

# DNA 甲基化修饰在眼科疾病发病进程中的作用研究进展

杨朝晖<sup>1</sup>, 刘金鹏<sup>1</sup>, 郭大东<sup>2</sup>, 毕宏生<sup>2,3</sup>

引用:杨朝晖,刘金鹏,郭大东,等. DNA 甲基化修饰在眼科疾病发病进程中的作用研究进展. 国际眼科杂志 2023; 23(11): 1811-1815

基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2021YFC2702103, 2019YFC1710203);山东省重点研发计划项目(No. 2019GSF108252)

作者单位:<sup>1</sup>(250014)中国山东省济南市,山东中医药大学;<sup>2</sup>(250002)中国山东省济南市,山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省眼病防治研究院;<sup>3</sup>(250002)中国山东省济南市,山东中医药大学附属眼科医院 山东省眼视光与青少年视力低下防控临床医学研究中心

作者简介:杨朝晖,女,硕士研究生,研究方向:白内障、眼视光学。

通讯作者:郭大东,男,博士,教授,实验中心主任,研究方向:眼科疾病分子诊断及纳米生物技术在临床检验诊断中的应用. dadonggene@163.com;毕宏生,男,博士,主任医师,教授,研究方向:眼科疾病临床与基础研究. hongshengbi1@163.com

收稿日期:2022-12-19 修回日期:2023-09-22

## 摘要

许多眼科疾病的发生发展与遗传、环境两大因素密切相关,其中表观遗传修饰是连接遗传与环境因素的重要纽带,能够通过影响基因转录或翻译影响相关基因的表达水平,在眼病的发病进程中发挥作用。DNA 甲基化修饰(DNA methylation)是表观遗传修饰的重要组成部分,通常由从头甲基化、维持甲基化和去甲基化三个过程调节,在调控基因表达方面具有重要意义。目前,研究人员发现 DNA 甲基化修饰在角膜内皮的损伤修复、线粒体动力学调控与糖尿病视网膜病变、氧化应激反应与白内障等眼科疾病中发挥重要作用,为相关眼病的治疗提供了新的思路。本文就 DNA 甲基化修饰在相关眼病发展进程中的作用研究进展进行简要综述,为眼病的筛查、诊断与治疗提供新的视角与方向。

关键词:表观遗传;DNA 甲基化修饰;糖尿病视网膜病变;葡萄膜炎;近视

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.08

## Role of DNA methylation in the pathogenesis of ophthalmic diseases

Zhao-Hui Yang<sup>1</sup>, Jin-Peng Liu<sup>1</sup>, Da-Dong Guo<sup>2</sup>, Hong-Sheng Bi<sup>2,3</sup>

Foundation items: National Key R&D Program of China (No. 2021YFC2702103, 2019YFC1710203); Key R&D Project of Shandong Province (No.2019GSF108252)

<sup>1</sup>Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China; <sup>3</sup>Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Clinical Medical Research Center of Optometry and Adolescent Low Vision Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Da - Dong Guo. Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China. dadonggene@163.com; Hong-Sheng Bi. Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Clinical Medical Research Center of Optometry and Adolescent Low Vision Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi1@163.com

Received:2022-12-19 Accepted:2023-09-22

## Abstract

• The occurrence and development of many eye diseases are closely related to genetic and environmental factors, among which epigenetic modification is an important bridge connecting genetic and environmental factors. It can affect the levels of related genes by influencing gene transcription or translation, thereby playing a role in the pathogenesis of ocular diseases. DNA methylation is an important part of epigenetic modification which is usually regulated by three processes: de novo methylation, maintenance methylation, and demethylation, and plays an essential role in regulating gene expression. At present, researchers have conducted that DNA methylation plays an important role in repair of damage to corneal endothelium, mitochondrial dynamics regulation and diabetic retinopathy, oxidative stress response and cataracts and other eye diseases, providing new ideas in the treatment of related ocular diseases. This study presented a brief review of the role of DNA methylation in the development of related ocular diseases and provided new perspectives and directions for the screening, diagnosis, and treatment of eye diseases.

