

· 综述 ·

长链非编码 RNA 人母系表达基因 3 在肿瘤发生中作用的研究进展

丁佳宁¹, 马进原², 朱全刚^{1,2} (1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药学研究室, 上海 200437; 2. 上海市皮肤病医院药剂科, 上海 200443)

[摘要] 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 覆盖了人类 DNA 的大部分非编码信息, 占整个基因组的 90% 以上, 它们构成了一个广泛而复杂的分子群, 在肿瘤的病理生理过程中以多种形式存在。2003 年, lncRNA 人母系表达基因 (MEG) 3 被证明是垂体瘤的一个潜在的肿瘤抑制因子, 之后研究者又在脑膜瘤、肝癌、肺癌、神经内分泌瘤, 以及前列腺癌等其他肿瘤上对其在基因表达调控、印记、转录和翻译后的作用上进行了研究, 发现 MEG3 在多种恶性肿瘤组织中低表达或表达缺失, 而上调 MEG3 的表达与肿瘤生长抑制相关, 其在肿瘤发生中的作用和机制得到了更好地阐明。总结 MEG3 的功能及在肿瘤发生中的研究进展。

[关键词] 长链非编码 RNA; 人母系表达基因 3; 表观遗传; 肿瘤; 抑癌基因

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)05-0390-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.002

Research progress of lncRNA MEG3 in tumorigenesis

DING Jianing¹, MA Jinyuan², ZHU Quangang^{1,2} (1. Department of Pharmacy Laboratory, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Dermatology Hospital, Shanghai 200443, China)

[Abstract] Long non-coding RNA (lncRNA) covers most of the messages from the human DNA without protein-coding potential, which is a wide range of complicated molecules that consist of more than 90% of the whole genomic and present in different forms in the course of pathophysiology of cancers. In 2003, lncRNA MEG3 was firstly discovered as a potential tumor-inhibiting factor of pituitary adenomas. Later on, the roles and mechanisms in the regulation of gene expression, imprinting, transcription, and post-translation of MEG3 in meningioma, hepatocellular cancer, lung cancer, neuroendocrine tumor, prostate cancer and other kinds of tumors were further clarified, indicated that the expression of MEG3 was down-regulated or deficient in a wide range of tumors while the expression up-regulation of MEG was greatly correlated with tumor inhibition. The function of MEG3 and its research progress in tumorigenesis were summarized in this paper.

[Key words] lncRNA; MEG3; epigenetic regulation; tumor; antioncogene

人类基因组测序鉴定发现, 在人类基因组的 30 亿个碱基对中, 仅有约 2% 的碱基对编码蛋白质, 即人类体细胞的 180 000 个转录本中, 仅 20 000 个编码蛋白质, 其余则为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)^[1-2]。非编码 RNA 可分为管家 RNA、短链非编码 RNA (sncRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 等亚型。目前, 14 880 个 lncRNA 已被 ENCORE 项目所确定, 许多的 lncRNA 有自身的启动子, 多存在于哺乳动

物中, 而越来越多的研究证明, lncRNA 在细胞分化、迁移和凋亡中能够发生分子交换, 并通过改变基因表达模式使细胞状态发生改变^[3-4]。第一个 lncRNA——lncRNAH19, 由 Brannan 等发现^[5]。lncRNA 起初被认为是基因组转录的“噪音”, 不具备生物学功能, 但越来越多的研究表明, 其参与了 X 染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等多种重要的调控过程。lncRNA 表达或功能异常与人类疾病的发生密切相关, 包括肿瘤^[6]、1 型糖尿病^[7]、心血管疾病^[8]和退行性神经疾病等^[9]。研究亦证实 lncRNA 参与了多种肿瘤信号通路, 如 Notch、mTOR、NF-Kb 和 Wnt^[10-11]。它们影响和调节着细胞周期及细胞的凋亡、增殖、侵袭和转移, 并参与了肿瘤的发生和发展。lncRNA 可以是抑癌基因, 也可以是致癌基因。如

[基金项目] 国家自然科学基金 (81472394); 上海市皮肤病医院国家自然科学基金培育项目 (17GZRPY11)

