

## DLK1-DIO3 印记区域的 miRNAs 与疾病的发生\*

王冠楠<sup>1)</sup> 李冬杰<sup>2)</sup> 陈玮娜<sup>3)</sup> 张萃<sup>1)</sup> 杨文志<sup>1)</sup> 李世杰<sup>1)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup>河北农业大学生命科学学院, 保定 071001; (<sup>2)</sup>河北科技大学生物科学与工程学院, 石家庄 050018; (<sup>3)</sup>河北大学中医系, 保定 071000)

**摘要** 哺乳动物的基因组以发育调控模式进行转录, 生成长的和短的非编码 RNAs(non-coding RNA, ncRNAs). ncRNAs 占到人类转录组的 98%, 与生物体进化复杂程度显著相关. MicroRNAs(miRNAs)是目前研究比较透彻的, 长度大约为 20~24 个核苷酸的 ncRNAs, 其通过与靶基因 mRNA 的结合在转录后水平负调控基因的表达. 人类基因组中一个最大的 miRNA 簇位于 14 号染色体(14q32)的 *DLK1-DIO3* 印记区域, 包括了 54 个 miRNAs. 这些 miRNAs 通过参与调节重要的信号通路在许多病理过程中发挥作用. 充分了解 *DLK1-DIO3* 印记区域中这个大的 miRNA 簇, 在病理生理过程中的重要性将有助于为相关疾病的治疗提供新的策略. 本文比较深入地分析了 *DLK1-DIO3* 印记区域中的 miRNAs 在调控组织动态平衡以及多种癌症发生中的作用, 同时对其潜在的临床应用价值进行了讨论.

**关键词** *DLK1-DIO3* 印记区域, miRNA, 转录调控通路, 肿瘤, 潜在的生物学标记

学科分类号 Q78

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0234

哺乳动物的基因组以发育调控模式进行转录, 生成长的和短的非编码 RNAs (non-coding RNA, ncRNAs). ncRNAs 占到人类转录组的 98%, 由于生物体的复杂性与非编码的转录物存在联系, 所以非编码 RNA 可以作为生物体进化复杂程度的分子标记<sup>[1]</sup>. ncRNAs 可以由基因间序列和编码蛋白的序列产生<sup>[2]</sup>, 然后任意剪切成长度大于 200 nt 长非编码 RNA (long ncRNAs, lncRNAs) 或长度小于 200 nt 小非编码 RNA (small ncRNAs, sncRNAs). sncRNAs 包括 microRNAs (miRNAs)、piwi-interacting RNAs (piRNAs) 和小的核仁 RNAs (snoRNAs) 等, sncRNAs 参与调控蛋白质生物合成、内元序列的剪切、端粒的合成、基因的转录以及转录后沉默等多种生物学过程<sup>[3]</sup>.

基因组印记是指来源于亲本染色体的基因由于特异性修饰, 包括 DNA 胞嘧啶甲基化的修饰和核心组蛋白尾巴的共价修饰, 使其中一条亲本染色体上的基因表达, 而另一条染色体上的基因拷贝沉默的现象<sup>[4]</sup>. 印记基因通常成簇存在, 目前报道的印记基因约 150 个, 其中多数是在人和小鼠中发现的. 人的 *DLK1-DIO3* 印记区域位于染色体 14q32, 包括 54 个 miRNAs, 是人类基因组上最大的一个

miRNAs 簇. 这些 miRNAs 与人类的许多疾病有关, 尤其是癌症. 它们通过调节重要的信号通路, 例如 mTOR、MAPK、Wnt、JAK-STAT 和 p53 等, 在一些病理过程和多种癌症中发生差异表达. 本文对 *DLK1-DIO3* 印记区域中的 miRNAs, 在调控组织动态平衡以及人类疾病(大部分癌症)发生中的作用进行了比较深入地分析, 同时对其潜在的临床应用价值进行了讨论.

### 1 microRNA(miRNA)

miRNAs 是一类研究比较透彻的, 长度大约为 20~24 个核苷酸的内源性 ncRNAs. miRNAs 一般与靶基因的 3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)互补区结合, 通过促进 mRNA 降解或阻遏翻译起始, 在转录后水平负调控基因的表达, 但其靶基因结合位点不仅仅局限于 3'-UTR<sup>[5]</sup>. 一些 miRNAs, 例如 *miR369-3*, 在个别情况下也会激活

\* 国家自然科学基金资助项目(31372312).

\*\* 通讯联系人.

Tel: 0312-7528270, E-mail: lishijie20005@163.com

收稿日期: 2016-12-15, 接受日期: 2017-03-28

靶基因的翻译<sup>[6]</sup>. miRNAs 主要来源于基因组的非编码区和内元区域, 也有一些 miRNAs 来源于编码蛋白基因的外元<sup>[7]</sup>. miRNAs 通常成簇存在, 簇中的 miRNAs 被同时转录, 其生成包括多个步骤, 涉及一个复杂的蛋白质体系, 尽管目前发现了另外一种途径, 但一般需要 Drosha、DGCR8 和 Dicer 酶的参与<sup>[8]</sup>. miRNAs 调控复杂的细胞信号网络, 在细胞的分化增殖、转移和凋亡等多种与肿瘤相关的生物过程中发挥作用<sup>[9]</sup>. 许多 miRNAs 位于与癌症相关的基因组区域, 在肿瘤组织中下调表达, 通过调控癌基因和肿瘤抑制基因在癌症的发生和发展中起作用, 可以作为癌症预测的潜在生物标记<sup>[10]</sup>. 尽管 miRNAs 的数量(600)远远小于蛋白编码基因的数量(22 000), 但 miRNA 的表达特征更能准确地反映人类癌症的发育谱系或组织来源, 根据 miRNA 的表达可以区分人类癌症的发育谱系和分化状态<sup>[11]</sup>.

## 2 DLK1-DIO3 基因组印记区域

印记基因是指来源于单一亲本染色体的基因表

达, 而另一染色体上的基因拷贝沉默. 人 *DLK1-DIO3* 印记区域位于染色体 14q32, 跨度为 1 Mb, 该区域在小鼠中位于染色体 12qF1, 跨度 1.3 Mb. 人 *DLK1-DIO3* 区域含有父源等位基因表达的 *DLK1*、*RTL1* 和 *DIO3* 基因和母源等位基因表达的 *MEG3*(*Gtl2*)、*MEG8*(*RIAN*)和 *antisense RTL1* (*RTL1as*)基因(图 1)<sup>[12]</sup>.

*DLK1-DIO3* 印记区域在进化过程中发生了重要的变化, 其中最重要的是形成了印记调控区(imprinting control region, ICR), 并且每个基因具有了独特的功能. 例如 *RTL1* 基因进化成了一个在生长和发育中有重要功能的新基因, 同时 miRNAs 和 snoRNAs 也演变形成. 最后, 在真哺乳亚纲动物中, *DLK1* 基因的内元缩短, 整个印记区域获得了亚端粒(sub-telomeric)的染色体位置<sup>[13]</sup>.

