

# miRNAs 在年龄相关性黄斑变性的潜在作用

邓淋曼, 彭 惠

作者单位: (400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 邓淋曼, 硕士, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 彭惠, 毕业于重庆医科大学, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。pengh9@sina.com

收稿日期: 2014-09-29 修回日期: 2014-12-18

## Potential role of miRNAs in age-related macular degeneration

Lin-Man Deng, Hui Peng

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**Correspondence to:** Hui Peng. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. pengh9@sina.com

Received: 2014-09-29 Accepted: 2014-12-18

### Abstract

• A great number of miRNAs have been shown to play critical roles in pathological angiogenesis, the oxidative stress response, immune response and inflammation, all of which have been shown to have important roles in the pathogenesis and progression of age-related macular degeneration (AMD). Here we reviewed the pathological processes involved in AMD and the roles of miRNAs in these processes, and discussed potential miRNAs-based therapeutics for AMD.

• **KEYWORDS:** miRNAs; age-related macular degeneration; oxidative stress; angiogenesis; inflammation

**Citation:** Deng LM, Peng H. Potential role of miRNAs in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(1):61-64

### 摘要

大量的研究证实 miRNAs 在病理性血管生成、氧化应激反应、免疫反应以及炎症等病理生理过程中扮演着重要的作用,而这些病理生理过程是老年性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的发生发展中的关键过程。本文综述了 AMD 发生的病理机制及 miRNAs 在调节这些病理机制中的作用,讨论了基于 miRNAs 治疗 AMD 的应用前景。

**关键词:** miRNAs; 老年性黄斑变性; 氧化应激; 血管发生; 炎症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.1.17

**引用:** 邓淋曼, 彭惠. miRNAs 在年龄相关性黄斑变性的潜在作用. *国际眼科杂志* 2015;15(1):61-64

### 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 又称老年性黄斑变性,是视网膜的进行性病变,可致老年人视力不可逆损伤。早期 AMD 的主要特征是:在黄斑区脉络膜或视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层出现玻璃膜疣和色素改变。AMD 分干性和湿性两型:干性 AMD 的晚期又称地图样萎缩 (geographic atrophy, GA),其主要特征是 RPE 层、感光细胞 (photoreceptor, PR) 层及脉络膜血管层发生大面积的缺失;湿性 AMD 又称新生血管性 AMD,主要特征是脉络膜新生血管生成 (choroidal neovascularization, CNV),而引起视网膜下出血、RPE 分离、纤维化瘢痕形成<sup>[1]</sup>。

AMD 发生的分子机制尚不清楚,但普遍认为病理性血管发生、氧化应激、免疫反应及炎症是 AMD 的主要病因<sup>[2]</sup>。视网膜组织代谢极度活跃,对氧化应激特别敏感。RPE 细胞维持视网膜的完整性,吞噬 PR 层的细胞碎片,维持稳定的细胞外环境。氧化损伤可诱导 RPE 细胞死亡,局部自身免疫反应和慢性炎症,这些病理改变可致 GA 和 CNV<sup>[1]</sup>。多个 miRNAs 被证实参与 AMD 的病理进程,如:病理性血管生成、氧化应激、免疫反应及炎症<sup>[3]</sup>。由此,我们推测 miRNAs 在 AMD 发生中具有重要的作用。

### 1 miRNAs 在血管发生中的作用及与 CNV 的关系

脉络膜新生血管生成是湿性 AMD 发生的病理基础。凋亡的 RPE 和炎性细胞可释放大量的血管生成因子,促进脉络膜新生血管的生成。研究证实 miRNAs 在血管生成和 CNV 发生中起着重要的作用<sup>[4]</sup>。miRNAs 可靶标血管生成通路的多个靶基因,从而参与抑制新生血管的生成。