[作者简介] 丁佳宁, 硕士研究生, Email: 807402084@qq.com

[通讯作者] 朱全刚, 博士, 主任药师, 研究方向: 药物新剂型, Email: qgzhu@126.com

lncRNA GAS8-AS1 过表达能抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖^[12],而沉默 Linc00673 可抑制肝癌细胞的增殖、浸润和上皮间质转化(EMT)^[13]。2003年,Zhang 等首次发现 lncRNA MEG3 是垂体瘤的一个潜在的肿瘤抑制因子,之后研究者又在其他肿瘤上对其进行了研究,使人母系表达基因 3(maternally expressed gene 3,MEG3)在肿瘤中的作用和机制得到了更好地阐明。本文总结了 MEG3 的功能及其在肿瘤发生中作用的研究进展。

1 lncRNA MEG3 的功能

MEG3 是一种母系印记基因编码的 lncRNAs,它是小鼠母系印记基因 Gtl2 的人类同系物,首次识别于小鼠 12 号染色体末端,长度为 35 000 的单拷贝印记基因,是首个被发现的有肿瘤抑制功能的长链非编码 RNA^[14]。

母系表达基因 MEG3 与父系表达基因 DLK1 可构成 DLK1-MEG3 印记域,它们分别位于人染色体 14q32.3 和鼠染色体 12。其转录缺乏明显的开放阅读框,位于蛋白编码基因 DLK1 的 100 000 处,启动子易发生差异甲基化,且转录方向与 DLK1 一致。此印记域包含两个差异甲基化区域(DMRs),分别是 IG-DMR 和 MEG3-DMR。MEG3-DMR 的甲基化模式取决于 IG-DMR,表明它们之间存在等级相互作用和明显的特性^[15]。

MEG3 在多数正常组织中均有表达,如在中枢神经系统、唾液腺、胰腺和肾脏上皮细胞的发育过程中表达水平较高,其在成年小鼠肾上腺、脑垂体和大脑中也有表达,然而在人类肿瘤(如非小细胞肺癌、胃癌、子宫颈癌等)中异常低表达或不表达^[16]。过表达的 MEG3 能抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,说明 MEG3 可能是一个抑癌基因。研究表明其发挥抑癌作用与 DNA 甲基化、cAMP 途径^[17]、p53 基因表达^[18]、Rb 途径^[19]以及影响血管生成^[20]有关。MEG3 的表达受表观遗传调控,在多种肿瘤中发现 CpG 异常甲基化。此外,基因拷贝数缺失被认为是肿瘤发生的另一机制。MEG3 缺失一方面能够上调父系表达基因,另一方面可以下调其下游基因和抑癌基因 miRNAs 的表达水平,但这一观点仍存在争议^[21]。

2 lncRNA MEG3 与肿瘤

随着 MEG3 在垂体瘤中的研究,使得其与肿瘤的关系逐渐受到关注。目前已有多篇研究分别报道了 MEG3 在非功能性垂体腺瘤^[16,22-24]、脑膜瘤^[25]、

肝癌^[26]、肺癌^[19]、胰腺神经内分泌瘤^[27]和前列腺癌^[26-28]等多个肿瘤中的作用。

2.1 MEG3 与非功能性垂体腺瘤

Zhang 等于 2003 年首次发现 MEG3 参与了肿瘤的发生。首先,他们克隆了一个 cDNA,它是来自 MEG3(一个未知功能的母系表达基因)的一个新型的转录本,并研究了 MEG3 cDNA 亚型 MEG3a 的分子克隆、表达水平以及抗增殖作用。为了确定肿瘤形成的发病机制,他们通过 cDNA 代表性差异分析法比较发现 MEG3 cDNA 片段在正常人垂体组织中表达较高,而在临床非功能性垂体腺瘤中表达较低或缺失。之后通过 Northern 印迹杂交和 RT-PCR 进一步研究证实 MEG3 在非功能性垂体腺瘤和多种人癌细胞中都不表达。此外,研究还发现 MEG3 可通过异位表达抑制人癌细胞 HeLa、MCF-7 和 H4 的增殖。基因组分析表明 MEG3 位于染色体 14q32.3 位点,此位点已被报道存在抑癌基因,并参与了脑膜瘤的发病机制。这些数据表明 MEG3 可能是一个新型的抑癌基因,它在人垂体腺瘤的发展中起重要作用^[16]。