*DLK1* 是 Notch 信号通路的成员, 参与调控一些组织的细胞分化. *RTL1* 位于 *DLK1* 的反义链上, 是一个反转座子基因, 在胎盘和胚胎的正常发育中起重要作用. *DIO3* 编码的三碘甲状腺氨酸脱碘酶保护发育中的组织免受过量甲状腺激素的影响.

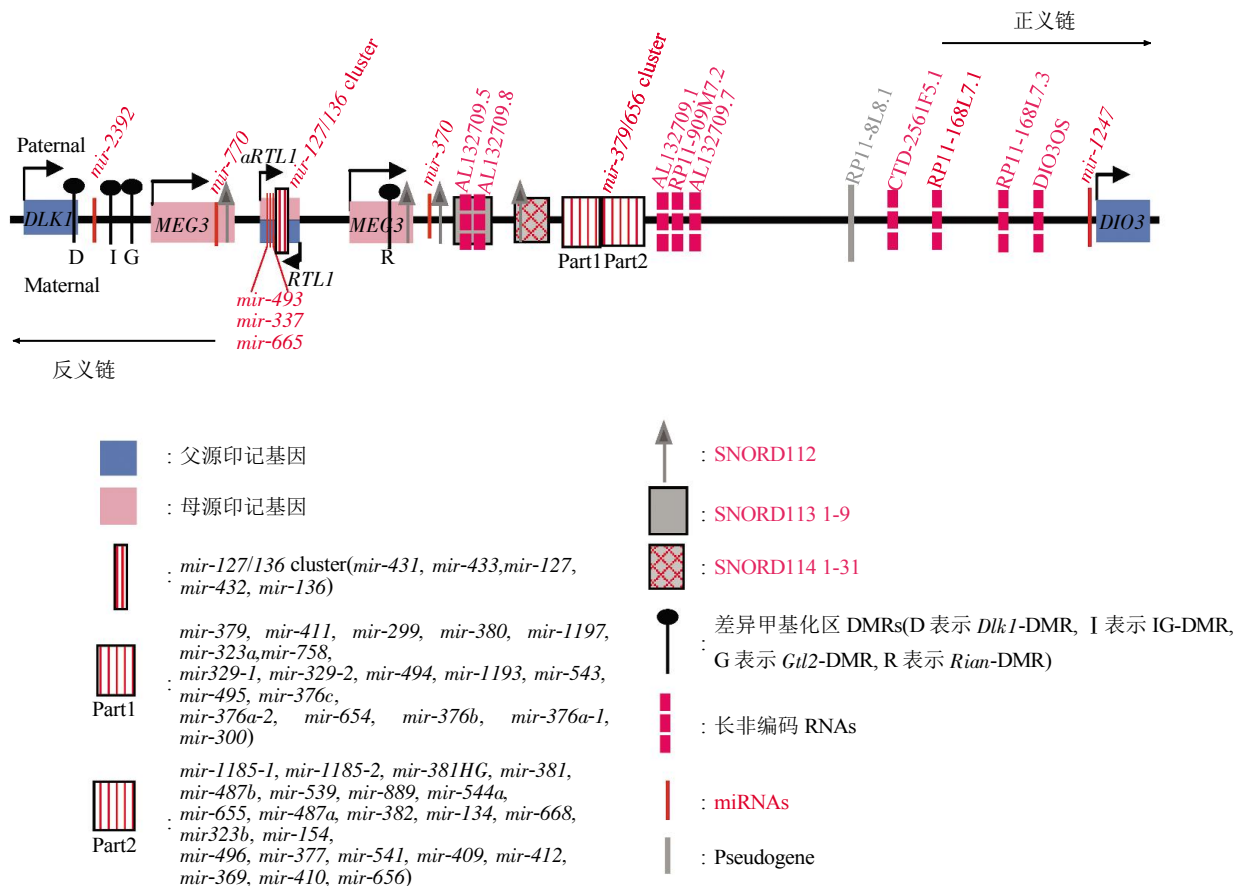


Fig. 1 Human DLK1-DIO3 imprinting domain

图 1 人 DLK1-DIO3 印记区域

*MEG3* 和 *MEG8* 是 2 个基因间长非编码 RNA (long intergenic ncRNA, lincRNAs). 除了 *MEG3* 和 *MEG8*, 此外还发现了 9 个 lincRNAs, 其中 6 个 (*AL132709.5*、*AL132709.7*、*AL132709.8*、*CTD-2561F5.1*、*RP11-168L7.3* 和 *RP11-909M7.2*) 位于正义链, 3 个 (*RP11-168L7.1*、*AL132709.1* 和 *DIO3OS*) 位于反义链. 一个假基因 *RP11-8L8.1* 和一个剪接体 snRNA (U3) 也位于反义链上 (ENSEMBL release 67) (图 1).

该区域还包括 53 个位于正义链上的 miRNAs 和一个位于反义链上的 *mir-1247*, 这是目前已知人类基因组中最大的一个 miRNAs 簇 (图 1). *miR-2392* 和 *miR-770* 位于 *DLK1* 和 *MEG3* 基因间, 而其余的 miRNAs 位于 *MEG3* 基因的下游 (图 1). 多个 snoRNAs 位于 *MEG3* 基因下游, 包括 1 个 *SNORD112*[14q (0)]、9 个 *SNORD113*[14q (I)] 和 31 个 *SNORD114*[14q (II)] 的同源拷贝.

*DLK1-DIO3* 印记区域包含 4 个在亲本等位基因上甲基化修饰存在差异的区域 (differentially methylated regions, DMRs) (图 1): 一个是位于 *DLK1* 基因内的 DMR, 其调控机制不清, 一个是位于 *MEG3* 基因启动子上游 15 kb 处的基因间 DMR (IG-DMR), 负责调控母源印记基因的表达<sup>[14]</sup>, 另外一个位于 *MEG3* 启动子区. 在人和小鼠中, 最近还发现了一个位于 RIAN-C/D SnoRNA 内的母源等位基因发生甲基化的 DMR<sup>[15]</sup>.

### 3 *DLK1-DIO3* 印记区域 miRNAs 的生物学和功能

*DLK1-DIO3* 区域包括 54 个 miRNAs, 是人类基因组上一个最大的 miRNAs 簇. *miR-127* 和 *miR-433* 位于 *miR-127/136* 簇, 两者利用不同的启动子分别从 5' 向 3' 方向转录, 其初级转录物 (pri-miRNAs) 相互重叠, *pri-miR-433* 的 3' 编码区是 *pri-miR-127* 的启动子区<sup>[16]</sup>. *miR-127* 和 *miR-433* 在不同的物种中具有保守的基因结构, 都依赖转录因子 *ERR $\gamma$*  和 *SHP* 的调控<sup>[17]</sup>.

