

长链非编码 RNA 在眼科疾病中的研究进展

赵芳坤, 秦宇, 李晶, 张劲松

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 81470617)

作者单位: (110005) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第四医院 中国医科大学眼科医院 辽宁省晶状体学重点实验室

作者简介: 赵芳坤, 毕业于中国医科大学, 博士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张劲松, 主任医师, 研究方向: 白内障. cmu4h-zjs@126.com

收稿日期: 2016-04-27 修回日期: 2016-07-08

Functions of long noncoding RNAs and their roles in ocular diseases

Fang-Kun Zhao, Yu Qin, Jing Li, Jin-Song Zhang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81470617)

The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Eye Hospital of China Medical University, Key Lens Research Laboratory of Liaoning Province, Shenyang 110005, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jin-Song Zhang. The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Eye Hospital of China Medical University, Key Lens Research Laboratory of Liaoning Province, Shenyang 110005, Liaoning Province, China. cmu4h-zjs@126.com

Received: 2016-04-27 Accepted: 2016-07-08

Abstract

• Advances in genome-wide analysis have revealed that up to 90% of the human genome is transcribed. However, only approximately 1% of RNA transcripts encode proteins, and the remaining transcripts are noncoding RNAs. Noncoding RNAs can be roughly divided into small noncoding RNAs (< 200nt) and long noncoding RNAs (LncRNAs, > 200nt). Small noncoding RNAs include microRNAs, transfer RNAs and small nucleolar RNAs, whereas the long noncoding RNAs comprise ribosomal RNA, natural antisense transcripts, etc. Although the biosynthesis and biological activities of microRNAs are well studied through bioinformatics and active biological molecules analysis, the understanding of LncRNAs on these aspects is still limited. LncRNAs play multiple roles in regulating gene transcription and translation, and epigenetics. Aberrant LncRNAs expression can occur in various pathological processes and significantly related to the pathogenesis or poor prognosis of ophthalmological diseases. In this review, we will focus on the characteristics and regulatory functions of LncRNAs that are commonly associated with ophthalmological diseases.

• KEYWORDS: long non-coding RNA; ophthalmic disease; gene therapy

Citation: Zhao FK, Qin Y, Li J, et al. Functions of long noncoding RNAs and their roles in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8):1469-1473

摘要

通过全基因组的分析揭示了 90% 人类基因是被转录的。然而, 大约只有 1% RNA 转录子可以编码蛋白质, 其他的是非编码 RNA。非编码 RNA 按照长度可以大致地被区分为小非编码 RNA (<200nt), 包括微小 RNA、转运 RNA、核仁小 RNA 等; 长链 RNA (>200nt) 包括核糖体 RNA, 自然反义转录子, 和其他的长链非编码 RNA 等。尽管生物信息及生物活性分析已经使很多小非编码 RNA 的功能得到开发, 但是我们对于长链非编码 RNA (LncRNA) 却知之甚少。LncRNAs 在调节基因转录、转录后翻译, 表观遗传学水平扮演多个角色。LncRNAs 异常表达可能发生在各种病理过程中, 许多 LncRNAs 特异表达都与眼科疾病的发生和治疗效果不佳明显相关。在本文中, 我们将对眼科常见疾病相关 LncRNAs 的功能特点和调控作用进行综述。

关键词: 长链非编码 RNA; 眼科疾病; 基因治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.16

引用: 赵芳坤, 秦宇, 李晶, 等. 长链非编码 RNA 在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2016;16(8):1469-1473

