

m⁶A 甲基化修饰在眼科疾病中的研究进展

薛愚愚^{1,2}, 刘春梦^{1,2}, 陈 婕², 叶河江²

引用: 薛愚愚, 刘春梦, 陈婕, 等. m⁶A 甲基化修饰在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(4): 589-595.

基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (No. 2023zd001, 2023MS580)

作者单位: ¹(610072) 中国四川省成都市, 成都中医药大学; ²(610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学附属医院眼科

作者简介: 薛愚愚, 在读博士研究生, 主治医师, 研究方向: 中西医结合防治眼底病。

通讯作者: 叶河江, 博士, 研究员, 主任医师, 博士研究生导师, 成都中医药大学附属医院国家中医临床研究(糖尿病)基地办主任, 研究方向: 中西医结合防治眼底病. yehej@163.com

收稿日期: 2023-08-16 修回日期: 2024-02-26

摘要

N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 是真核细胞中最普遍、最丰富和最保守的 RNA 内部修饰方式。m⁶A 修饰主要通过 m⁶A 甲基转移酶、m⁶A 去甲基化酶和 m⁶A 甲基化识别蛋白调节 RNA 的剪接、稳定性、输出、降解和翻译等。近年来的研究发现, m⁶A 甲基化异常可能介导眼部的多种病理过程, 参与代谢性、炎症性、退行性眼病和眼部肿瘤的发生发展, 如糖尿病视网膜病变、白内障、年龄相关性黄斑变性、葡萄膜黑色素瘤等。本文就 m⁶A 甲基化修饰在眼部组织细胞和眼科疾病中的作用进行综述, 阐明 m⁶A 甲基化在眼病中的潜在分子机制, 可能为某些眼科疾病的患者提供新的治疗思路。

关键词: N⁶-甲基腺苷 (m⁶A); RNA 甲基化; 糖尿病视网膜病变; 白内障; 年龄相关性黄斑变性; 葡萄膜黑色素瘤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.18

Research progress of m⁶A methylation modification in ocular diseases

Xue Yuyu^{1,2}, Liu Chunmeng^{1,2}, Chen Jie², Ye Hejiang²

Foundation items: Special Scientific Research Project of Administration of Traditional Chinese Medicine of Sichuan Province (No.2023zd001, 2023MS580)

¹Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ye Hejiang. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. yehej@163.com

Received: 2023-08-16 Accepted: 2024-02-26

Abstract

• N⁶-methyladenosine (m⁶A), the most common, abundant, and conserved RNA modification in eukaryotic cells, regulates RNA splicing, stability, output, degradation and translation through m⁶A methyltransferase, m⁶A demethylase, and m⁶A methylated binding proteins. Recent studies have found that abnormal m⁶A methylation may mediate a variety of pathological processes in eyes and participate in the occurrence and development of metabolic, inflammatory, degenerative ocular diseases and ocular tumors, such as diabetic retinopathy, cataract, age-related macular degeneration and uveal melanoma. This review aims to summarize the roles of m⁶A methylation modification in ocular cells and ocular diseases, elucidate the potential molecular mechanisms of m⁶A methylation in ocular diseases, so as to encourage innovative approaches in the treatment of these ocular diseases.

• KEYWORDS: N⁶-methyladenosine (m⁶A); RNA methylation; diabetic retinopathy; cataract; age-related macular degeneration; uveal melanoma

Citation: Xue YY, Liu CM, Chen J, et al. Research progress of m⁶A methylation modification in ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(4): 589-595.

0 引言

N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 甲基化修饰是真核生物 RNA 最普遍的一种表观遗传学修饰, 以动态、可逆的方式参与调控多种生物学过程。m⁶A 可调节多种细胞功能, 参与代谢性、炎症性、退行性眼病和眼部肿瘤的发生发展, 如糖尿病视网膜病变、白内障、年龄相关性黄斑变性、葡萄膜黑色素瘤等。本文对 m⁶A 甲基化修饰在眼部组织细胞和眼科疾病中的作用、分子机制和治疗前景进行综述。

1 m⁶A 甲基化修饰概述

随着检测技术的快速发展, RNA 表观遗传学已成为前沿研究领域^[1]。核碱基的化学修饰对于诱导蛋白质翻译和调节某些信号通路至关重要^[2]。在这些修饰中, 近年来备受关注的是 RNA 的 m⁶A 甲基化修饰。

m⁶A 甲基化修饰, 即腺嘌呤碱基 A 的第 6 位 N 原子发生甲基化, 是最普遍、最丰富和最保守的 RNA 内部修饰方式^[3-5]。m⁶A 修饰各种 RNA, 包括信使 RNA (mRNA)、微小 RNA (miRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNA)^[2, 6]。m⁶A 修饰具有可逆性, 在调节基因表达时, 这种修饰更具灵活性^[3, 7]。

RNA 的 m⁶A 甲基化修饰主要有三类酶参与, 即 m⁶A 甲基转移酶、m⁶A 去甲基化酶和 m⁶A 甲基化识别蛋白。

m⁶A 甲基转移酶(又称“writers”),负责促进 RNA 甲基化,包括 METTL3/14/16、RBM15/15B、WTAP 和 KIAA1429 等。其中研究较多的是 METTL3,它是第一个被发现的甲基转移酶,在 m⁶A 甲基化修饰过程中起主要的催化作用,能使特定的靶转录物甲基化。m⁶A 去甲基化酶(又称“erasers”),负责将细胞中的 RNA 去甲基化,包括 FTO 和 ALKBH5。m⁶A 甲基化识别蛋白(又称“readers”),主要识别存在于 RNA 中的 m⁶A 修饰并调节下游分子机制,包括 YTHDF1/2/3、YTHDC1/2、IGF2BP1/2/3 和 HNRNPA2B1 等^[7-8]。这些酶使 m⁶A 修饰过程动态和可逆,敲除或过表达这些酶可以特异性干扰 m⁶A 的形成^[9]。RNA 的编码器和消码器决定了 RNA 的 m⁶A 修饰水平,而读码器决定了 m⁶A 修饰的 RNA 翻译效率或影响 RNA 的稳定性^[10]。

m⁶A 修饰在肿瘤和非肿瘤疾病的发病机制中都具有调节作用^[5,11]。异常的 m⁶A 甲基化可以影响某些生物学过程并导致多种疾病,如癌症、糖尿病等^[12]。近年来的研究发现,m⁶A 甲基化异常可能介导眼部的多种病理过程,参与代谢性、炎症性、退行性眼病和眼部肿瘤的发生发展。