越来越多的被称为“angiomiRs”的 miRNAs,在血管发生中有着重要的作用。如:miR-15/107 组、miR-17~92 簇、miR-21, miR-132, miR-296, miR-378 和 miR-519c 参与肿瘤的血管生成<sup>[5-7]</sup>,而这些 miRNAs 在湿性 AMD 中的作用值得深入的研究。促血管生成 miRNA-132 在正常血管内皮中的表达难以检测,但能被 VEGF 和 FGF 诱导表达。同时,促血管生成 miRNA-296 在 VEGF 和 FGF 诱导的血管内皮细胞和肿瘤细胞中也表达上调<sup>[8]</sup>。由此表明这些 miRNAs 参与调控血管生成因子下游的血管生成信号。

缺氧和炎症刺激参与 AMD 发生。当 RPE 异常时,高代谢的 PR 产生低氧环境,通过低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 诱导 VEGF 表达上调,促进血管生成<sup>[1]</sup>。几个低氧调节 miRNAs 在肿瘤细胞系和血管内皮中已被证实。miR-210 在多个细胞中被低氧诱导表达增加,参与调节低氧依赖的代谢和血管发生<sup>[9]</sup>。而

miR-222 在炎症刺激的血管内皮细胞中表达减少,对 STAT5A (signal transducer and activator of transcription-5A) 的表达抑制减弱,进而促进炎症诱导的新生血管形成<sup>[10]</sup>。miR-100 在缺血的肢体中表达减少,其作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(mammalian target of rapamycin, mTOR)内源性抑制子,参与调节血管发生<sup>[11]</sup>。

更重要的是:几个 angiomiRs 特异性地参与视网膜血管发生或 CNV。miR-126 是血管内皮特异的 miRNA,能促进 MAPK 和 PI3K 对血管生成因子信号的反应<sup>[12]</sup>。敲除 miR-126 (miR-126<sup>-/-</sup>)使小鼠视网膜血管生成显著延迟,损害小鼠肢体的缺血诱导血管生成的功能<sup>[13]</sup>。此外,抑制 miR-132 的表达也可抑制出生后小鼠的视网膜血管的发育<sup>[8]</sup>。在成年小鼠中,抑制 miR-126 或者 miR-132 的表达是否有利于抑制 CNV? 这值得深入的研究。现研究显示:miR-21, miR-31, miR-150 等在激光诱导的 CNV 小鼠中的表达显著减少,过表达 miR-21, miR-31, miR-150 均能抑制激光诱导 CNV 的病理进程<sup>[14]</sup>。miRNA-24 通过靶向调节 Pak4, Limk2, Diaph1 等细胞骨架通路中的关键蛋白,参与抑制 CNV<sup>[15]</sup>。此外,miR-23 ~ 27 ~ 24 簇家族成员在激光诱导的 CNV 小鼠的视网膜/脉络膜组织中的表达上调。沉默其成员 miR-23 和 miR-27 的表达能显著抑制激光诱导的 CNV。miR-23 和 miR-27 靶向调控 MAPK 和 VEGF 受体通路的负性调节子 Sprouty2 和 Sema6A 的表达,参与调控血管发生<sup>[16]</sup>。由此表明这些 miRNAs 在眼睛的新生血管发生中起着重要的作用。

## 2 miRNAs 在氧化应激中的作用与 AMD 的关系

氧化应激是 AMD 发生的另一个重要的病理机制。活跃的有氧代谢、持续的光暴露、高浓度的多不饱和脂肪酸以及光敏剂,使视网膜中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生增加,致使视网膜极易遭受氧化损伤。ROS 包括超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 等。随着年龄的增长,视网膜细胞中脂褐素沉积和脂蛋白聚合的增加,进一步加剧氧化应激。ROS 超载可导致 DNA 损伤, RPE 和 PR 细胞死亡,以及慢性炎症,这些可致 AMD 进一步恶化。在正常情况,人体内的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化系统可拮抗氧化应激反应。Sod1<sup>-/-</sup> 和 Sod2 敲降小鼠的视网膜表现出与 AMD 类似的病理学改变<sup>[17]</sup>,这一结果支持了氧化损伤可致 AMD 发生的学说。