Cheunschon 等对 MEG3 抑制垂体腺瘤增殖的机制做了更深入的研究,人类临床无功能垂体腺瘤(NFAs)中 MEG3 选择性表达缺失,但是此位点上其他基因的表达情况还未见报道。RT-PCR 评估了 44 例人垂体腺瘤(临床无功能垂体腺瘤 25 例、促肾上腺皮质激素腺瘤 7 例、生长激素腺瘤 7 例、催乳素腺瘤 5 例)和 10 例正常的垂体中 DLK1-MEG3 位点上 24 个基因的表达水平。流式细胞术分析了 5 个能抑制癌细胞增殖的 miRNAs,发现其表达均很低。研究发现 18 个基因,包括 DLK1-MEG3 位点上的 13 个 miRNAs 的表达水平都明显下调。促肾上腺皮质激素腺瘤和催乳素腺瘤中分别有 9 个和 7 个 miRNAs 明显下调,而 7 个生长激素腺瘤中没有。另外,miR-134 转染 PDFS 细胞后,其 G2/M 期受到阻滞。这些数据表明 NFAs 中 DLK1-MEG3 位点发生了沉默,且 miRNAs 能抑制 PDFS 细胞增殖,即人 NFAs 中 DLK1-MEG3 位点起着肿瘤抑制的作用^[23]。

Chunharojrith 等还发现 MEG3 能明显抑制裸鼠体内移植瘤的生长,并阻滞细胞周期 G1 期。此外,p53 基因失活完全阻碍了 MEG3 的肿瘤抑制作用,这表明 MEG3 的肿瘤抑制作用是由 p53 介导的^[24]。

2.2 MEG3 与脑膜瘤

脑膜瘤是最常见的恶性肿瘤,占中枢神经系统

肿瘤的 15%~25%。早期人们认为肿瘤的发生是由于染色体 22 上 NF2 基因的失活,但是原因尚未明确。染色体 14q32 异常与脑膜瘤的发生和发展有关,因此猜想该位点可能存在肿瘤抑制基因。

Zhang 等对正常蛛网膜组织和不同分级的脑膜瘤组织通过 RT-PCR 检测 MEG3 的表达,发现 MEG3 在正常蛛网膜组织和细胞中高表达,但在大多数脑膜瘤组织和细胞中不表达,且 MEG3 表达水平与肿瘤分级有密切关系。基因组 DNA 甲基化分析提示,MEG3 基因启动子、增强子和印记控制区甲基化程度亦与肿瘤分级显著相关。功能上,溴化脱氧尿苷掺入法和集落形成实验提示 MEG3 可抑制脑膜瘤细胞 DNA 的合成和增殖,而无启动子的 MEG3 和 DLKL 不能。且 MEG3 等位基因缺失,高级别肿瘤患病率增加。此外,MEG3 能够刺激癌细胞中 p53 介导的转录。这些数据表明 lncRNA MEG3 可能是一个抑癌基因^[25]。

2.3 MEG3 与肝癌

通过微阵列分析了恶性肝细胞中 23 000 个 lncRNA,显示有 712(约占 3%)个 lncRNAs 表达水平下调,其中,MEG3 表达下调至 1/210。Braconi 等通过 RT-PCR 发现,与正常肝细胞相比,MEG3 在 4 种人肝癌细胞株(HepG2、Huh-7、PLC-PRF/5、hep-3B)中的表达明显减少。RNA 原位杂交结果显示 MEG3 在无肿瘤正常肝中表达很高,而在肝癌组织中不表达或低表达。肝癌细胞中过表达的 MEG3 能抑制癌细胞增殖,诱导癌细胞凋亡。甲基化特异性 PCR 显示 MEG3 启动子发生甲基化,采用甲基化抑制剂或 DNA 甲基转移酶处理癌细胞后 MEG3 的表达升高。由于 miRNA-29a 可以调节 DNMT1/3,他们通过评估 miRNA-29 的表达来研究 miRNA-29 和 MEG3 的依赖性调节。过表达的 miRNA-29a 增加 MEG3 的表达水平。GTL2 是 MEG3 的小鼠同源物,在肝细胞特异性 miRNA-29a/b1 基因敲除小鼠的肝组织中表达下调。这些数据表明 miRNA-29 低表达导致的 lncRNA MEG3 甲基特异性调节可能有助于肝癌的生长,这突出显示了两种非编码 RNA 的相互关系,miRNA、lncRNA 和基因表达的表现遗传调控^[26]。

2.4 MEG3 与肺癌

超甲基化已被证明能够导致基因表达缺失,Kruer 等证明了 MEG3 的表达通过 Rb 通路被调节,并与细胞增殖密切相关。微阵列分析了离体基因缺失小鼠和野生型小鼠的胚胎成纤维细胞的 3 个 Rb 家族(TKO),Gtl2/MEG3 的表达显示出明显的