2 m⁶A 甲基化修饰与眼部组织细胞的关系

m⁶A 甲基化修饰的表达可见于许多眼组织,包括角膜、葡萄膜、晶状体、视网膜和眼外肌等^[10]。了解眼组织细胞中 m⁶A 甲基化修饰的作用可为了解眼部功能和眼部疾病的分子机制提供新的见解。

2.1 视网膜神经节细胞

Weng 等^[13]的研究发现 m⁶A 甲基转移酶 METTL14 被敲除后,小鼠视网膜神经节的轴突再生会减弱。METTL14 在哺乳动物神经系统轴突再生中起作用,但具体的作用途径还不清楚。另一项研究^[14]揭示了功能冗余的 YTHDFs 介导皮质和视网膜神经发生中的 m⁶A 调节过程。视网膜中 METTL14 敲除会导致视网膜神经元数量减少,层状结构紊乱。这种表型只有在视网膜中的 YTHDF1、YTHDF2 和 YTHDF3 同时被敲除时才会出现。未来的研究需要明确 YTHDFs 通过何种机制调节神经细胞,以阐明 YTHDFs 靶点在神经发生中的具体功能。

2.2 视网膜小胶质细胞

小胶质细胞是视网膜中的组织驻留巨噬细胞,其诱导的视网膜炎症的不平衡极化是糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)和葡萄膜炎的发病机制之一。Chen 等^[15]研究鉴定出一个负调控小胶质细胞 M1 极化的关键分子 A20。在葡萄糖刺激下,ALKBH5 的低表达使 m⁶A 修饰水平升高,A20 mRNA 的降解速度加快,最终导致 A20 在 DR 视网膜小胶质细胞中的表达降低,小胶质细胞 M1 极化增强,炎症反应更明显。研究有助于阐释 DR 的发病机制。另一项研究^[16]分析了葡萄膜炎小鼠视网膜细胞的单细胞 RNA 测序数据,YTHDC1 沉默下调 SIRT1 的表达,促进 STAT3 磷酸化,进而诱导 M1 小胶质细胞激活并加剧炎症反应。研究探索了 YTHDC1 在细胞免疫调节中的作用,但在体内是否有同样的作用还有待进一步研究。

2.3 视网膜色素上皮细胞

Yin 等^[17]检测到 METTL14 沉默可降低人类视网膜色素上皮细胞(adult retinal pigment epithelial cell line-19, ARPE-19)的增殖,增加细胞凋亡。METTL14 调节微管相关蛋白(microtubule-associated protein, MAP2)的表达,MAP2 可与 NEUROD1 结合,导致

RPE 细胞的病理变化。研究提示针对 METTL14/YTHDF2/MAP2/NEUROD1 信号轴的治疗策略可能是一种新的有效选择。Meng 等^[18]探讨了 METTL3 在脂多糖(LPS)诱导的 RPE 炎症中的作用和潜在机制。METTL3 沉默后,RPE 细胞表现出增殖抑制和炎症因子分泌增加。METTL3 经 NR2F1/IL-6 途径调节 RPE 炎症。研究为治疗 RPE 相关的眼部疾病提供了新的思路。

2.4 视网膜的光感受器

Yang 等^[19]研究了 METTL14 在视网膜视杆细胞和视锥细胞中的功能。视杆细胞中 METTL14 的缺失会导致暗视觉功能下降和视杆细胞变性,而视锥细胞中 METTL14 的缺失会导致视蛋白的错误定位和视锥细胞进行性死亡。研究首次证明了 m⁶A 对于维持哺乳动物视网膜光感受器的存活和功能的重要性,可能为 RP 的治疗干预提供新的见解。

2.5 血管内皮细胞

最近的一项研究表明 METTL3 介导的 m⁶A 甲基化修饰在脉络膜新生血管发病中可经 Notch 通路调控血管内皮细胞的生物学活性,促进血管形成^[20]。研究为 CNV 发病的分子机制提供了新的见解,但还需体内实验作进一步验证。Zhao 等^[21]发现内皮细胞 CYP2J2 过表达维持了缺血再灌注损伤后 BRB 的完整性。研究提示 CYP2J2-METTL3-ANXA1 通路是缓解 BRB 损伤的潜在治疗靶点。

表 1 总结了 m⁶A 甲基化在视网膜细胞调节中的重要性,m⁶A 调节因子可能成为新的治疗靶点。然而,单纯的细胞研究主要集中在视网膜细胞和血管内皮细胞,目前关于眼部其他细胞的相关研究报道尚少。未来还需要更多的研究继续阐明 m⁶A 在眼部组织细胞中的作用机制。

3 m⁶A 甲基化修饰与眼科疾病的关系

3.1 糖尿病视网膜病变

研究人员在 DR 发病机制的几种关键因素中观察到 m⁶A 水平的变化,如炎症、氧化应激和血管生成^[22]。m⁶A RNA 修饰可能成为控制 DR 进展的新的候选者。

