

Research Advancements of Long Non-Coding RNA MEG3 in Tumor

Jing Zhou¹, Ye Tian²

¹Department of Oncology, Taizhou People's Hospital, Taizhou Jiangsu

²Department of General Surgery, Taizhou People's Hospital, Taizhou Jiangsu

Email: tianyr1@163.com, 402310848@qq.com

Received: Jun. 6th, 2018; accepted: Jul. 5th, 2018; published: Jul. 12th, 2018

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs, > 200 nt) were reported more recently. Most lncRNAs play important biological roles in tumorigenesis through different mechanisms including epigenetic modification, alternative splicing, RNA decay, and post-translation modification regulation. MEG3, an imprinted gene, maternally expressed in humans, has been first identified as a tumor suppressor. The expression of MEG3 is lost or markedly reduced in several primary human tumors. In this review, we review the latest advancement of MEG3 in tumorigenesis.

Keywords

Long Non-Coding RNA, MEG3, Tumor

长链非编码RNA MEG3在肿瘤发生中的研究进展

周晶¹, 田野²

¹泰州市人民医院肿瘤科, 江苏 泰州

²泰州市人民医院普外科, 江苏 泰州

Email: tianyr1@163.com, 402310848@qq.com

收稿日期: 2018年6月6日; 录用日期: 2018年7月5日; 发布日期: 2018年7月12日

摘要

长链非编码RNA(lncRNA)是一类长度超过200 nt (核苷酸)的功能性RNA分子, 以RNA的形式在多种层面

文章引用: 周晶, 田野. 长链非编码 RNA MEG3 在肿瘤发生中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2018, 8(5): 454-459.

DOI: 10.12677/acm.2018.85075

(表观遗传学、转录水平、转录后水平等)上调基因的表达。在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要的作用。母系表达基因MEG3是第一个被发现具有肿瘤抑制功能的lncRNA。众多研究表明lncRNA MEG3表达于多种正常组织,而在大多数肿瘤组织或肿瘤细胞株中不表达。本文总结了lncRNA MEG3在研究方面取得的进展,主要就lncRNA MEG3在肿瘤发生发展中的作用作一综述。

关键词

长链非编码RNA, MEG3, 肿瘤

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

母系表达基因(maternally expressed gene 3, MEG3),是一种印记基因,定位于染色体 14q32.3,是由 Miyoshi 等人于 2000 年首次发现的小鼠母体印记基因 Glt2 的人类同系物[1]。lncRNA MEG3 是第一个被发现具有肿瘤抑制功能的 lncRNA(long non-coding RNA),在许多正常组织中表达,而在多种人类肿瘤和肿瘤细胞中表达缺失[2] [3]。本文就 lncRNA MEG3 的功能研究进展及 lncRNA MEG3 在肿瘤发生发展中的作用作一综述。

2. 长链非编码 RNA

人类基因组中约有 98%的转录产物为非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA),在生长发育、肿瘤发展等过程中起着广泛而重要的作用[4] [5] [6]。非编码 RNA 包括短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA。短链非编码 RNA,如 miRNA 和 siRNA 的功能和临床意义已被证实,而长链非编码 RNA(lncRNAs, >200 nt)的功能和临床意义已成为最近研究的热点。新近研究发现,lncRNAs 并不编码蛋白,而是以 RNA 的形式在多种层面上(表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等)调控基因的表达水平[7] [8] [9]。

已有众多研究证实,lncRNAs 在肿瘤的形成过程中发挥着重要的生物学作用。lncRNA 差异表达于正常组织与肿瘤中,特异性的 lncRNA 可作为肿瘤的预测因子。例如,lncRNA HOTAIR 在乳腺癌中表达显著上调,沉默其表达后影响了乳腺癌细胞的侵袭能力,且与乳腺癌患者的预后不良密切相关[10]; lncRNA MALAT1 在 NSCLC 中表达显著上调并促进了 NSCLC 细胞的侵袭和转移,可作为 NSCLC 患者预后不良的分子指标[11]。

lncRNA MEG3 是第一个被发现有肿瘤抑制作用的 lncRNA。lncRNA MEG3 表达于多种正常组织,特别在脑组织呈现高表达,然而在肿瘤组织及一些肿瘤细胞株中不表达,提示 lncRNA MEG3 具有肿瘤抑制因子的作用[12] [13] [14] [15]。