父源等位基因表达的 *RTL1* 基因调控胚胎的发育, 包括 *miR-127* 在内的 7 个 miRNAs 由母源等位基因表达的 *RTL1as* 加工而来. 越来越多的证据表明 *miR-127/136* 簇在 *RTL1* 基因的沉默中发挥作用. Seitz 等<sup>[18]</sup> 首先发现了 *miR-127* 和 *miR-136* 与 *Rtl1* 基因的 mRNA 完全互补, 因此 *miR-127/136* 簇的沉默会导致 *Rtl1* 基因表达的升高, *miR-136* 还

可以充当小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默 *RTL1* 的表达. *miR-127* 参与调控小鼠胚胎干细胞的分化. *miR-127* 与 nodal 的拮抗剂 *Lefty2* 结合, 通过调控早期胚胎发育的关键信号通路——nodal 信号通路促进小鼠胚胎干细胞中内胚层的分化<sup>[19]</sup>. 此外, *miR-127* 和 *miR-136* 还负调控骨量的生成<sup>[20]</sup>.

*miR-134* 是在大脑中特异表达的一个 miRNA, 通过抑制靶基因 *CREB* 的翻译, 负调控突触的可塑性, 损害长期记忆形成<sup>[21]</sup>. 在脑缺血损伤中, 抑制 *miR-134* 的表达能够增加 *CREB* 以及下游基因的表达, 从而保护细胞免受由于缺氧 / 复氧导致的死亡, 因此 *miR-134* 可以作为治疗脑缺血损伤潜在的靶标<sup>[22]</sup>. *miR-134* 还可以通过抑制 *Limk1* 基因的翻译调控脊柱的发育<sup>[23]</sup>. *LRH1*、*Sox2*、*Oct4* 和 *Nanog* 是胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESC) 状态维持与分化所必需的转录因子, *miR-134* 能够显著降低这些转录因子启动子的活性而调节小鼠 ESC 的分化<sup>[24]</sup>.

*miR-495* 是唯一一个在前额叶和顶叶皮质的具有相似表达模式的 miRNA, 在人类的前额叶皮层表现为层流特异性<sup>[25]</sup>. *miR-495* 通过结合靶基因 *Akt1* 的 3'-UTR, 抑制细胞周期的转换和 EMT 信号通路<sup>[26]</sup>. *miR-541* 通过调节 *synapsin I* 的表达在单核细胞分化和轴突的维持中起作用<sup>[27]</sup>. Fiore 等<sup>[28]</sup> 发现整个 *miR-379/410* 簇可能被转录成一个多顺反子, 通过依赖 *Mef2* 的模式共调控神经活性. 特别是 *miR-329*、*miR-381* 和 *miR-134*, 通过微调 *Pum2* 蛋白的表达促进海马神经元树突的发生和生长. *miR-494* 作为核仁中的促凋亡因子, 具有抑癌特性, 通过与核仁中的 RNA 结合蛋白 *HuR* 竞争, 调节细胞的增殖和存活<sup>[29]</sup>.

### 4 *DLK1-DIO3* 印记区域的 miRNAs 与疾病的发生

#### 4.1 血癌

急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是由于造血祖细胞的分化和增殖异常而导致的造血系统恶性肿瘤. 其中混合系白血病 (mixed lineage leukemia, MLL) 基因位于染色体 11q23, 由 MLL 基因重排导致的 AML 具有中等或较差的生存率. 在 MLL 中, *miR-495* 作为肿瘤抑制 miRNA 作用于白血病相关基因<sup>[30]</sup>. Li 等<sup>[31]</sup> 对 52 个具有常见染色体异位的 AML 样本进行基因组范围的 miRNA

表达分析时发现, *miR-382* 在所有 t(15;17)染色体易位的早幼粒白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)样本中过表达, *miR-382*、*miR-376c* 和 *miR-224* 可以作为准确诊断 t(15;17)亚型 AML 的分子标记. 另一个研究小组在分析 157 个 miRNAs 在 100 个具有相同核型的 AML 病人中的表达时, 鉴定出一组位于 *DLK1-MEG3* 簇内、与 APL 病例显著相关的 miRNAs, 说明 *DLK1-MEG3* 区域的 miRNAs 对于 APL 亚型的 AML 是特异的<sup>[32]</sup>.

#### 4.2 消化道肿瘤

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是食管癌中一种最常见的病理类型, 在 ESCC 病人的血清中发现了 9 个位于 *DLK1-MEG3* 区域内异常表达的 miRNAs, 包括 *miR-127-3p*、*miR-134*、*miR-154*、*miR-370*、*miR-376a*、*miR-493*、*miR-494*、*miR-432* 和 *miR-665*<sup>[33]</sup>. 在 ESCC 组织中, *miR-494* 通过作用于 *CLPTMIL* 靶基因, 调控 ESCC 细胞的生长、侵袭和凋亡, *miR-494* 的下调表达和 *CLPTMIL* 的上调表达与 ESCC 的淋巴结转移显著相关<sup>[34]</sup>. 此外, *miR-889* 和其靶基因 *DAB2IP* 可以作为诊断 ESCC 的生物标记和治疗的靶标<sup>[35]</sup>.

耐辐射性是 ESCC 治疗中主要挑战之一. *miR-381* 的表达是决定食管癌细胞抗辐射性的关键因素, *miRNA-381* 的加强表达能够增加 ESCC 对辐射的敏感度, 降低细胞的增殖和转移; 相反 *miRNA-381* 的抑制表达会导致 ESCC 细胞侵袭表型的形成<sup>[36]</sup>. *miR-382* 的表达水平与 ESCC 的不良预后呈负相关<sup>[37]</sup>, 过表达 *miR-495* 的 ESCC 病人具有良好的预后<sup>[38]</sup>. 因此 *miR-495* 和 *miR-382* 可以作为 ESCC 预后和治疗的潜在生物标记.

胃癌(gastric cancer)是源自胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 一些位于 *DLK1-DIO3* 区域的 miRNA 与胃癌的发生和发展有关. 其中 *miR-495*、*miR-134*、*miR-409-3p*、*miR-496*、*miR-379* 和 *miR-369-3p* 与肿瘤的浸润深度有关; *miR-376a* 的表达与淋巴结转移有关; *miR-494* 的表达与胃癌的两个分期的变化显著相关; *miR-299-5p*、*miR-409-3p* 和 *miR-410* 的异常表达与腹膜扩散有关. 此外, *miR-495*、*miR-433* 和 *miR-410* 可以用来预测胃癌病人的无病存活率(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)<sup>[39]</sup>. 在胃癌细胞中, *miR-495* 通过抑制 RUNX3 降低肿瘤细胞的增殖和血管的再生<sup>[40]</sup>, *miR-495* 还可以通过作用于原癌基因 *PRL-3*

抑制胃癌细胞的迁移和入侵<sup>[41]</sup>.

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是发生在胃肠道间叶细胞的肿瘤, 其发生的分子机理和临床表现与肿瘤的位置(胃或肠道)以及酪氨酸激酶受体基因(*KIT* 和 *PDGFRA*)突变状态有关. Haller 等<sup>[42]</sup>发现了 32 个与肿瘤定位和突变状态有关的 miRNAs, 其中 7 个(*miR-376c*、*miR-376a*、*miR-370*、*miR-409-3p*、*miR-665* 和 *miR-329*)位于 14 号染色体 *DLK1-DIO3* 区域. 在 GIST 样本中, Choi 等发现了 5 个与 *KIT* 基因的表达显著相关 miRNAs (*miR-9\**、*miR-142-5p*、*miR-370*、*miR-494* 和 *miR-501*)<sup>[43]</sup>, 另一研究也发现了 *miR-494* 与 *KIT* 的表达呈显著负相关<sup>[44]</sup>.