miR-23a 在氧化应激诱导 RPE 细胞死亡中具有保护作用<sup>[18]</sup>。在 AMD 的 RPE 细胞中,miR-23a 表达减少;而在低浓度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理的 RPE 细胞中,miR-23a 表达上调,在高浓度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理的 RPE 细胞则表达下调。过表达 miR-23a 抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 RPE 细胞的凋亡。Fas 作为 miR-23a 的靶基因,参与 ROS 介导的凋亡。过表达 miR-23a 拮抗 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 Fas 的表达上调。这些结果与 AMD 的 PR 和 RPE 膜中 Fas 和 FasL 表达上调的结果一致。因此,miR-23a-Fas 轴可能是治疗 AMD 中 RPE/PR 细胞死亡的靶点<sup>[19]</sup>。此外,miR-23 ~ 27 ~ 24 簇的成员 miR-27a \* 和 miR-27b \* 在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理的 RAW264.7 巨噬细胞中表达下调,它们可能阻止 NFκB 依赖的巨噬细胞的激活<sup>[20]</sup>。然而,miR-27a \* 和 miR-27b \* 在 RPE 中的具体功能目前尚不清楚,有待研究。

miR-210 根据细胞的不同和氧合状态的差异,可增强

或抑制 ROS 产物<sup>[21]</sup>。过表达 miR-210 可抵抗心肌细胞缺氧复氧后 ROS 的产生和细胞凋亡<sup>[22]</sup>。在通过抑制程序性细胞凋亡因子 4 (programmed cell death-4, PDCD4) 的表达而诱导氧化应激的心肌细胞中,导入 Pre-miR-21 能抑制细胞凋亡,而导入 miR-21 抑制物则促进凋亡<sup>[23]</sup>。然而,在血管内皮祖细胞中,过表达 miR-21 抑制 SOD-2 的表达,增加 ROS 的产物<sup>[23]</sup>。尽管相互冲突,这些发现则强烈地暗示 miR-210 和 miR-21 在氧化应激中有重要的作用。因此,研究 RPE 和 PR 中 miR-210 和 miR-21 在氧化应激中的作用有重要的意义。

其他 miRNAs 也可促进或抑制氧化应激诱导的细胞死亡。在血管内皮细胞中,氧化应激诱导 miR-200c 的表达上调,miR-200c 通过抑制 ZEB1 的表达而诱导细胞凋亡和衰老<sup>[24]</sup>。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理人眼小梁网细胞 (human trabecular meshwork cells, HTMC) 可致 miR-204 的表达上调,过表达 miR-204 促进氧化应激所致的细胞死亡<sup>[25]</sup>。而 miR-204 在心肌细胞中抵抗缺氧复氧诱导的细胞自噬<sup>[26]</sup>。此外,miR-24 通过抑制促凋亡因子 Bim、Caspase-9 和 Apaf-1,而抑制心肌细胞和视网膜细胞的凋亡<sup>[27]</sup>。这些 miRNAs 在 AMD 中的功能有待研究。

血红素氧化酶 (Heme oxygenases, HO) 是氧化应激的标志分子,具有抗氧化、抗炎、细胞保护等作用<sup>[28]</sup>。HO-1 和 HO-2 基因多态性与 AMD 相关<sup>[29]</sup>。过表达 miR-155, miR-183 和 miR-872 可抑制脂细胞中 HO-1 的表达,而联合过表达 miR-377 和 miR-217 能抑制人血管内皮细胞中 HO-1 的表达<sup>[30]</sup>。而这些 miRNAs 在 RPE 和 PR 细胞中调节 HO-1 的表达和氧化应激中的作用有待研究。

总之,这些研究揭示了 miRNAs 在 RPE 和其他细胞中调节氧化应激,表明 miRNA 可能是连接氧化应激和 AMD 发生的纽带。因此可进一步鉴定 AMD 动物模型中参与调控氧化应激的 miRNAs,并在体内实验探究这些 miRNAs 的功能。