• KEYWORDS: epigenetic inheritance; DNA methylation; diabetic retinopathy; uveitis; myopia

**Citation:** Yang ZH, Liu JP, Guo DD, *et al.* Role of DNA methylation in the pathogenesis of ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(11):1811-1815

## 0 引言

早在1944年Avery等<sup>[1-2]</sup>在研究肺炎球菌中存在的生物活性物质中就发现了DNA甲基化修饰,到20世纪80年代,研究证实DNA甲基化修饰参与了基因调控和细胞分化等重要的生命过程,人们逐渐意识到DNA甲基化修饰在生命发展过程中可能发挥重要作用。DNA甲基化修饰属于表观遗传修饰的范畴,表观遗传修饰是指在不改变DNA序列的前提下产生稳定可遗传的表型变化,并且随着环境的变化能够发生可逆性的改变<sup>[3-4]</sup>。随着研究的发展,近年来人们发现DNA甲基化修饰可能参与了多种眼病的发病进程,包括Fuchs角膜内皮营养不良(Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD)、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎、近视、视网膜母细胞瘤和葡萄膜黑色素瘤等,这为寻找相关眼病的发病机制以及发现新的治疗靶点提供了思路,本文就DNA甲基化修饰在眼病中的作用作简要综述。

### 1 DNA甲基化修饰

DNA甲基化修饰是最早发现的表观遗传修饰方式之一,是指通过DNA甲基转移酶将S腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)的甲基基团共价添加到CpG二核苷酸的胞嘧啶5'位碳原子上形成5-甲基胞嘧啶(5mC)(图1)。DNA甲基化修饰是一种动态可逆的酶促反应过程,依赖DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, Dnmts)发挥作用。Dnmt1是维持型甲基转移酶,执行维持甲基化功能,即能够将DNA双链中仅有一条链甲基化的DNA完全甲基化,而Dnmt3a和Dnmt3b执行从头甲基化功能,是指不依赖已有的DNA甲基化链在非甲基化位点引入甲基,为未修饰的DNA建立新的甲基化模式。

DNA甲基化修饰常发生于CpG岛(CpG islands, CGIs),CGIs是富含CG序列的区域,通常存在于基因启动子中<sup>[5]</sup>。在正常细胞中,DNA甲基化修饰确保了基因表达的适当调节和稳定的基因沉默,一旦DNA甲基化修饰发生异常改变,就会引起疾病的发生。目前已证实,DNA甲基化修饰与多种眼科疾病密切相关,异常的DNA甲基化修饰可严重危害人类的眼健康。

### 2 DNA甲基化修饰异常和眼科疾病

#### 2.1 DNA甲基化修饰与角结膜疾病

**2.1.1 DNA甲基化修饰与FECD** 角膜内皮细胞的稳态对于维持角膜透明度至关重要。FECD角膜内皮营养不良是一种双侧角膜内皮细胞功能障碍引发的角膜混浊和视力丧失的疾病,分为早发性FECD和迟发性FECD。研究表明,迟发性FECD的角膜内皮细胞中miR-199b启动子DNA高甲基化导致miR-199b-5p表达下调,使其调控的靶基因Snai1和ZEB1表达增加,证实miR-199b-5p可能作为预防或减缓FECD疾病进展的潜在治疗靶点<sup>[6]</sup>。Khuc等<sup>[7]</sup>发现,迟发性FECD中基因SLC4A11的启动子DNA高甲基化可导致SLC4A11基因沉默,进而影响离子运输功能,导致角膜内皮失代偿。因此,启动子区的DNA甲基化修饰异常可能与FECD有关。