在结肠癌中(colon cancer)细胞系和病人的样本, Bandres 等<sup>[45]</sup>发现了 5 个可以作为结肠癌的生物标记 miRNAs, 包括 *miR-154-3p*、*miR-323*、*miR-134*、*miR-376c* 和 *miR-337*. *miR-494* 和 *miR-127-3p* 在结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)样本中表达显著升高<sup>[46]</sup>. 在结肠癌细胞系和结肠癌病人组织中, 过表达的 *miR-409-3p* 通过与靶基因 *Beclin-1* 结合, 抑制 *Beclin-1* 基因的表达和自噬活性, 提高结肠癌对抗肿瘤药物奥沙利铂(oxaliplatin)的敏感性<sup>[47]</sup>.

#### 4.3 肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种高侵袭性的恶性肿瘤, Luk 等<sup>[48]</sup>在小鼠中鉴定出 23 个位于 12qF1 染色体 *Dlk1-Gtl2* 印记区域的 miRNAs, 在肝癌组织中呈现高表达. 在 97 个与乙肝病毒相关的 HCC 病人中, *DLK1-DIO3* 区域 miRNAs 的过表达与 HCC 干细胞标记(CD133, CD90, EpCAM, Nestin)呈正相关, 与高水平的肝癌生物标记物——血清甲胎蛋白, 以及肝癌患者低生存率有关. 在大鼠模型中, *miR-127* 的下调表达使细胞凋亡率降低, 从而导致肝癌的形成<sup>[49]</sup>. 体外实验发现, *miR-127* 通过结合靶基因 *Sept7*, 将 Huh7 细胞阻断在 G2/M 期, 从而抑制 Huh7 细胞的致肿瘤性. 因此, *miR-127* 可以作为诊断 HCC 潜在的生物标记<sup>[50]</sup>.

#### 4.4 妇科癌症

卵巢癌(ovarian cancer)在女性癌症致死率中占首位. 在上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)中, 8 个位于 *Dlk1-Gtl2* 印记区域的 miRNAs (*miR-337*、*miR-432*、*miR-495*、*miR-368*、*miR-376a*、*miR-376b*、*miR-377* 和 *miR-419*)下调表达, 说明这

些 miRNAs 作为肿瘤抑制基因发挥作用<sup>[51]</sup>. 在 EOC 组织和细胞中, 过表达的 *miR-494* 通过靶基因 *c-Myc* 抑制肿瘤细胞的生长和迁移<sup>[52]</sup>. *miR-494* 还可以通过靶基因 *FGFR2* 诱导细胞凋亡, 从而抑制卵巢癌细胞的增殖<sup>[53]</sup>.

在 29 个对晚期浆液性卵巢癌(advanced serous ovarian cancer)有预后价值的 miRNAs 中, 11 个(*miR-433*、*miR-337*、*miR-127*、*miR-410*、*miR-381*、*miR-377*、*miR-299-3p*、*miR-409-3p*、*miR-154*、*miR-382* 和 *miR-376b*) 位于 *DLK1-MEG3* 印记区域, 其中 *miR-337* 和 *miR-410* 的表达与患者整体生存期呈负相关<sup>[54]</sup>. 在浆液性卵巢癌细胞中, 过表达的 *miR-376c* 通过结合靶基因 *ALK7* 促进细胞的增殖, 阻止化疗药物顺铂诱导的细胞死亡, 从而影响化疗效果<sup>[55]</sup>.

在子宫癌肉瘤(uterine carcinosarcoma, UCS)中, 大约 1/3 (32/114) 异常表达的 miRNAs 位于 *DLK1-DIO3* 印记区域, 说明该区域的表达紊乱在 UCS 癌症的形成和预后中起重要作用<sup>[56]</sup>. 5 个位于 *DLK1-DIO3* 区域的 miRNAs (*miR-370*、*miR-369-5p*、*miR-154*、*miR-376a* 和 *miR-134*) 在子宫内膜癌肉瘤(endometrial carcinosarcomas, ECSs) 组织中上调表达, 可以作为确定子宫内膜癌从上皮到间充质分化转移的潜在 miRNAs 标签<sup>[57]</sup>.

在浸润性宫颈癌(cervical carcinomas, CC)组织中, 过表达的 *miR-127* 与淋巴结转移显著相关<sup>[58-59]</sup>, 并且 *miR-127* 在宫颈癌患者血浆中的水平也显著升高<sup>[60]</sup>, 因此 *miR-127* 可以作为宫颈癌诊断和预后的重要生物标记. *miR-376c* 通过结合靶基因 *BMI1* 抑制宫颈癌细胞的增殖和侵袭<sup>[61]</sup>. *miR-494* 通过靶基因 *Pttg1* 抑制宫颈癌细胞的转移<sup>[62]</sup>, 通过调节 *PTEIN* 基因的表达促进宫颈癌细胞的增殖<sup>[63]</sup>. 因此 *miR-376c* 和 *miR-494* 也可以作为诊断宫颈癌的生物标记.

#### 4.5 神经系统肿瘤

大量文献表明 *DLK1-DIO3* 印记区域的 miRNAs 与中枢神经系统的疾病有关. *miR-381* 通过抑制肿瘤抑制基因 *LRRC4* 在人的神经胶质瘤(human glioma)发展中起重要作用<sup>[64]</sup>; *miR-329* 通过调节靶基因 *E2F1* 抑制 *Akt* 信号通路, 从而抑制人神经胶质瘤细胞的增殖<sup>[65]</sup>; *miR-127* 的下调表达会引发神经胶质瘤细胞凋亡<sup>[66]</sup>.

*miR-380-5p* 在神经元分化过程中表达, 通过与 *H-RAS*、*p53* 和 *p21<sup>waf1</sup>* 基因相互作用而使细胞具有致癌特性. 在人原发神经母细胞瘤

(neuroblastoma)中, 高表达的 *miR-380-5p* 通过抑制 *p53* 基因的表达, 使病人预后较差<sup>[67]</sup>. 在 17 个可以用于区别高风险和低风险神经母细胞瘤 miRNAs 中, 有 15 个位于人 *DLK1-DIO3* 印记区域, 其中 *miR-487b* 和 *miR-410* 在高风险组中表达, 可作为预测神经母细胞瘤复发的潜在生物学标记<sup>[68]</sup>.

