

微小 RNA 调控增生性玻璃体视网膜病变的研究进展

杨俊楠¹, 包秀丽²

引用: 杨俊楠, 包秀丽. 微小 RNA 调控增生性玻璃体视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(1): 67-70

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (No. 2019MS08116)
作者单位: ¹(010100) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学研究生学院; ²(010100) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 杨俊楠, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、玻璃体视网膜病变。

通讯作者: 包秀丽, 女, 毕业于天津医科大学, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障基础及临床研究、小儿眼科。ophbaxili@hotmail.com

收稿日期: 2021-04-06 修回日期: 2021-11-26

摘要

增生性玻璃体视网膜病变 (PVR) 是一个眼部组织的创伤修复和纤维化过程, 其特征性改变是在玻璃体腔和 (或) 视网膜表面形成由细胞外基质 (ECM) 和各种类型的细胞组成的视网膜前膜 (ERM), ERM 收缩形成视网膜皱褶, 并牵拉视网膜引起视网膜脱离 (RD)。视网膜色素上皮 (RPE) 细胞发生上皮-间质转化 (EMT) 和 ECM 累积是 ERM 形成的重要病理机制。转化生长因子- β (TGF- β) 等诱导 RPE 细胞发生 EMT, 细胞失去上皮表型、细胞间黏附减弱和表达间充质表型。由间充质细胞分化而成的成纤维细胞样细胞分泌 ECM 等成分, 与神经胶质细胞、成纤维细胞等共同形成 ERM。RPE 细胞的 EMT 过程受许多细胞因子/生长因子、转录因子及微小 RNA (microRNA, miRNA) 等的调控, 研究证明 miRNA 是一类新型且功能强大的调节基因, 在 PVR 的 EMT 过程中起着重要调控作用。本文将近年来 miRNA 调控 PVR 的作用机制和干预性治疗研究进行综述。

关键词: 增生性玻璃体视网膜病变; 视网膜色素上皮细胞; 上皮-间质转化; 微小 RNA; 转化生长因子- β

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.13

Research progress of microRNA in proliferative vitreoretinopathy

Jun-Nan Yang¹, Xiu-Li Bao²

Foundation item: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (No. 2019MS08116)

¹Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010100, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010100, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiu-Li Bao. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010100, Inner Mongolia Autonomous Region, China. ophbaxili@hotmail.com

Received: 2021-04-06 Accepted: 2021-11-26

Abstract

• Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a eye disease characterized by the formation of epiretinal membranes (ERM) composed of extracellular matrix (ECM) and various types of cells in the vitreous and/or the surface of the retina through the wound repair and fibrotic process. ERM shrinks to form retinal folds and stretches the retina to cause retinal detachment (RD). Epithelial-mesenchymal transition (EMT) of retinal pigment epithelial (RPE) cells and accumulation of ECM are considered to be the main pathological mechanisms for the formation of ERM. RPE cells undergo a process named EMT induced by transforming growth factor- β (TGF- β), by which differentiated epithelial cells go through epithelial phenotypic loss, the weakness of cell-cell contact and mesenchymal phenotype expression. Fibroblast-like cells differentiated from mesenchymal cells produce ECM and other components, which forms ERM together with glial cells and fibroblasts, etc. Recent studies indicated a lot of cytokines/growth factors, transcriptional factors, and microRNA (miRNA) regulate the development of EMT in RPE cells, in which miRNA is a novel and powerful regulatory gene and plays a critical regulatory role in the EMT process of PVR. This review focuses on the current understandings of the mechanism and the interventional treatments of miRNA in PVR.