基因沉默,并且 Gtl2/MEG3 过表达能够抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。帕博昔布是 CDK4/6 抑制剂,作用于 A549 和 SK-MES-1 细胞后,MEG3 的表达呈剂量依赖性增加,但是 pRb/p107 敲除则会削弱此效果。此外,在 2 种肺癌细胞中,pRb 的磷酸化不足突变体的表达能够增加 MEG3 的水平。采用帕博昔布处理 pRb 磷酸化不足突变体细胞能降低 pRb 相关的 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)的表达,与此同时,DNMT1 降低能导致 MEG3 表达升高。帕博昔布导致 MEG3 位点基因甲基化下调,其作用类似于 5-氮杂-2-脱氧胞苷。对于药物诱导 MEG3 表达的 A549 和 SK-MES-1 细胞,反义寡脱氧核苷酸沉默可以部分逆转帕博昔布介导的细胞增殖抑制,而 TCGA 数据库揭示了 RB 通路干扰的肺癌细胞中 MEG3 的表达减低。这些数据表明 pRb-DNMT1 通路的干扰导致 MEG3 表达降低,从而导致癌细胞的增殖^[19]。

Lu 等通过 MTT 法和克隆形成试验发现,过表达的 MEG3 对非小细胞肺癌细胞 SPC-A1、A549 的增殖有明显的抑制作用,Hoechst 染色法和流式细胞仪检测发现 MEG3 能促进细胞凋亡;一般来说,泛素-蛋白酶途径的快速降解会导致 p53 蛋白水平下降,p53 蛋白的泛素化主要是由 MDM2(E3 泛素连接酶)介导的。通过蛋白印迹法检测转染后 SPC-A1 细胞的蛋白水平,发现 MDM2 蛋白水平下降,p53 蛋白水平上调,但 p21^{Cip1}(p53 蛋白靶基因)蛋白水平无明显变化,表明通过下调 MDM2 蛋白水平,MEG3 能激活 p53 蛋白表达,但不能刺激 p21^{Cip1} 表达^[28]。

2.5 MEG3 与胰腺神经内分泌瘤

Modali 等发现,胰腺神经内分泌肿瘤(PNETs)中 MEN1 基因编码的 menin 蛋白双等位基因的失活与多发性内分泌肿瘤 I 型(MEN1)综合征相关是公认的,但是 menin 缺失/失活是否引发肿瘤的发生尚未知晓。研究发现 menin 通过 MEG3 启动子 CRE 位点上发生的组蛋白-H3 赖氨酸-4 甲基化和 CpG 低甲基化激活了 MEG3,使转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白与之结合。MIN6 细胞(胰岛素分泌小鼠 PNET 细胞系)中 MEG3 的过表达能抑制细胞增殖,阻滞细胞周期,据此认为 PNET 细胞中 MEG3 有抑癌活性。基因微阵列分析提示 MIN6 鼠胰岛细胞中 MEG3 的过表达下调了原癌基因 c-MET(肝细胞生长因子受体)的表达,并明显抑制了细胞迁移/侵袭。与正常细胞相比,鼠或人 MEN1 相关的 PNETs 中 MEG3 表达下调,而 c-MET 表达

上调。因此,通过将抑癌基因 MEG3 和抑制原癌基因 c-MET 的手段结合,能够诱导 menin 蛋白的肿瘤抑制因子活性。MEG3 和 c-MET 的表达在人散发性胰岛素瘤中被改变,MEG3 启动子 CRE 位点超甲基化下调了 MEG3 的表达。这些数据也为 β 细胞功能维持相关增殖的机制阐明提供了新的视角。此外,DNA 去甲基化药物能抑制 MIN6 鼠胰岛素细胞增殖,并激活 MEG3 的表达。这些数据表明通过 lncRNA MEG3 的表观激活和 c-MET 的失活有望治疗胰腺神经内分泌瘤和胰岛素瘤^[27]。

2.6 MEG3 与前列腺癌

Ribarska 等通过微阵列分析了前列腺良性组织和肿瘤组织中 12 种印记基因 HYMAI, PLAGL1/ZAC1, CDKN1C, MEG3, PEG3, PEG10, SGCE, PPP1R9A, NDN, SNRPN/SNURF, INPP5F 和 GNAS 的表达,发现它们存在明显的统计学差异 ($P < 0.05$)。其中有 9 个基因 (HYMAI, PLAGL1/ZAC1, SGCE, PEG10, INPP5F, CDKN1C, MEG3, NDN 和 PEG3) 表达水平下调, PPP1R9A 和 GNAS 表达上调,而 SNRPN/SNURF 在良性组织和肿瘤组织表达都较高,这可能是由基因特定转录变异体的差异表达引起的^[29]。RT-PCR 检测发现前列腺癌肿瘤组织中 MEG3 表达较低,DMRs 分析前列腺良性组织和肿瘤组织中 CpGs 平均甲基化水平无显著性差异,ZAC1 DMR, KvDMR, 7q21 DMR2, MEG3 DMR 和 NDN DMR 甲基化程度达 35%~70%。MEG3 DMR CpG2 甲基化和 MEG3 的表达水平有较强的相关性 ($\rho = 0.535, P < 0.001$)^[30]。

