·文献综述·

肺腺癌转移相关转录本1在眼部疾病中的研究进展

袁 园,谭 薇

引用:袁园,谭薇. 肺腺癌转移相关转录本1在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(2):220-224

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660162);国家眼部疾病临床医学研究中心遵义分中心培育项目[No.遵市科合平台HZ字(2019)2号];沪遵眼病防治临床医学科技创新中心[No.遵市科合(2018)4号]

作者单位:(563000)中国贵州省遵义市,遵义医科大学第三附属医院眼科

作者简介:袁园,女,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:谭薇,女,毕业于中国人民解放军第三军医大学,博士,主任医师,副院长,博士研究生导师,研究方向:青光眼、视网膜疾病. tanwei950118@sina.com

收稿日期: 2021-04-08 修回日期: 2021-12-24

摘要

肺腺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是最早鉴定出的与人类疾病相关的长链非编码RNA(LncRNA)之一,与LncRNA家族中的大多数成员不同,MALAT1在几乎所有人体组织中都以相对较高的水平表达。目前已知MALAT1在肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病等多种疾病的病理生理过程中起着至关重要的作用,近年来有研究发现MALAT1可能在许多眼部疾病(如糖尿病视网膜病变、白内障、青光眼、视网膜母细胞瘤、新生儿视网膜病变等)的病理发展过程中扮演着重要角色,有望成为诊断和治疗眼部疾病的有效靶点。现就以近年来MALAT1参与的眼部疾病的研究进展做一综述。

关键词:肺腺癌转移相关转录本1;眼部疾病;生物学功能;靶基因;基因调控

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.2.09

Research progress of the metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in eye diseases

Yuan Yuan, Wei Tan

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660162); The Training Program of Zunyi Branch of the National Eye Disease Clinical Medical Center [No.(2019)2]; Shanghai-Zunyi Diabetic Ophthalmopathy Clinical Medical Science and Technology Innovation Center Project [No.(2018)4]

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. tanwei950118@sina.com

Received: 2021-04-08 Accepted: 2021-12-24

Abstract

• Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) is one of the first identified LncRNA associated with human diseases. Unlike most members of the LncRNA family, MALAT1 is found in almost all human tissues and expressed at a relatively high level. At present, MALAT1 is known to play a vital role in the pathophysiological process of many diseases such as tumors, cardiovascular diseases, and nervous system diseases. In recent years, studies have found that MALAT1 may be involved in many ocular diseases (such as diabetic retinopathy, cataracts, glaucoma, retinoblastoma, neonatal retinopathy, *etc.*) play an important role in the pathological development process, and it is expected to become an effective target for the diagnosis and treatment of eye diseases. This article summarizes the research progress of eye diseases in which MALAT1 has participated in recent years.

• KEYWORDS: metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; eye diseases; biological functions; target gene; gene regulation

Citation: Yuan Y, Tan W. Research progress of the metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi* (*Int Eye Sci*) 2022;22(2):220-224

0 引言

长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是超过200个核苷酸的转录本,没有蛋白质编码能力。肺腺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是一种最初发现与肿瘤密切相关的LncRNA,但最新的研究发现其不仅在许多器官中有表达,且参与了多种疾病的发生发展过程,包括炎症、氧化应激、新生血管及细胞凋亡等[1-2]。LncRNA是近年来的研究热点,MALAT1是在LncRNA中研究较为深入的LncRNA之一。目前MALAT1在各种疾病中的潜在作用机制尚不明确,本综述就近年来MALAT1在眼部疾病的作用机制做一总结,并探讨其在眼部疾病中的治疗潜力。

1 MALAT1概述

MALAT1是目前研究最为广泛的LncRNA之一。最早由Ji等[3]因研究观察到其在筛查早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的转移和生存中具有