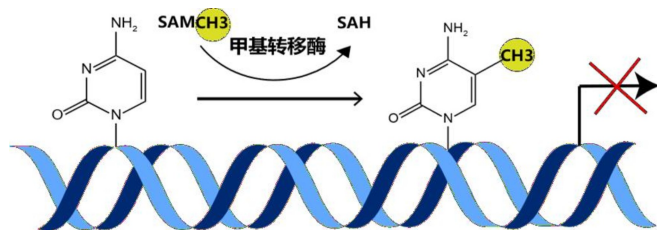


图1 DNA甲基化修饰示意图。

**2.1.2 DNA甲基化修饰与其他角结膜疾病** 角膜是眼球生理结构的最外层,极易受到外界的刺激和伤害。角膜的碱性灼伤因为伴随着新生血管形成和纤维化成为眼睛最难处理的损伤之一。在角膜损伤小鼠模型中发现,Dnmt3b的表达升高导致mTOR启动子发生从头甲基化,使得mTOR表达下调,从而延缓角膜新生血管的生成<sup>[8]</sup>,证实DNA甲基化修饰在PI3K/AKT/mTOR信号轴中发挥作用。而在角膜损伤修复过程中发现,角膜上皮创伤愈合期间Dnmt1和Dnmt3b表达显著上调可导致全基因组DNA甲基化,并通过靶向miR-200a和CDKN2B增强角膜上皮伤口的愈合过程<sup>[9]</sup>,为治疗角膜上皮伤口愈合提供新型潜在药物靶点。圆锥角膜是一种可能导致视力丧失的角膜疾病,受到遗传和环境因素的双重影响。Kabza等<sup>[10]</sup>对人类角膜组织进行DNA甲基化修饰测序发现圆锥角膜组织中12个下调基因和6个上调基因位于已确定的甲基化差异区域附近。进一步研究发现,分泌型糖蛋白WNT5A和WNT3的外显子区域高度DNA甲基化修饰引起了WNT5A下调、WNT3上调,说明DNA甲基化修饰能够通过多种不同机制影响WNT通路,参与调节角膜上皮干细胞的增殖功能。眼组织的瘢痕修复多与纤维化密切相关,在结膜上皮细胞中发现,miR-200位点启动子的DNA去甲基化对于延缓人结膜上皮细胞中的间充质转化至关重要<sup>[11]</sup>。上述研究表明,开发基于表观遗传学的新药用于治疗与上皮细胞间充质转化相关的结膜疾病,具有重要价值和光明前景。

**2.2 DNA甲基化修饰与葡萄膜炎** 葡萄膜炎(uveitis)是常见的眼内炎症性疾病,严重者可导致视觉障碍甚至失明。我们前期研究发现,葡萄膜炎患者外周血中DNA去甲基化酶TET2的过度表达能够导致Notch1基因的低甲基化,促进初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Th17亚群,从而影响葡萄膜炎患者Th17/Treg比例的平衡,表明Notch1基因的低甲基化与葡萄膜炎的发生密切相关<sup>[12]</sup>。另有研究证实,与活动性葡萄膜炎患者相比,临床症状缓解患者的外周血单核细胞在FOXP3启动子和TIGIT基因座的CpG位点的DNA甲基化修饰水平较低,通过体外功能研究证实临床缓解患者TIGIT的高表达,可有效抑制T细胞增殖,这为治疗复发性葡萄膜炎提供了治疗方向<sup>[13]</sup>。在实验性自身免疫性葡萄膜炎(EAU)大鼠视网膜中观察到Tbx21的两个CpG位点,和Rorc的一个CpG位点在EAU期间显示出显著的甲基化变化,进而影响Th1和Th17转录因子的表达并促进EAU的发展<sup>[14]</sup>。Zou等<sup>[15]</sup>在EAU大鼠模型中发现,DNA甲基化抑制剂zebularine可以靶向CD4<sup>+</sup>T细胞控制眼内炎症和视网膜损伤,提示zebularine有可能成为葡萄膜炎新候选治疗药物,但缺乏临床研究证据。

## 2.3 DNA 甲基化修饰与视网膜疾病

**2.3.1 DNA 甲基化修饰与视网膜发育** 多项研究证实 DNA 甲基化修饰在许多动物的视网膜发育中发挥重要作用。在小鼠视网膜胚胎祖细胞 (retinal progenitor cells, RPCs) 中,控制视杆和视锥光传导基因表达的启动子区域高度甲基化,然而在成熟的光感受器中,这些区域相对于 RPC 是未甲基化或低甲基化的,证实 DNA 去甲基化途径是视网膜中光感受器发育所必需<sup>[16]</sup>。此外也有研究表明,小鼠视网膜视杆光感受器的全基因组甲基化模式可能随着年龄的增长而变化,与年龄有关的 DNA 甲基化修饰的变化不是随机的,而是定位在特定区域<sup>[17]</sup>。综上所述, DNA 甲基化修饰是暂时性的, TET 酶将甲基转化为羟甲基胞嘧啶,随后转化为甲酰胞嘧啶和羧基胞嘧啶,然后通过碱基切除修复,促进基因的去甲基化。在雏鸡中发现 TET3 是 DNA 去甲基化和视网膜再生的重要因素,积极的 DNA 去甲基化能够消除表观遗传障碍从而再生视网膜<sup>[18]</sup>,因此 DNA 甲基化修饰在视网膜发育过程中发挥基因表达调节剂的重要作用。