Luo 等 RT-PCR 检测了 21 个前列腺癌患者肿瘤组织和癌旁组织中 MEG3 的表达水平,发现肿瘤组织中 MEG3 的表达水平显著下调,此外,他们还评估了 MEG3 的表达与临床病理参数的相关性,发现两者并无显著关系。过表达的 MEG3 能下调细胞周期调控蛋白 Cyclin D1,并阻滞细胞周期 G0/G1 期,从而抑制前列腺癌细胞的增殖。为了探讨体内 MEG3 水平上调是否能抑制肿瘤的形成,将稳转质粒 pCDNA MEG3 和空载的 PC3 细胞分别皮下注射到裸鼠体内,发现 MEG3 组裸鼠肿瘤体积和体重均偏小。与免疫印迹结果相似,免疫组化分析显示 Bax 上调, Cyclin D1 和 Bcl-2 下调,且 pCDNA MEG3 组中 caspase3 活性增强。这些结果提示上调 MEG3 的表达能显著抑制体内前列腺癌细胞的生长,并延缓肿瘤的生长进程。他们的研究提出 MEG3 在前列腺癌的分子病因学中发挥着重要作用,这表明 MEG3 在前列腺癌治疗中有着潜在的

作用^[31]。

3 小结

已有研究表明,MEG3 是一个重要的抑癌基因,其在大多数肿瘤中表达下调,并与整体预后相关。其主要机制包括:①染色体 14q32 是一个肿瘤抑制基因位点,其等位基因的丢失与实体瘤和血液系统恶性肿瘤的发病有关,而 MEG3 位于 14q32 位点;②在多种正常组织中表达,但在恶性肿瘤组织中低表达或表达缺失;③CpG 甲基化导致 MEG3 表达沉默;④MEG3 表达与肿瘤生长抑制相关;⑤MEG3 与 p53/MDM2 的相互调节维持着细胞增殖。父系和母系表达基因 DLK1/MEG3 保持着动态平衡,而在实体瘤和血液系统恶性肿瘤中,这种平衡遭到破坏。此外,MEG3 可能与 MAPK 信号通路相互作用从而抑制细胞增殖。

总之,lncRNA MEG3 是一种极具应用前景的抑癌基因,但其在细胞生物学中的重要性以及其在肿瘤发生过程中的作用途径仍有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] SANCHEZ CALLE A, KAWAMURA Y, YAMAMOTO Y, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(7):2093-2100.
- [2] KUMAR M M, GOYAL R. LncRNA as a therapeutic target for angiogenesis[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(15): 1750-1757.
- [3] WEIDLE U H, BIRZELE F, KOLLMORGEN G, et al. Long non-coding RNAs and their role in metastasis[J]. *CGP*, 2017, 14(3):143-160.
- [4] PALMIERI G, PALIOGIANNIS P, SINI M C, et al. Long non-coding RNA CASC2 in human cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 111:31-38.
- [5] BRANNAN C I, DEES E C, INGRAM R S, et al. The product of the H19 gene may function as an RNA[J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(1):28-36.
- [6] LI T W, MO X Y, FU L Y, et al. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8):8601-8612.
- [7] WALLACE C, SMYTH D J, MAISURIA-ARMER M, et al. The imprinted DLK1-MEG3 gene region on chromosome 14q32.2 alters susceptibility to type 1 diabetes[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(1):68-71.
- [8] SALLAM T, SANDHU J, TONTONOZ P. Long noncoding RNA discovery in cardiovascular disease: decoding form to function[J]. *Circ Res*, 2018, 122(1):155-166.
- [9] FENG L, LIAO Y T, HE J C, et al. Plasma long non-coding RNA BACE1 as a novel biomarker for diagnosis of Alzheimer disease[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1):4.

modes of the polymer microneedle-roller on the permeation of L-ascorbic acid in rats[J]. *J Drug Target*, 2010, 18(1):15-20.