0 引言

在过去的几十年中, 普遍的研究主要集中在蛋白质编码基因。然而, 近期的全基因组转录分析, 包括 ENCODE (DNA 元素百科全书) 显示, 哺乳动物的基因组的转录过程是普遍的, 但不是不加选择地。转录子包括各种编码基因和非编码 RNA (ncRNA)^[1-2], 其中非编码基因一直被视为垃圾 DNA 和转录过程中的噪音。然而最近的研究表明, 这些非编码 RNA 也参与维持细胞和组织内稳态的生理过程^[3-5]。非编码 RNA 可以根据转录子的长度大致分为: 小非编码 RNA (长度 < 200 个核苷酸) 和长链非编码 RNA (长度 > 200 个核苷酸)。生物信息学研究显示一个微小 RNA (microRNA) 可能会直接下调上百个靶基因, 而且至少 1/3 蛋白质编码基因会被微小 RNA 调控, 提示微小 RNA 可能参与多种细胞功能的调控以及基本的病理生理过程^[6-7]。近年来, 另外一大类非编码基因, 长链非编码基因引起了分子生物学领域的重视, 其在人类疾病中的功能及作用研究表明该类非编码 RNA 主要通过改变染色质结构, 转录后调控, 蛋白复合物重组, 细胞间信号作用, 蛋白质的变构调节起作用^[8-9]。现就长链非编码 RNA 在眼科疾病中的相关研究做一综述。

1 长链非编码 RNA 与角膜新生血管

角膜新生血管是眼表疾病造成的严重并发症。角膜新生血管可以促进角膜伤口的愈合和清除炎症反应, 副作

用为组织瘢痕产生、水肿、脂质沉积、持续感染^[10]。角膜新生血管的形成由两对因素控制,即新生血管刺激物及新生血管抑制物。从基因水平上来看,角膜新生血管是由于基因调控网络功能紊乱造成的复杂的病理过程。其中,lncRNA 对角膜新生血管的作用仍未可知^[11]。Jin Huang 等建立碱烧伤模型小鼠模型,通过测序比较碱烧伤组和正常角膜组差异表达的 lncRNA。按照实验组较对照组高 3 倍设置基线,结果发现 154 个差异表达的 lncRNA,包括 60 个下调的 lncRNA 及 94 个上调的 lncRNA。其中 NR_033585 在化学烧伤和角膜炎患者的角膜新生血管中高表达,而 lincRNA:chr8:129102060-129109035 反义链在新生血管中显著低表达。同时,促新生血管因子包括血管内皮生长因子(VEGF),血管紧张素-2(Ang-2),金属蛋白酶-9(MMP-9)显著增加;而抗血管生成因子:血小板源性生长因子(PDGF)显著降低。通过分析 lncRNA 共表达的 mRNA,发现 388 个共表达的 mRNA,其中 112 个下调的 mRNA 和 276 个上调的 mRNA。这些 mRNA 定位于细胞外,细胞分子生物学功能为与 DNA 结合,主要的生物学功能为参与免疫应答。信号转导通路的研究发现,这些通路主要与癌症等信号通路相关,包括 MAPK 信号通路,钙通路,缝隙连接,Toll 样受体和 Wnt 等。由于这些信号通路与肿瘤新生血管的发生、进展以及肿瘤血道转移相关^[12-13]。我们因此推测,这些 lncRNA 可能与角膜新生血管的形成相关,并有望成为未来治疗角膜新生血管的靶点。

2 长链非编码 RNA 与青光眼

青光眼是世界范围内不可逆性致盲性眼病的主要病因,预计到 2020 年,这一疾病将会导致超过 1 千万的双眼盲患者^[14]。开角型青光眼是一类复杂的环境与遗传性因素相互作用导致的多因素眼病。单核苷酸多态性(SNP)指基因组 DNA 中某一特定核苷酸位置上发生转换、颠倒、插入或缺失变化^[15]。其中编码区的 SNP 可以直接改变基因的表达,而非编码区的 SNP 则通过其他途径影响蛋白质的结构和功能。目前已有较多研究显示非编码区 SNP 与眼部疾病的易感性有关。