• KEYWORDS: proliferative vitreoretinopathy; retinal pigment epithelial cells; epithelial-mesenchymal transition; microRNA/miRNA; transforming growth factor- β

Citation: Yang JN, Bao XL. Research progress of microRNA in proliferative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(1): 67-70

0 引言

增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 的基本病理改变是在玻璃体腔和 (或) 视网膜表面形成由细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和各种类型细胞组成的视网膜前膜 (epiretinal membranes, ERM), ERM 收缩形成视网膜皱褶, 并牵拉视网膜引起视网膜脱离 (retinal detachment, RD)。PVR 的病理过程包括血-视网膜屏障的破坏、细胞的增殖迁移、增殖膜的形成与收缩、ECM 的沉积和视网膜皱褶的形成 5 个主要阶段^[1]。其中, 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是 PVR 病理机制中的核心环节, 在细胞因子/生长因子、转录因子及 miRNA 等的调控下, RPE 细胞经历表型转化而转变为成纤维细胞样细胞并分泌 ECM 等成分, 形成 ERM。目前手术仍是 PVR 的主要治疗手段, 但存在复发率高、预后视力差等问题, 主要原因在于未从根本上抑制 ERM 的形成, 且至今未找到可靠的防治方法。因此, 探讨 RPE 细胞在 EMT 过程中的具

体基质和调控因素尤为重要。近年来,越来越多的研究发现微小RNA(microRNA, miRNA)在许多疾病的稳态和发病机制中发挥着重要作用。本文对 miRNA 在 PVR 的病理机制,特别是 miRNA 调控 RPE 细胞 EMT 过程的研究做一综述,旨在为 PVR 的防治提供更多的理论和实验依据。

1 PVR 中的 EMT

1.1 PVR 的发病机制 PVR 常见于 RD 或视网膜复位手术后,是导致 RD 复位手术失败的常见原因。PVR 的形成是眼内组织的纤维化过程,当视网膜组织在缺血缺氧、氧化应激、代谢障碍和炎症等因素刺激下,血-视网膜外屏障受到破坏,异位的环境导致 RPE 细胞发生增殖和迁移,在玻璃体腔和(或)视网膜表面形成 ERM,ERM 收缩形成视网膜皱褶和 RD^[1]。此外,外层视网膜由于缺血发生视网膜感光细胞死亡和视网膜内纤维化,从而导致外层视网膜僵硬和功能丧失,最终造成不可逆的视力损害^[2]。在 PVR 病理改变中,不同部位的视网膜纤维增殖膜的组织学结构各有差异:视网膜表面增殖膜中细胞占大部分的是转分化的 RPE 细胞,还包括富含 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle action, α -SMA)的肌成纤维细胞(Myofibroblast, Mfb)、富含胶质纤维酸性蛋白的神经胶质细胞和 CD68 阳性的巨噬细胞;视网膜下增殖膜中主要以 CK17 阳性的 RPE 细胞为主,间杂着 Mfb、CD68 阳性的巨噬细胞和 Müller 细胞等;视网膜内的增殖膜中以 Müller 细胞为主,其他细胞成分还有待研究^[3]。由此可见,参与 PVR 的主要细胞类型有 RPE 细胞、成纤维细胞(主要来源于 RPE 细胞)、免疫细胞(主要是巨噬细胞、淋巴细胞)和神经胶质细胞(主要是 Müller 细胞)。其中,RPE 细胞在 PVR 的 EMT 中发挥着关键作用^[4]。在 RD 中,RPE 细胞从 Bruch 膜上脱落下来通过视网膜裂孔游走到玻璃体腔、视网膜表面或是视网膜下空间,在相关因子作用下引发一连串的级联反应包括 EMT、细胞迁移、趋化、侵袭以及 ECM 收缩等^[5]。历经 EMT 的 RPE 细胞成为多能干细胞,失去上皮特性表现出间充质细胞特征,包括迁移、侵袭、抗凋亡和产生 ECM 的能力增强^[6]。同时,RPE 细胞还可转化为成纤维样细胞,产生 α -SMA 和胶质纤维酸性蛋白等物质并参与形成 ERM。在 EMT 中,转分化的 RPE 细胞是一种最常见的 EMT 形态,被认为是 PVR 这一复杂纤维化过程的主要参与者。