3. lncRNA MEG3 来源

Zhang 等人[2]为了明确垂体腺瘤的分子生物学发病机制,运用 cDNA 代表性差异分析法(cDNA-RDA)方法比较了正常垂体组织和无功能性垂体腺瘤间基因表达的差异,其中下调最为明显的四种基因分别是 GADD45- γ , 组蛋白剪切酶 6, DLK1 和 MEG3。印记基因 MEG3 在正常人促性腺激素细胞中有表达,而在促性腺激素细胞起源的无功能性垂体腺瘤中不表达;Northern Blot 和 RT-PCR 分析进一步表明:lncRNA

MEG3 在功能性垂体腺瘤及许多细胞株中也不表达。基因分析表明: lncRNA MEG3 定位于染色体 14q32.3。Miyoshi 等[1]于 2000 年首次发现 lncRNA MEG3 基因是小鼠基因 Gtl2 的同系物。LncRNA MEG3 或 Gtl2 基因与另一个印记基因 Dlk1 密切相关[16]。Dlk1 编码包含 6 个表皮生长因子重复序列的跨膜蛋白, 但 lncRNA MEG3 或 Gtl2 基因的功能还不明确。

4. lncRNA MEG3 特点

LncRNA MEG3, 一种母系表达的印迹基因, 编码长度为~1600 个 nt 的长链非编码 RNA 的表达[17]。LncRNA MEG3 具有 10 个外显子组成的单拷贝印迹基因, 由于不同的剪接方式共发现了 12 个表型, 每个表型包含共同的外显子 1-3 和 8-10, 在外显子 4-7 有不同的链接方式; 12 个 lncRNA MEG3 表型均显示 3 个明显的二级结构域[1] [17] [18]。

功能上, lncRNA MEG3 可以刺激肿瘤抑制因子 p53 介导的转录活性, 使 p53 蛋白在细胞内聚集, 降低了 p53 负性调节因子 MDM2 蛋白的表达[17], 同时选择性地激活 p53 的下游目标基因 GDF15(TGF- β 家族成员, 具有抑增殖作用[19] [20] [21]; 而 p53 的另一个众所周知的靶基因 p21^{CIP1} 并不受 lncRNA MEG3 的影响[17]。同时, lncRNA MEG3 本身的表达也受表观遗传学的控制, 在多种肿瘤中 lncRNA MEG3 存在异常的 CpG 甲基化[22] [23]。

5. lncRNA MEG3 与肿瘤的研究进展

除了正常的垂体组织, lncRNA MEG3 在脑、肾上腺以及胎盘组织中均高表达[2], 而在几乎全部无功能性垂体瘤、大部分功能性垂体瘤、肝癌以及神经胶质瘤等肿瘤中 lncRNA MEG 表达是缺失或明显下调的[2] [20] [24]。

5.1. lncRNA MEG3 与无功能性腺瘤

垂体腺瘤占颅内肿瘤的 10%, 人群发病率为 20%, 无功能性垂体腺瘤(non-functional adenomas, NAFs) 体肿瘤的 30% [25]。NAFs 的细胞起源差异很大, 确诊时往往肿瘤体积较大, 肿瘤压迫致临床常继发出现垂体功能低下, 视力下降及视野缺损等症状[26]。尽管 NAFs 大多数是良性肿瘤, 但约 5%~35% 的肿瘤呈侵袭性生长, 破坏硬膜、颅骨, 侵入蝶窦或海绵窦; 极少数是恶性肿瘤, 转移到中枢神经系统以外的其他区域生长[25] [26]。

