. Escobar, T. M., Kanellopoulou, C., Kugler, D. G., Kilaru, G., Nguyen, C. K., Nagarajan, V., Muljo, S. A. (2014). MiR-155 activates cytokine gene expression in Th17 cells by regulating the DNA-binding protein Jarid2 to relieve polycomb-mediated repression. *Immunity*, 40(6), 865–879
25. Fan, H.-B., Liu, Y.-J., Wang, L., Du, T.-T., Dong, M., Gao, L.,Zhou, Y. (2014). MiR-142-3p acts as an essential modulator of neutrophil development in zebrafish. *Blood*, 124(8), 1320–1330
26. Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A.(2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease.*Autoimmunity Reviews*,13(1), 3–10.
27. Ghisi, M., Corradin, A., Basso, K., Frasson, C., Serafin, V., Mukherjee, S., Zanovello, P. (2011). Modulation of microRNA expression in human T- cell development: Targeting of NOTCH3 by miR-150. *Blood*, 117(26), 7053–7062
28. Ghorpade DS,Sinha AY,Holla S,Singh V,Balaji KN.NOD2-nitric oxide-responsive microRNA-146a activates Sonic hedgehog signaling to orchestrate inflammatory responses in murine model of inflammatory bowel disease. *J Biol Chem*.2013;288:33037-33048
29. Gillett HR,Arnott ID,McIntyre M,Campbell S,Dahele A,Priest M,Jackson R,Ghosh S.Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology*.2002;122:800-805
30. Ginsburg, C. H., Dambrauskas, J. T., Ault, K. A., & Falchuk, Z. M. (1983). Impaired natural killer cell activity in patients with inflammatory bowel disease: Evidence for a qualitative defect. *Gastroenterology*, 85(4), 846–851
31. Hanauer, S. B. (2006). Inflammatory bowel disease: Epidemiology,pathogenesis, and therapeutic opportunities.*Inflammatory BowelDiseases*,12(Suppl. 1), S3–S9
32. Heidary, M. F., Mahmoodzadeh Hosseini, H., Mehdizadeh Aghdam, E., Nourani, M. R., Ranjbar, R., Mirnejad, R., & Imani Fooladi, A. A. (2015). Overexpression of metastatic related microRNAs, Mir-335 and Mir-10b, by staphylococcal enterotoxin B in the metastatic breast cancer cell line. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(2), 255–259. Jun
33. Heyn, J., Ledderose, C., Hinske, L. C., Limbeck, E., Möhnle, P., Lindner, H. A., & Kreth, S. (2012). Adenosine A2A receptor upregulation in human PMNs is controlled by miRNA-214, miRNA-15, and miRNA-16. *Shock*, 37(2), 156–163
34. Ho, S., Pothoulakis, C., & Koon, H. W. (2013). Antimicrobial peptides andcolitis. *Current Pharmaceutical Design*,19(1), 40–47
35. Hong Y,Wu J,Zhao J,Wang H,Liu Y,Chen T,Kan X,Tao Q,Shen X,Yan K.miR-29b and miR-29c are involved in Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One*.2013;8:e69926
36. Hu R, Kagele DA, Huffaker TB, Runtsch MC, Alexander M, Liu J, Bake E, Su W, Williams MA, Rao DS, Möller T, Garden GA, Round JL, O'Connell RM. miR-155 promotes T follicular helper cell accumulation during chronic, low-grade inflammation. *Immunity*

- 2014; 41: 605-619 [PMID: 25367574 DOI: 10.1016/ j.immuni.2014.09.015]
37. Jones, H. R., Robb, C. T., Perretti, M., & Rossi, A. G. (2016). The role of neutrophils in inflammation resolution, *Seminars in immunology*. Elsevier
38. Kalla R, Ventham NT, Kennedy NA, et al. *Gut* 2014;0:1–14. doi:10.1136/ gutjnl-2014-307891
39. Karrich JJ, Jachimowski LC, Libouban M, Iyer A, Brandwijk K, Taanman-Kueter EW, Nagasawa M, de Jong EC, Uittenbogaart CH, Blom B. MicroRNA-146a regulates survival and maturation of human plasmacytoid dendritic cells. *Blood*.2013;122:3001-3009.
40. Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2009). Inflammatory bowel disease. *Annual Review of Immunology*, 28, 573–621.
41. Kracht M, Saklatvala J. Transcriptional and post-transcriptional control of gene expression in inflammation. *Cytokine*.2002;20:91-106.