## 3 miRNAs 在 AMD 相关的免疫反应和炎症中的作用

免疫反应和炎症是 AMD 发生的病理机制。Drusen 小体是免疫反应参与 AMD 发生的有力证据。Drusen 小体中包括补体和其他炎症分子,沉淀在 AMD 的 RPE 下。RPE 和 BM 维持视网膜的动态平衡。补体系统是免疫反应抵抗病原体或清除死亡细胞的关键。补体一旦激活,可导致膜攻击复合物形成,引起细胞裂解,趋化因子释放和炎症反应产生。据此可推测,氧化应激诱导 RPE 死亡破坏了 RPE/BM 的完整性,引起补体系统激活,进而引起慢性炎症发生。与补体系统在 AMD 中作用一致,编码补体旁途径调节子的基因 (如: H 因子) 和补体通路的蛋白 (C2, C3, B 因子) 基因的突变或多态性与 AMD 的发生相关<sup>[31]</sup>。

趋化因子指引单核细胞移行到炎症组织。单核细胞趋化因子-1 (Monocyte chemotactic protein-1, MCP-1/CCL2) 和趋化因子受体 CX3CR1 参与 AMD 的病理过程。CX3CR1 基因突变所致的功能丢失与 AMD 相关<sup>[32]</sup>。此外,Ccl-2<sup>-/-</sup>、Ccr-2<sup>-/-</sup> 和 CX3CR1<sup>-/-</sup>/Ccl-2<sup>-/-</sup> 小鼠具有 AMD 样的病理特征<sup>[33]</sup>。炎症细胞特别是巨噬细胞和小胶质细胞存在 AMD 的病灶中。在 CNV 病灶中,巨噬细胞表达 VEGF 等血管生长因子,而 VEGF 促进新生血管发生<sup>[34]</sup>。尽管慢性炎症被认为是 AMD 发生的原因,但炎症在 CNV 中作用仍不明确。比如:通过二氯亚甲基二磷酸脂质体清除掉巨噬细胞的小鼠和通过 IL-10 敲除而使巨

噬细胞的小鼠均增加了对激光诱导 CNV 的敏感性<sup>[35]</sup>。

目前的研究仍缺少 miRNAs 调节 AMD 的免疫反应和炎症的直接证据。但是,越来越多的 miRNAs 被证实参与调节免疫反应和炎症。miR-146a 可被脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和炎症因子 IL-1b, TNF- $\alpha$  等诱导,并负性调控 IL-6, IL-8 的表达<sup>[36]</sup>。miR-146a 可抑制氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 诱导的脂质沉积,也可抑制 TLR-4 (Toll-like receptor-4, Toll 样受体-4) 介导的炎症反应<sup>[37]</sup>。此外,人脑细胞中 miR-146a 的表达与其靶基因 CFH (Complement factor H, 补体因子 H) 的表达呈负相关<sup>[38]</sup>。TLRs 在固有免疫中起着关键作用,同时 TLR-4 也参与调节吞噬作用和 RPE 细胞处理光感受器外节<sup>[39]</sup>。然而,miR-146a 与 CFH 和 TLR-4 在 AMD 的直接关系仍需进一步的研究。

miR-155 在巨噬细胞中被 LPS 和 oxLDL 诱导表达上调,沉默 miR-155 的表达促进巨噬细胞释放 IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$ <sup>[40]</sup>。另有研究表明:miR-27b 在巨噬细胞中也被 LPS 诱导表达上调,miR-27b 靶向抑制过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ), 参与 LPS 诱导的炎症反应<sup>[41]</sup>。相反,miR-125b 在 LPS 处理的巨噬细胞中表达下调,其可能的靶基因为 TNF- $\alpha$ <sup>[42]</sup>。此外,其他的 miRNAs 也参与炎症反应,如:miR-9, miR-21, miR-124, miR-214, miR-223, miR-224, miR-513 和 miR-1224 等<sup>[43-45]</sup>。

总之,系统性分析 AMD 中参与免疫反应和炎症的 miRNAs,对于认识 AMD 的发病机理具有重要的意义。目前,miR-146a 和 miR-27 可能是参与 AMD 的炎症反应的候选 miRNAs。miR-146a 靶向调节 IL-6, IL-8, CFH 和 TLR-4 等炎症因子,参与 AMD 的发生。而 miR-27 可能参与调节 CNV 的血管发生和炎症反应<sup>[16, 41]</sup>。

