

长非编码 RNA 在视网膜发育和眼部病变中的作用

王斌 综述 张燕 审校

022150 呼伦贝尔市牙克石市, 内蒙古林业总医院磁共振室(王斌), 眼科(张燕)

通信作者: 张燕, Email: ykzys1978@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.017

【摘要】 长非编码 RNA(lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸, 不具有编码蛋白功能的转录本, 在哺乳动物细胞转录本中占很大比例。近年来, 旨在阐明 lncRNA 在发育和疾病中功能的研究急剧增加。已经证实这类非编码 RNA 可以在表观遗传、转录和转录后水平调控基因表达。视网膜的发育依赖于复杂而精确的转录作用和转录调控。在这些调节机制中, lncRNA 起到了重要的作用。现已知或预测 lncRNA 参与视网膜细胞亚型的分化和发育, 并与若干眼部疾病相关。虽然, 大部分 lncRNA 的分子机制还不清楚, 但是它们很可能是决定视网膜细胞命运的重要组成部分。在视网膜发育中, lncRNA 可诱导细胞分化、影响细胞周期并调控 X 染色体失活。在无眼畸形、糖尿病视网膜病变和脊髓小脑运动失调 7 型等眼部疾病中, lncRNA 也发挥了重要作用。本文综述 lncRNA 在视网膜发育及眼部疾病中作用的最新研究进展及存在的问题, 对基础和临床研究及药物靶点开发具有重要意义。

【关键词】 长非编码 RNA; 视网膜发育; 眼部疾病

Effect of long noncoding RNA on retinal development and ocular diseases Wang Bin, Zhang Yan

Department of Magnetic Resonance Imaging (Wang B), Department of Ophthalmology (Zhang Y), Inner Mongolia General Forestry Hospital, Yakeshi 022150, China

Corresponding author: Zhang Yan, Email: ykzys1978@sina.com

[Abstract] Long noncoding RNAs (lncRNAs) are non-protein coding transcript larger than 200 nucleotides, making up a large fraction of cellular transcripts in mammalian. Recent years have seen a surge of studies aimed at functionally characterizing the role of lncRNAs in development and disease. It has been proved that this kind of noncoding RNAs regulate gene expression at epigenetic, transcriptional, and post-transcriptional levels. Retinal development is dependent on an accurately functioning network of transcriptional and translational regulators. Among the diverse classes of molecules involved, lncRNAs play a significant role. lncRNAs are known or suspected to play a functional role in the specification and maturation of retinal cell subtypes and involved in several ocular related diseases. Though the molecular mechanism of most lncRNAs is still largely unclear, it is likely that these molecules represent a major component involved in retinal cell fate determination. In the process of retinal development, lncRNAs could induce cell differentiation, affect cell cycle and regulate X chromosome inactivation. lncRNAs also play an important role in ocular diseases, such as anophthalmia, diabetic retinopathy and spinocerebellar movement disorder type 7. This manuscript reviewed recent advances in the role of lncRNAs in retinal development and ocular diseases, and the existing problems, which is of great significance for basic and clinical research and the development of new therapeutic target.

[Key words] Long noncoding RNAs; Retina development; Ocular diseases

视网膜的发育依赖于复杂而精确的转录调控。在这些调节机制中, 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 起到了重要的作用。根据长度不同, 具有调控作用的 ncRNA 可分为长度为 18~24 个核苷酸的微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长度大于 200 个核苷酸的长 ncRNA (long ncRNA, lncRNA) 等。其中, miRNA 在眼部发育和疾病中的作用已经得到了广泛的研究, 而 lncRNA 在眼部的表达和功能研究正处于起步阶段。目前发现

lncRNA 可影响视网膜发育并参与参与眼部疾病的发生和发展。本文就 lncRNA 的功能及其在视网膜发育和眼部病变中的作用进行综述。

1 lncRNA 的分类和特点

根据 lncRNA 与蛋白编码基因的位置关系, 大致将 lncRNA 分为 5 种类型: 正义、反义、双向、内含子和基因间^[1]。根据其

对基因表达的作用可以分为顺式、反式及双向调控。与编码蛋白的基因及 miRNA 相比,大多数 lncRNA 保守性差,并且表达具有组织特异性和时空特异性。表观遗传学是指基于非基因序列改变所致基因表达水平变化,其在多种视网膜疾病的发病过程中发挥重要作用^[2]。越来越多的研究发现,lncRNA 可在表观遗传、转录及转录后等层面发挥调控作用,参与个体发育和多种疾病的发生和发展过程^[3]。