9P21 基因座包括细胞周期依赖性激酶抑制基因 2A(CDKN2A)、细胞周期依赖性激酶抑制基因 2B(CDKN2B)和细胞周期依赖性激酶抑制基因 2B 反义链(CDKN2B-AS1)^[16]。CDKN2A 和 CDKN2B 通过诱导 G1 期细胞阻滞影响转化生长因子 β (TGF- β) 通路抑制细胞增殖^[17]。CDKN2B-AS1 也被称作 ANRIL,为一长链非编码反义 RNA,与 CDKN2B 和 CDKN2A 的转录方向相反^[18]。很多疾病与这一长链非编码基因相关,比如冠状动脉疾病、2 型糖尿病、子宫内膜异位、颅内动脉瘤和神经胶质瘤^[19-22]。目前,CDKN2B/CDKN2B-AS1 与开角型青光眼(POAG)相关性的分子机制仍不清楚。SNP 多态性可能影响 CDKN2B 和 CDKN2A 的表达,从而影响细胞周期依赖性激酶(CDK)在细胞周期中的作用,继而引起视网膜神经节细胞(RGC)的凋亡^[23]。9p21 基因座的多态性和青光眼的关系分析表明,这一基因的表达情况与视神经在青光眼中受损的危险程度相关。CDKN2B-AS1 等位基因作为影响 POAG 进展的危险因素,参与调控视神经萎缩。携带低危险因素 CDKN2B-AS1 次要等位基因的 POAG 患者尽管眼内压升高,仍表现为较小的杯盘比;而携带高危险因素次要等位基因 rs3217992 的患者则表现为增大的

杯盘比,但是眼压升高不明显^[24]。因此,这一研究表明 CDKN2B-AS1 对于维持视网膜神经节细胞处于稳定的有丝分裂后期有着至关重要的作用。对于低危险因素或者高危险因素的等位基因的检测,有助于在早期诊断开角型青光眼,并且为治疗这一疾病提供方法。

3 长链非编码 RNA 与增殖性玻璃体视网膜病变

增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)是一种严重的致盲性眼病。瘢痕修复过程中产生的视网膜前膜及孔源性视网膜脱离均可能导致此并发症^[25]——PVR 的产生,可以导致视网膜脱离修复手术失败,视网膜再次脱离和严重的视力损害。PVR 的形成与视网膜色素上皮细胞(RPE)、成纤维细胞、胶质细胞和炎症细胞的作用相关,其中 RPE 在 PVR 患者视网膜前膜中含量最高^[26]。RPE 在玻璃体内生长因子和细胞因子的作用下发生间充质化,产生过度的迁移及增殖,继而形成视网膜前膜。目前研究已经证实不同的生长因子、细胞因子、细胞内信号通路、转录因子、microRNA 在 RPE 细胞的间充质化中起了重要作用。然而,长链非编码 RNA 在这一病理过程中的作用仍在初始阶段^[27]。

肺腺癌转移相关转录因子 1(MALAT1)是最早被验证的具有激活上皮间充质化和促进肿瘤细胞转移的长链非编码 RNA^[28]。Yang 等^[29]证实在 TGF- β 1 诱导产生的 RPE 间充质化模型中,下调 MALAT1 可以显著抑制 ARPE19 细胞系的迁移及增殖,进而影响 EMT、细胞迁移及 RPE 细胞增殖。MALAT1 可以激活 RPE 细胞,从而为研究 PVR 的发病机制及发现潜在的治疗靶点提供了新的方法。

4 长链非编码 RNA 与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(DR)特征是视网膜微血管病变,是糖尿病最严重的并发症之一。视力的降低通常伴随着炎症反应,新生血管形成,血管通透性增加和血管细胞的功能异常^[30]。