**2.3.2 DNA 甲基化修饰与糖尿病视网膜病变** 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见的眼底病变,可导致视力的不可逆性损伤。研究发现,糖尿病患者的视网膜线粒体肿胀,线粒体融合蛋白 MFN2 启动子 DNA 甲基化修饰导致其表达下调,而 Dnmt 抑制剂能够维持糖尿病中的线粒体稳态,并可减轻糖尿病患者视网膜病变的发展<sup>[19]</sup>。半胱氨酸 β 合成酶 (CBS) 和亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 的启动子 DNA 高甲基化可以干扰同型半胱氨酸的正常清除,进而导致同型半胱氨酸的循环水平升高,从而增加视网膜病变风险<sup>[20]</sup>。对人视网膜微血管内皮细胞 ACBRI 181 细胞中进行 MeDIP-seq 等测序后通过高血糖大鼠模型进行研究,叶酸对 DR 视网膜微血管细胞 DNA 甲基化修饰的调节具有重要影响<sup>[21]</sup>,叶酸和维生素 B12 与维持同型半胱氨酸的代谢密切相关,因此补充叶酸和维生素 B12 可能延缓糖尿病患者视网膜病变的发病进程,降低 DR 的风险,但其治疗效果背后的 DNA 甲基化修饰机制仍需进一步探究。此外, Dnmt1 在糖尿病大鼠的视网膜中表达升高,但引起丝氨酸消旋酶 (serine racemase, SR) 表达增加,表明正调节因子可能会超越糖尿病视网膜中甲基化的沉默效应,导致 DR 的发生<sup>[22]</sup>。因此, Dnmt 抑制剂有可能成为治疗 DR 的有效方法,但其是否存在与癌症治疗药物类似的副作用,是否会影响视网膜的结构与功能,仍需进一步研究。

Rac1 启动子中 H3K9me3 的增加有助于 Dnmt1 的活化, Dnmt1 通过 DNA 甲基化-羟甲基化增加 Rac1 表达,使得 Nox2 表达升高,产生胞质活性氧损伤视网膜线粒体从而导致视网膜病变的发生<sup>[23]</sup>。肥胖/高脂血症能够进一步增强线粒体 DNA (mtDNA) 和 Rac1 启动子的表观遗传修饰,加速线粒体损伤,促进 DR 的发展。因此,保持良好生活方式也可能有利于调节糖尿病患者的表观遗传修饰从而延缓视网膜病变的进展<sup>[24]</sup>,而对 Rac1 DNA 甲基化修饰的干预可能是 DR 的治疗手段。

在 DR 的发展过程中,视网膜线粒体的损伤可能是由于碱基错配增加引起的。 Mishra 等<sup>[25]</sup>发现 DNA 甲基化修饰和碱基错配之间呈正相关关系,通过调节 DNA 甲基

化修饰水平可显著抑制碱基错配,并能阻止 DR 的发展。糖尿病患者控制血糖后,视网膜病变也会继续进展,这种“代谢记忆”现象可能与 DNA 甲基化修饰和碱基错配之间的串扰有关。此外,研究发现应用 DNA 甲基化修饰抑制剂可以通过维持线粒体动力学和 DNA 稳定性来防止视网膜功能损伤<sup>[26]</sup>。综上所述, DNA 甲基化修饰的相关检测指标有望成为诊断 DR 的新型标志物,而 DNA 甲基化修饰引起的基因表达水平的改变可能在不久的将来成为 DR 治疗的靶点。

**2.3.3 DNA 甲基化修饰与色素性视网膜炎** 色素性视网膜炎 (retinitis pigmentosa, RP) 是一种遗传性视网膜退行性疾病,可能与 DNA 甲基化修饰密切相关。研究发现,在视网膜胚胎祖细胞分化为光感受器的过程中,调节序列 (例如启动子、增强子) 去甲基化的减少会降低相应基因的活性,导致 RP 的发生<sup>[27]</sup>。因此,使用基因疗法对少数调节 DNA 去甲基化途径的基因进行上调,可以间接促进靶基因的表达,为治疗 RP 开辟新的途径。