2 lncRNA 与视网膜发育

脊椎动物的视网膜由居于眼球壁内层的色素上皮层和视网膜感觉层组成,组织学上视网膜分为 10 层,正是这些特异性细胞的规则排布以及神经突触互联的结构使其成为研究发育和中枢神经系统功能的绝佳模型系统。视网膜结构高度保守,其发育过程已经很清晰,并且构成视网膜细胞类型的作用已经被阐释。与其他部分的神经系统相似,视网膜发育过程中有多种 lncRNA 参与。通过小鼠未成熟和成熟的视网膜的全基因组表达谱分析发现,一些进化保守的 lncRNA 在视网膜发育过程中动态和特异地表达,并可能起到调控作用^[4]。

2.1 lncRNA 调控细胞分化

lncRNA *TUG1* (taurine upregulated gene 1) 是经牛磺酸处理后表达增高的基因,其对于光感受器的发育至关重要^[5]。lncRNA *TUG1* 在发育中小鼠的视网膜中高表达,并且新生小鼠视网膜敲减 lncRNA *TUG1* 会导致光感受器畸形。当 lncRNA *TUG1* 被敲减后,光感受器祖细胞表现出迁移至外核层障碍,视锥特异性标志物异位表达,细胞凋亡增加,但是产生这一作用的机制尚未明确^[6]。大鼠视网膜过表达 lncRNA *TUG1* 不出现明显表型变化。然而,用电穿孔法转染小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲减 lncRNA *TUG1* 可导致视杆细胞错位分布和排列异常,视杆细胞特异性视紫质减少和视锥细胞特异性花生凝集素增加,以及相应基因表达改变。野生型和敲减 lncRNA *TUG1* 的视网膜进行微阵列分析发现,敲减 lncRNA *TUG1* 可使视杆细胞特异性基因表达翻转^[7]。这些研究表明,lncRNA *TUG1* 的作用为促进光感受器分化为视杆细胞。

lncRNA *SixOS1* (SIX homeobox 3 opposite strand 1) 最初在鼠类胚胎和出生后的视网膜中被发现^[8],其由编码 *Six3* 的基因同源结构域的远端增强子区基因的反义链所转录。*Six3* 是一个同源框转录因子,其在胚胎前期脑和视觉系统发育中起关键作用,抑制 *Six3* 的表达或功能可导致视网膜形成障碍^[9]。*Six3OS* 和 *Six3* 在视网膜祖细胞中共表达,并且基因感染研究证实 *Six3OS* 在控制视网膜细胞专一性中起重要作用。lncRNA *SixOS1* 在视网膜发育时不直接调节 *Six3* 表达水平,但可以调控 *Six3* 活性。此作用是由于 lncRNA *SixOS1* 作为分子骨架募集组蛋白修饰酶,影响 *Six3* 的靶基因而产生的^[10]。

lncRNA *RNCR2* (retinal non-coding RNA 2) 也称 Gomafu 或 MIAT,其在分化的神经元、少突神经胶质细胞及在一组有丝分裂祖细胞和有丝分裂后视网膜前体细胞中特异性表达^[11-13]。新生小鼠敲减 lncRNA *RNCR2* 可导致 Müller 细胞和无长突细胞数量增多,这表明 lncRNA *RNCR2* 参与调节视网膜细胞遗传

分化^[11]。有趣的是,lncRNA *RNCR2* 也位于一个中枢神经系统分化的神经元新的亚核区域,其表达增加也影响少突胶质细胞遗传分化方向^[13]。lncRNA *RNCR2* 过表达不产生明显的表型,但发育中的视网膜是敲减 lncRNA *RNCR2* 可促进无长突细胞和 Müller 细胞发育,这提示其可抑制特定视网膜细胞分化。lncRNA *RNCR2* 的作用机制目前还不清楚,但是其可以和剪切因子-1 相互作用并可能影响选择性剪切模式而影响分化^[11]。