1.2 PVR 中的 RPE 细胞 RPE 细胞是具有色素微绒毛的高度分化的单层细胞,生理状态下整齐排列在视网膜神经上皮层与脉络膜之间的 Bruch 膜上,该膜含有透明质酸、基质蛋白、硫酸软骨素、弹性蛋白和 I、III、VI、VII 型胶原等^[7]。RPE 细胞是血-视网膜外屏障的组成部分之一,参与脉络膜毛细血管与视网膜光感受器细胞之间的物质转运,具有支持和营养光感受器细胞、再生及修复等功能。在生理条件下,RPE 细胞处于分裂静止状态,不会进行增殖和迁移,停留在 G₀ 期。视网膜出现裂孔时,由于血-视网膜外屏障受损或异常活化的细胞分泌大量的细胞因子和生长因子释放入玻璃体腔^[8],暴露于玻璃体腔的 RPE 细胞失去上皮表型,转换为具有高度侵袭迁移能力的纺锤状的间充质细胞。在转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)和凝血酶等因子的刺激下,静止的 RPE 细胞被激活进入活跃的细胞周期,具有更强的增殖、迁移和发生 EMT 的能力^[9]。RPE 细胞经历 EMT 过程转化为成纤维细胞样细胞,与神经胶质

细胞等共同作用并分泌 ECM 形成 ERM,引起 RD。因此探讨 RPE 细胞在 PVR 中的分子机制,对 PVR 的早期防治具有重要意义。

1.3 RPE 细胞的 EMT EMT 是指上皮细胞在多种因素的作用下失去其上皮表型转化为间充质表型的生物学过程,EMT 介导三种类型的生理功能:(1)促进胚胎和器官的发育;(2)加速创伤修复、组织再生和器官纤维化进程;(3)参与肿瘤的发生、转移和侵袭过程^[10]。EMT 是一个动态且可逆的过程,具体包括细胞表面分子的异常表达、细胞骨架的重建、顶-底极性的缺失、ECM 的过度分泌、细胞增殖和迁移侵袭能力增强。EMT 过程中的分子机制包括上皮细胞标记物包括紧密连接蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)、P-钙黏蛋白(P-cadherin)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)和 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达降低,以及间充质标记物包括 α -SMA、波形蛋白(vimentin)和纤连蛋白(fibronectin)的表达增加^[11]。RPE 细胞发生 EMT 转分化为 Mfb 的过程被称为上皮-肌成纤维细胞转化(Epithelial-myofibroblast transition, EmyT)^[12]。RPE 中的细胞间黏附可通过由黏着连接(Adherens junctions, AJs)、紧密连接(Tight junctions, TJs)和缝隙连接(Gap junctions, GJs)组成的连接复合体维持,而紧密连接蛋白 ZO-1 和 E-cadherin、P-cadherin 和 N-cadherin 等是细胞间黏附作用的必要条件。 α -SMA 是一种参与调节细胞运动的细胞骨架微丝蛋白,具有极强的收缩性能。Vimentin 也是一种细胞骨架蛋白,在迁移过程中起着稳定细胞结构的作用。Fibronectin 是一种细胞内微丝沉积所必需的间充质蛋白。最近的研究表明,细胞间黏附作用在维持 RPE 细胞上皮表型方面很重要,RPE 细胞间这种连接的破坏可诱导 EMT 发生。Zhitnyak 等^[13]发现当 RPE 细胞发生 E-cadherin 到 N-钙黏蛋白(N-cadherin)的“钙黏蛋白转换”,正常的细胞间黏附被破坏,最终导致 RPE 细胞发生 EMT。

2 miRNA 对 EMT 的调控

miRNA 是一组由 18~24 个核苷酸组成的内源性非编码单链小 RNA,序列具有高度保守性,充当信使 RNAs(mRNAs)的转录后调节剂,可与目的 mRNA 的 3'-非翻译区(3' UTR)特异性结合,通过对靶基因表达和蛋白质翻译的负反馈调节来调控机体的基本生物过程,例如细胞增殖、侵袭迁移、分化、凋亡和 EMT 等过程^[14]。单个 miRNA 可以同时下调多个靶点,这些靶点通常属于同一代谢或信号通路,提示 miRNA 在调节细胞活动中的重要性。目前已知眼部存在百余种 miRNA,差异性地表达于角膜、晶状体、视网膜、RPE 和脉络膜组织中,参与调控多种生理和病理的生物学活动,特别是 miRNA 与 RPE 细胞的 EMT 过程密切相关^[15]。可知,miRNA 是调控 EMT 的重要表观遗传因素之一。因此,明确 miRNA 调控 RPE 细胞 EMT 过程的作用机制对于纤维化疾病(例如 PVR)的防治具有重要意义。