在人 14q32.31 染色体 *DLK1-DIO3* 印记区域中, 有 42 个 miRNAs 位于 *miR-379/656* miRNA 簇. 在多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中, *miR-379/656* 簇区域发生超甲基化, 调控该区域的转录因子 *MEF2* 基因下调表达, 导致区域中 68% 的 miRNAs 表达降低<sup>[69]</sup>. 这与另一高通量测序研究结果相似, 在 GBM 中位于 *DLK1-DIO3* 印记区域的 9 个 miRNAs(*miR-495*、*miR-543*、*miR-770-5p*、*miR-379*、*miR-487b*、*miR-889*、*miR-382*、*miR-136* 和 *miR-411-3p*) 下调表达<sup>[70]</sup>. 与成年人胶质母细胞瘤相比, 儿童高级别胶质瘤(pediatric high-grade gliomas, HGGs)中下调表达的 miRNAs 主要位于 *miR-379/656* 簇<sup>[71]</sup>. 此外, 5 个位于 *DLK1-DIO3* 区域的 miRNAs(*miR-376a*、*miR-381*、*miR-411*、*miR432* 和 *miR-487*) 与室管膜瘤(ependymomas)复发的时间相关<sup>[72]</sup>; 13 个位于 *DLK1-MEG3* 区域 miRNAs 在无功能垂体腺瘤(pituitary adenomas)中发生沉默.

#### 4.6 肺癌

在小鼠中, *miR-127* 的正确表达是肺发育必不可少的, 其过度表达会导致顶芽的减少而损伤肺分支功能. 极化的巨噬细胞在多种免疫反应中起关键作用, 在肺脏炎症和损伤中, *miR-127* 作为巨噬细胞发育的分子开关, 通过激活 JNK 通路调控巨噬细胞的极化, 因而可以作为炎症性疾病治疗潜在的靶标<sup>[73]</sup>. 应用肺腺癌的小鼠模型研究发现 53 个位于小鼠 12qF1 染色体 *Dlk1-Dio3* 区域的 miRNAs 在肺腺癌组织中显著持续上升<sup>[74]</sup>. *miR-134* 的表达在肺癌组织中显著升高, 但其表达不能用来区分不同类型和不同阶段的肺癌<sup>[75]</sup>. 在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中, *miR-136* 和 *miR-376a* 发生过表达<sup>[76]</sup>, *miR495* 通过靶基因 *MTA3* 调节肿瘤细胞的增殖和迁移<sup>[77]</sup>. 此外, 与正常的肺脏组织相比, *miR-495* 在 *K-RAS* 基因突变的肺腺癌组织中表达显著升高<sup>[78]</sup>.

#### 4.7 乳腺癌

在乳腺癌(breast cancer)发生中, 3 类特定

miRNAs 负责识别雌激素受体、孕激素受体和 HER2/Neu, 分别对应 *DLK1-DIO3* 印记区域的 *miR-299-3p*、*miR-377* 和 *miR-376b*<sup>[79]</sup>. 和邻近的正常组织相比, *miR-127* 和 *miR-376a* 在乳腺癌样本中下调表达<sup>[80]</sup>. 在 BC 组织中, *miR-127* 通过靶向原癌基因 *BCL-6* 显著抑制 BC 的生长, 降低 BC 细胞的迁移和入侵, 增强凋亡. *miR-127* 表达低的病人比 *miR-127* 表达高的病人总生存率低, 因此 *miR-127* 可以作为预测 BC 病人生存的潜在生物标记, 以及 BC 治疗的靶标<sup>[81]</sup>.

上皮细胞间质转移 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 是癌细胞转移中关键的一步, *DLK1-DIO3* 印记区域的 7 个 miRNA (*miR-300*、*miR-382*、*miR-494*、*miR-495*、*miR-539*、*miR-543* 和 *miR-544*) 能够通过靶基因 *TWIST1* 抑制上皮细胞间质转移<sup>[82]</sup>. 在乳腺癌局限性转移 (oligometastase) 样本中, *miR-127-5p*、*miR-544a* 和 *miR-655-3p* 通过抑制共同的靶基因 *TGFBR2* 和 *ROCK2*, 调控多个肿瘤的转移通路<sup>[83]</sup>. 血浆中位于 14q32 染色体区域的 7 个 miRNAs (*miR-127-3p*、*miR-148b*、*miR-376a*、*miR-376c*、*miR-409-3p*、*miR-652* 和 *miR-801*) 可以用于乳腺癌早期诊断<sup>[84]</sup>.

#### 4.8 肾癌和膀胱癌

在肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 中, *miR-495* 通过与靶基因 *SATB1* 相互作用, 导致细胞周期 G0/G1 期阻滞, 从而抑制 RCC 细胞的增殖和迁移<sup>[85]</sup>. *miR-134* 通过靶基因 *KRAS* 抑制 RCC 细胞的增殖和 MET<sup>[86]</sup>. 在肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 中, *miR-377* 通过作用于转录因子 *ETS1* 基因, 从而抑制肿瘤的发生<sup>[87]</sup>. 在膀胱癌 (bladder cancer, BC) 中, *miR-485-5p* 通过靶基因 *HMGA2* 抑制膀胱癌的转移<sup>[88]</sup>. 在 BC 细胞中, *miR-127*、*miR-134*、*miR-494*、*miR-495* 和 *miR-377* 发生过表达, 其中 *miR-127* 通过负调控其靶基因 *BCL6*, 表达变化最为显著<sup>[89]</sup>.

#### 4.9 黑色素瘤

在黑色素瘤细胞中, *DLK1-DIO3* 区域的一个大的 miRNA 簇发生沉默, 其中 *miR-376a* 和 *miR-376c* 的下调表达使其靶基因 *IGF1R* 的表达升高<sup>[90]</sup>, 而 *miR-377* 的沉默通过激活 E2F 和 MAP3K7/NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进肿瘤的发生和转移<sup>[91]</sup>. 转录后通过 RNA 腺苷脱氨酶 (ADAR1) 产生的 RNA 编辑能够减少肿瘤的发生. 在黑色素瘤中, *miR-17* 和 *miR-432* 的过表达直接作用于 *ADAR1* 基因, 使

*ADAR1* 表达缺失从而促进肿瘤的生长. 此外, *DLK1-DIO3* 印记区域的异常超甲基化能够促使 *miR-432* 的超表达<sup>[92]</sup>.

## 5 结语与展望

越来越多的证据表明, ncRNAs 是我们过去没有认识到的具有重要生物学功能的转录物. lncRNAs 可以通过顺式作用沉默局部的基因表达, 或者通过反式作用抑制整个基因组中多个基因的活性. lncRNAs 通过结合染色质修饰复合物, 对基因组的表观修饰进行整体重塑, 从而使体细胞基因组重编程生成诱导多能干细胞<sup>[93]</sup>. miRNAs 是生理和病理过程基因表达必不可少的转录后调控物, miRNAs 在许多疾病和癌症中表达失调, 失调的 miRNA 会影响大多数的癌症特征, 从而影响癌细胞对药物的敏感性和癌症的可治愈性.

*DLK1-DIO3* 印记区域受 lncRNA *MEG3* 调控, 该区域中最大的 miRNA 簇与人类的许多疾病有关, 尤其是癌症. 这些 miRNAs 参与调节重要的信号通路, 例如 mTOR、MAPK、Wnt、JAK-STAT 和 p53 信号通路, 它们还与细胞信号转导、DNA 甲基化以及致癌激酶的表达等有关. 这些 miRNAs 的定量分析可以作为几种癌症的诊断、进展和预后的生物标记, 能够识别不同临床表现的癌症亚类. 提高对人类疾病和恶性细胞转移相关的 miRNA 簇的认识将有助于我们发现新的治疗策略.