通过鉴定并验证 DR 中与 RNA 甲基化修饰相关的差异表达基因,研究者建议对 METTL3、Nsun4 等基因进行探索^[23]。有多项研究证明了 METTL3 从不同路径影响 DR 的进展。高血糖会损害内皮细胞的功能,并促进内皮-间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT)。Cao 等^[24]发现 DR 患者、DR 小鼠和高糖诱导的人类视网膜微血管内皮细胞中 METTL3 的表达水平显著下调,并证明了 METTL3 可通过 lncRNA SNHG7/KHSRP/MKL1 轴调控 DR 中的 EndoMT,这可能成为 DR 治疗的新靶点。也有研究基于体内和体外实验证明了 METTL3 在周细胞功能障碍中的作用,发现 METTL3 过表达通过抑制 PKC- η 、FAT4 和 PDGFRA 的表达损害周细胞功能^[25],研究为 DR 的治疗提供了新的视角。Zha 等^[26]临床研究表明,与正常志愿者相比,糖尿病患者的外周静脉血样本中 METTL3 mRNA 和 miR-25-3p 均呈低表达,研究证明了 METTL3 过表达可减轻高糖诱导的 RPE 细胞凋亡和焦亡,并通过靶向作用于 miR-25-3p/PTEN/AKT 信号通路促进细胞增殖。本研究可为临床探索 DR 治疗的潜在药物提供启示。

YTHDF2 是另一个重要的影响 DR 病理的 m⁶A 相关酶。Huang 等^[27]的研究表明 circFAT1 通过介导 YTHDF2

表 1 m⁶A 相关酶在眼部组织细胞中的作用

细胞类型	m ⁶ A 相关酶	RNA	通路	对眼组织细胞的作用	参考文献
视网膜神经节细胞	METTL14	mRNA	尚未明确	METTL14 能促进 Pten 存活和小鼠中枢神经系统损伤后的视网膜神经节细胞的轴突延长	[13]
视网膜神经元	METTL14 和 YTHDFs	mRNA	尚未明确	基因敲除使视网膜祖细胞增殖延长,视网膜神经元数量减少,层状结构紊乱	[14]
视网膜小胶质细胞	ALKBH5	mRNA	IL-17、TNF 等炎症通路	ALKBH5 的低表达使 m ⁶ A 修饰水平升高,A20 的表达降低,DR 小胶质细胞 M1 炎症型极化增强	[15]
视网膜小胶质细胞	YTHDC1	mRNA	YTHDC1/SIRT1/STAT3	YTHDC1 的下调可诱导小胶质细胞 M1 极化、炎症反应增加,并促进小胶质细胞的迁移	[16]
视网膜色素上皮细胞	METTL14	mRNA	METTL14/YTHDF2/MAP2/NEUROD1	METTL14 沉默可降低 ARPE-19 的增殖,增加细胞凋亡	[17]
视网膜色素上皮细胞	METTL3	mRNA	NR2F1/IL-6	METTL3 沉默后,RPE 细胞表现为增殖抑制、紧密连接蛋白表达和炎症因子分泌增加	[18]
视网膜光感受器	METTL14	mRNA	METTL3/WTAP	METTL14 的缺失使 m ⁶ A 甲基化水平降低,视锥视杆细胞受损	[19]
血管内皮细胞	METTL3	mRNA	Notch 通路	METTL3 介导的 m ⁶ A 甲基化修饰在脉络膜新生血管发病中调控血管内皮细胞的生物学活性	[20]
血管内皮细胞	METTL3	mRNA	CYP2J2-METTL3-ANXA1	内皮细胞 CYP2J2 过表达维持了缺血再灌注损伤后 BRB 的完整性,保护视网膜神经节细胞免受损失	[21]

在 DR 中的表达,促进 HG 诱导的 RPE 细胞自噬,抑制 RPE 细胞凋亡。本研究为 DR 的防治提供了新的思路。另一项研究^[28]探讨了赖氨酸乙酰转移酶 1 (lysine acetyltransferase 1, KAT1) 触发 YTHDF2 介导的整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$, ITGB1) mRNA 不稳定性以减轻 DR 的进展。这些分子的异常表达可为 DR 提供诊断或预后价值。

以上研究表明,除了 mRNA 之外的各种非编码 RNA,如 miRNA、lncRNA 和 circRNA 也与 DR 相关。m⁶A 甲基化修饰调节了 DR 发病机制的不同关键因素,可能在 DR 的发病和进展中发挥关键作用。此领域的广泛研究可能为 DR 的研究带来新的前沿。

3.2 眼部肿瘤 近年来,越来越多的资料表明 m⁶A 甲基化修饰参与了各种肿瘤的发病过程。在眼部的相关研究主要涉及眼部黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

3.2.1 眼部黑色素瘤 眼部黑色素瘤包括葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 和结膜黑色素瘤 (conjunctival melanoma, CM),是成人中最常见和致命的眼部癌症。UM 和 CM 都起源于黑色素细胞,并表现出侵袭性的生长模式。

有多项研究揭示了 m⁶A 甲基化修饰在眼部黑色素瘤中的作用机制。Jia 等^[29]研究发现 RNA 甲基化显著抑制 UM 和 CM 的进展。m⁶A RNA 修饰在转录后促进了 HINT2 的表达。而 HINT2 mRNA 是眼部黑色素瘤中的一种肿瘤抑制因子,YTHDF1 促进了甲基化 HINT2 mRNA 的翻译。研究揭示了眼部黑色素瘤中 m⁶A 甲基化的关键功能。整合膜糖蛋白 β -分泌酶 2 (integral membrane glycoprotein beta-secretase 2, BACE2) 在脊椎动物色素沉着和转移性黑色素瘤中起重要作用。He 等^[30]的研究发现,沉默 METTL3 后,甲基化的 BACE2 RNA 显著减少。而抑制 BACE2 在体外和体内均显著阻碍肿瘤进展。研究提示 m⁶A/BACE2/TMEM38b 可能是眼部黑色素瘤的潜在治疗轴。组蛋白乳酸化在 M1 巨噬细胞极化过程的表达调