重要意义而被发现。MALAT1 基因位于人染色体 11q13 和小鼠染色体 19qA 中,它的表达与许多蛋白质编码基因表达水平相当甚至更高。MALAT1 转录本在人类中约为 7kb,在小鼠中约为 6.7kb。与典型的切割和聚腺苷酸化机制不同,MALAT1 3′末端缺少聚(A)尾部结构。相反,MALAT1 具有基因组编码的多聚(A)区,MALAT1 的主要转录本由 RNase P 和 RNase Z 加工成一个长 6.7kb 的转录本,定位于核斑点,以及一个更小的 MALAT1 相关的小细胞质 RNA(MALAT1-associated small cytoplasmic RNA, mascRNA)[4]。在过去的几年中,MALAT1 引起了很多的关注,并且有了大量的研究进展。有研究表明,MALAT1 参与了许多生理病理过程,如细胞增殖、细胞凋亡、细胞迁移、炎症以及氧化应激,并通过特定信号通路参与血管生成,使其成为可能的生物标志物和药物靶标[5]。同时它也参与了多种疾病的病理发生发展过程,如糖尿病及其并发症[6]、心血管疾病[7]、代谢性疾病[8]以及各种肿瘤[9-11]的发生发展过程。

2 MALAT1 在眼部疾病中的研究进展

近年来有大量研究发现 MALAT1 可能在眼部疾病发生发展中发挥着关键作用,如糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、白内障、青光眼、视网膜母细胞瘤、新生儿视网膜病变等。

2.1 MALAT1 与 DR　DR 是成年人患糖尿病后失明和视力障碍的主要原因。目前全世界有将近 10 亿人患有糖尿病,预计该数字将在 2030 年增加 25%,在 2045 年增加 51%[12]。目前普遍认为,新生血管形成、氧化应激以及炎症是 DR 病程中的主要病理机制。LncRNA MALAT1 作为一种与糖尿病相关的新兴标志物,目前正备受瞩目。已有的研究通过体外细胞实验[13-14]、体内动物模型[15-16]、人体来源标本[17-18]等多角度证实 MALAT1 参与了 DR 的发生发展。这些研究表明,LncRNA MALAT1 很有可能参与 DR 的多种致病机制中并在其中发挥重要作用。

新生血管形成已被确定为 DR 的重要临床特征,但是,DR 新生血管形成的确切机制仍不清楚,需要进一步阐明。Yu 等[15]采用氧诱导视网膜病变小鼠模型和高糖刺激的人视网膜微血管内皮细胞(retinal microvascular endothelial cells, RMECs)模拟 DR 的病理状态,通过双荧光素酶报告实验发现 miR-203a-3p 能与 MALAT1 特定区域结合,使 MALAT1 沉默或 miR-203a-3p 过表达均可抑制高糖(high glucose, HG)诱导的人 RMECs 迁移及管状形成,而抑制 miR-203a-3p 的表达可以逆转 MALAT1 沉默对人 RMECs 迁移和管状形成的抑制作用,这些数据表明 MALAT1 可能通过在 DR 中靶向 miR-203a-3p 并使其表达下调而影响血管生成。Han 等[19]通过建立 DR 小鼠模型发现,Yes 相关蛋白 1(Yes-associated protein 1, YAP1)在 DR 小鼠视网膜中高表达,通过上调 MALAT1 的表达促进 RMECs 的细胞病理进程,并进一步证实了 MALAT1 可以结合 miR-200b-3p,miR-200b-3p 可以直接靶向血管内皮细胞生长因子 A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)。当 YAP1 被沉默时,DR 小鼠视网膜中 RMECs 的增殖、迁移和血管生成减少。因此 YAP1 可能通过调节 MALAT1/miR-200b-3p/VEGF-A 轴对 DR 的发生发展起到一定的促进作用。Liu 等[14]在用 HG 处理的人 RMECs 中,发现 MALAT1 和 VE-钙黏着蛋白被上调,而 miR-125b 被下调。敲除 MALAT1 可通过靶向 miR-125b 抑制 VE-钙黏着蛋白/β-连环蛋白复合物来抑制人 RMECs 的细胞增殖、迁移和血管生成。Wang 等[2]认为 MALAT1 通过上调内质网应激促进 HG 诱导的 RMECs 血管生成和炎症反应,可能成为治疗 DR 的靶点。目前研究显示,MALAT1 在 DR 中可能通过调控 RMECs 迁移和管状形成或作用于 VEGF-A 影响新生血管生成,但其具体机制尚有待研究。