#### 4 miRNAs 在 AMD 治疗中的作用

随着 miRNAs 在疾病中的深入研究,基于 miRNA 的治疗也随之出现。miRNAs 治疗的主要原理是应用 miRNA 拮抗剂和 mimics 调节疾病相关 miRNA 的功能。最近研究显示在多个疾病模型中 miRNAs 治疗是非常有效的<sup>[46]</sup>。比如:miR-122 抑制剂抑制病毒对灵长类动物的感染<sup>[46]</sup>。miRNAs 治疗的主要优点是:一个 miRNA 可调控一条信号通路或多条通路中的多个靶基因<sup>[3, 46]</sup>。尽管一个 miRNA 对一个靶基因的调节效应较弱,但同时多个靶基因调节可形成累积效应,因此 miRNAs 治疗有望取得良好的结果。miRNA 拮抗剂是化学修饰的单链核苷酸,其核酸序列与候选成熟 miRNA 序列完全互补,与体内 miRNA 的竞争性结合,阻止 miRNA 与其靶基因 mRNA 的互补配对,抑制 miRNA 发挥作用。miRNA 海绵 (miRNA sponge) 包括若干个 miRNA 靶定位点,能有效抑制家族中亲缘关系接近的所有 miRNA,能实现细胞特异性 miRNA 的沉默<sup>[47]</sup>。miRNA mimics 是运用化学合成的,模拟内源性 miRNA 的双链 miRNA。miRNA 拮抗剂和 mimics 均可用逆转录病毒、慢病毒、腺病毒携带并实现表达。

miRNAs 治疗 AMD 的研究刚起步。多个 miRNAs 在治疗 AMD 中有良好的应用前景。过表达 miR-21、miR-31 或 miR-150,或沉默 miR-23/27 均是治疗湿性 AMD 潜在方法<sup>[16]</sup>。同时,过表达 miR-23a 有利于阻止 GA 的发生<sup>[18]</sup>。然而,miRNAs 治疗的效应和安全性需要动物实验进一步验证。现有的治疗药物和 miRNAs 治疗的联合应

用也是值得深入的探索。由于血-脑屏障的限制,静脉注射等全身性给药途径使 miRNAs 治疗制剂难以到达病灶区,但玻璃体内注射、眼周或结膜下注射可能是 miRNA 治疗制剂有效的给药途径<sup>[48]</sup>。其他分子结构连接修饰 miRNA 治疗制剂或者用脂质体或纳米粒携带 miRNA 治疗制剂都可能有助于药物的使用。病毒载体作为传递工具有助于实现基因的持续表达,但也可能引起免疫反应。腺病毒介导的基因治疗目前应用比较广泛,也有研究证实可提高患者的视力<sup>[49]</sup>。由于 miRNAs (如:miR-23) 在眼中有细胞类型特异性,用细胞或组织特异性 miRNAs 抑制剂或 mimics 有促提高治疗效果,减少副作用。如此,腺病毒在 miRNAs 治疗中具有优势。

#### 5 结语

基于 miRNA 治疗疾病的策略在过去几年得到了飞速的发展,然而其在 AMD 的研究才刚刚起步。最近的研究已证实多个 miRNAs 在 AMD 的病理性血管生成、氧化应激、免疫反应和炎症等病理进程中具有重要的作用。特别是:miR-21, miR-23, miR-27, miR-31 和 miR-150 被证实直接调控 CNV; miR-23a 在 AMD 的氧化应激中可阻止 RPE 细胞的死亡。开展这些 miRNAs 治疗的研究具有重要的意义。同时,进一步鉴定参与 AMD 的病理性血管生成、氧化应激、免疫反应和炎症等病理进程的 miRNAs,阐明这些 miRNAs 在 AMD 中的具体机制以及建立一个安全的、细胞或组织特异性的 miRNAs 治疗系统,对 AMD 的诊断和治疗具有重要的意义。