控中起重要作用。Yu 等^[31]的研究发现组蛋白乳酸化通过促进 YTHDF2 的表达促进肿瘤发生。YTHDF2 识别 m⁶A 修饰的 PER1 和 TP53 mRNA 并促进它们的降解,从而加速眼黑色素瘤的肿瘤发生。PER1 和 TP53 可能是与 YTHDF2 相关的关键候选基因,而 YTHDF2 可能是眼部黑色素瘤的一种新的致癌基因。组蛋白去乙酰化抑制剂 (histone deacetylation inhibitors, HDACis) 在多种恶性肿瘤中显示出令人鼓舞的结果。有研究发现,在眼部黑色素瘤中,靶向组蛋白去乙酰化酶通过诱导 METTL14 修饰的 m⁶A RNA 甲基化来抑制肿瘤生长。HDACis 通过 HDAC/METTL14/FAT4 轴在眼部黑色素瘤中发挥抗癌作用^[32]。这些研究为肿瘤发生中表观遗传的调控提供了新见解。

UM 是成人最常见的眼内恶性肿瘤,探索 UM 的分子机制并确定其生物标志物对于疾病的早期发现、诊治和预后至关重要。Tang 等^[33]首次从 TCGA 数据集全面评估了 UM 中 m⁶A 调控基因的表达、潜在功能和预后价值,并区分了三个 m⁶A 调节因子 (ALKBH5、YTHDF1 和 KIAA1429) 的预后风险特征。研究表明 m⁶A RNA 甲基化调节因子在 UM 的恶性进展和早期诊断中起重要作用。另一项研究^[34]证明了 UM 细胞和临床标本中的 METTL3 和 RNA m⁶A 甲基化水平均显著升高。METTL3 介导的 m⁶A RNA 甲基化通过靶向 c-Met 调节 UM 细胞增殖、迁移和侵袭。研究首次阐明了 m⁶A RNA 修饰在 UM 中的功能和分子机制。Liu 等^[35]的研究探讨了 lncRNA 共有的免疫基因在不同风险群体中的表达。YTHDF3 在高危组中表达上调,可能是高危因素;RBM15B 和 IGF2BP2 在低危组中表达上调,可能是保护因素。研究表明 m⁶A 调控因子和相关 lncRNA 在肿瘤微环境重塑中发挥了重要作用,但具体机制还需要进一步的探索。最近的一项研究^[36]表明 ALKBH5 可通过 FOXM1 mRNA 的去甲基化诱导上皮间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 促进 UM 转移和进展。ALKBH5 是 UM 中潜在的预

后生物标志物和治疗靶点。Wang等^[37]研究发现五种m⁶A调节因子与UM患者的预后相关。其中,RBM15B被证实是UM的唯一独立预后因素,且与UM的临床病理特征显著相关。本研究的结果是由生信分析产生的,还需要更多的临床数据和实验来证实RBM15B在UM中的预后价值。

3.2.2 视网膜母细胞瘤 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童常见的眼内恶性肿瘤。Zhang等^[38]建立了小鼠的裸鼠皮下肿瘤模型,首次揭示了m⁶A的甲基化转移酶METTL3是促进RB进展的关键因素。METTL3在体外和体内通过PI3K/AKT/mTOR通路促进RB的进展。研究提示METTL3是RB的致癌基因,同时可能是RB治疗的潜在治疗靶点。

3.3 葡萄膜炎 有三项研究通过小鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)模型模拟体内葡萄膜炎,并探索了m⁶A甲基化与EAU的关系。Tang等^[39]的研究表明FTO敲低使ATF4的m⁶A水平升高,激活p-STAT3,加重炎症反应。研究首次发现FTO在葡萄膜炎中的作用。近期的一项研究^[40]证明了FTO介导的m⁶A修饰通过GPC4/TLR4/NF- κ B信号轴调节小胶质细胞的炎症,从而减轻EAU。研究为葡萄膜炎的潜在治疗策略提供了新见解。Zhao等^[41]的研究从体内和体外证明了METTL3的过表达以YTHDC2依赖的方式改善了EAU的发展,抑制了致病性Th17细胞的反应。研究为自身免疫性葡萄膜炎的治疗提供了有希望的治疗靶点。

3.4 白内障 Li等^[42]探讨了年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)m⁶A修饰对晶状体上皮细胞(lens epithelium cells, LECs)病变中环状RNA(circRNA)及相关甲基转移酶的影响。m⁶A甲基转移酶ALKBH5在皮质性ARC的LECs中显著上调。研究从新的角度阐释了ARC的发病机制。另一项研究^[43]发现METTL3在糖尿病性白内障组织标本和高糖诱导的人晶状体上皮细胞(human lens epithelial cells, HLECs)中上调。METTL3特异性靶向ICAM-1 30 UTR以增加mRNA的稳定性,并促进其蛋白质表达。研究为糖尿病性白内障的m⁶A修饰提供了新见解。

3.5 青光眼 Niu等^[44]的研究建立了实验性急性青光眼的小鼠模型,证明了视网膜中YTHDF2的条件性敲除可保护视网膜神经节细胞,避免发生树突变性。未来YTHDF2可能用于治疗青光眼和其他视网膜损伤引起的神经变性。最近的一项研究^[45]首次评估了假性剥脱性青光眼(pseudoexfoliation glaucoma, PXG)和ARC患者房水中m⁶A甲基化组和基因表达谱,发现PXG组房水中m⁶A水平明显高于ARC组。METTL3、YTHDC2在PXG标本中显著上调。研究为PXG中m⁶A修饰的进一步深入研究奠定了基础。

3.6 Graves眼病 Zhu等^[46]对7例Graves眼病(Graves' ophthalmopathy, GO)患者和5例未患GO的受试者在手术中切除的眼外肌进行了研究。发现与对照标本相比,GO患者标本中m⁶A水平显著升高,ALKBH5、YTHDF2、WTAP等的表达显著上调。研究表明靶向调节m⁶A甲基化的基因可能为GO提供新的治疗方法。