心肌梗塞相关转录子(MIAT)在两栖动物及哺乳动物中都是高度保守的,长约 9kb。MIAT 选择性地表达在中枢及外周神经系统中,在视网膜细胞生长分化过程中起调控作用,又被称为视网膜非编码 RNA2(RNCR2)或者 Gomafu。RNCR2 选择性地表达在有丝分裂祖细胞和有丝分裂后期视网膜前体细胞中,在不成熟的无长突细胞中表达量显著。敲除发育中的视网膜的 RNCR2 可以促进无长突细胞和 Müller 神经胶质细胞的发育,表明 RNCR2 是一种选择性抑制视网膜细胞系分化的长链非编码 RNA^[31]。Yan 等^[32]研究表明,高糖可以显著上调 lncRNA-MIAT 的表达水平。在体实验表明,下调 MIAT 可以减轻糖尿病诱导产生的视网膜新生血管形成,血管渗漏和炎症反应;细胞实验表明,MIAT 下调可以减少视网膜血管内皮细胞增殖、迁移和管腔形成过程。MIAT 作为竞争性内源性 RNA(ceRNA)与血管内皮生长因子(VEGF)和 miR-150 形成调控网络,从而在微血管异常过程中发挥调控作用。与此同时,糖尿病大鼠视网膜中 VEGF、肿瘤坏死因子(TNF- α)、细胞间黏附因子-1 表达量增高;MIAT 下调可以部分降低糖尿病导致的 VEGF、TNF- α 、细胞间黏附因子-1,表明 MIAT 下调可以减轻糖尿病造成的炎症反应。

MALAT1 在很多肿瘤中均有表达,包括肺癌、膀胱癌、肝癌等,同时也参与糖尿病视网膜病变的病理过程^[33]。Yan 等^[34]证明在糖尿病小鼠模型中测序检测到 303 个差

异表达的 LncRNA, 包括 214 个下调的和 89 个上调的 LncRNA。MALAT1 在猴视网膜内皮细胞系 (RF/6A) 高糖血症模型中, 在糖尿病患者的房水中、纤维血管膜上高表达。Liu 等^[35] 证明在 STZ 诱导的糖尿病大鼠中 MALAT1 的表达量明显上调; 下调 MALAT1 可以明显降低糖尿病导致的微血管渗漏、血管周细胞消失、毛细血管退化等异常表现。体外实验表明, 下调 MALAT1 可以降低血管内皮细胞增殖、迁移和管腔形成, p38MAPK 信号通路参与了内皮细胞功能的调控。Michalik 等^[36] 也证明通过小干扰 RNA 或者 GapmeRs 沉默 MALAT1 可以显著减少该基因诱导产生的内皮细胞迁移及细胞增殖。

母系印记基因 3 (MEG3) 属于 DLK1-MEG3 基因座, 位于人染色体 14 q32.3。MEG3 表达缺失被发现与各种类型的人类肿瘤和肿瘤细胞系相关。此外, 体外实验显示过表达 MEG3 可以抑制肿瘤细胞增殖。在链脉佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病小鼠视网膜中, 以及高糖和氧化损伤处理的内皮细胞中, MEG3 的表达量显著下调。MEG3 敲除加重了视网膜血管功能的异常, 表现为严重的毛细血管退化, 微血管渗出增加, 以及炎症反应。在体外实验中, MEG3 敲除也可以调节视网膜内皮细胞增殖迁移和管腔形成。这一功能主要是通过调控 PI3K/Akt 信号转导通路, 因此, 上调 MEG3 有可能用做治疗糖尿病相关微血管并发症的新方法^[37]。