[8] 张娟娟,朱全刚,张立超,等. 不同密度滚轮微针对维A酸经皮渗透的影响[J]. *药学服务与研究*, 2013, 13(6):440-444.

[9] 张娟娟. 力度可控性滚轮微针的构建及其对大面积皮肤药物吸收影响研究[D]. 宁夏:宁夏医科大学, 2014.

[10] 鞠强. 维A酸类药物在痤疮治疗中的应用[J]. *皮肤病与性病*, 2018, 40(1):26-28.

[11] WANG Q, JAIMES-LIZCANO Y A, LAWSON L B, et al. Improved dermal delivery of FITC-BSA using a combination of passive and active methods[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(11):4804-4814.

[收稿日期] 2019-03-03 [修回日期] 2019-04-28

[本文编辑] 李睿旻

(上接第393页)

[10] LI H, YU B Q, LI J F, et al. Characterization of differentially expressed genes involved in pathways associated with gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0125013.

[11] SONG H J, SUN W L, YE G L, et al. Long non-coding RNA expression profile in human gastric cancer and its clinical significances[J]. *J Transl Med*, 2013, 11:225.

[12] QIN Y, SUN W, ZHANG H, et al. LncRNA GAS₈-AS₁ inhibits cell proliferation through ATG5-mediated autophagy in papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2018, 59(3):555-564.

[13] ZHANG L G, ZHOU X K, ZHOU R J, et al. Long non-coding RNA LINC₀₀₆₇₃ promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis through negatively regulating miR-205[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(12):2536-2544.

[14] ZHANG X, RICE K, WANG Y Y, et al. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(3):939-947.

[15] MIYOSHI N, WAGATSUMA H, WAKANA S, et al. Identification of an imprinted gene, Meg3/Gtl2 and its human homologue MEG3, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q[J]. *Genes Cells*, 2000, 5(3):211-220.

[16] ZHANG X, ZHOU Y L, MEHTA K R, et al. A pituitary-derived MEG3 isoform functions as a growth suppressor in tumor cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11):5119-5126.

[17] ZHAO J, ZHANG X, ZHOU Y L, et al. Cyclic AMP stimulates MEG3 gene expression in cells through a cAMP-response element (CRE) in the MEG3 proximal promoter region[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(10):1808-1820.

[18] ZHOU Y L, ZHONG Y, WANG Y Y, et al. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(34):24731-24742.

[19] KRUEER T L, DOUGHERTY S M, REYNOLDS L, et al. Expression of the lncRNA maternally expressed gene 3 (MEG3) contributes to the control of lung cancer cell proliferation by the rb pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166363.

[20] GORDON F E, NUTT C L, CHEUNSUCHON P, et al. Increased expression of angiogenic genes in the brains of mouse meg3-null embryos [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(6):2443-2452.

[21] BENETATOS L, VARTHOLOMATOS G, HATZIMICHAEL E. MEG3 imprinted gene contribution in tumorigenesis

[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(4):773-779.

[22] BOUCKENHEIMER J, ASSOU S, RIQUIER S, et al. Long non-coding RNAs in human early embryonic development and their potential in ART[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 23(1):19-40.

[23] CHEUNSUCHON P, ZHOU Y L, ZHANG X, et al. Silencing of the imprinted DLK1-MEG3 locus in human clinically non-functioning pituitary adenomas[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4):2120-2130.

[24] CHUNHAROJRITH P, NAKAYAMA Y, JIANG X B, et al. Tumor suppression by MEG3 lncRNA in a human pituitary tumor derived cell line[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 416:27-35.

[25] ZHANG X, GEJMAN R, MAHTA A, et al. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6):2350-2358.

[26] BRACONI C, KOGURE T, VALERI N, et al. MicroRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(47):4750-4756.

[27] MODALI S D, PAREKH V I, KEBEBEW E, et al. Epigenetic regulation of the lncRNA MEG3 and its target c-MET in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(2):224-237.

[28] LU K H, LI W, LIU X H, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:461.

[29] RIBARSKA T, BASTIAN K M, KOCH A, et al. Specific changes in the expression of imprinted genes in prostate cancer: implications for cancer progression and epigenetic regulation[J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(3):436-450.

[30] RIBARSKA T, GOERING W, DROOP J, et al. Dereglulation of an imprinted gene network in prostate cancer[J]. *Epigenetics*, 2014, 9(5):704-717.

[31] LUO G, WANG M, WU X, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in prostate cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(6):2209-2220.

[收稿日期] 2019-04-04 [修回日期] 2019-06-11

[本文编辑] 李睿旻