## 参 考 文 献

- [1] Shabalina S A, Spiridonov N A. The mammalian transcriptome and the function of non-coding DNA sequences. *Genome Biol*, 2004, **5**(4): 105-112
- [2] Taft R J, Pang K C, Mercer T R, et al. Non-coding RNAs: regulators of disease. *Journal of Pathology*, 2010, **220**(2): 126-139
- [3] Rother S, Meister G. Small RNAs derived from longer non-coding RNAs. *Biochimie*, 2011, **93**(11): 1905-1915
- [4] Hanna C W, Kelsey G. The specification of imprints in mammals. *Heredity*, 2014, **113**(2): 176-183
- [5] Tay Y, Zhang J, Thomson A M, et al. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*, 2008, **455**(7216): 1124-1128
- [6] Vasudevan S, Tong Y, Steitz J A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 2007, **318**(5858): 1931-1934
- [7] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, **116**(2): 281-297
- [8] Cheloufi S, Dos Santos C O, Chong M M, et al. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires ago catalysis.

- Nature, 2010, **465**(7298): 584–589
- [9] Medina P P, Nolde M, Slack F J. OncomiR addiction in an *in vivo* model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. Nature, 2010, **467**(7311): 86–90
- [10] Song Y, Li L, Ou Y, *et al.* Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer. Nature, 2014, **509** (7498): 91–95
- [11] Lu J, Getz G, Miska E A, *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature, 2005, **435**(7043): 834–838
- [12] Irving M D, Buiting K, Kanber D, *et al.* Segmental paternal uniparental disomy (patUPD) of 14q32 with abnormal methylation elicits the characteristic features of complete patUPD14. Am J Med Genet Part A, 2010, **152A**(8): 1942–1950
- [13] Edwards C A, Mungall A J, Matthews L, *et al.* The evolution of the *DLK1-DIO3* imprinted domain in mammals. PLoS Biol, 2008, **6**(6): e135
- [14] Kagami M, O'Sullivan M J, Green A J, *et al.* The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. PLoS Genet, 2010, **6**(6): e1000992
- [15] Court F, Tayama C, Romanelli V, *et al.* Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of human imprinting and suggests a germline methylation-independent mechanism of establishment. Genome Research, 2014, **24** (4): 554–569
- [16] Song G, Wang L. *miR-433* and *miR-127* arise from independent overlapping primary transcripts encoded by the *miR-433-127* locus. PLoS One, 2008, **3**(10): e3574
- [17] Song G, Wang L. Transcriptional mechanism for the paired *miR-433* and *miR-127* genes by nuclear receptors SHP and ERRgamma. Nucleic Acids Res, 2008, **36**(18): 5727–5735
- [18] Seitz H, Youngson N, Lin S P, *et al.* Imprinted microRNA genes transcribed antisense to a reciprocally imprinted retrotransposonlike gene. Nat Genet, 2003, **34**(3): 261–262
- [19] Ma H, Lin Y, Zhao Z A, *et al.* *MicroRNA-127* promotes mesendoderm differentiation of mouse embryonic stem cells by targeting left-right determination factor 2. J Biol Chem, 2016, **291**(23): 12126–12135
- [20] An J H, Ohn J H, Song J A, *et al.* Changes of microRNA profile and microRNA-mRNA regulatory network in bones of ovariectomized mice. J Bone Miner Res, 2014, **29**(3): 644–656
- [21] Gao J, Wang W Y, Mao Y W, *et al.* A novel pathway regulates memory and plasticity *via SIRT1* and *miR-134*. Nature, 2010, **466**(7310): 1105–1109
- [22] Huang W, Liu X, Cao J, *et al.* *MiR-134* regulates ischemia/reperfusion injury-induced neuronal cell death by regulating CREB signaling. J Mol Neurosci, 2015, **55**(4): 821–829
- [23] Schrott G M, Tuebing F, Nigh E A, *et al.* A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. Nature, 2006, **439**(7074): 283–289
- [24] Tay Y M, Tam W L, Ang Y S, *et al.* *MicroRNA-134* modulates the differentiation of mouse embryonic stem cells, where it causes post-transcriptional attenuation of Nanog and LRH1. Stem Cells, 2008, **26**(1): 17–29
- [25] Mellios N, Huang H S, Grigorenko A, *et al.* A set of differentially expressed miRNAs, including *miR-30a-5p*, act as post-transcriptional inhibitors of BDNF in prefrontal cortex. Hum Mol Genet, 2008, **17**(19): 3030–3042
- [26] Wang J, Chu E S, Chen H Y, *et al.* *MicroRNA-29b* prevents liver fibrosis by attenuating hepatic stellate cell activation and inducing apoptosis through targeting PI3K/AKT pathway. Oncotarget, 2015, **6**(9): 7325–7338
- [27] Zhang J, Zhang J, Liu L H, *et al.* Effects of *miR-541* on neurite outgrowth during neuronal differentiation. Cell Biochem Funct, 2011, **29**(4): 279–286
- [28] Fiore R, Khudayberdiev S, Christensen M, *et al.* Mef2-mediated transcription of the *miR379-410* cluster regulates activity-dependent dendritogenesis by fine-tuning Pumilio2 protein levels. EMBO J, 2009, **28**(6): 697–710
- [29] Tominaga K, Srikantan S, Lee E K, *et al.* Competitive regulation of nucleolin expression by *HuR* and *miR-494*. Mol Cell Biol, 2011, **31**(20): 4219–4231
- [30] Jiang X, Huang H, Li Z, *et al.* *MiR-495* is a tumor-suppressor microRNA down-regulated in MLL-rearranged leukemia. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, **109**(47): 19397–402
- [31] Li Z, Lu J, Sun M, *et al.* Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, **105**(40): 15535–15540
- [32] Dixon-McIver A, East P, Mein C A, *et al.* Distinctive patterns of microRNA expression associated with karyotype in acute myeloid leukaemia. PLoS One, 2008, **3**(5): e2141
- [33] Zhang C, Wang C, Chen X, *et al.* Expression profile of microRNAs in serum: a fingerprint for esophageal squamous cell carcinoma. Clin Chem, 2010, **56**(12): 1871–1879
- [34] Zhang R, Chen X, Zhang S, *et al.* Upregulation of *miR-494* inhibits cell growth and invasion and induces cell apoptosis by targeting cleft lip and palate transmembrane 1-like in esophageal squamous cell carcinoma. Dig Dis Sci, 2015, **60**(5): 1247–1255
- [35] Xu Y, He J, Wang Y, *et al.* *MiR-889* promotes proliferation of esophageal squamous cell carcinomas through DAB2IP. FEBS Lett, 2015, **589**(10): 1127–35
- [36] Zhou S, Ye W, Ren J, *et al.* *MicroRNA-381* increases radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma. Am J Cancer Res, 2014, **5**(1): 267–277
- [37] Qi B, Lu J G, Yao W J, *et al.* Downregulation of *microRNA-382* is associated with poor outcome of esophageal squamous cell carcinoma. World J Gastroenterol. 2015, **21**(22): 6884–6891
- [38] Mao Y, Li L, Liu J, *et al.* *MiR-495* inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression by targeting Akt1. Oncotarget, 2016
- [39] Ueda T, Volinia S, Okumura H, *et al.* Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. Lancet Oncol, 2010, **11** (2): 136–146
- [40] Lee S H, Jung Y D, Choi Y S, *et al.* Targeting of RUNX3 by