Zhang 等人[2]运用 cDNA-RDA 方法比较了正常垂体组织和 NAFs 间基因表达的差异, 发现 lncRNA MEG3 下调较为明显; 为了进一步验证 lncRNA MEG3 在 NAFs 中的表达, 他们运用 RT-PCR 检测了在五种正常脑垂体以及八种促性腺激素来源的 NAFs 中 lncRNA MEG3 的表达。在正常脑垂体中 lncRNA MEG3 均有表达, 而在 NAFs 中 lncRNA MEG3 无表达; 同时又通过 qRT-PCR 检测了 16 例正常垂体和 50 例额外的促性腺激素细胞来源的 NAFs。在 19 例 NAFs 中 lncRNA MEG3 的表达水平少于正常垂体的 2%。这些数据表明 lncRNA MEG3 表达在促性腺激素细胞来源的 NAFs 中是缺失的; 同样检测了 LH β 或 FSH β 表达阴性的肿瘤, 发现这些肿瘤中 MEG3 的表达类似于促性腺激素细胞来源的 NAFs。

所有结果表明 NAFs 中 lncRNA MEG3 表达缺失是普遍现象。

5.2. lncRNA MEG3 与脑膜瘤

脑膜瘤占有中枢神经系统肿瘤的 15%~25%。脑膜瘤生长比较缓慢, 分期为 I 级的脑膜瘤被认为是良性的, 但是 I 期脑膜瘤的复发会导致重要结构的挤压, 从而导致临床神经系统功能的损伤; II 期或 III 期脑膜瘤发病率低于 20%, 却具有较强的侵袭能力, 随着发病率及死亡率的增加具有了高的复发风险[27]。

Zhang 等人[19]报道 lncRNA MEG3 与脑膜瘤的病理发生、临床进展相关, 在正常脑膜细胞高表达, 而在大多数脑膜瘤组织或细胞株中不表达, 同时 lncRNA MEG3 表达的缺失与肿瘤的分级存在强烈的相关性。另外, lncRNA MEG3 基因启动子在脑膜瘤 CpG 甲基化增加。从功能上看, lncRNA MEG3 抑制脑膜瘤细胞的 DNA 合成及细胞集落的形成, 而且刺激 p53 的转录活化。

5.3. lncRNA MEG3 与肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界发病率迅速上升的恶性肿瘤之一, 目前肝移植是治疗早期肝癌最有效的根治方法, 但是术后复发是影响肝癌患者远期生存最主要的问题。

Braconi 等人[24]研究表明, 与正常肝细胞相比, lncRNA MEG3 在肝癌细胞中下调了 210 倍; 过表达 lncRNA MEG3 后显著地抑制了肝癌细胞的生长, 诱导了肝癌细胞的凋亡。MiR-29 能够通过启动子区的超甲基化来调控 lncRNA MEG3 的表达并增加 lncRNA MEG3 的表达水平, 提出了 lncRNA MEG3 将会成为肝细胞癌干扰治疗中的一个潜在的下游靶点。

5.4. lncRNA MEG3 与膀胱癌

膀胱癌发病率位于男性恶性肿瘤的第四位[28]。分子及病理研究将膀胱癌至少分为两大类: 泌尿道上皮肿瘤是非侵袭性的乳头状肿瘤, 发生较多但是较少进展; 而侵袭性的膀胱癌进展非常快, 病人往往预后不良, 且五年生存率只有 50% [29] [30]。因此, 研究其分子机制就显得尤为重要了。