炎症反应也是 LncRNA MALAT1 参与 DR 的致病机制之一。Biswas 等[17]的研究结果表明,MALAT1 能够通过与糖尿病患者多梳抑制复合物 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)复合体的成分相关联来影响炎症转录本的表达。有研究发现[20],MALAT1-miR-124-MCP-1 信号通路可能参与了 Amadori 糖化白蛋白(Amadori-glycated albumin, AGA)诱导的单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)在小胶质细胞中的表达,从而参与炎症作用。

氧化应激被认为是 DR 发生发展的重要机制之一。DR 氧化应激反应增加,导致 NF-E2 相关因子(NF-E2-related factor 2, Nrf2)的转录活性降低,而 Nrf2 是调节许多抗氧化基因的关键基因。Nrf2 的核运动/转录活性是由其细胞内抑制剂 Keap1 介导的,糖尿病时视网膜 Keap1 水平升高。Radhakrishnan 等[13]通过研究发现,葡萄糖通过增加 Sp1 转录因子在其启动子上的结合来增加 LncRNA MALAT1 的水平。通过 siRNA 下调 LncRNA MALAT1,可阻止葡萄糖诱导的 Keap1 表达增加,并促进转录因子 Nrf2 核转位和抗氧化基因转录。链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠和患有 DR 的人类供体的视网膜微血管也显示出类似的 LncRNA MALAT1 通过 Keap1-Nrf2 调节 DR 的抗氧化防御。这提示抑制 LncRNA MALAT1 可能保护视网膜免受氧化损伤,预防或减缓 DR。

综上分析可知,MALAT1 在 DR 患者的细胞、组织及玻璃体液中均有较高表达,并参与了 DR 的新生血管形成、炎症及氧化应激的病理反应,抑制其表达可以减缓这些病理反应,说明 MALAT1 不仅对 DR 的诊断有帮助,还是有着巨大潜力的治疗靶点。

2.2 MALAT1 与白内障　白内障是一种因各种原因引起的晶状体代谢紊乱而导致其混浊的疾病,是全球首位的致盲性眼病。根据病因,可分为年龄相关性白内障、后发性白内障、代谢性白内障等。后发性白内障是白内障手术后的常见并发症,多项研究[21-22]表明后发性白内障主要起源于晶状体上皮细胞(len epithelial cells, LECs)的上皮-间质转化、增殖和迁移,而引发后囊混浊。转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是一种多功能蛋白,包括三种 TGF-β 同源异构体,TGF-β1、TGF-β2 和 TGF-β3,其中 TGF-β2 可以诱导 LECs 发生上皮-间质转化。目前 TGF-β2 诱导 LECs 上皮-间质转化细胞模型已成为白内障形成的细胞模型而被广泛研究。Dong[23]通过基因芯片分析发现,在 TGF-β2 诱导的 LECs 的上皮-间质转化模型中,LncRNA 表达异常,其中 MALAT1 明显增

加,增加了将近 17 倍,并且发现 MALAT1 通过结合 miR-26a作为靶向 smad4 的内源竞争 RNA,可促进 LECs 的上皮-间质转化进展。Peng 等[24]也在 TGF-β2 诱导 LECs 细胞中发现 MALAT1 位于 LECs 的细胞质中,并通过荧光素酶报告基因测定证实,MALAT1 可能通过调控miR-204-5p 并靶向 smad4 来调节 LECs 的上皮-间质转化、增殖和迁移,并有望成为预防后发性白内障的治疗靶点。

糖尿病性白内障是一种代谢性白内障,是糖尿病的常见并发症。有研究证明[25],MALAT1 不仅在糖尿病性白内障前囊组织和高糖处理的人类 LECs 中有异常表达,而且 HG 还上调 MALAT1 的表达,促进人类 LECs 的凋亡和氧化应激。Ye 等[26]进一步发现 MALAT1 在 HG 条件下的 LECs 中表达上调。MALAT1 能促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,并与 miR-144-3p 竞争性结合。下调 miR-144-3p 可促进 Nrf2 的表达。Nrf2 可以被 ROS 刺激,移位到细胞核,激活 Notch1/Snail 通路,导致 LECs 的上皮-间质转化。因此,MALAT1 可能成为防治糖尿病性白内障的潜在靶点。