2.2 lncRNA 影响细胞周期

lncRNA *Vax2OS* (ventral anterior homeobox 2 opposite strand) 为调控视网膜形成的转录因子 *Vax2* 的反义 lncRNA。lncRNA *Vax2OS* 经过选择性剪接生成 5 个异构体,其中 lncRNA *Vax2OS1* 表达最丰富。lncRNA *Vax2OS1* 是一个视网膜特异性的 lncRNA,其表达主要位于视网膜腹面。在小鼠出生后视网膜发育中的早期,过表达 lncRNA *Vax2OS1* 会损伤光感受器祖细胞的增生和分化,这说明 lncRNA *Vax2OS1* 可作为哺乳动物视网膜发育过程中细胞周期调节者^[14]。

2.3 lncRNA 作用于 X 染色体

lncRNA *Xist* (X inactive-specific transcript) 和 lncRNA *Tsix* (antisense X inactive-specific transcript) 由 X 染色体失活中心 (X-inactivation center, Xic) 转录,是 X 染色体失活的重要调控者^[15-16]。在 *Xic* 基因上有很多调控 X 染色体失活的作用元件,其中就包括 *Xist* 和 *Tsix*。lncRNA *Xist* 在失活的 X 染色体大量表达并始终位于核内,是 X 染色体将要进入失活状态的初始信号。lncRNA *Xist* 会附着在将要失活的 X 染色体 (inactive X chromosome, Xi) 上,而另一条未失活的染色体 (active X chromosome, Xa) 却没有被包裹,随后 lncRNA *Xist* 会在 Xi 上募集一些调控因子和染色体蛋白,抑制该染色体上基因的表达。lncRNA *Xist* 仅作用于 X 染色体失活的起始阶段。在胚胎干细胞分化的 48 h 内,lncRNA *Xist* 可引起基因沉默,但在分化 72 h 后,失活不可逆并且不依赖于 lncRNA *Xist*^[17]。*Tsix* 基因则是 *Xist* 的拮抗基因,起着相反的作用。lncRNA *Tsix* 在 X 染色体失活过程中会通过顺式作用抑制 lncRNA *Xist* 的表达。意想不到的是,lncRNA *Xist* 和 lncRNA *Tsix* 在小鼠视网膜发育成神经细胞层内外的一系列细胞中均动态表达。小鼠出生后约 1 周仅在内核层表达,在光感受器和神经节细胞表达最低^[18]。因此,lncRNA *Xist* 和 lncRNA *Tsix* 很可能参与视网膜的发育。

以上研究提示,lncRNA 与视网膜发育密切相关,会有更多的功能性 lncRNA 被发现。一些参与其他组织发育并在眼部表达的 lncRNA 也可能在眼部发育中起调控作用,但这一观点尚待进一步证实。

3 lncRNA 与眼部疾病

3.1 lncRNA 与无眼畸形

无眼畸形是指眶内的眼组织缺失,完全没有眼球、眼睑和泪器,其发病率约 3/10 万人^[19]。*SOX2OT* (SOX2 overlapping transcript) 是一个非编码基因,包含至少 5 个外显子。在一项儿童双侧无眼畸形的研究中发现,参与神经形成的重要调控基因 *SOX2* 位于 *SOX2OT* 的一个内含子中,与 *SOX2OT* 同向转录^[20]。

SOX2 在早期胚胎发育、神经分化和晶状体发育等多种发育事件中均起到重要作用,其在的胚胎和发育后的中枢神经系统中表达。通过表达序列标签 EST(expression sequence tag)和基因表达系列分析 SAGE(serial analysis of gene expression)发现, lncRNA *SOX2OT* 在发育中的视网膜和脑组织高表达。虽然 *SOX2* 和 lncRNA *SOX2OT* 的关系还不清楚,但可推测 *SOX2* 和 lncRNA *SOX2OT* 存在共表达关系,此假设还需证实^[21]。