**2.3.4 DNA 甲基化修饰与年龄相关性黄斑变性** 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是一种临床常见的严重威胁视力的眼病,通过对人视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞进行全基因组 DNA 甲基化修饰分析发现,与对照组相比,早/中期 ARMD 患者的 RPE 细胞中 SKI、GTF2H4 和 TNXB 的 DNA 甲基化修饰导致其转录本的相对表达量显著降低,证实 DNA 甲基化修饰的变化可能会导致 RPE 的表观遗传功能障碍,驱动 ARMD 的发生<sup>[28]</sup>。此外,应用 DNA 甲基化修饰和转录组测序相结合的方式在 ARMD 患者和对照组 RPE 层中筛选出了 4827 个差异甲基化 CpG 和 456 个差异表达基因,进一步通过表观遗传分析确定 SMAD2 和 NGFR 可作为 ARMD 的潜在标志物,也是 ARMD 的潜在治疗靶点<sup>[29]</sup>。

## 2.4 DNA 甲基化修饰与眼肿瘤

**2.4.1 DNA 甲基化修饰与葡萄膜黑色素瘤** DNA 甲基化修饰已被证实是癌症发生、发展和转移的重要表观遗传驱动因素,异常的 DNA 甲基化修饰已成为许多癌症诊断和预后特征之一。 Hou 等<sup>[30]</sup>对甲基化组和转录组进行全基因组整合分析,筛选出 40 个与葡萄膜黑色素瘤发生和进展相关的甲基化驱动预后基因,其中 8 个基因已被证实参与了葡萄膜黑色素瘤的进展,17 个基因已经被报道与其他眼病相关。随后确定了由 10 个甲基化驱动的预后基因组成的甲基化驱动标志 (methylation-driven signature, MeSig),揭示了甲基化水平与生存率的相关性。 Yang 等<sup>[31]</sup>研究发现, DLL3 的甲基化水平与其表达水平呈正相关, DLL3 的高水平表达显著延长了葡萄膜黑色素瘤患者的总生存期,证实其可作为一种新的葡萄膜黑色素瘤诊断标志物和治疗靶点应用于临床。

**2.4.2 DNA 甲基化修饰与视网膜母细胞瘤** 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,起源于视网膜中成熟的光感受器前体细胞。通过对公共甲基化数据存储库检索包含 RB、正常视网膜和其他视网膜疾病的数据集进行全基因组甲基化分析,发现两个 CpG 位点均位于 TFAP2A 的下游 2k bp 处,证实 TFAP2A 的甲基化状态可能是诊断 RB 的一种有效手段<sup>[32]</sup>。 Mao 等<sup>[33]</sup>

从 GEO 数据库中检索到 59 个被诊断为 RB 样本的基因表达阵列并将其分为高浸润亚组和低浸润亚组,发现高浸润亚组中存在全基因组 DNA 高甲基化模式,表明 DNA 甲基化修饰的改变可能在 RB 免疫细胞浸润中起关键作用,该发现为研究 RB 的分子机制和临床免疫治疗提供新的途径。最近一项研究发现,眼房水与 RB 的肿瘤组织中检测到相同的 RB1 启动子 DNA 高甲基化<sup>[34]</sup>,提示即使仅通过检测眼房水中的游离细胞 DNA (cell-free DNA) 中 RB1 启动子的 DNA 甲基化修饰水平,也能够反映 RB 的真实情况,为临床 RB 的早期诊断提供了可能。

**2.5 DNA 甲基化修饰与青光眼** Burdon 等<sup>[35]</sup>通过全基因组关联性研究发现,CDKN2B 启动子的甲基化状态可能与正常眼压性青光眼女性患者相关。Asefa 等<sup>[36]</sup>通过对原发性开角型青光眼患者进行联合 SMR 分析发现了 27 个原发性开角型青光眼的新 DNA 甲基化修饰位点,突出了表观遗传学在青光眼中的作用。假性剥脱综合征是继发性开角型青光眼的常见病因。赖氨酰氧化酶样蛋白 1 (LOXL1) 的表达通过 DNA 甲基化修饰在假性剥脱综合征中发生改变,证实表观遗传变化的逆转是假性剥脱综合征的潜在治疗靶点<sup>[37]</sup>。房水循环障碍是导致青光眼的重要因素之一,靶向房水循环障碍是治疗青光眼的一种有效途径。Wan 等<sup>[38]</sup>通过研究发现,生长分化因子 7 (GDF7) 启动子的去甲基化能够促进 GDF7 基因的转录并导致 GDF7 表达增加,GDF7 的表达水平增加促使小梁网纤维化,引起房水流出减少,从而使眼压升高。对青光眼患者的小梁网细胞进行 DNA 甲基化修饰分析,发现全基因组甲基化增加同时伴随着 TGFβ1 的表达增加,而使用 TGFβ1 处理正常小梁网细胞会导致 Dnmt1 表达增加,与青光眼患者小梁网细胞相似,进一步证明了 DNA 甲基化修饰在青光眼发展中的作用<sup>[39]</sup>。因此,DNA 甲基化修饰可能为研究青光眼的表观遗传机制提供新的见解,并且可能成为一种创新的治疗手段。