Ying 等人[31]研究发现, 相比于正常组织, lncRNA MEG3 在膀胱癌组织中的显著减少, 且在肿瘤组织中的自噬活性明显增强, 同时体内研究发现 lncRNA MEG3 和 LC3-II (一种自噬标记物)之间具有负性相关性; 进一步在体外实验中发现 lncRNA MEG3 抑制了自噬活性, 而敲除 lncRNA MEG3 表达后激活了自噬活性; 下调 lncRNA MEG3 表达后会抑制细胞的凋亡, 而自噬的抑制剂能够解救 lncRNA MEG3 敲除所导致的细胞凋亡, 更重要的是自噬抑制剂消除了 lncRNA MEG3 敲除后所导致的细胞增殖。

以上数据表明, 在膀胱癌中下调 lncRNA MEG3 后会激活自噬从而增强细胞的增殖。

5.5. lncRNA MEG3 与其他肿瘤

另外一些研究显示, lncRNA MEG3 与神经胶质瘤增殖相关, lncRNA MEG3 的过表达抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 并且与 p53 基因的活化有关[20]; 在对多发性骨髓瘤、急性髓性白血病、骨髓增生异常综合症病例 lncRNA MEG3 基因启动子差异性甲基化区的甲基化状态分析发现, 在 57% 的多发性骨髓瘤存在异常的甲基化谱, 并且甲基化谱与疾病的亚型和疾病的阶段具有相关性, 同时发现, 在 34.9% MDS 和 47.6% 的急性髓性白血病有异常甲基化, 但在甲基化状态与核型和预后评分系统间没有重要联系然而, 采用生存分析法发现, lncRNA MEG3 启动子异常高甲基化的急性髓性白血病、骨髓增生异常综合症病例总的生存率下降[15] [32]。

6. 展望

一个好的肿瘤抑制因子应该至少满足以下三个标准: 1) 在肿瘤中功能性的失活; 2) 过表达后会在体内外抑制肿瘤生长; 3) 敲除了这些基因后会导致肿瘤的形成或小鼠模型中发育的缺陷。许多研究已经报道, lncRNA MEG3 在多种肿瘤组织及肿瘤细胞中表达缺失。过表达 lncRNA MEG3 后能够抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞的凋亡。lncRNA MEG3 的功能可能是通过肿瘤抑制因子 p53 来调节。众多研究表明 lncRNA MEG3 是一个新型的 lncRNA 肿瘤抑制因子。尽管对 lncRNA MEG3 作用的分子机制的认识还相对有限, 但是 lncRNA MEG3 在不久的将来有可能成为临床肿瘤治疗的理想靶点。