2.3 MALAT1 与青光眼　青光眼是全球导致不可逆性视力丧失的主要原因之一。青光眼属于神经退行性疾病,其特征是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)及其轴突缓慢死亡所致的进行性和永久性失明[27]。高眼压是其主要的危险因素。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路是细胞内重要的信号转导途径,通过作用于其多个下游激活因子,可诱导细胞增殖、抑制细胞凋亡及血管生成。有研究[28]发现,在慢性高眼压(chronic ocular hypertensive, COH)模型中,PI3K/Akt 信号通路的激活可以有效地抑制 RGC 凋亡和视网膜新生血管,提高 RGC 存活率。Li 等[29]通过青光眼模型鼠建立,发现 LncRNA MALAT1 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制青光眼的 RGC 凋亡。Wang 等[30]通过研究发现,在高眼压下,RGC 中 MALAT1 的水平显著下调,而 miR-149-5p 的水平显著上调,呈剂量依赖性。在功能上,MALAT1 的过表达或 miR-149-5p 抑制剂均可减轻对眼内压升高环境下细胞生存力的抑制作用以及 RGC 凋亡的促进作用。该研究证明了 MALAT1 通过靶向青光眼中的 miR-149-5p 促进 RGC 的细胞增殖,并抑制 RGC 的细胞凋亡,阐述了青光眼可能的发病机制并推测 MALAT1 可能通过抑制 RGC 细胞凋亡在青光眼发病中发挥保护作用。但是周晴等[31]发现在糖尿病新生血管性青光眼的虹膜组织中 MALAT1 呈高表达,其可诱导炎症反应,并进一步加剧糖尿病新生血管性青光眼的病变程度。MALAT1 还可能与青光眼的病情进展有关。Zheng 等[32]通过检测 86 例青光眼患者和 86 名正常人的血清 LncRNA MALAT1 和 LncRNA ANRIL 表达水平,发现 LncRNA MALAT1 和 LncRNA ANRIL 在青光眼患者的血清中表达较低,并且与患者的病情有关。并认为 LncRNA MALAT1 和 LncRNA ANRIL 的联合检测对这种疾病具有很高的诊断价值,可能在未来共同作为判断青光眼严重程度的重要指标。目前研究表明,MALAT1 虽然在青光眼中表达上调,但对于其发挥保护作用亦或是促进疾病发展仍有争议,还有待进一步研究。

2.4 MALAT1 与视网膜母细胞瘤　视网膜母细胞瘤(retinoblastoma,RB)是一种罕见的婴幼儿视网膜癌,全世界每年约有 8 000 名儿童被诊断为视网膜癌,是世界上最常见的儿童眼内肿瘤。目前有研究发现[33-34],与正常视网膜相比,RB 组织中 MALAT1 表达水平显著升高,MALAT1 在不同的 RB 细胞系(HXO-RB44、WERI-RB-1、SO-RB50 和 Y79)和正常视网膜细胞系(ARPE-19)中均有表达,但 MALAT1 在 RB 细胞系中的表达明显上调,其中 Y79 细胞系的 MALAT1 表达最高。