3.2 lncRNA 与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种具有特异性改变的眼底病变,也是糖尿病性微血管病变中最重要的表现及致盲的主要原因。约 1/3 的糖尿病患者出现糖尿病视网膜病变指征,约 1/10 患者出现视网膜病变视觉损害,如糖尿病黄斑水肿和增生性视网膜病变^[22]。应用基因芯片对比分析正常和链脲霉素诱导的糖尿病小鼠视网膜 lncRNA 表达发现,约 303 个 lncRNA 在 DR 时异常表达,其中 214 个 lncRNA 表达下调,89 个 lncRNA 表达上调。GO(gene ontology)分析表明,这些 lncRNA 共表达的 mRNA 与眼部发育、细胞膜完整性和结构分子活性有关。KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)通路分析表明,lncRNA 共表达 mRNA 在轴突导向信号通路富集^[23]。

一个保守的 lncRNA *MALAT1* 在 RF/6A 细胞的高糖模型,糖尿病患者房水及纤维血管膜中显著上调。lncRNA *MALAT1* 的水平改变可能影响眼组织的生理功能,并可能用作 DR 的早期诊断生物标志物或预后指标^[23]。进一步研究发现,在糖尿病动物模型中 lncRNA *MALAT1* 水平也显著上调。敲减 lncRNA *MALAT1* 可减轻糖尿病大鼠视网膜血管损伤。且离体实验发现,敲减 lncRNA *MALAT1* 可以调节视网膜内皮细胞增生、迁移和微管形成,此作用可能与 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路有关^[24]。

此外,lncRNA *MIAT* 也在 DR 中起重要作用。高血糖可显著上调内皮细胞 lncRNA *MIAT* 水平。在体水平敲减 lncRNA *MIAT* 可以缓解糖尿病诱导的视网膜新生血管形成、血管渗漏和炎症。在正常视网膜血管发育中,视网膜内皮细胞增生和迁移导致新生血管形成。干扰内皮细胞正常增生和迁移可导致视网膜微血管功能障碍。内皮细胞敲减 lncRNA *MIAT* 可以显著降低其增生和迁移能力。竞争性内源 RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)假说部分解释了 lncRNA *MIAT* 的作用。在血管新生时,lncRNA *MIAT* 上调,其减弱了 miR-150-5p 的抑制作用,从而使 miR-150-5p 的靶基因血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达上调。VEGF 在多种眼部新生血管性病变中均起重要作用,如 DR、早产儿视网膜病变、新生血管性青光眼和视网膜静脉闭塞。在视网膜内皮细胞上, lncRNA *MIAT* 可以作为一个竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)通过吸附 miR-150-5p 调节 VEGF 水平^[25]。lncRNA-*MIAT*/miR-150-5p/VEGF 这一 ceRNA 调控网络的发现为视网膜血管生成的研究提供了新的视角。虽然 lncRNA 在糖尿病视网膜病变中的研究取得了突破性进展, lncRNA 在糖尿病视网膜病变发展不同阶段的表达及

lncRNA 作用的分子机制仍有待阐明。

3.3 lncRNA 与脊髓小脑运动失调 7 型

脊髓小脑运动失调 7 型(spino cerebellar ataxia type 7)是一种常染色体显性遗传神经系统疾病,特征为小脑和视网膜变性,由 *ataxin-7* 基因重复扩张导致^[26]。lncRNA *SCAANTI* 来源于 *ataxin-7* 基因的一个突变的三核苷酸重复扩增位点,可以顺式抑制 *ataxin-7* 转录。*ataxin-7* 重复扩增降低 *SCAANTI* 启动子活性,从而使 *ataxin-7* 不被抑制并促进疾病发展^[27]。因此,促进 lncRNA *SCAANTI* 表达很可能是脊髓小脑运动失调 7 型新的治疗途径。

4 展望

lncRNA 的表达或功能异常与个体发育、癌症、神经退行性疾病及心血管疾病的发生和发展密切相关。现已发现多个 lncRNA 在视网膜发育和眼部疾病中具有重要作用。通过基因表达系列分析、高通量测序和基因芯片技术, lncRNA 的发现和表达更易检测。但仍需要建立更多、更有效的研究方法用于系统地研究 lncRNA 的结构和功能。少数 lncRNA 的作用也已经通过实验研究得到证实,然而大部分 lncRNA 的表达变化和作用还未被阐明。且由于其保守性差、表达具有时空特异性及作用机制复杂等特点,不同 lncRNA 研究结果之间的借鉴意义不大。但也有一些 lncRNA 在多种疾病中起到相似作用,如 lncRNA *H19* 促进多种肿瘤的生长^[28-29],也与过度生长性疾病 Beckwith-Wiedemann 综合征相关^[30]。所以,根据 lncRNA 的作用推测其病理生理功能对指导科学研究具有一定的价值。