3 RPE 细胞中的 miRNA 和 EMT

近年来,越来越多聚焦于 miRNA 的研究发现其与心脏、肺、肾和肝脏等器官纤维化过程有着密不可分的关系,是纤维化疾病的有效调节剂。在眼部,若干特定的 miRNA 可直接靶向调节多种 EMT 相关转录因子,进而诱导或抑制 RPE 细胞的 EMT 过程,在 PVR 的病理进程中发挥关键作用。

3.1 miR-124 miR-124 主要在哺乳动物的中枢神经系

统(central nervous system, CNS)中呈高表达状态,是 CNS 发育的关键调节因子之一^[16]。研究发现 miR-124 通过靶向前列腺癌细胞中的 Slug 基因抑制 TGF- α 诱导的 EMT, miR-124 也可调节乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中的 Slug 基因来抑制 EMT 过程^[17-18]。视网膜神经节细胞与 CNS 组织均起源于神经外胚层,miR-124 在视网膜中也呈现高表达状态。Jun 等^[19]发现 miR-124 在 RPE 细胞通过靶向结合 RHOG 3' UTR 区域以抑制 EMT 中的细胞迁移,从而阻碍 PVR 的发生。具体机制为 TGF- β 1 的作用下,过表达的 miR-124 与 RHOG 3' UTR 区域相结合,下调 RHOG 的表达,RHOG 既是控制肌动蛋白重塑的关键信号分子又可以作用于其下游的 RAC1,调节 TGF- β 1 诱导的上皮细胞可塑性,从而抑制 EMT 发生^[20]。转分化的 RPE 细胞能够分泌不同类型的胶原和纤连蛋白参与形成 ERM,并在细胞因子的作用下影响细胞间黏附和细胞表型。研究发现,过表达的 miR-124 可以抑制胶原收缩、减弱细胞运动和增强细胞间黏附,抑制 TGF- β 1 介导的 ERM 形成^[7]。由此可见,miR-124 通过 TGF- β 1/RHOG/RAC1 途径参与了 EMT 过程,从而推测上调或加入外源性 miR-124 也许能够抑制 PVR 的发展,有望成为 PVR 防治的新靶点。

3.2 miR-29b miR-29b 是 miR-29 家族的成员之一,通常在正常组织中呈现高表达,而在神经母细胞瘤、胶原母细胞瘤、慢性淋巴细胞白血病和肺癌等肿瘤组织中呈现低表达,并且与器官的纤维化高度相关^[21]。在肺纤维化模型中发现,上调的 miR-29b 通过降低 TGF- β 1 的表达水平,导致成纤维细胞和胶原蛋白生成减少,从而抑制肺纤维化中的 EMT 进程^[22]。Li 等^[23]首先检测了 TGF- β 1 诱导 ARPE-19 细胞发生 EMT 的 miRNA 表达谱,发现在 5 种表达下调的 miRNAs 中,miR-29b 的下调最显著。

存在于人 Mfb 的 miR-29b 可通过调节 PI3K、Akt 和 Sp1 信号分子参与纤维化进程。在人 RPE 细胞中,上调的 miR-29b 可以特异性结合 Akt2,作为非 SMAD 信号通路之一的磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 途径的重要组成部分,在肺癌细胞、软骨肉瘤细胞和肾小管上皮细胞中介导细胞中的 EMT。具体机制为 TGF- β 1 诱导 ARPE-19 细胞发生 EMT 时,Akt2 和 p-Akt2 表达上调,这一过程可被 miR-29b 阻断,提示 miR-29b 可能是通过阻断 PI3K/Akt 信号通路抑制 PVR 中的 EMT 过程^[24]。此外,ARPE-19 细胞中的 miR-29b 上调还可以直接抑制 EMT 过程,表现为 α -SMA 的表达下调以及 E-cadherin 和 ZO-1 的表达上调,从而抑制细胞的迁移^[23]。这些结果证实了 miR-29b 及其靶基因 Akt2 在 ARPE-19 细胞 EMT 过程中发挥着重要作用,但其下游分子通路尚有待于进一步研究。