近年来,有报道称 MALAT1 与癌症化疗耐药有关,并通过调节自噬促进癌症进展[35-36]。自噬是一种分解代谢过程,涉及通过溶酶体机制降解细胞自身的成分,是清除哺乳动物细胞中异常蛋白质聚集体的重要降解途径。Huang 等[37]研究表明 LncRNA MALAT1 通过直接靶向 miR-124抑制其表达,促进 RB 细胞的自噬;STX17 (Syntaxin 17)是 miR-124 的下游靶点;MALAT1 可以通过 miR-124 介导的 STX17 蛋白,参与调节 RB 细胞的自噬。Liu 等[33]认为,沉默 MALAT1 基因能上调 miR-124 的表达,miR-124 是 MALAT1 的一个靶点,并发现miR-124负向调节 E-钙黏蛋白转录阻遏子 Slug 的表达,确立了 Slug 作为 miR-124 的靶点。Slug 进而使ERK/MAPK和 Wnt/b-catenin 通路失活,本研究阐述了 RB 中 MALAT1-miR-124-Slug-ERK/MAPK 和 Wnt/β-catenin 信号传导途径,为 RB 的治疗提供了新的途径。闫义涛等[38]认为,Sh-MALAT1 可通过调控 miR-570-3p 促进 RB 细胞系 SO-Rb50 凋亡,减少该细胞的增殖与侵袭。Wang 等[34]研究发现,MALAT1 可以通过调节miR-20b-5p来上调转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的表达,以此增加 RB 细胞增殖并减少凋亡,沉默 MALAT1 或过表达 miR-20b-5p 可抑制 RB 细胞的增殖并促进其凋亡,这提示 MALAT1-miR-20b-5p-STAT3 可能是 MALAT1 参与 RB 病程的可能通路。Gao 等[39]通过抽取 RB 患者和正常人血清检测 MALAT1 表达,并进行临床与病理特征的相关性分析发现 MALAT1 的表达可能与 RB 患者的肿瘤大小、分型、临床分级有关,这提示 MALAT1 可能成为 RB 预后判断的新指标。

2.5 其他　Yao 等[40]通过临床和动物实验发现,MALAT1 在 Müller 细胞和 RGC 中的表达明显上调,表明 MALAT1 功能障碍可能参与视网膜神经退行性病变过程。Zhang 等[16]进一步发现与常规糖尿病小鼠相比,接受局部注射 MALAT1 siRNA 以抑制视网膜中 MALAT1 表达的糖尿病小鼠显示视网膜感光细胞的功能和形态损伤减少。这表明,MALAT1 干扰可能成为糖尿病神经退行性变临床干预和治疗的新方向。Wang 等[41]发现 MALAT1 在在早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)模型小鼠的视网膜中异常高表达,且论证了 MALAT1 可能参与 ROP 视网膜新生血管生成过程,抑制 MALAT1 表达可能通过改善视网膜新生血管生成来治疗 ROP。Yang 等[42]在增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)患者的玻璃体样品中及原代视网膜色素上皮细胞中也检测到了 MALAT1 表达,并证实了 LncRNA MALAT1 参与了 TGF-β1 诱导的人 RPE 细胞的上皮-间质转化,为 PVR 的发病机制提供了新的认识。

3 总结与展望

综上所述,MALAT1 在许多眼部疾病中有上调的趋势,通过参与炎症、氧化应激、新生血管生成、细胞迁移等多种病理生理过程,参与了 DR、RB、ROP、PVR、白内障、青光眼等眼部疾病的发生和发展。目前 MALAT1 的研究集中于在各种疾病中的作用机制,对于临床治疗仍需大量临床前期实验来验证其效果。基因靶向治疗有更佳的治疗效果及较少的副作用,是未来重要的研究方向。随着对眼部疾病分子遗传机制了解地不断深入及新技术的发展,MALAT1 有望成为基因治疗的新靶点。

参考文献

1 Yong H, Wu GM, Chen JY, *et al*. LncRNA MALAT1 accelerates skeletal muscle cell apoptosis and inflammatory response in *Sepsis* by decreasing BRCA1 expression by recruiting EZH2. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;19:97-108

2 Wang Y, Wang L, Guo H, *et al*. Knockdown of MALAT1 attenuates high-glucose-induced angiogenesis and inflammation via endoplasmic reticulum stress in human retinal vascular endothelial cells. *Biomed pharmacother* 2020;124:109699

3 Ji P, Diederichs S, Wang WB, *et al*. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003;22(39):8031-8041

4 Zhang XJ, Hamblin MH, Yin KJ. The long noncoding RNA Malat1: Its physiological and pathophysiological functions. *RNA Biol* 2017;14(12):1705-1714

5 Li ZX, Zhu QN, Zhang HB, *et al*. MALAT1: a potential biomarker in cancer. *Cancer Manag Res* 2018;10:6757-6768

6 Liu SX, Zheng F, Xie KL, *et al*. Exercise reduces insulin resistance in type 2 diabetes mellitus via mediating the lncRNA MALAT1/MicroRNA-382-3p/resistin axis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;18:34-44