3.7 翼状胬肉 Jiang等^[47]的临床研究从24例翼状胬肉患者中分别获得24份翼状胬肉组织和24份正常结膜组织,研究发现翼状胬肉组织中m⁶A水平和METTL3表达

均降低,m⁶A修饰可能通过Hippo通路促进疾病的发生发展。研究提示m⁶A修饰水平下降可能是翼状胬肉发生的重要原因,但其确切机制有待进一步探索。

3.8 角膜病 Hu等^[48]通过给小鼠接种镰刀菌建立了真菌性角膜炎模型,无菌PBS处理的小鼠为对照组。与对照组相比,镰刀菌处理组的角膜组织中总体m⁶A水平上调,METTL3的水平显著升高。m⁶A修饰可能通过改变PI3K-AKT信号通路的激活状态在真菌性角膜炎中发挥作用。研究首次表明m⁶A修饰可能为真菌性角膜炎提供潜在的治疗靶点。另一项相似的研究^[49]通过小鼠和原代角膜基质细胞建立体内和体外真菌性角膜炎模型,也证明了METTL3的下调可通过PI3K/AKT信号通路减弱角膜炎。

3.9 近视 转移RNA衍生片段(transfer RNA-derived fragments, tRFs)是一类新型的小非编码RNA。最近的一项研究^[50]揭示了tRF-22通过调节脉络膜血管功能在近视进展中的保护作用。tRF-22阻断METTL3介导的Axin1或Arid1b mRNA转录物的m⁶A甲基化,使Axin1或Arid1b表达增加,从而产生对Wnt信号的抑制作用。tRF-22可作为一种新的抗血管生成因子。Wen等^[51]发现相对于单纯性核性白内障患者,在高度近视的核性白内障患者晶状体前囊中,METTL14表达上调,METTL3、FTO、ALKBH5表达下调。研究首次提供了高度近视患者的完整人类晶状体转录组m⁶A图,为确定RNA m⁶A修饰在高度近视病理中的潜在功能提供了基础。

3.10 增殖性玻璃体视网膜病变 增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是一种难治性玻璃体视网膜纤维化疾病,RPE细胞的EMT是PVR的关键病理机制。Ma等^[52]的研究发现METTL3的过表达可以在体外抑制ARPE-19细胞的EMT,在体内抑制PVR过程。研究首次证明mRNA的m⁶A甲基化修饰参与了PVR的病理过程,为PVR的临床治疗开辟了新视角。

3.11 外伤性视神经病变 Qu等^[53]的动物研究建立了大鼠的外伤性视神经病变(traumatic optic neuropathy, TON)模型,发现TON组的METTL3、WTAP、FTO和ALKBH5的表达均上调。KEGG分析显示m⁶A峰值上调与MAPK信号通路等显著相关。研究揭示了TON早期m⁶A的差异表达修饰,可能为TON的机制和治疗提供新的见解。

3.12 年龄相关性黄斑变性 Chen等^[54]的研究确定了环状RNA circSPECC1通过YTHDC1介导的m⁶A修饰,抵抗氧化应激损伤,维持RPE中的脂质代谢。研究提示,补充circSPECC1可能是一种有希望的治疗年龄相关性黄斑变性的靶点。淀粉样蛋白 β (amyloid- β , A β)是年龄相关性黄斑变性中RPE变性的关键病理因素。近期的一项研究^[55]发现FTO通过m⁶A去甲基化负调控PKA的表达,通过PKA/CREB信号通路减轻A β 1-40诱导的视网膜色素上皮细胞变性。研究有助于为年龄相关性黄斑变性提出新的治疗方法。Wang等^[56]的研究发现在激光诱导脉络膜新生血管的小鼠模型视网膜下纤维化过程中,METTL3在RPE细胞中上调。研究确定了METTL3-m⁶A-HMGA2在视网膜下纤维化和RPE细胞EMT中的表现遗传机制,为新生血管性年龄相关性黄斑变性继发性视网膜下纤维化提供了新的治疗靶点。

3.13 原发性 Sjögren 综合征干眼 Ma等^[57]的横断面研究纳入了48例原发性Sjögren综合征(primary Sjögren's

syndrome, pSS) 干眼患者和 40 例健康对照。研究发现 pSS 干眼患者的外周血单核细胞的 m⁶A 甲基化水平和 METTL3 表达均升高。m⁶A 和 METTL3 的上调与 pSS 干眼