3.3 miR-34a miR-34a 在 CNS 中呈现高表达,通过结合下游靶基因调控细胞增殖、迁移及凋亡等过程^[25]。miR-34a 可通过与乳腺癌细胞中的肿瘤蛋白 D52(TPD52)基因的 3' UTR 区域结合,抑制 EMT 过程中的细胞迁移和侵袭^[26]。C-Met 是一种肝细胞生长因子(HGF)受体,作为 miR-34a 重要的下游靶基因之一,参与调节细胞生长、迁移和再生过程。Hou 等^[27]发现 miR-34a 通过结合 HGF/c-Met 信号通路中的 c-Met 分子,下调 c-Met 基因的表达抑制 RPE 细胞增殖和迁移,减缓 PVR 的发展进程。Hou 等^[28]在之后的研究中发现 LGR4 也是 miR-34a 的下游靶基因之一,miR-34a 与 LGR4 的 3' UTR 区域结合下调 LGR4 的表达,进而抑制 ARPE-19 的增殖、迁移和减弱细胞间黏附。miR-34a 还可直接或间接调节细胞周

期相关分子,包括 E2F1、细胞周期蛋白依赖激酶 2 (Cyclin-dependent kinase 2, CDK2)、CDK4、CDK6 和磷酸化 CDC-2(p-CDC2)等,通过下调这些细胞周期调节因子进而阻断细胞由 G1 期进入 S 期,抑制 PVR 的发生^[27]。可见,miR-34a 通过下调其靶基因的表达,阻碍 RPE 细胞的增殖迁移,在 PVR 中发挥关键调控作用。以 miR-34a 和 LGR4 为基因靶点,在 PVR 的治疗中有着重要的临床意义。

3.4 miR-let7c miR-let7c 是 miR let7 家族的成员之一,通过负反馈调节多种器官纤维化中的 EMT 过程,在 RPE 细胞中可调控 TGF- β 2 诱导的 EMT 过程^[29]。在肾纤维化过程中,miR-let7c-5p 直接与 TGF- β mRNA 3' UTR 的 167-173 位点结合,发挥对 TGF- β 的负反馈调控,影响肾脏的纤维化进程^[30]。在 TGF- β 2 诱导的 PVR 中,miR-let7c 在 RPE 细胞中呈现低表达,诱导 PVR 的发生。当 miR-let7c 在 RPE 细胞中过表达时,通过作用于 TGF- β 2 激活 NF- κ B 信号通路,间充质标记蛋白 N-cadherin 和 Vimentin 的表达相对减少,上皮标记细胞角蛋白-18(Cytokeratin-18,CK-18)的表达相对增加,抑制 EMT 过程^[31]。本研究中过表达的 miR-let7c 以 NF- κ B 依赖性方式作为 EMT 过程的抑制因子,参与调控 PVR 的发生发展^[31],揭示 miR-let7c 可能成为 PVR 的防治的新靶点。

3.5 miR-194 早期研究发现,miR-194 在发育期小鼠的内耳膜和视网膜等器官感受器的上皮中表达。Lu 等^[32]的研究发现 miR-194 在视网膜各层组织中均有表达,在 RPE-Bruch 膜-脉络膜毛细血管复合体中表达最高,可以调节 RPE 细胞的功能。此外,在鼠的视网膜和人的 ARPE-19 细胞中富含 miR-194,过表达 miR-194 的 RPE 细胞 mRNA 表达谱显示与感染、炎症、Hippo 通路、NF- κ B 通路相关以及与 RPE 细胞吞噬作用、细胞间黏附以及与 ECM 相互作用等功能密切相关的基因呈现高表达。