7 Zhu Y, Yang TR, Duan JL, *et al*. *MALAT1*/miR-15b-5p/*MAPK1* mediates endothelial progenitor cells autophagy and affects coronary atherosclerotic heart disease via mTOR signaling pathway. *Aging* 2019;11(4):1089-1109

8 Yang XC, Yang JX, Lei PF, *et al*. LncRNA MALAT1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microRNA-34c/SATB2 axis. *Aging* 2019;11(20):8777-8791

9 Paronetto MP, Dimauro I, Grazioli E, *et al*. Exercise-mediated downregulation of MALAT1 expression and implications in primary and secondary cancer prevention. *Free Radic Biol Med* 2020;160:28-39

10 Chang HL, Bamodu OA, Ong JR, *et al*. Targeting the Epigenetic Non-Coding RNA MALAT1/Wnt Signaling Axis as a Therapeutic Approach to Suppress Stemness and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma. *Cells* 2020;9(4):1020

11 Chen Q, Zhu C, Jin Y. The Oncogenic and Tumor Suppressive Functions of the Long Noncoding RNA MALAT1: An Emerging Controversy. *Front Genet* 2020;11:93

12 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843

13 Radhakrishnan R, Kowluru RA. Longnoncoding RNA *MALAT1* and regulation of the antioxidant defense system in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2021;70(1):227-239

14 Liu P, Jia SB, Shi JM, *et al*. LncRNA-MALAT1 promotes neovascularization in diabetic retinopathy through regulating miR-125b/VE-cadherin axis. *Biosci Rep* 2019;39(5):BSR20181469

15 Yu L, Fu JL, Yu N, *et al*. Long noncoding RNA MALAT1 participates in the pathological angiogenesis of diabetic retinopathy in an oxygen-induced retinopathy mouse model by sponging miR-203a-3p. *Can J Physiol Pharmacol* 2020;98(4):219-227

16 Zhang YL, Hu HY, You ZP, *et al*. Targeting long non-coding RNA MALAT1 alleviates retinal neurodegeneration in diabetic mice. *Int J Ophthalmol* 2020;13(2):213-219

17 Biswas S, Thomas AA, Chen SL, *et al*. MALAT1: an epigenetic regulator of inflammation in diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2018;8(1):6526

18 Shaker OG, Abdelaleem OO, Mahmoud RH, *et al*. Diagnostic and prognostic role of serum miR-20b, miR-17-3p, HOTAIR, and MALAT1 in diabetic retinopathy. *IUBMB Life* 2019;71(3):310-320

19 Han N, Tian W, Yu N, *et al*. YAP1 is required for the angiogenesis in retinal microvascular endothelial cells via the inhibition of MALAT1-mediated miR-200b-3p in high glucose-induced diabetic retinopathy. *J Cell Physiol* 2020;235(2):1309-1320

20 Dong N, Xu B, Shi H. Long noncoding RNA MALAT1Acts as a competing endogenous RNA to regulate Amadori-glycated albumin-induced MCP-1 expression in retinal microglia by a microRNA-124-dependent mechanism. *Inflamm Res* 2018;67(11-12):913-925

21 Zhou S, Yang J, Wang MW, *et al*. Endoplasmic *Reticulum* stress regulates epithelial-mesenchymal transition in human lens epithelial cells. *Mol Med Rep* 2020;21(1):173-180

22 Sun Y, Xiong L, Wang XR, *et al*. Autophagy inhibition attenuates TGF-β2-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells. *Life Sci* 2021;265:118741

23 Dong N. Longnoncoding RNA MALAT1 Acts as a competing endogenous RNA to regulate TGF-*β*2 induced epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by a MicroRNA-26a-dependent mechanism. *Biomed Res Int* 2019;2019:1569638

24 Peng C, Wang YC, Ji LY, *et al*. LncRNA-MALAT1/miRNA-204-5p/Smad4 axis regulates epithelial-mesenchymal transition, proliferation and migration of lens epithelial cells. *Curr Eye Res* 2021;46(8):1137-1147