#### 参考文献

- Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy* 2013;33(8):838-855
- van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol* 2014;232(2):151-164
- Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005;438(7068):685-689
- Agrawal S, Chaqour B. MicroRNA signature and function in retinal neovascularization. *World J Biol Chem* 2014;5(1):1-11
- Liu J, Chen G, Feng L, et al. Loss of p53 and altered miR15-a/16-1 short right arm/MCL-1 pathway in CLL: insights from TCL1-Tg; p53 (-/-) mouse model and primary human leukemia cells. *Leukemia* 2014;28(1):118-128
- Mogilyansky E, Rigoutsos I. The miR-17/92 cluster: a comprehensive update on its genomics, genetics, functions and increasingly important and numerous roles in health and disease. *Cell Death Differ* 2013;20(12):1603-1614
- Chen LT, Xu SD, Xu H, et al. MicroRNA-378 is associated with non-small cell lung cancer brain metastasis by promoting cell migration, invasion and tumor angiogenesis. *Med Oncol* 2012;29(3):1673-1680
- Anand S, Majeti BK, Acevedo LM, et al. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis. *Nature Med* 2010;16(8):909-914
- Devlin C, Greco S, Martelli F, et al. miR-210: More than a silent player in hypoxia. *IUBMB Life* 2011;63(2):94-100
- Dentelli P, Rosso A, Orso F, et al. microRNA-222 controls neovascularization by regulating signal transducer and activator of transcription 5A expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(8):1562-1568
- Grundmann S, Hans FP, Kinniry S, et al. MicroRNA-100 regulates neovascularization by suppression of mammalian target of rapamycin in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2011;123(9):999-1009