目前,视网膜 lncRNA 的研究主要局限在离体水平,有些 lncRNA 在体外起作用但是敲除后观察不到表型改变。因此,建立 lncRNA 敲除或过表达小鼠模型是进一步明确这些 lncRNA 作用的关键。此外, lncRNA 在眼部肿瘤,如眼眶肌源性恶性肿瘤、泪腺源性恶性肿瘤及脉络膜恶性肿瘤等中的作用也还不清楚。深入研究 lncRNA 的作用及机制对阐明个体发育及疾病的发生机制、发现新的治疗靶点及制定新的治疗措施具有重要意义。

参考文献

- [1] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006.
- [2] 李晓华. 表观遗传学与视网膜疾病的关联研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(8): 753-758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.08.020.
- [3] Li XX. Association of retinal diseases with epigenetics mechanism[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29(8): 753-758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.08.020.
- [4] Necsulea A, Soumillon M, Warnefors M, et al. The evolution of lncRNA repertoires and expression patterns in tetrapods[J]. Nature, 2014, 505(7485): 635-640. DOI: 10.1038/nature12943.
- [5] Blackshaw S, Harpavat S, Trimarchi J, et al. Genomic analysis of mouse retinal development[J/OL]. PLoS Biol, 2004, 2(9): 247 [2016-03-12]. <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0020247>. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020247.
- [6] Altshuler LL. Bipolar disorder: are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? [J]. Biol Psychiat, 1993, 33(8-9): 563-565.
- [6] Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine

- upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina[J]. *Curr Biol*, 2005, 15 (6) : 501-512. DOI: 10. 1016/j. cub. 2005. 02. 027.
- [7] Young TL, Cepko CL. A role for ligand-gated ion channels in rod photoreceptor development[J]. *Neuron*, 2004, 41 (6) : 867-879. DOI: 10. 1016/S0896-6273 (04) 00141-2.
- [8] Geng X, Lavado A, Lagutin OV, et al. Expression of Six3 Opposite Strand (Six3OS) during mouse embryonic development[J]. *Gene Exp Patterns*, 2007, 7 (3) : 252-257. DOI: 10. 1016/j. modgep. 2006. 09. 007.
- [9] Liu W, Lagutin O, Swindell E, et al. Neuroretina specification in mouse embryos requires Six3-mediated suppression of Wnt8b in the anterior neural plate[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (10) : 3568-3577. DOI: 10. 1172/JCI43219.
- [10] Rapicavoli NA, Poth EM, Zhu H, et al. The long noncoding RNA Six3OS acts in trans to regulate retinal development by modulating Six3 activity[J/OL]. *Neural Dev*, 2011, 6 : 32 [2016-02-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191369/>. DOI: 10. 1186/1749-8104-6-32.
- [11] Rapicavoli NA, Poth EM, Blackshaw S. The long noncoding RNA RNCR2 directs mouse retinal cell specification[J/OL]. *BMC Dev Biol*, 2010, 10 : 49 [2016-01-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876091/>. DOI: 10. 1186/1471-213X-10-49.
- [12] Sone M, Hayashi T, Tarui H, et al. The mRNA-like noncoding RNA Gomafu constitutes a novel nuclear domain in a subset of neurons[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120 (15) : 2498-2506. DOI: 10. 1242/jcs. 009357.
- [13] Tsuiji H, Yoshimoto R, Hasegawa Y, et al. Competition between a noncoding exon and introns: Gomafu contains tandem UACUAAC repeats and associates with splicing factor-1[J]. *Genes Cells*, 2011, 16 (5) : 479-490. DOI: 10. 1111/j. 1365-2443. 2011. 01502. x.
- [14] Meola N, Pizzo M, Alfano G, et al. The long noncoding RNA Vax2os1 controls the cell cycle progression of photoreceptor progenitors in the mouse retina[J]. *RNA*, 2012, 18 (1) : 111-123. DOI: 10. 1261/rna. 029454. 111.
- [15] Wutz A, Gribnau J. X inactivation Xplained[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17 (5) : 387-393. DOI: 10. 1016/j. gde. 2007. 08. 001.
- [16] Plath K, Mlynarczyk-Evans S, Nusinow DA, et al. Xist RNA and the mechanism of X chromosome inactivation[J]. *Annu Rev Genet*, 2002, 36 : 233-278. DOI: 10. 1146/annurev. genet. 36. 042902. 092433.
- [17] Wutz A, Jaenisch R. A shift from reversible to irreversible X inactivation is triggered during ES cell differentiation[J]. *Mol Cell*, 2000, 5 (4) : 695-705.
- [18] Blackshaw S, Harpavat S, Trimarchi J, et al. Genomic analysis of mouse retinal development[J/OL]. *PLoS Biol*, 2004, 2 (9) : 247 [2016-01-19]. <http://citeseerx.ist.psu.edu/showciting?cid=975191>. DOI: 10. 1371/journal. pbio. 0020247.
- [19] Verma AS, Fitzpatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia[J/OL]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2 (1) : 47 [2015-12-05]. <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-47>. DOI: 10. 1186/1750-1172-2-47.
- [20] Fantes J, Ragge NK, Lynch SA, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia[J]. *Nat Genet*, 2003, 33 (4) : 461-463. DOI: 10. 1038/ng1120.
- [21] Rapicavoli NA, Blackshaw S. New meaning in the message: noncoding RNAs and their role in retinal development[J]. *Dev Dyn*, 2009, 238 (9) : 2103-2114. DOI: 10. 1002/dvdy. 21844.
- [22] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (3) : 556-564. DOI: 10. 2337/dc11-1909.
- [23] Yan B, Tao ZF, Li XM, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (2) : 941-951. DOI: 10. 1167/iovs. 13-13221.
- [24] Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus[J/OL]. *Cell Death Disease*, 2014, 5 : e1506 [2016-02-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649539/>. DOI: 10. 1038/cddis. 2014. 466.
- [25] Yan B, Yao J, Liu JY, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cir Res*, 2015, 116 (7) : 1143-1156. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 116. 305510.
- [26] Martin JJ, van RN, Krols L, et al. On an autosomal dominant form of retinal-cerebellar degeneration: an autopsy study of five patients in one family[J]. *Acta Neuropathol*, 1994, 88 (4) : 277-286. DOI: 10. 1007/BF00310370.
- [27] Sopher BL, Ladd PD, Pineda VV, et al. CTCF regulates ataxin-7 expression through promotion of a convergently transcribed, antisense noncoding RNA[J]. *Neuron*, 2011, 70 (6) : 1071-1084. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2011. 05. 027.
- [28] Zhuang M, Gao W, Xu J, et al. The long non-coding RNA H19-derived miR-675 modulates human gastric cancer cell proliferation by targeting tumor suppressor RUNX1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448 (3) : 315-322. DOI: 10. 1016/j. bbrce. 2013. 12. 126.
- [29] Yang F, Bi J, Xue X, et al. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells[J]. *FEBS J*, 2012, 279 (17) : 3159-3165. DOI: 10. 1111/j. 1742-4658. 2012. 08694. x.
- [30] Abi Habib W, Azzi S, Brioude F, et al. Extensive investigation of the IGF2/H19 imprinting control region reveals novel OCT4/SOX2 binding site defects associated with specific methylation patterns in Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23 (21) : 5763-5773. DOI: 10. 1093/hmg/ddu290.

(收稿日期:2016-04-11)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

广告目次

拓普康 OCT(全能真彩扫描源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

普诺明(高次非球面人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页

千寿眼科系列产品 深圳市瑞霖医药有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 武汉市威康药品有限责任公司……前插页

立宝舒(卡波姆眼用凝胶) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页

递法明片(花青素药用制剂) 惠州市百吉瑞医药有限公司……前插页

灵光(复方樟柳碱注射液) 华润紫竹药业有限公司……前插页

见康(拉坦前列腺素滴眼液) 华润紫竹药业有限公司……前插页

施图伦(七叶洋地黄双苷滴眼液) 深圳市康哲药业有限公司……前插页

泰普罗斯(全新结构前列腺素滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底