- miR-130a* and *miR-495* cooperatively increases cell proliferation and tumor angiogenesis in gastric cancer cells. *Oncotarget*, 2015, **6**(32): 33269–33278
- [41] Li Z, Zhang G, Li D, *et al.* Methylation-associated silencing of *miR-495* inhibits the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly targeting PRL-3. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, **456**(1): 344–350
- [42] Haller F, Heydebreck A, Zhang J D, *et al.* Localization- and mutation-dependent microRNA (miRNA) expression signatures in gastrointestinal stromal tumours (GISTs), with a cluster of coexpressed miRNAs located at 14q32.31. *Journal of Pathology*, 2010, **220**(1): 71–86
- [43] Choi H J, Lee H, Kim H, *et al.* MicroRNA expression profile of gastrointestinal stromal tumors is distinguished by 14q loss and anatomic site. *Int J Cancer*, 2010, **126**(7): 1640–1650
- [44] Kim W K, Park M, Kim Y K, *et al.* *MicroRNA-494* downregulates KIT and inhibits gastrointestinal stromal tumor cell proliferation. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**(24): 7584–7594
- [45] Bandres E, Cubedo E, Agirre X, *et al.* Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Mol Cancer*, 2006, **5**(1): 29–38
- [46] Mosakhani N, Sarhadi V K, Borze I, *et al.* MicroRNA profiling differentiates colorectal cancer according to KRAS status. *Genes Chromosom Cancer*, 2012, **51**(1): 1–9
- [47] Tan S, Shi H, Ba M, *et al.* *Mir-409-3p* sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin by inhibiting Beclin-1-mediated autophagy. *Int J Mol Med*, 2016, **37**(4): 1030–1038
- [48] Luk J M, Burchard J, Zhang C, *et al.* *DLK1-DIO3* genomic imprinted microRNA cluster at 14q32.2 defines a stemlike subtype of hepatocellular carcinoma associated with poor survival. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, **286**(35): 30706–30713
- [49] Tryndyak V P, Ross S A, Beland F A, *et al.* Down-regulation of the microRNAs *miR-34a*, *miR-127* and *miR-200b* in rat liver during hepatocarcinogenesis induced by a methyl-deficient diet. *Mol Carcinog*, 2009, **48**(6): 479–487
- [50] Zhou J, Lu S, Yang S, *et al.* *MicroRNA-127* post-transcriptionally downregulates *Sept7* and suppresses cell growth in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Physiol Biochem*, 2014, **33**(5): 1537–1546
- [51] Zhang L, Volinia S, Bonome T, *et al.* Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105** (19): 7004–7009
- [52] Yuan J, Wang K, Xi M. *MiR-494* inhibits epithelial ovarian cancer growth by targeting c-Myc. *Med Sci Monit*, 2016, **22**(2): 617–624
- [53] Zhao X, Zhou Y, Chen Y U, *et al.* *miR-494* inhibits ovarian cancer cell proliferation and promotes apoptosis by targeting FGFR2. *Oncol Lett*, 2016, **11**(6): 4245–4251
- [54] Shih K K, Qin L X, Tanner E J, *et al.* A MicroRNA survival signature (MiSS) for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2011, **121**(3): 444–450
- [55] Ye G, Fu G, Cui S, *et al.* MicroRNA 376c enhances ovarian cancer cell survival by targeting activin receptor-like kinase 7: implications for chemoresistance. *Journal of Cell Science*, 2011, **124**(Pt 3): 359–368
- [56] Devor E J, DE Mik J N, Ramachandran S, *et al.* Global dysregulation of the chromosome 14q32 imprinted region in uterine carcinosarcoma. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2012, **3**(4): 677–682
- [57] Castilla M A, Moreno-Bueno G, Romero-Perez L, *et al.* MicroRNA signature of the epithelial-mesenchymal transition in endometrial carcinosarcoma. *Journal of Pathology*, 2011, **223**(1): 72–80
- [58] Lee J W, Choi C H, Choi J J, *et al.* Altered microRNA expression in cervical carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2008, **14**(9): 2535–2542
- [59] Zhu X L, Wen S Y, Ai Z H, *et al.* Screening for characteristic microRNAs between pre-invasive and invasive stages of cervical cancer. *Mol Med Rep*, 2015, **12**(1): 55–62
- [60] You W, Wang Y, Zheng J. Plasma *miR-127* and *miR-218* might serve as potential biomarkers for cervical cancer. *Reprod Sci*, 2015, **22**(8): 1037–1041
- [61] Deng Y, Xiong Y, Liu Y. *miR-376c* inhibits cervical cancer cell proliferation and invasion by targeting BMI1. *Int J Exp Pathol*, 2016
- [62] Chen B, Hou Z, Li C, *et al.* *MiRNA-494* inhibits metastasis of cervical cancer through Pttg1. *Tumour Biol*, 2015, **36** (9): 7143–7149
- [63] Yang Y K, Xi W Y, Xi R X, *et al.* *MicroRNA-494* promotes cervical cancer proliferation through the regulation of PTEN. *Oncol Rep*, 2015, **33**(5): 2393–2401
- [64] Tang H, Liu X, Wang Z, *et al.* Interaction of *hsa-miR-381* and glioma suppressor LRRC4 is involved in glioma growth. *Brain Res*, 2011, **1390**(20): 21–32
- [65] Xiao B, Tan L, He B, *et al.* *MiRNA-329* targeting E2F1 inhibits cell proliferation in glioma cells. *Journal of Translational Medicine*, 2013, **11**(1): 172–181
- [66] Feng R, Dong L. Knockdown of *microRNA-127* reverses adriamycin resistance *via* cell cycle arrest and apoptosis sensitization in adriamycin-resistant human glioma cells. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, **8**(6): 6107–6116
- [67] Swarbrick A, Woods S L, Shaw A, *et al.* *miR-380-5p* represses p53 to control cellular survival and is associated with poor outcome in MYCN amplified neuroblastoma. *Nat Med*, 2010, **16** (10): 1134–1140
- [68] Gattolliat C H, Thomas L, Ciafre S A, *et al.* Expression of *miR-487b* and *miR-410* encoded by 14q32.31 locus is a prognostic marker in neuroblastoma. *Br J Cancer*, 2011, **105**(9): 1352–1361
- [69] Laddha S V, Nayak S, Paul D, *et al.* Genome-wide analysis reveals downregulation of *miR-379/miR-656* cluster in human cancers. *Biol Direct*, 2013, **8**(1): 10–23
- [70] Skalsky R L, Cullen B R. Reduced expression of brain-enriched microRNAs in glioblastomas permits targeted regulation of a cell death gene. *PLoS One*, 2011, **6**(9): e24248
- [71] Jha P, Agrawal R, Pathak P, *et al.* Genome-wide small noncoding