**2.6 DNA 甲基化修饰与白内障** 先天性白内障在视觉系统发育的敏感期会严重影响视觉信息质量,临床上约一半的双眼先天性白内障和几乎所有单眼先天性白内障都无法明确其发病机制被诊断为特发性先天性白内障。Liu 等<sup>[40]</sup>通过对先天性白内障患者和无白内障受试者外周血测序发现了大量差异化甲基化区域,证实核心基因的甲基化水平可能会干扰细胞骨架和细胞间连接的功能,引发白内障。在高度近视并发核性白内障的病例中通过 Sequenom Mass ARRAY 技术发现抗氧化基因 GSTP1 和 TXNRD2 启动子中的特定 CpG 区域高甲基化,导致其表达水平降低,使得氧化应激增加,导致白内障的发生<sup>[41]</sup>。以上研究结果提示,调控基因的 DNA 甲基化修饰水平可能为靶向治疗特殊类型的白内障提供新思路。

**2.7 DNA 甲基化修饰与近视** 近视被认为是与遗传和环境密切相关的眼病。研究发现,长散布核元件-1 (LINE-1) 的甲基化水平在近视患者和形觉剥夺小鼠中明显升高,而多巴胺可以通过降低 Dnmt1 来下调 LINE-1 甲基化水平,证实近视可能与 DNA 甲基化修饰水平有关<sup>[42]</sup>,而 LINE-1 可能是治疗近视的有效靶点。Seow 等<sup>[43]</sup>对脐带组织进行全基因组 DNA 甲基化修饰分析发现在早发性近视儿童中有 5 个 CpG 位点低甲基化,推断

其甲基化水平影响了相关基因的表达,与近视的发生密切相关。对 18 例高度近视儿童与正常受试者的全基因组甲基化水平研究发现 PCDHA10 的启动子区域存在低甲基化,推测特定 CpG 岛甲基化模式的改变可能与早发性高度近视有关,该研究结果为儿童确定高度近视的无创生物标志物提供了理论依据<sup>[44]</sup>。另有研究对 18 例 4~12 岁高度近视患者的血液样本进行全基因组甲基化分析,鉴定出 1541 个高甲基化 CpG 区<sup>[45]</sup>,证实即使在家族遗传的情况下,环境因素和户外时间可能仍会影响遗传性近视相关基因的表达水平。对形觉剥夺近视豚鼠模型的巩膜进行 DNA 甲基化修饰分析发现,造模 4wk 后胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 启动子低甲基化导致 IGF-1 转录水平提高,影响了基因的表达,说明 DNA 甲基化修饰可能参与了近视的发展<sup>[46]</sup>,靶向 DNA 甲基转移酶可以为治疗近视提供新的干预手段。

### 3 结语

综上所述,DNA 甲基化修饰是一种不涉及 DNA 序列改变的修饰方式,可通过调控基因的表达水平在眼病的发生发展中发挥作用。随着高通量测序技术的迅速发展,人们对 DNA 甲基化修饰的认识也越发深入。依据 DNA 甲基化修饰的不同甲基化位点及其水平变化分析其在眼病发生发展过程中的作用,对深刻阐释眼病发生发展的病理机制具有重要意义,同时,DNA 甲基化修饰的相关生物学指标检测或将优于病理学诊断,为眼病的早期发现和精准治疗提供了新的思路。