42. Larmonier, C. B., Shehab, K. W., Ghishan, F. K., & Kiela, P. R. (2015). T lymphocyte dynamics in inflammatory bowel diseases: Role of the microbiome. *BioMed Research International*, 2015, 2015–2019
43. Li, D., Wang, X., Lan, X., Li, Y., Liu, L., Yi, J., ... Lu, S. (2015). Down-regulation of miR-144 elicits proinflammatory cytokine production by targeting toll-like receptor 2 in nonalcoholic steatohepatitis of high-fat-diet- induced metabolic syndrome E3 rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 402, 1–12
44. Li, G., Yu, M., Lee, W.-W., Tsang, M., Krishnan, E., Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2012). Decline in miR-181a expression with age impairs T cell receptor sensitivity by increasing DUSP6 activity. *Nature Medicine*, 18(10), 1518–1524.
45. Li, J., Gong, J., Li, P., Li, M., Liu, Y., Liang, S., & Gong, J. (2014). Knockdown of microRNA-155 in Kupffer cells results in immunosuppressive effects and prolongs survival of mouse liver allografts. *Transplantation*, 97(6), 626–635.
46. Lin HS, Gong JN, Su R, Chen MT, Song L, Shen C, Wang F, Ma YN, Zhao HL, Yu J. miR-199a-5p inhibits monocyte/macrophage differentiation by targeting the activin A type 1B receptor gene and finally reducing C/EBP α expression. *J Leukoc Biol*.2014;96:1023-1035.
47. Liu X, Zhan Z, Xu L, Ma F, Li D, Guo Z, Li N, Cao X. MicroRNA-148/152 impair innate response and antigen presentation of TLR-triggered dendritic cells by targeting CaMKII α . *J Immunol*.2010;185:7244-7251.
48. Liu, L. Y., Schaub, M. A., Sirota, M., & Butte, A. J. (2011). Transmission distortion in Crohn's disease risk gene ATG16L1 leads to sex difference in disease association. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(2), 312–322.
49. Lu C, Huang X, Zhang X, Roensch K, Cao Q, Nakayama KI, Blazar BR, Zeng Y, Zhou X. miR-221 and miR-155 regulate human dendritic cell development, apoptosis, and IL-12 production through targeting of p27kip1, KPC1, and SOCS-1. *Blood*.2011;117:4293-4303.
50. Lu LF, Thai TH, Calado DP, Chaudhry A, Kubo M, Tanaka K, Loeb GB, Lee H, Yoshimura A, Rajewsky K, Rudensky AY. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein. *Immunity* 2009; 30: 80-91 [PMID: 19144316 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.11.010]
51. Lu, Z.-J., Wu, J.-J., Jiang, W.-L., Xiao, J.-H., Tao, K.-Z., Ma, L., ... Wang, X.-P. (2017). MicroRNA-155 promotes the pathogenesis of experimental colitis by repressing SHIP-1 expression. *World Journal of Gastroenterology*, 23(6), 976.
52. Ma, F., Xu, S., Liu, X., Zhang, Q., Xu, X., Liu, M., ... Cao, X. (2011). The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon- γ . *Nature Immunology*, 12(9), 861–869
53. Matsumoto A., Nakayama K.I., Hidden Peptides Encoded by Putative Noncoding RNAs. *Cell Structure and Function*. 2018; 43 (1) : 75-83
54. McKenna LB, Schug J, Vourekas A, McKenna JB, Bramswig NC, Friedman JR, Kaestner KH. MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation, architecture,

- and barrier function. *Gastroenterology*.2010;139:1654-1664, 1664.e1.
55. Mi QS,Xu YP,Wang H,Qi RQ,Dong Z,Zhou L.Deletion of microRNA miR-223 increases Langerhans cell cross-presentation. *Int J Biochem Cell Biol*.2013;45:395-400
56. Min, S., Li, L., Zhang, M., Zhang, Y., Liang, X., Xie, Y., Yang, R. (2012). TGF- β -associated miR-27a inhibits dendritic cell-mediated differentiation of Th1 and Th17 cells by TAB3, p38 MAPK, MAP2K4 and MAP2K7. *Genes and Immunity*, 13(8), 621–631.