- RNA profiling of pediatric high-grade gliomas reveals deregulation of several miRNAs, identifies downregulation of snoRNA cluster HBII-52 and delineates H3F3A and TP53 mutant-specific miRNAs and snoRNAs. *International Journal of Cancer*, 2015, **137** (10): 2343–2353
- [72] Costa F F, Bischof J M, Vanin E F, *et al.* Identification of microRNAs as potential prognostic markers in ependymoma. *PLoS One*, 2011, **6**(10): e25114
- [73] Ying H, Kang Y, Zhang H, *et al.* *MiR-127* modulates macrophage polarization and promotes lung inflammation and injury by activating the JNK pathway. *Journal of Immunology*, 2015, **94**(3): 1239–1251
- [74] Valdmanis P N, Roy-Chaudhuri B, Kim H K, *et al.* Upregulation of the microRNA cluster at the *Dlk1-Dio3* locus in lung adenocarcinoma. *Oncogene*, 2015, **34**(1): 94–103
- [75] Mirzadeh Azad F, Naeli P, Malakootian M, *et al.* Two lung development-related microRNAs, *miR-134* and *miR-187*, are differentially expressed in lung tumors. *Gene*, 2016, **577**(2): 221–226
- [76] Liu X, Sempere L F, Ouyang H, *MicroRNA-31* functions as an oncogenic microRNA in mouse and human lung cancer cells by repressing specific tumor suppressors. *J Clin Invest*, 2010, **120**(4): 1298–1309
- [77] Chu H, Chen X, Wang H, *et al.* *MiR495* regulates proliferation and migration in NSCLC by targeting *MTA3*. *Tumour Biol*, 2014, **35**(4): 3487–3494
- [78] Dacic S, Kelly L, Shuai Y, *et al.*, miRNA expression profiling of lung adenocarcinomas: correlation with mutational status. *Mod Pathol Off J USA Can Acad Pathol Inc*, 2010, **23**(12): 1577–1582
- [79] Lowery A J, Miller N, Devaney A, *et al.* MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu receptor status in breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*, 2009, **11**(3): R27
- [80] Bockmeyer C L, Christgen M, Muller M, *et al.* MicroRNA profiles of healthy basal and luminal mammary epithelial cells are distinct and reflected in different breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **130**(3): 735–745
- [81] Wang S, Li H, Wang J, *et al.* Prognostic and biological significance of *microRNA-127* expression in human breast cancer. *Dis Markers*, 2014, **2014**(11): 401986–401997
- [82] Haga C L, Phinney D G. MicroRNAs in the imprinted *DLK1-DIO3* region repress the epithelial-to-mesenchymal transition by targeting the TWIST1 protein signaling network. *J Biol Chem*, 2012, **287**(51): 42695–42707
- [83] Uppal A, Wightman S C, Mallon S, *et al.* 14q32-encoded microRNAs mediate an oligometastatic phenotype. *Oncotarget*, 2015, **6**(6): 3540–3552
- [84] Cuk K, Zucknick M, Madhavan D, *et al.* Plasma microRNA panel for minimally invasive detection of breast cancer. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e76729
- [85] Lv C, Bai Z, Liu Z, *et al.* *MicroRNA-495* suppresses human renal cell carcinoma malignancy by targeting *SATB1*. *Am J Transl Res*, 2015, **7**(10): 1992–1999
- [86] Liu Y, Zhang M, Qian J, *et al.* *miR-134* functions as a tumor suppressor in cell proliferation and epithelial-to-mesenchymal Transition by targeting *KRAS* in renal cell carcinoma cells. *DNA Cell Biol*, 2015, **34**(6): 429–436
- [87] Wang R, Ma Y, Yu D, *et al.* *miR-377* functions as a tumor suppressor in human clear cell renal cell carcinoma by targeting *ETS1*. *Biomed Pharmacother*, 2015, **70**(3): 64–71
- [88] Chen Z, Li Q, Wang S, *et al.* *miR-485-5p* inhibits bladder cancer metastasis by targeting *HMG A2*. *Int J Mol Med*, 2015, **36**(4): 1136–1142
- [89] Saito Y, Liang G, Egger G, *et al.* Specific activation of *microRNA-127* with downregulation of the proto-oncogene *BCL6* by chromatinmodifying drugs in human cancer cells. *Cancer Cell*, 2006, **9**(6): 435–443
- [90] Zehavi L, Avraham R, Barzilai A, *et al.* Silencing of a large microRNA cluster on human chromosome 14q32 in melanoma: biological effects of *mir-376a* and *mir-376c* on insulin growth factor I receptor. *Mol Cancer*, 2012, **11**(11): 44–58
- [91] Zehavi L, Schayek H, Jacob-Hirsch J, *et al.* *MiR-377* targets *E2F3* and alters the NF- $\kappa$ B signaling pathway through *MAP3K7* in malignant melanoma. *Mol Cancer*, 2015, **14**(1): 68–83
- [92] Nemlich Y, Greenberg E, Ortenberg R, *et al.* MicroRNA-mediated loss of *ADAR1* in metastatic melanoma promotes tumor growth. *J Clin Invest*, 2013, **123**(6): 2703–2718
- [93] Nagano T, Fraser P. No nonsense functions for long noncoding RNAs. *Cell*, 2011, **145**(2): 178–181

## The miRNAs Within The DLK1-DIO3 Imprinted Region Involved in Disease Pathogenesis\*

WANG Guan-Nan<sup>1)</sup>, LI Dong-Jie<sup>2)</sup>, CHEN Wei-Na<sup>3)</sup>, ZHANG Cui<sup>1)</sup>, YANG Wen-Zhi<sup>1)</sup>, LI Shi-Jie<sup>1)\*\*</sup>

<sup>1)</sup> College of Life Science, Agricultural University of Hebei, Baoding 071001, China;

<sup>2)</sup> Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China;

<sup>3)</sup> Department of Traditional Chinese medicine, Hebei University, Baoding 071000, China)

**Abstract** The mammalian genome is transcribed in a developmentally regulated manner, generating RNA transcripts ranging from long to short non-coding RNA (ncRNAs). NcRNAs represent up to 98% of the human transcriptome and have an association with organism complexity. MiRNAs are the best-studied class of ncRNAs. MiRNAs are approximately 22 nucleotides long and act as gene negative regulators at a post-transcription level. In humans, the *DLK1-DIO3* genomic region, located on human chromosome 14 (14q32), contains one of the largest microRNA clusters with 54 miRNAs in the genome. Many of these miRNAs are differentially expressed by modulating important signaling pathways in several pathologic processes and various cancers. A better understanding of the pathophysiologic importance of the *DLK1-DIO3* domain-containing microRNA cluster may contribute to innovative therapeutic strategies in a range of diseases. Here we present an in-depth review of the role the microRNAs of *DLK1-DIO3* region may play in controlling tissue homeostasis and in the pathogenesis of mostly cancer. The potential clinical implications of these miRNAs are also discussed.

**Key words** *DLK1-DIO3* imprinted domain, miRNA, transcriptional regulatory pathways, cancer, potential biomarkers

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0234

---

\* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(31372312).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-312-7528270, E-mail: lishijie20005@163.com

Received: December 15, 2016 Accepted: March 28, 2017