25 Gong WF, Zhu GY, Li J, *et al*. LncRNA MALAT1 promotes the apoptosis and oxidative stress of human lens epithelial cells via p38MAPK pathway in diabetic cataract. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;144:314-321

26 Ye W, Ma JY, Wang F, *et al*. LncRNA *MALAT1* regulates miR-144-3p to facilitate epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells via the ROS/NRF2/Notch1/snail pathway. *Oxidative Med Cell Longev* 2020;2020:8184314

27 Geyer O, Levo Y. Glaucoma is an autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2020;19(6):102535

28 Wang R, Peng L, Zhao J, *et al*. Gardenamide A Protects RGC-5 Cells from H_2O_2-Induced Oxidative Stress Insults by Activating PI3K/Akt/eNOS Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2015;16(9):22350-22367

29 Li HB, You QS, Xu LX, *et al*. Long non-coding RNA-MALAT1 mediates retinal ganglion cell apoptosis through the PI3K/Akt signaling pathway in rats with glaucoma. *Cell Physiol Biochem* 2017;43(5):2117-2132

30 Wang L, Gong J, Wang J, *et al*. Long Non-coding RNA MALAT1 Alleviates the Elevated Intraocular Pressure (Eiop)-induced Glaucoma Progression via Sponging miR-149-5p. *Curr Eye Res* 2020;46(6):903-911

31 周晴, 谢玉秀, 樊秀婷. lncRNA MALAT1 在糖尿病新生血管性青光眼虹膜组织中的表达及意义. 河北医药 2020;42(8):1140-1143

32 Zheng M, Zheng YL, Gao MM, *et al*. Expression and clinical value of lncRNA MALAT1 and lncRNA ANRIL in glaucoma patients. *Exp Ther Med* 2020;19(2):1329-1335

33 Liu SJ, Yan GG, Zhang JF, *et al*. Knockdown of long noncoding RNA (lncRNA) metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) inhibits proliferation, migration, and invasion and promotes

apoptosis by targeting miR-124 in retinoblastoma. *Oncol Res* 2018;26(4):581-591

34 Wang LM, Zhang YW, Xin XY. Long non-coding RNA MALAT1 aggravates human retinoblastoma by sponging miR-20b-5p to upregulate STAT3. *Pathol Res Pract* 2020;216(6):152977

35 Cáceres-Durán MÁ, Ribeiro-Dos-Santos Â, Vidal AF. Roles and Mechanisms of the Long Noncoding RNAs in Cervical Cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9742

36 Zhang YF, Li CS, Zhou Y, *et al*. Propofol facilitates cisplatin sensitivity via lncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5 axis through suppressing autophagy in gastric cancer. *Life Sci* 2020;244:117280

37 Huang J, Yang YT, Fang F, *et al*. MALAT1 modulates the autophagy of retinoblastoma cell through miR-124-mediated stx17 regulation. *J Cell Biochem* 2018;119(5):3853-3863

38 闫义涛, 王晓丽, 谷圆圆, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 靶向 miR-570-3p 对人视网膜母细胞瘤细胞系 SO-Rb50 增殖、凋亡和侵袭的调控作用. 中国免疫学杂志 2018;34(11):1621-1625,1631

39 Gao YX, Gao HX, Xu XY, *et al*. Effects of lncRNA MALAT1 and lncRNA NKILA on proliferation, invasion and apoptosis of retinoblastoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(16):8296-8307

40 Yao J, Wang XQ, Li YJ, *et al*. Long non-coding RNA MALAT1 regulates retinal neurodegeneration through CREB signaling. *EMBO Mol Med* 2016;8(4):346-362

41 Wang Y, Wang X, Wang YX, *et al*. Effect and mechanism of the long noncoding RNA MALAT1 on retinal neovascularization in retinopathy of prematurity. *Life Sci* 2020;260:118299

42 Yang S, Yao HP, Li M, *et al*. Long non-coding RNA MALAT1 mediates transforming growth factor Beta1-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells. *PLoS One* 2016;11(3):e0152687