### 参考文献

- 1 Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type iii. *J Exp Med* 1944;79(2):137-158
- 2 McCarty M, Avery OT. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: ii. effect of desoxyribonuclease on the biological activity of the transforming substance. *J Exp Med* 1946;83(2):89-96
- 3 Zhang L, Lu QJ, Chang C. Epigenetics in health and disease. *Adv Exp Med Biol* 2020;1253:3-55
- 4 Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(6):327-345
- 5 Schübeler D. ESCI award lecture: regulation, function and biomarker potential of DNA methylation. *Eur J Clin Invest* 2015;45(3):288-293
- 6 Pan PP, Weisenberger DJ, Zheng SY, et al. Aberrant DNA methylation of miRNAs in fuchs endothelial corneal dystrophy. *Sci Rep* 2019;9:16385
- 7 Khuc E, Bainer R, Wolf M, et al. Comprehensive characterization of DNA methylation changes in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *PLoS One* 2017;12(4):e0175112
- 8 Li JD, Du SB, Shi YP, et al. Rapamycin ameliorates corneal injury after alkali burn through methylation modification in mouse TSC1 and mTOR genes. *Exp Eye Res* 2021;203:108399
- 9 Luo GY, Jing X, Yang S, et al. DNA methylation regulates corneal epithelial wound healing by targeting miR-200a and CDKN2B. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(2):650-660
- 10 Kabza M, Karolak JA, Ryzdanicz M, et al. Multiple differentially methylated regions specific to keratoconus explain known keratoconus linkage loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(5):1501-1509
- 11 Rajić J, Dinić S, Uskoković A, et al. DNA methylation of miR-200