体内和体外实验均发现,ARPE-19 细胞中过表达的 miR-194 可通过 7-mer 区域与 ZEB1 的 3' UTR 区域互补结合,激活 TGF- β 1/ZEB1 及 Hippo 信号通路来负反馈调节 ZEB1 的表达水平,抑制 TGF- β 1 诱导的 α -SMA 的表达^[33]。ZEB1 是调节细胞可塑性和激活 EMT、诱导肿瘤发生和转移的重要驱动因子。同时发现,高水平的 miR-194 通过经典 TGF- β 1 途径以及与 SMAD3 协同作用调节 ZEB1 下游靶标的表达,包括上调 E-cadherin 和 ZO-1 等上皮标记基因的表达,下调 N-cadherin、fibronectin 等间充质标记基因的表达^[33]。可见,敲低 RPE 细胞中 ZEB1 的表达可减弱其与 SMAD3 之间的相互作用,能够有效抑制 EMT 过程。除通过与 TGF β -1 和 ZEB1 的交互作用外,miR-194 可以通过 Hippo 通路激活 ZEB1 的转录启动 EMT,ZEB1 通过抑制 miR-200 家族、miR-203、miR-183 和 miR-141 的表达促进 EMT,ZEB1 可与其它 EMT 相关蛋白包括 BMI1、EP300、IGFRIR 和 FOXM1 之间互相调控,主要通过 SNAI1 和 SNAI2 与 Hippo 通路相联系^[34],ZEB1 是不可或缺的核心成分。总之,miR-194 过表达可抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT 过程,并降低 ZEB1 的 mRNA 和蛋白表达,这为 PVR 的防治提供了新的理论依据。

Chen 等^[35]研究发现,在经 TGF- β 2 处理的 ARPE-19 细胞的 EMT 中 185 种 miRNAs 被下调,而 119 种 miRNAs 被上调,而且大多数 miRNA 通过影响与 EMT 相关的因子来间接参与 PVR 的发生,未来仍有许多未知的 miRNA 及其作用机制有待进一步研究。

4 小结

综上所述,PVR是一个由多因素、多通路共同调控的疾病,RPE细胞通过EMT过程介导ERM的形成是PVR中的关键步骤。目前已有大量研究证实miRNA在PVR的EMT过程中的重要作用,但针对miRNA及其下游靶基因的作用机制尚不完全清楚,仍有待进一步研究。探索miRNA和miRNA激动剂/拮抗剂,或其他抗PVR药物的联合应用,可以为防治PVR药物的研制和开发开辟新领域。

参考文献

- 1 Zou H, Shan CL, Ma LL, et al. Polarity and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *Peer J* 2020;8:e10136
- 2 Chaudhary R, Scott RAH, Wallace G, et al. Inflammatory and fibrogenic factors in proliferative vitreoretinopathy development. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(3):23
- 3 Mudhar HS. A brief review of the histopathology of proliferative vitreoretinopathy (PVR). *Eye (Lond)* 2020;34(2):246-250
- 4 Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative vitreoretinopathy: a review. *Int Ophthalmol Clin* 2019;59(1):221-240
- 5 Bao HQ, Yang S, Li H, et al. The interplay between E-cadherin, connexin 43, and zona occludens 1 in retinal pigment epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(15):5104-5111
- 6 Zhang J, Yuan G, Dong M, et al. Notch signaling modulates proliferative vitreoretinopathy via regulating retinal pigment epithelial-to-mesenchymal transition. *Histochem Cell Biol* 2017;147(3):367-375
- 7 Murali A, Krishnakumar S, Subramanian A, et al. Bruch's membrane pathology: a mechanistic perspective. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(6):1195-1206
- 8 Dai Y, Dai C, Sun T. Inflammatory mediators of proliferative vitreoretinopathy: hypothesis and review. *Int Ophthalmol* 2020;40(6):1587-1601
- 9 Tamiya S, Kaplan HJ. Role of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 2016;142:26-31
- 10 Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20(2):69-84
- 11 Li XH, Zhao MW, He SK. RPE epithelial-mesenchymal transition plays a critical role in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *Ann Transl Med* 2020;8(6):263
- 12 O'Connor JW, Mistry K, Detweiler D, et al. Cell-cell contact and matrix adhesion promote α SMA expression during TGF β 1-induced epithelial-myofibroblast transition via Notch and MRTF-A. *Sci Rep* 2016;6:26226
- 13 Zhitnyak IY, Rubtsova SN, Litovka NI, et al. Early events in actin cytoskeleton dynamics and E-cadherin-mediated cell-cell adhesion during epithelial-mesenchymal transition. *Cells* 2020;9(3):E578
- 14 Kaneko H, Terasaki H. Biological involvement of MicroRNAs in proliferative vitreoretinopathy. *Transl Vis Sci Technol* 2017;6(4):5
- 15 Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat Rev Genet* 2012;13(4):271-282
- 16 Li TT, Wang Y, Chen JH, et al. Co-delivery of brinzolamide and miRNA-124 by biodegradable nanoparticles as a strategy for glaucoma therapy. *Drug Deliv* 2020;27(1):410-421
- 17 Liang YJ, Wang QY, Zhou CX, et al. MiR-124 targets Slug to regulate epithelial-mesenchymal transition and metastasis of breast