57. Moein S, Vaghari-Tabari M, Qujeq D,Majidinia M, Nabavi SM, Yousefi B. MiRNAs and inflammatory bowel disease: An interesting new story.*J Cell Physiol*.2018;1–17
58. Muljo SA, Ansel KM, Kanellopoulou C, Livingston DM, Rao A, Rajewsky K. Aberrant T cell differentiation in the absence of Dicer. *J Exp Med* 2005; 202: 261-269 [PMID: 16009718 DOI: 10.1084/ jem.20050678]
59. Naghdalipour M., Moradi N., Fadaei R., Barez S.R., Sayyahfar S., Mokhtare M.,et al. (2020): Alteration of miR-21, miR-433 and miR-590 tissue expression related to the TGF- β signaling pathway in ulcerative colitis patients, *Archives of Physiology and Biochemistry*, DOI: 10.1080/13813455.2020.1762656
60. Nahid MA,Satoh M,Chan EK.MicroRNA in TLR signaling and endotoxin tolerance. *Cell Mol Immunol*.2011;8:388-403.
61. Neurath, M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 329–342.
62. O'Connell RM, Kahn D, Gibson WS, Round JL, Scholz RL, Chaudhuri AA, Kahn ME, Rao DS, Baltimore D. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity* 2010; 33: 607-619 [PMID: 20888269 DOI: 10.1016/j. immuni.2010.09.009]
63. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA*.2007;104:1604-1609.
64. Park H,Huang X,Lu C,Cairo MS,Zhou X.MicroRNA-146a and microRNA-146b regulate human dendritic cell apoptosis and cytokine production by targeting TRAF6 and IRAK1 proteins. *J Biol Chem*.2015;290:2831-2841.
65. Pastorelli, L., De Salvo, C., Mercado, J. R., Vecchi, M., & Pizarro, T. T.(2013). Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: Lessons learned from animal models and human genetics. *Frontiers in immunology*,4, 280
66. Podolsky, D. K. (1991). Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*,325(13), 928–937
67. Rodriguez A,Vigorito E,Clare S,Warren MV,Couttet P,Soond DR,van Dongen S,Grocock RJ,Das PP,Miska EA.Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*.2007;316:608-611.
68. Roy, S. (2016). MiRNA in macrophage development and function. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(15), 795–804.
69. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 133(5), 775–787.
70. Shen L,Su L,Turner JR.Mechanisms and functional implications of intestinal barrier defects. *Dig Dis*.2009;27:443-449.
71. Shen, Y., Zhou, M., Yan, J., Gong, Z., Xiao, Y., Zhang, C., ... Chen, Y. (2016). MiR-200b inhibits TNF- α -induced IL-8 secretion and tight junction disruption of intestinal epithelial cells in vitro. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(2), G123–G132
72. Singh, U. P., Murphy, A. E., Enos, R. T., Shamran, H. A., Singh, N. P., Guan, H., ... Nagarkatti, P. S. (2014). MiR-155 deficiency protects mice from experimental colitis by reducing T helper type 1/type 17 responses. *Immunology*, 143(3), 478–489
73. Smigielska-Czepiel, K., van den Berg, A., Jellema, P., Slezak-Prochazka, I., Maat, H., van den Bos, H., Kroesen, B. J. (2013). Dual role of miR-21 in CD4+ T-cells: Activation-induced miR-21 supports survival of memory T-cells and regulates CCR7 expression in naive T-cells. *PLoS One*, 8(10), e76217

74. Smyth LA, Boardman DA, Tung SL, Lechler R, Lombardi G. MicroRNAs affect dendritic cell function and phenotype. *Immunology*. 2015;144:197-205.
75. Soroosh A., Koutsoumpa M., Pothoulakis C., Iliopoulos D. Functional role and therapeutic targeting of microRNAs in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (November 16, 2017). doi:10.1152/ajpgi.00268.2017
76. Steiner, D. F., Thomas, M. F., Hu, J. K., Yang, Z., Babiarz, J. E., Allen, C. D. C., ... Ansel, K. M. (2011). MicroRNA-29 regulates T-box transcription factors and interferon- γ production in helper T cells. *Immunity*, 35(2), 169–181
77. Strober, W., Asano, N., Fuss, I., Kitani, A., & Watanabe, T. (2014). Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated poly-morphisms in Crohn's disease. *Immunological Reviews*, 260(1), 249–260
78. Sullivan, R. P., Fogel, L. A., Leong, J. W., Schneider, S. E., Wong, R., Romee, R., ... Fehniger, T. A. (2013). MicroRNA-155 tunes both the threshold and extent of NK cell activation via targeting of multiple signaling pathways. *The Journal of Immunology*, 191(12), 5904–5913
79. Talebi, F., Ghorbani, S., Chan, W. F., Boghazian, R., Masoumi, F., Ghasemi, S., ... Noorbakhsh, F. (2017). MicroRNA-142 regulates inflammation and T cell differentiation in an animal model of multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 55.