- clusters promotes epithelial to mesenchymal transition in human conjunctival epithelial cells. *Exp Eye Res* 2020;197:108047
- 12 Wei H, Yin X, Tang H, *et al.* Hypomethylation of Notch1 DNA is associated with the occurrence of uveitis. *Clin Exp Immunol* 2020;201(3):317–327
- 13 Gilbert RM, Zhang XZ, Sampson RD, *et al.* Clinical remission of sight-threatening non-infectious uveitis is characterized by an upregulation of peripheral T-regulatory cell polarized towards T-bet and TIGIT. *Front Immunol* 2018;9:907
- 14 Qiu YG, Zhu YY, Yu HS, *et al.* Dynamic DNA methylation changes of Tbx21 and Rorc during experimental autoimmune uveitis in mice. *Mediat Inflamm* 2018;2018:9129163
- 15 Zou YL, Hu X, Schewitz-Bowers LP, *et al.* The DNA methylation inhibitor zebularine controls CD4<sup>+</sup> T cell mediated intraocular inflammation. *Front Immunol* 2019;10:1950
- 16 Dvorianchikova G, Seemungal RJ, Ivanov D. DNA methylation dynamics during the differentiation of retinal progenitor cells into retinal neurons reveal a role for the DNA demethylation pathway. *Front Mol Neurosci* 2019;12:182
- 17 Corso-Díaz X, Gentry J, Rebernick R, *et al.* Genome-wide profiling identifies DNA methylation signatures of aging in rod photoreceptors associated with alterations in energy metabolism. *Cell Rep* 2020;31(3):107525
- 18 Luz-Madrugal A, Grajales-Esquivel E, Tangeman J, *et al.* DNA demethylation is a driver for chick retina regeneration. *Epigenetics* 2020;15(9):9981019
- 19 Duraisamy AJ, Mohammad G, Kowluru RA. Mitochondrial fusion and maintenance of mitochondrial homeostasis in diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis* 2019;1865(6):1617–1626
- 20 Kowluru RA, Mohammad G, Sahajpal N. Faulty homocysteine recycling in diabetic retinopathy. *Eye Vis* 2020;7(1):1–11
- 21 Liu XL, Cui HB. The palliative effects of folic acid on retinal microvessels in diabetic retinopathy via regulating the metabolism of DNA methylation and hydroxymethylation. *Bioengineered* 2021;12(2):10766–10774
- 22 Jiang HY, Zhang H, Jiang X, *et al.* Overexpression of D-amino acid oxidase prevents retinal neurovascular pathologies in diabetic rats. *Diabetologia* 2021;64(3):693–706
- 23 Kowluru RA, Radhakrishnan R, Mohammad G. Regulation of Rac1 transcription by histone and DNA methylation in diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2021;11:14097
- 24 Kowluru RA. Retinopathy in a diet-induced type 2 diabetic rat model and role of epigenetic modifications. *Diabetes* 2020;69(4):689–698
- 25 Mishra M, Kowluru RA. DNA methylation – a potential source of mitochondria DNA base mismatch in the development of diabetic retinopathy. *Mol Neurobiol* 2019;56(1):88–101
- 26 Kowluru RA, Mohammad G. Epigenetics and mitochondrial stability in the metabolic memory phenomenon associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2020;10:6655
- 27 Dvorianchikova G, Lypka KR, Ivanov D. The potential role of epigenetic mechanisms in the development of retinitis pigmentosa and related photoreceptor dystrophies. *Front Genet* 2022;13:827274
- 28 Porter LF, Saptarshi N, Fang YX, *et al.* Whole-genome methylation profiling of the retinal pigment epithelium of individuals with age-related macular degeneration reveals differential methylation of the SKI, GTF2H4, and TNXB genes. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):6
- 29 Wang ZJ, Huang YH, Chu FX, *et al.* Integrated Analysis of DNA methylation and transcriptome profile to identify key features of age-related macular degeneration. *Bioengineered* 2021;12(1):7061–7078
- 30 Hou P, Bao SQ, Fan DD, *et al.* Machine learning-based integrative analysis of methylome and transcriptome identifies novel prognostic DNA methylation signature in uveal melanoma. *Brief Bioinform* 2021;22(4):bbaa371
- 31 Yang LD, Wang GM, Shi HH, *et al.* Methylation-driven gene DLL3 is a potential prognostic biomarker in ocular melanoma correlating with metastasis. *Front Oncol* 2022;12:964902
- 32 Zeng Q, Wang S, Tan J, *et al.* The methylation level of TFAP2A is a potential diagnostic biomarker for retinoblastoma; an analytical validation study. *Peer J* 2021;9:e10830
- 33 Mao PY, Shen YC, Xu X, *et al.* Comprehensive analysis of the immune cell infiltration landscape and immune-related methylation in retinoblastoma. *Front Genet* 2022;13:864473
- 34 Li HT, Xu LY, Weisenberger DJ, *et al.* Characterizing DNA methylation signatures of retinoblastoma using aqueous humor liquid biopsy. *Nat Commun* 2022;13(1):5523
- 35 Burdon KP, Awadalla MS, Mitchell P, *et al.* DNA methylation at the 9p21 glaucoma susceptibility locus is associated with normal-tension glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2018;39(2):221–227
- 36 Asefa NG, Kamali Z, Pereira S, *et al.* Bioinformatic prioritization and functional annotation of GWAS-based candidate genes for primary open-angle glaucoma. *Genes* 2022;13(6):1055
- 37 Greene AG, Eivers SB, McDonnell F, *et al.* Differential Lysyl oxidase like 1 expression in pseudoexfoliation glaucoma is orchestrated via DNA methylation. *Exp Eye Res* 2020;201:108349
- 38 Wan PX, Long EP, Li ZD, *et al.* TET-dependent GDF7 hypomethylation impairs aqueous humor outflow and serves as a potential therapeutic target in glaucoma. *Mol Ther* 2021;29(4):1639–1657
- 39 Cai JW, Drewry MD, Perkumas K, *et al.* Differential DNA methylation patterns in human Schlemm's canal endothelial cells with glaucoma. *Mol Vis* 2020;26:483–493
- 40 Liu SY, Hu CY, Luo YQ, *et al.* Genome-wide DNA methylation profiles may reveal new possible epigenetic pathogenesis of sporadic congenital cataract. *Epigenomics* 2020;12(9):771–788
- 41 Zhu XJ, Li D, Du Y, *et al.* DNA hypermethylation-mediated downregulation of antioxidant genes contributes to the early onset of cataracts in highly myopic eyes. *Redox Biol* 2018;19:179–189
- 42 Hsi E, Wang YS, Huang CW, *et al.* Genome-wide DNA hypermethylation and homocysteine increase a risk for myopia. *Int J Ophthalmol* 2019;12(1):38–45
- 43 Seow WJ, Ngo CS, Pan H, *et al.* In-utero epigenetic factors are associated with early-onset myopia in young children. *PLoS One* 2019;14(5):e0214791
- 44 Swierkowska J, Karolak JA, Vishweswaraiah S, *et al.* Decreased levels of DNA methylation in the PCDHA gene cluster as a risk factor for early-onset high myopia in young children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022;63(9):31
- 45 Vishweswaraiah S, Swierkowska J, Ratnamala U, *et al.* Epigenetically dysregulated genes and pathways implicated in the pathogenesis of non-syndromic high myopia. *Sci Rep* 2019;9(1):4145
- 46 Ding X, Fu D, Ge SC, *et al.* DNA methylation and mRNA expression of IGF-1 and MMP-2 after form-deprivation myopia in guinea pigs. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020;40(4):491–501