- 12 Huang F, Fang ZF, Hu XQ, *et al.* Overexpression of miR-126 promotes the differentiation of mesenchymal stem cells toward endothelial cells via activation of PI3K/Akt and MAPK/ERK pathways and release of paracrine factors. *Biol Chem* 2013;394(9):1223-1233
- 13 van Solingen C, Seghers L, Bijkerk R, *et al.* Antagomir-mediated silencing of endothelial cell specific microRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2009;13(8A):1577-1585
- 14 Sabatel C, Malvaux L, Bovy N, *et al.* MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells. *PLoS One* 2011;6(2):e16979
- 15 Zhou Q, Anderson C, Zhang H, *et al.* Repression of choroidal neovascularization through actin cytoskeleton pathways by microRNA-24. *Mol Ther* 2014;22(2):378-389
- 16 Zhou Q, Gallagher R, Ufret-Vincenty R, *et al.* Regulation of angiogenesis and choroidal neovascularization by members of microRNA-23~27~24 clusters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(20):8287-8292
- 17 Justilien V, Pang JJ, Renganathan K, *et al.* SOD2 knockdown mouse model of early AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4407-4420
- 18 Lin H, Qian J, Castillo AC, *et al.* Effect of miR-23 on oxidant-induced injury in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6308-6314
- 19 Dunaief JL, Dentechev T, Ying GS, *et al.* The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120(11):1435-1442
- 20 Thulasigam S, Massilamany C, Gangaplara A, *et al.* miR-27b\*, an oxidative stress-responsive microRNA modulates nuclear factor-kB pathway in RAW 264.7 cells. *Mol Cell Biochem* 2011;352(1-2):181-188
- 21 Kim JH, Park SG, Song SY, *et al.* Reactive oxygen species-responsive miR-210 regulates proliferation and migration of adipose-derived stem cells via PTPN2. *Cell Death Dis* 2013;4:e588
- 22 Mutharasan RK, Nagpal V, Ichikawa Y, *et al.* microRNA-210 is upregulated in hypoxic cardiomyocytes through Akt- and p53-dependent pathways and exerts cytoprotective effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(4):H1519-1530
- 23 Cheng Y, Liu X, Zhang S, *et al.* MicroRNA-21 protects against the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *J Mol Cell Cardiol* 2009;47(1):5-14
- 24 Magenta A, Cencioni C, Fasanaro P, *et al.* miR-200c is upregulated by oxidative stress and induces endothelial cell apoptosis and senescence via ZEB1 inhibition. *Cell Death Differ* 2011;18(10):1628-1639
- 25 Li G, Luna C, Qiu J, *et al.* Role of miR-204 in the regulation of apoptosis, endoplasmic reticulum stress response, and inflammation in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):2999-3007
- 26 Jian X, Xiao-yan Z, Bin H, *et al.* MiR-204 regulate cardiomyocyte autophagy induced by hypoxia-reoxygenation through LC3-II. *Int J Cardiol* 2011;148(1):110-112
- 27 Qian L, Van Laake LW, Huang Y, *et al.* miR-24 inhibits apoptosis and represses Bim in mouse cardiomyocytes. *J Exp Med* 2011;208(3):549-560
- 28 Kim YM, Pae HO, Park JE, *et al.* Heme oxygenase in the regulation of vascular biology: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(1):137-167
- 29 Synowiec E, Szaflik J, Chmielewska M, *et al.* An association between polymorphism of the heme oxygenase-1 and -2 genes and age-related macular degeneration. *Mol Biol Rep* 2012;39(3):2081-2087
- 30 Beckman JD, Chen C, Nguyen J, *et al.* Regulation of heme oxygenase-1 protein expression by miR-377 in combination with miR-217. *J Biol Chem* 2011;286(5):3194-3202
- 31 Havvas I, Marioli DI, Deli A, *et al.* Complement C3, C2, and factor B gene polymorphisms and age-related macular degeneration in a Greek cohort study. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(5):751-760
- 32 Raoul W, Auvynet C, Camelo S, *et al.* CCL2/CCR2 and CX3CL1/CX3CR1 chemokine axes and their possible involvement in age-related macular degeneration. *J Neuro Inflammation* 2010;7:87
- 33 Chan CC, Ross RJ, Shen D, *et al.* Ccl2/Cx3cr1-deficient mice: an animal model for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2008;40(3-4):124-128
- 34 Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ, *et al.* The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials* 2014;35(15):4477-4488
- 35 Apte RS, Richter J, Herndon J, *et al.* Macrophages inhibit neovascularization in a murine model of age-related macular degeneration. *PLoS Med* 2006;3(8):e310
- 36 Zeng Z, Gong H, Li Y, *et al.* Upregulation of miR-146a contributes to the suppression of inflammatory responses in LPS-induced acute lung injury. *Exp Lung Res* 2013;39(7):275-282
- 37 Yang K, He YS, Wang XQ, *et al.* MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4. *FEBS Letters* 2011;585(6):854-860
- 38 Lukiw WJ, Alexandrov PN. Regulation of complement factor H (CFH) by multiple miRNAs in Alzheimer's disease (AD) brain. *Mol Neurobiol* 2012;46(1):11-19
- 39 Kindzelskii AL, Elnor VM, Elnor SG, *et al.* Toll-like receptor 4 (TLR4) of retinal pigment epithelial cells participates in transmembrane signaling in response to photoreceptor outer segments. *J Gen Physiol* 2004;124(2):139-149
- 40 Huang RS, Hu GQ, Lin B, *et al.* MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages. *J Invest Med* 2010;58(8):961-967
- 41 Jennewein C, von Knethen A, Schmid T, *et al.* MicroRNA-27b contributes to lipopolysaccharide-mediated peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) mRNA destabilization. *J Biol Chem* 2010;285(16):11846-11853
- 42 Tili E, Michaille JJ, Cimino A, *et al.* Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 2007;179(8):5082-5089
- 43 Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, *et al.* MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP-alpha-PU.1 pathway. *Nature Med* 2011;17(1):64-70
- 44 Kumar M, Ahmad T, Sharma A, *et al.* Let-7 microRNA-mediated regulation of IL-13 and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):1077-1085
- 45 Thulin P, Wei T, Werngren O, *et al.* MicroRNA-9 regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor delta in human monocytes during the inflammatory response. *Int J Mol Med* 2013;31(5):1003-1010
- 46 Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, *et al.* Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010;327(5962):198-201
- 47 Ebert MS, Sharp PA. MicroRNA sponges: progress and possibilities. *Rna* 2010;16(11):2043-2050
- 48 Krutzfeldt J, Kuwajima S, Braich R, *et al.* Specificity, duplex degradation and subcellular localization of antagomirs. *Nucleic Acids Res* 2007;35(9):2885-2892
- 49 Maguire AM, High KA, Auricchio A, *et al.* Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2009;374(9701):1597-1605