基金项目

泰州市科技支撑社会发展项目(2016-13); 泰州市人民医院院级课题(ZL201601)。

参考文献

- [1] Miyoshi, N., Wagatsuma, H., Wakana, S., *et al.* (2000) Identification of an Imprinted Gene. Meg3/Gtl2 and Its Human Homologue MEG3, First Mapped on Mouse Distal Chromosome 12 and Human Chromosome 14q. *Genes to Cells*, **5**, 211-220. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2000.00320.x>
- [2] Zhang, X., Zhou, Y., Mehta, K.R., *et al.* (2003) A Pituitary-Derived MEG3 Isoform Functions as a Growth Suppressor in Tumor Cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 5119-5126. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030222>
- [3] Gejman, R., Batista, D.L., Zhong, Y., *et al.* (2008) Selective Loss of MEG3 Expression and Intergenic Differentially Methylated Region Hypermethylation in the MEG3/DLK1 Locus in Human Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 4119-4125. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2633>
- [4] Wilusz, J.E., Sunwoo, H. and Spector, D.L. (2009) Long Noncoding RNAs: Functional Surprises from the RNA World. *Genes & Development*, **23**, 1494-1504. <https://doi.org/10.1101/gad.1800909>
- [5] Nagano, T. and Fraser, P. (2011) No-Nonsense Functions for Long Noncoding RNAs. *Cell*, **145**, 178-181. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.03.014>
- [6] Tsang, W.P. Timothy, W.L., Albert, H.H., *et al.* (2007) Induction of Drug Resistance and Transformation in Human Cancer. *RNA*, **13**, 890-898. <https://doi.org/10.1261/rna.359007>
- [7] Ponting, C.P., Oliver, P.L. and Reik, W. (2009) Evolution and Functions of Long Noncoding RNAs. *Cell*, **136**, 629-641. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.006>
- [8] Rinn, J.L., Kertesz, M., Wang, J.K., *et al.* (2007) Functional Demarcation of Active and Silent Chromatin Domains in Human HOX loci By noncoding RNAs. *Cell*, **129**, 1311-1323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.022>
- [9] Khalil, A.M., Guttman, M., Huarte, M., *et al.* (2009) Many Human Large Intergenic Noncoding RNAs Associate with Chromatin-Modifying Complexes and Affect Gene Expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 667-672. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904715106>
- [10] Gupta, R.A., Shan, N., Wang, K.C., *et al.* (2010) Long Non-Coding RNA HOTAIR Reprograms Chromatin State to Promote Cancer Metastasis. *Nature*, **464**, 1071-1076. <https://doi.org/10.1038/nature08975>
- [11] Schmidt, L.H., Spieker, T., Koschmieder, S., *et al.* (2011) The Long Noncoding MALAT-1 RNA Indicates a Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer and Induces Migration and Tumor Growth. *Journal of Thoracic Oncology*, **6**, 1984-1992. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182307eac>
- [12] Menon, A.G., Rutter, J.L., von Sattel, J.P., *et al.* (1997) Frequent Loss of Chromosome 14 in Atypical and Malignant Meningioma: Identification of a Putative "Tumor Progression" Locus. *Oncogene*, **14**, 611-616. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1200853>
- [13] Mutirangura, A., Pornthanakasem, W., Sriuranpong, V., *et al.* (1998) Loss of Heterozygosity on Chromosome 14 in Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **78**, 153-156. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19981005\)78:2<153::AID-IJC5>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19981005)78:2<153::AID-IJC5>3.0.CO;2-Y)
- [14] Bando, T., Kato, Y., Ihara, Y., *et al.* (1999) Loss of Heterozygosity of 14q32 in Colorectal Carcinoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **111**, 161-165. [https://doi.org/10.1016/S0165-4608\(98\)00242-8](https://doi.org/10.1016/S0165-4608(98)00242-8)
- [15] Itoyama, T., Chaganti, R.S., Yamada, Y., *et al.* (2001) Cytogenetic Analysis and Clinical Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: A Study of 50 Cases from the Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Endemic Area, Nagasaki. *Blood*, **97**, 3612-3620. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.11.3612>
- [16] Seitz, H., Royo, H., Bortolin, M.L., *et al.* (2004) A Large Imprinted microRNA Gene Cluster at the Mouse Dlk1-Gtl2 Domain. *Genome Research*, **14**, 1741-1748. <https://doi.org/10.1101/gr.2743304>
- [17] Zhou, Y., Zhong, Y., Wang, Y., *et al.* (2007) Activation of p53 by MEG3 Non-Coding RNA. *The Journal of Biological Chemistry*, **282**, 24731-24742. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702029200>
- [18] Zhang, X., Rice, K., Wang, Y., Chen, W., Zhong, Y., Nakayama, Y., Zhou, Y. and Klibanski, A. (2010) Maternally Expressed Gene 3 (MEG3) Noncoding Ribonucleic Acid: Isoform Structure, Expression, and Functions. *Endocrinology*, **151**, 939-947. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0657>
- [19] Zhang, X., Gejman, R., Mahta, A., Zhong, Y., Rice, K.A., Zhou, Y., Cheunsuchon, P., Louis, D.N. and Klibanski, A. (2010) Maternally Expressed Gene 3, an Imprinted Noncoding RNA Gene, Is Associated with Meningioma Pathogenesis and Progression. *Cancer Research*, **70**, 2350-2358.