患者血清学指标和干眼体征有关,提示 METTL3 可能参与了 pSS 干眼的发病机制,还需要进一步的体内和体外实验来验证和阐释。

表 2 m⁶A 相关酶在眼科疾病中的生物学作用

眼病	m ⁶ A 相关酶	RNA	通路	在眼病中的作用	参考文献
糖尿病视网膜病变	METTL3	lncRNA	SNHG7/ KHSRP/MKL1	上调 SNHG7 的表达,抑制 HRMECs 中的 EndoMT	[24]
糖尿病视网膜病变	METTL3、 YTHDF2	mRNA	PKC- η / FAT4/PDGFR α	抑制 PKC- η 、FAT4 和 PDGFR α 表达,损害周细胞功能	[25]
糖尿病视网膜病变	METTL3	miRNA	miR-25-3p/ PTEN/AKT	减轻高糖诱导的 RPE 细胞凋亡和焦亡,促进细胞增殖	[26]
糖尿病视网膜病变	YTHDF2	circRNA	MAPK 和 TGF- β	circFAT1 促进高糖诱导的 RPE 细胞自噬,抑制 RPE 细胞焦亡	[27]
糖尿病视网膜病变	YTHDF2	mRNA	FAK/PI3K/AKT	KAT1 触发 YTHDF2 介导 ITGB1 mRNA 不稳定性以减轻 DR	[28]
眼部黑色素瘤	YTHDF1	mRNA	HIF-1 和 p53	促进了甲基化 HINT2 mRNA(一种肿瘤抑制因子)的翻译	[29]
眼部黑色素瘤	METTL3	mRNA	BACE2/TMEM38B	沉默 METTL3 可触发细胞内钙释放衰竭,抑制肿瘤进展	[30]
眼部黑色素瘤	YTHDF2	mRNA	RNA 降解途径和 代谢途径	识别 m ⁶ A 修饰的 PER1 和 TP53 mRNA 并促进它们的降解,加速眼黑色素瘤的发生	[31]
眼部黑色素瘤	METTL14	mRNA	HDAC/ METTL14/FAT4	HDACis 诱导 m ⁶ A 甲基化在眼部黑色素瘤中发挥抗癌作用	[32]
葡萄膜黑色素瘤	ALKBH5、YTHDF1、 KIAA1429	mRNA	mTORC1 等信号	在 UM 的恶性进展、早期诊断和预后价值中起重要作用	[33]
葡萄膜黑色素瘤	METTL3	mRNA	c-Met/AKT	METTL3 沉默使 G1 停滞,抑制 UM 细胞增殖、迁移和侵袭	[34]
葡萄膜黑色素瘤	YTHDF3、RBM15B、 IGF2BP2 等	lncRNA	尚未明确	影响免疫细胞浸润,影响肿瘤微环境的重塑	[35]
葡萄膜黑色素瘤	ALKBH5	mRNA	ALKBH5/FOXM1	诱导 FOXM1 的 m ⁶ A 去甲基化,促进 UM 的 EMT	[36]
葡萄膜黑色素瘤	RBM15B	miRNA	T 细胞受体 信号通路	通过降低免疫检查点的表达抑制 UM 的生长和进展	[37]
视网膜母细胞瘤	METTL3	mRNA	PI3K/AKT/mTOR	METTL3 敲低可降低 RB 细胞增殖、迁移和肿瘤发生	[38]
葡萄膜炎	FTO	mRNA	p-STAT3 通路	FTO 敲低使 ATF4 的 m ⁶ A 水平升高,激活 p-STAT3,破坏 RPE 的紧密连接,加重 EAU	[39]
葡萄膜炎	FTO	mRNA	GPC4/TLR4/NF- κ B	FTO 介导的 m ⁶ A 修饰调节小胶质细胞的炎症,减轻 EAU	[40]
葡萄膜炎	METTL3	mRNA	YTHDC2/ASH1L	METTL3 的过表达改善了 EAU,抑制了 Th17 细胞的反应	[41]
年龄相关性白内障	ALKBH5	circRNA	局灶黏附和 内吞作用等	改变晶状体的表观遗传谱,增强对 ARC 的易感性	[42]
糖尿病性白内障	METTL3	mRNA	METTL3/ ICAM-1	METTL3 沉默可促进高糖诱导的 HLECs 增殖,抑制其凋亡	[43]
青光眼	YTHDF2	mRNA	YTHDF2/ Hspa12a、Islr2	限制 RGC 树突发育和维持	[44]
假性剥脱性青光眼	METTL3	mRNA	cGMP-PKG	m ⁶ A 甲基化在调节 PXG 的细胞外基质形成中起关键作用	[45]
Graves 眼病	WTAP、ALKBH5、 YTHDF2 等	mRNA	NF- κ B 等免疫、 炎症相关通路	促进免疫反应和炎症过程	[46]
翼状胬肉	METTL3	mRNA	Hippo	METTL3 下调降低 m ⁶ A 修饰水平,促进翼状胬肉发生发展	[47]

续表2 m⁶A 相关酶在眼科疾病中的生物学作用

眼病	m ⁶ A 相关酶	RNA	通路	在眼病中的作用	参考文献
角膜病	METTL3	mRNA	PI3K/AKT	METTL3 的下调可减弱镰刀菌诱导的角膜炎症	[48-49]
近视	METTL3	mRNA	tRF-22-METTL3-Axin1/Arid1b	tRF-22 调节脉络膜血管功能,延缓近视进展	[50]
高度近视	METTL14、METTL3、FTO、ALKBH5	mRNA	PI3K/AKT 等	影响细胞外基质成分,影响眼底解剖结构和病理	[51]
增殖性玻璃体视网膜病变	METTL3	mRNA	wnt/ β -catenin	体外抑制 ARPE-19 细胞的 EMT,体内抑制 PVR 过程	[52]
外伤性视神经病变	METTL3、WTAP、FTO 和 ALKBH5	mRNA	MAPK、NF- κ B、TNF	几种修饰因子的表达上调可影响 TON 的早期病程	[53]
年龄相关性黄斑变性	YTHDC1	circRNA	miR-145-5p	circSPECC1 表达降低诱导 RPE 氧化损伤,破坏视网膜稳态	[54]
年龄相关性黄斑变性	FTO	mRNA	PKA/CREB 通路	FTO 减轻 β 1-40 诱导的视网膜色素上皮细胞变性	[55]
新生血管性年龄相关性黄斑变性	METTL3	mRNA	METTL3-m ⁶ A-HMGA2	METTL3 的上调可导致视网膜下纤维化和 RPE 细胞 EMT	[56]
原发性 Sjögren 综合征干眼	METTL3	mRNA	尚未明确	METTL3 上调与 pSS 干眼患者血清学指标和干眼体征有关	[57]

4 小结与展望

表观遗传学可以作为基因-环境的中介,为研究疾病发生发展机制提供新思路^[58]。m⁶A 甲基化在眼科疾病中的研究已涉及多种疾病,其中研究较多的是 DR 和眼部肿瘤,其他疾病的研究尚处于起步阶段,见表 2。未来,靶向 m⁶A 调控因子可能通过促进或抑制 m⁶A 甲基化来治疗疾病,将为某些眼科疾病的患者带来新的希望。

参考文献

[1] Karthiya R, Khandelia P. m6A RNA Methylation: Ramifications for Gene Expression and Human Health. *Mol Biotechnol* 2020, 62(10):467-484.