由此可知, MEG3、MALAT1、MEG3 与糖尿病视网膜微血管病变的调控相关, 有望为糖尿病视网膜微血管病变的治疗和干预提供新靶点。

5 长链非编码 RNA 与年龄相关性黄斑变性

早期年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的特征为视网膜下细胞碎片堆积形成的玻璃膜疣。随着疾病的进展, 早期的 AMD 发展为进展期的 AMD, 表现为地图样萎缩和新生血管形成性 AMD。其中地图样萎缩又被称为干性 AMD, 即视网膜色素上皮细胞 (RPE) 及光感受器细胞的失活; 湿性 AMD 则表现为脉络膜新生血管形成^[38]。脉络膜新生血管 (CNV) 是 AMD 的标志物, 起源于脉络膜毛细血管层, 随着新生血管突破 Bruch's 膜进入视网膜色素上皮层下或者视网膜下层。新生的血管缺乏典型的结构完整性, 表现为不完整的基底膜和缺乏周细胞, 使血管更容易产生渗漏以及出血^[39]。这种渗漏将导致视网膜水肿, 视物变形, 当累积黄斑区时将出现视力严重降低。尽管湿性 AMD 起始于脉络膜新生血管网, 但是最主要的启动因素却是 RPE 层的功能异常。RPE 层对维持视网膜功能正常起着至关重要的作用。其功能主要包括血管活性因子的释放, 光感受器外界膜的吞噬作用, 离子的空间缓冲作用, 以及上皮细胞向脉络膜毛细血管层及视网膜下层的迁移^[40-44]。当 RPE 层血管生成反应应答被激活时, 将释放过量的 VEGF 至脉络膜中^[45]。这种促血管生成因子继而与内皮细胞表面的受体结合, 启动了新生血管形成的过程^[46]。内皮细胞表面有三种 VEGF 受体: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (Flt-4)。VEGF 与 KDR/Flk-1 的结合在新生血管形成中具有重要的作用, Flt-1 的功能类似于诱骗受体, Flt-4 主要表达在淋巴管内^[47]。目前, 抗 VEGF 单克隆抗体的应用使湿性 AMD 的治疗出现了革命性的改变, 在保护患者视功能方面作用明显^[48]。然而, 反复注射抗 VEGF 制剂的安全性问题也日益受到关注, 特别是关于血栓形成方面的报道引起了人们的重视^[49]。目

前基因疗法在临床各个学科中的应用正在迅速的发展起来。由于眼是一个很好的观察药代动力学的器官, 因此基因疗法在眼科上的应用也取得了一定的进展^[50]。基因疗法可以使机体长期稳定安全地生成内源性的抑制血管生成的细胞因子, 从而有效促进新生血管疾病的治疗^[51]。基因诱导内源性血管生长抑制因子, 比如色素上皮衍生因子 (PEDF)、内皮抑素、血管抑素等在动物实验及一期临床实验中作用明显^[52]。

高通量测序已经确定了整个人类基因组转录出来的大量的 LncRNA。越来越多的证据表明, 这些 LncRNAs 在调节基因转录、转录后翻译, 表观遗传学水平扮演多个角色。LncRNAs 异常表达可能发生在各种病理过程中, 许多 LncRNAs 特异表达都与眼内血管疾病的发生和治疗效果不佳明显相关。Vax2os 这一长链非编码 RNA 在 Vax2 同源框转录因子所在染色体的反义链上。通过测序 Xu 等^[53] 发现 Vax2os1 和 Vax2os2 在眼内视网膜新生血管中有特异性表达。在湿性 AMD 患者房水中检测到 Vax2os1 和 Vax2os2 显著性高表达, 与此同时, 抗新生血管因子-色素上皮衍生因子 (PEDF) 表达量显著降低。因此可以证明, Vax2os1 和 Vax2os2 在眼内新生血管中起与 VEGF 相同的作用, 使其成为诊断眼内新生血管的潜在指标。

6 长链非编码 RNA 与眼部肿瘤

6.1 视网膜母细胞瘤 是一种来源于光感受器前体细胞的恶性肿瘤。常见于 3 岁以下儿童, 具有家族遗传倾向, 可单眼、双眼先后或同时罹患, 是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤, 成人中罕见。

近期的研究表明丝/苏氨酸蛋白激酶 (BRAF) 激活的非编码 RNA (BANCR) 在恶性黑色素瘤和肺癌细胞的增殖迁移中起重要作用。Su 等^[54] 在视网膜母细胞瘤组织和细胞中, 也证实该 LncRNA 表达明显上调, 而且与肿瘤体积、脉络膜侵袭性及视神经受损有关。LncRNA BANCR 高表达的患者生存率低于低表达的患者, 因此, LncRNA BANCR 是预后不佳的指标。与此同时, 体外实验也证实了, 下调 LncRNA BANCR 将会抑制视网膜母细胞瘤细胞的增殖、迁移以及侵袭。母系印记基因 3 (MEG3) 在视网膜母细胞瘤组织中下调, MEG3 表达量低预示着预后不佳, 细胞系中过表达 MEG3 可以抑制增殖, 促进凋亡, 负性调控 Wnt/ β -catenin 通路^[55]。以上研究表明, BANCR、MEG3 有望成为诊断视网膜母细胞瘤预后的指标。