- [20] Wang, P.J., Ren, Z.Q. and Sun, P.Y. (2012) Overexpression of the Long Non-Coding RNA MEG3 Impairs *in Vitro* Glioma Cell Proliferation. *Journal of Cellular Biochemistry*, **113**, 1868-1874.
- [21] Harris, S.L. and Levine, A.J. (2005) The p53 Pathway: Positive and Negative Feedback Loops. *Oncogenes*, **24**, 2899-2908. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208615>
- [22] Zhao, J., Dahle, D., Zhou, Y., Zhang, X. and Klubanski, A. (2005) Hypermethylation of the Promoter Region Is Associated with the Loss of MEG3 Gene Expression in Human Pituitary Tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **90**, 2179-2186. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1848>
- [23] Kagami, M., O'Sullivan, M.J., Green, A.J., Watabe, Y., Arisaka, O., Masawa, N., Matsuoka, K., Fukami, M., Matsuura, K., Kato, F., *et al.* (2010) The IG-DMR and the MEG3-DMR at Human Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers. *PLoS Genetics*, **6**, e1000992. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000992>
- [24] Braconi, C., Kogure, T., Valeri, N., Huang, N., Nuovo, G., Costinean, S., Negrini, M., Miotto, E., Croce, C.M. and Patel, T. (2011) microRNA-29 Can Regulate Expression of the Long Non-Coding RNA Gene MEG3 in Hepatocellular Cancer. *Oncogene*, **30**, 4750-4756. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.193>
- [25] Morenosc, S., Evansc, O., Zhan, X., *et al.* (2005) Novel Molecular Signaling and Classification of Human Clinically Non-Functional Pituitary Adenomas Identified by Gene Expression Profiling and Proteomic Analyses. *Cancer Research*, **65**, 10214-10222. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0884>
- [26] Losa, M., Franzin, A., Mangilif, *et al.* (2000) Proliferation Index of Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Correlations with Clinical Characteristics and Long-Term Follow-Up Results. *Neurosurgery*, **47**, 1313-1319.
- [27] Louis, D.N., Wiestler, O.D. and Cavenee, W.K. (2007) World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC Press, Lyon.
- [28] Bo, J., Yang, G., Huo, K., Jiang, H., Zhang, L., Liu, D. and Huang, Y. (2011) microRNA-203 Suppresses Bladder Cancer Development by Repressing bcl-w Expression. *The FEBS Journal*, **278**, 786-792. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07997.x>
- [29] Kim, E.J., Lee, Y.S., Kim, Y.J., Kim, M.J., Ha, Y.S., Jeong, P., Lee, O.J. and Kim, W.J. (2010) Clinical Implications and Prognostic Values of Topoisomerase-II Alpha Expression in Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Urology*, **75**, 1516.e9-13.
- [30] Kim, E.J., Yan, C., Ha, Y.S., Jeong, P., Yi Kim, I., Moon, S.K., Choi, Y.H. and Kim, W.J. (2012) Analysis of hOGG1 Genotype as a Prognostic Marker for Muscle Invasive Bladder Cancer: A Novel Approach Using Peptide Nucleic Acid-Mediated, Real-Time PCR Clamping. *Urologic Oncology*, **30**, 673-679. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.07.008>
- [31] Ying, L., Huang, Y., Chen, H., Wang, Y., Xia, L., Chen, Y., Liu, Y. and Qiu, F. (2013) Downregulated MEG3 Activates Autophagy and Increases Cell Proliferation in Bladder Cancer. *Molecular BioSystems*, **9**, 407-411. <https://doi.org/10.1039/c2mb25386k>
- [32] Astuti, D., Latif, F., Wagner, K., Gentle, D., Cooper, W.N., Catchpoole, D., Grundy, R., Ferguson-Smith, A.C. and Maher, E.R. (2005) Epigenetic Alteration at the DLK1-GTL2 Imprinted Domain in Human Neoplasia: Analysis of Neuroblastoma, Pheochromocytoma and Wilms' Tumour. *British Journal of Cancer*, **92**, 1574-1580. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602478>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org