80. Tang, Y., Zhang, L., Forsyth, C. B., Shaikh, M., Song, S., & Keshavarzian, A. (2015). The role of miR-212 and iNOS in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction and steatohepatitis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(9), 1632–1641.
81. Thai TH, Calado DP, Casola S, Ansel KM, Xiao C, Xue Y, Murphy A, Frenthewey D, Valenzuela D, Kutok JL, Schmidt-Supprian M, Rajewsky N, Yancopoulos G, Rao A, Rajewsky K. Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science* 2007; 316: 604-608 [PMID: 17463289 DOI: 10.1126/science.1141229]
82. Thukral C, Cheifetz A, Peppercorn MA. Anti-tumour necrosis factor therapy for ulcerative colitis: evidence to date. *Drugs*. 2006;66:2059-2065
83. Tian R, Wang RL, Xie H, Jin W, Yu KL. Overexpressed miRNA-155 dysregulates intestinal epithelial apical junctional complex in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8282-8291.
84. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:799-809.
85. Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2004). C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(5), 661–665.
86. Wang and Chen. microRNAs as therapeutic targets in intestinal diseases. *ExRNA* (2019) 1:23 <https://doi.org/10.1186/s41544-019-0026-9>
87. Wang, L., Zhang, R., Chen, J., Wu, Q., & Kuang, Z. (2017). Baicalin protects against TNF- α -induced injury by down-regulating miR-191a that targets the tight junction protein ZO-1 in IEC-6 cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(4), 435–443.
88. Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. *Cell* 2009;136:26–36.
89. Xu XM, Zhang HJ. miRNAs as new molecular insights into inflammatory bowel disease: Crucial regulators in autoimmunity and inflammation. *World J Gastroenterol* 2016;22(7): 2206-2218
90. Ye D, Guo S, Al-Sadi R, Ma TY. MicroRNA regulation of intestinal epithelial tight junction permeability. *Gastroenterology*. 2011;141:1323-1333.
91. Zhang L, Cheng J, Fan XM. MicroRNAs: New therapeutic targets for intestinal barrier dysfunction. *World J Gastroenterol* 2014;20(19): 5818-5825
92. Zhang M, Liu F, Jia H, Zhang Q, Yin L, Liu W, Li H, Yu B, Wu J. Inhibition of microRNA let-7i depresses maturation and functional state of dendritic cells in response to lipopolysaccharide stimulation via targeting suppressor of cytokine signaling 1. *J Immunol*. 2011;187:1674-1683.

93. Zhang N, Bevan MJ. Dicer controls CD8+ T-cell activation, migration, and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 21629-21634 [PMID: 21098294 DOI: 10.1073/pnas.1016299107]
94. Zhang, C., Xi, X., Wang, Q., Jiao, J., Zhang, L., Zhao, H., & Lai, Z. (2015). The association between serum miR-155 and natural killer cells from tuberculosis patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(6), 9168–9172.
95. Zhang, C., Zhao, Z., Osman, H., Watson, R., Nalbantoglu, I., & Lin, J. (2014). Differential expression of miR-31 between inflammatory bowel disease and microscopic colitis. *Microrna*, 3(3), 155–159.
96. Zhang, J., Cheng, Y., Cui, W., Li, M., Li, B., & Guo, L. (2014). MicroRNA-155 modulates Th1 and Th17 cell differentiation and is associated with multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 266(1), 56–63.
97. Zhang, L., Shen, J., Cheng, J., & Fan, X. (2015). MicroRNA-21 regulates intestinal epithelial tight junction permeability. *Cell Biochemistry and Function*, 33(4), 235–240.
98. Zhou B, Wang S, Mayr C, Bartel DP, Lodish HF. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:7080-708
99. Zhou, L., Chong, M. M. W., & Littman, D. R. (2009). Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. *Immunity*, 30(5), 646–655.
100. Zhu, J., & Paul, W. E. (2008). CD4 T cells: Fates, functions, and faults. *Blood*, 112(5), 1557–1569
101. Zou, T., Jaladanki, S. K., Liu, L., Xiao, L., Chung, H. K., Wang, J.-Y., ... Wang, J.-Y. (2016). H19 long noncoding RNA regulates intestinal epithelial barrier function via microRNA 675 by interacting with RNA-binding protein HuR. *Molecular and Cellular Biology*, 36(9), 1332–1341.

Адрес за кореспонденция:

Антония Атанасова
Клиника по гастроентерология, ет. 11
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. „Христо Смирненски“ 1
9010, Варна
тел. +359 898 346 321
e-mail: aniatanassova@abv.bg