- cancer. *Carcinogenesis* 2013;34(3):713-722
- 18 Qin W, Pan YJ, Zheng XL, et al. MicroRNA-124 regulates TGF- α -induced epithelial-mesenchymal transition in human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2014;45(3):1225-1231
- 19 Jun JH, Son MJ, Lee HG, et al. Regulation of Ras homolog family member G by microRNA-124 regulates proliferation and migration of human retinal pigment epithelial cells. *Sci Rep* 2020;10(1):15420
- 20 Jun JH, Joo CK. MicroRNA-124 controls transforming growth factor β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in the retinal pigment epithelium by targeting RHOG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(1):12-22
- 21 Kwon JJ, Factor TD, Dey S, et al. A systematic review of miR-29 in cancer. *Mol Ther Oncolytics* 2019;12:173-194
- 22 Sun J, Li Q, Lian X, et al. MicroRNA-29b mediates lung mesenchymal-epithelial transition and prevents lung fibrosis in the silicosis model. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;14:20-31
- 23 Li M, Li H, Liu XQ, et al. MicroRNA-29b regulates TGF- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells by targeting AKT2. *Exp Cell Res* 2016;345(2):115-124
- 24 Chen XF, Zhang HJ, Wang HB, et al. Transforming growth factor- β 1 induces epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancer cells via PI3K/Akt and MEK/Erk1/2 signaling pathways. *Mol Biol Rep* 2012;39(4):3549-3556
- 25 Schmid G, Notaro S, Reimer D, et al. Expression and promoter hypermethylation of miR-34a in the various histological subtypes of ovarian cancer. *BMC Cancer* 2016;16:102
- 26 Li GD, Yao L, Zhang JN, et al. Tumor-suppressive microRNA-34a inhibits breast cancer cell migration and invasion via targeting oncogenic TPD52. *Tumour Biol* 2016;37(6):7481-7491
- 27 Hou Q, Tang J, Wang Z, et al. Inhibitory effect of microRNA-34a on retinal pigment epithelial cell proliferation and migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(10):6481-6488
- 28 Hou Q, Zhou LL, Tang JJ, et al. LGR4 is a direct target of MicroRNA-34a and modulates the proliferation and migration of retinal pigment epithelial ARPE-19 cells. *PLoS One* 2016;11(12):e0168320
- 29 Park JT, Kato M, Lanting, et al. Repression of let-7 by transforming growth factor- β 1-induced Lin28 upregulates collagen expression in glomerular mesangial cells under diabetic conditions. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(12):1390-1403
- 30 Wang ZG, Zhou CX, Sun YY, et al. Let-7c-5p is involved in chronic kidney disease by targeting TGF- β signaling. *Biomed Res Int* 2020;2020:6960941
- 31 Deji QZ, Yan F, Zhaba WD, et al. Cross-talk between microRNA-let7c and transforming growth factor- β 2 during epithelial-to-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells. *Int J Ophthalmol* 2020;13(5):693-700
- 32 Lu LX, Neff F, Dun Z, et al. Gene expression profiles derived from single cells in human postmortem brain. *Brain Res Brain Res Protoc* 2004;13(1):18-25
- 33 Cui L, Lyu Y, Jin X, et al. miR-194 suppresses epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells by directly targeting ZEB1. *Ann Transl Med* 2019;7(23):751
- 34 Bencivenga M, Decimo I, Malpeli G. A therapeutic perspective for proliferative vitreoretinopathy based on the inhibition of epithelial-mesenchymal transition by miR-194. *Ann Transl Med* 2020;8(8):525
- 35 Chen X, Ye S, Xiao W, et al. Differentially expressed microRNAs in TGF β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelium cells. *Int J Mol Med* 2014;33(5):1195-1200