[2] Wang JY, Wang JQ, Gu Q, et al. The biological function of m6A demethylase ALKBH5 and its role in human disease. *Cancer Cell Int*, 2020,20:347.

[3] 温媛媛,黄凯玥,史会连,等.m⁶A 甲基化修饰的研究进展.生命的化学, 2022,42(2):275-282.

[4] Zaccara S, Ries RJ, Jaffrey SR. Reading, writing and erasing mRNA methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019,20(10):608-624.

[5] Liu C, Yang Z, Li R, et al. Potential roles of N6-methyladenosine (m6A) in immune cells. *J Transl Med*, 2021,19(1):251.

[6] Oerum S, Meynier V, Catala M, et al. A comprehensive review of m6A/m6Am RNA methyltransferase structures. *Nucleic Acids Res*, 2021,49(13):7239-7255.

[7] Wang JY, Lu AQ. The biological function of m6A reader YTHDF2 and its role in human disease. *Cancer Cell Int*, 2021,21(1):109.

[8] Jiang XL, Liu BY, Nie Z, et al. The role of m6A modification in the biological functions and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6(1):74.

[9] Wang SS, Lv W, Li T, et al. Dynamic regulation and functions of mRNA m6A modification. *Cancer Cell Int*, 2022,22(1):48.

[10] Li XH, Ma BY, Liao MY, et al. Potential impact of N6-methyladenosine RNA methylation on vision function and the pathological processes of ocular diseases: new discoveries and future perspectives. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022,27(7):207.

[11] Shi HH, Chai PW, Jia RB, et al. Novel insight into the regulatory roles of diverse RNA modifications: re-defining the bridge between transcription and translation. *Mol Cancer*, 2020,19(1):78.

[12] Chen XC, Wang JN, Tahir M, et al. Current insights into the implications of m6A RNA methylation and autophagy interaction in human diseases. *Cell Biosci*, 2021,11(1):147.

[13] Weng YL, Wang X, An R, et al. Epitranscriptomic m⁶A regulation of axon regeneration in the adult mammalian nervous system. *Neuron*, 2018,97(2):313-325.

[14] Niu FG, Che PF, Yang ZX, et al. m⁶A regulation of cortical and retinal neurogenesis is mediated by the redundant m⁶A readers YTHDFs. *iScience*, 2022,25(9):104908.

[15] Chen TT, Zhu WH, Wang CY, et al. ALKBH5-mediated m⁶A modification of A20 regulates microglia polarization in diabetic retinopathy. *Front Immunol*, 2022,13:813979.

[16] Zhou HX, Xu ZR, Liao XY, et al. Low expression of YTH domain-containing 1 promotes microglial M1 polarization by reducing the stability of sirtuin 1 mRNA. *Front Cell Neurosci*, 2021,15:774305.

[17] Yin L, Ma C, Hou SP, et al. Methyltransferase-like (METTL)₁₄-mediated N6-methyladenosine modification modulates retinal pigment epithelial (RPE) activity by regulating the methylation of microtubule-associated protein (MAP)₂. *Bioengineered*, 2022,13(3):4773-4785.

[18] Meng JY, Liu XY, Tang SY, et al. METTL3 inhibits inflammation of retinal pigment epithelium cells by regulating NR2F1 in an m⁶A-dependent manner. *Front Immunol*, 2022,13:905211.

[19] Yang YM, Shuai P, Li X, et al. Mettl14-mediated m6A modification is essential for visual function and retinal photoreceptor survival. *BMC Biol*, 2022,20(1):140.

[20] 唐韵,陈思,叶巍,等.METTL3 介导的 m6A 甲基化修饰经 Notch 通路调控血管内皮细胞生物学活性.国际眼科杂志, 2023,23(5):723-730.

[21] Zhao BW, Huang JQ, Lou XT, et al. Endothelial CYP2J2 overexpression restores the BRB via METTL3-mediated ANXA1 upregulation. *FASEB J*, 2022,36(11):e22619.

[22] Kumari N, Karmakar A, Ahamad Khan MM, et al. The potential

role of m6A RNA methylation in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2021,208:108616.

[23] Wang X, Li XM, Zong Y, et al. Identification and validation of genes related to RNA methylation modification in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*, 2023,48(11):1034–1049.

[24] Cao X, Song Y, Huang LL, et al. m⁶A transferase METTL3 regulates endothelial–mesenchymal transition in diabetic retinopathy via lncRNA SNHG7/KHSRP/MKLI axis. *Genomics*, 2022, 114(6):110498.

[25] Suo L, Liu C, Zhang QY, et al. METTL3 – mediated N⁶ – methyladenosine modification governs pericyte dysfunction during diabetes–induced retinal vascular complication. *Theranostics*, 2022, 12(1):277–289.

[26] Zha X, Xi XT, Fan XY, et al. Overexpression of METTL3 attenuates high–glucose induced RPE cell pyroptosis by regulating miR–25–3p/PTEN/Akt signaling cascade through DGCR8. *Aging*, 2020,12(9):8137–8150.

[27] Huang CC, Qi P, Cui H, et al. CircFAT1 regulates retinal pigment epithelial cell pyroptosis and autophagy via mediating m6A reader protein YTHDF2 expression in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2022, 222:109152.

[28] Qi Y, Yao RJ, Zhang WJ, et al. KAT1 triggers YTHDF2 – mediated ITGB1 mRNA instability to alleviate the progression of diabetic retinopathy. *Pharmacol Res*, 2021,170:105713.

[29] Jia RB, Chai PW, Wang SZ, et al. m⁶A modification suppresses ocular melanoma through modulating HINT2 mRNA translation. *Mol Cancer*, 2019,18(1):161.

[30] He FL, Yu J, Yang J, et al. m⁶A RNA hypermethylation–induced BACE2 boosts intracellular calcium release and accelerates tumorigenesis of ocular melanoma. *Mol Ther*, 2021,29(6):2121–2133.

[31] Yu J, Chai PW, Xie MY, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m⁶A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma. *Genome Biol*, 2021,22(1):85.

[32] Zhuang A, Gu X, Ge TX, et al. Targeting histone deacetylase suppresses tumor growth through eliciting METTL14–modified m⁶A RNA methylation in ocular melanoma. *Cancer Commun*, 2023, 43(11):1185–1206.

[33] Tang J, Wan Q, Lu JQ. The prognostic values of m⁶A RNA methylation regulators in uveal melanoma. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):674.

[34] Luo GY, Xu WW, Zhao YP, et al. RNA m⁶A methylation regulates uveal melanoma cell proliferation, migration, and invasion by targeting c–Met. *J Cell Physiol*, 2020,235(10):7107–7119.

[35] Liu ZC, Li SS, Huang S, et al. N⁶–methyladenosine regulators and related lncRNAs are potential to be prognostic markers for uveal melanoma and indicators of tumor microenvironment remodeling. *Front Oncol*, 2021,11:704543.

[36] Hao LL, Yin JY, Yang H, et al. ALKBH5 – mediated m⁶A demethylation of FOXM1 mRNA promotes progression of uveal melanoma. *Aging*, 2021,13(3):4045–4062.

[37] Wang TY, Bai JH, Zhang YY, et al. N⁶ – Methyladenosine regulator RBM15B acts as an independent prognostic biomarker and its clinical significance in uveal melanoma. *Front Immunol*, 2022, 13:918522.

[38] Zhang H, Zhang P, Long CD, et al. m⁶A methyltransferase METTL3 promotes retinoblastoma progression via PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Cell Mol Med*, 2020,24(21):12368–12378.

[39] Tang SY, Meng JY, Tan J, et al. N⁶ – methyladenosine demethylase FTO regulates inflammatory cytokine secretion and tight junctions in retinal pigment epithelium cells. *Clin Immunol*, 2022,

241:109080.

[40] He SY, Li WQ, Wang GQ, et al. FTO – mediated m6A modification alleviates autoimmune uveitis by regulating microglia phenotypes via the GPC4/TLR4/NF – κB signaling axis. *Genes Dis*, 2022,10(5):2179–2193.

[41] Zhao L, Liu YL, Ma BY, et al. METTL3 inhibits autoreactive Th17 cell responses in experimental autoimmune uveitis via stabilizing ASH1L mRNA. *FASEB J*, 2023,37(3):e22803.

[42] Li PF, Yu HL, Zhang GW, et al. Identification and characterization of N⁶–methyladenosine CircRNAs and methyltransferases in the lens epithelium cells from age–related cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(10):13.

[43] Yang J, Liu JS, Zhao SZ, et al. N⁶ – methyladenosine METTL3 modulates the proliferation and apoptosis of lens epithelial cells in diabetic cataract. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020,20:111–116.

[44] Niu FG, Han P, Zhang J, et al. The m⁶A reader YTHDF2 is a negative regulator for dendrite development and maintenance of retinal ganglion cells. *eLife*, 2022,11:e75827.

[45] Guan JY, Li ZD, Wumaier A, et al. Critical role of transcriptome–wide m6A methylation in the aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Exp Eye Res*, 2023,231:109473.

[46] Zhu L, Li SY, He SK, et al. The critical role of m⁶A methylation in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Eye Vis*, 2020,7(1):55.

[47] Jiang YP, Zhang X, Zhang XY, et al. Comprehensive analysis of the transcriptome – wide m6A methylome in pterygium by MeRIP sequencing. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:670528.

[48] Hu JZ, Lin Y. Fusarium infection alters the m⁶A – modified transcript landscape in the cornea. *Exp Eye Res*, 2020,200:108216.

[49] Huang LW, Tang HF, Hu JZ. METTL3 attenuates inflammation in Fusarium solani–induced keratitis via the PI3K/AKT signaling pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(10):20.

[50] Liu C, Li MY, Shen YM, et al. Targeting choroidal vasculopathy via up – regulation of tRNA – derived fragment tRF – 22 expression for controlling progression of myopia. *J Transl Med*, 2023,21(1):412.

[51] Wen K, Zhang Y, Li YH, et al. Comprehensive analysis of transcriptome–wide m⁶A methylome in the anterior capsule of the lens of high myopia patients. *Epigenetics*, 2021,16(9):955–968.

[52] Ma XQ, Long CD, Wang FY, et al. METTL3 attenuates proliferative vitreoretinopathy and epithelial – mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells via Wnt/β–catenin pathway. *J Cell Mol Med*, 2021,25(9):4220–4234.

[53] Qu XL, Zhu KX, Li ZX, et al. The alteration of M6A – tagged transcript profiles in the retina of rats after traumatic optic neuropathy. *Front Genet*, 2021,12:628841.

[54] Chen X, Wang Y, Wang JN, et al. m⁶A modification of circSPECC1 suppresses RPE oxidative damage and maintains retinal homeostasis. *Cell Rep*, 2022,41(7):111671.

[55] Hu YF, Chen JQ, Wang YW, et al. Fat mass and obesity – associated protein alleviates Aβ_{1–40} induced retinal pigment epithelial cells degeneration via PKA/CREB signaling pathway. *Cell Biol Int*, 2023,47(3):584–597.

[56] Wang YW, Chen YH, Liang J, et al. METTL3 – mediated m6A modification of HMGA2 mRNA promotes subretinal fibrosis and epithelial–mesenchymal transition. *J Mol Cell Biol*, 2023,15(3):mjad005.

[57] Ma J, Wang XT, Yang X, et al. Increased METTL3 expression and m⁶A RNA methylation may contribute to the development of dry eye in primary Sjögren's syndrome. *BMC Ophthalmol*, 2023,23(1):252.

[58] 刘琳, 嵇霄雯, 魏瑞华. DNA 甲基化在眼科疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2022, 22(10):1638–1641.