6.2 葡萄膜黑色素瘤 葡萄膜恶性黑色素瘤是成年人中最多见的一种恶性眼内肿瘤, 在国外其发病率占眼内肿瘤的首位, 在国内则仅次于视网膜母细胞瘤, 居眼内肿瘤的第二位。此瘤的恶性程度高, 易经血流转移, 在成年人中又比较多见。Fan 等^[56] 发现在肿瘤发生的基因特异性组蛋白修饰中, 维甲酸相关孤核受体 (retinoid-related orphan nuclear receptor, ROR) 这一长链非编码 RNA, 作为一个诱骗致癌 RNA 阻止了组蛋白甲基化转移酶 G9A 的募集, 抵消了靶基因 TESC 启动子的组蛋白甲基化修饰, 从而导致了异常肿瘤细胞的增殖及远端转移。下调 ROR, 组蛋白甲基化转移酶 G9A 恢复了与 TESC 启动子的结合, 因此, 沉默 TESC 的表达, 肿瘤细胞增殖明显下调。

剪接因子 3B 亚基 1 (SF3B1) 在葡萄膜黑色素瘤中产生突变, 而且该基因突变往往预示预后良好。通过测序发现, SF3B1 基因突变与 ABCC5 和 UQC 这两个蛋白质编码基因及长链非编码基因 CRNDE 的选择性剪切相关^[57]。

在胶质瘤细胞中,CRNDE通过mTOR信号通路促进细胞增殖及侵袭^[58]。因此,该LncRNA有望成为研究葡萄膜黑色素瘤的又一靶点。

7 其他与眼发育相关的长链非编码RNA

在筛查氨基乙磺酸可以上调的基因时发现了TUG1,其具有诱导视杆细胞生成的作用。Young等^[59]发现敲除TUG1将导致发育中的视杆细胞向外核层迁移障碍,视锥细胞特异性标记物的异位表达,以及细胞凋亡的增加,但是机制尚不清楚。TUG1敲除对光感受器细胞的形态学具有影响,可以使外节细胞缩短或者消失,内节细胞层薄于用电穿孔作为对照的视杆细胞组。基因水平的分析表明,TUG1敲除可以使一些与光感受器细胞相关的基因表达发生改变。光感受器细胞标志物,如cone arrestin、ROM1、Pde6b和Cnga1均被上调调节,而转录因子Crx和Otx2显著下调。因此,视杆细胞和视锥基因的失调,以及缺乏适当的视杆细胞外节,可能是TUG1的缺失造成下游Otx2和Crx减少的原因^[60]。

第一个被定义的和蛋白质编码基因相对应的反链转录因子(OST),在视网膜发育方面有着非常重要的功能。最初被Blackshaw等命名为RNCRI,后来被命名为Six3OS。通过系统分析视网膜上的同源异型结构域因子(HOST),Six3OS的表达量是非常显著的^[61]。与此同时,还有另外7个相关的同源异型结构域反链转录因子,分别被命名为Pax6OS、Six6OS、Vax2OS、CrxOS、Otx2OS、Pax2OS、RaxOS。Six3Os在间脑祖细胞中与其对应的Six3基因共表达,然而发育中的脑组织只表达Six3,而不表达Six3OS;在成熟的视网膜中,不同的Six3OS亚型有的在视网膜神经节细胞中与Six3共表达,有的只存在于Müller神经胶质细胞中,而不表达Six3^[62]。过表达或者敲除Six3OS都将对视网膜细胞的分化造成影响^[63]。

8 小结

综上所述,基于人类基因组测序的完成以及测序技术的发展,现代生物医学得以从基因水平解释发病机制,个体化治疗为人类健康开启了新篇章。眼组织作为基因疗法的首选组织器官主要有以下几点原因:(1)与其他经静脉循环给药的治疗方法相比较,眼局部给药可以大大降低系统吸收对药物的影响。(2)眼组织容量较小,较低剂量的药物即可达到足够的靶向治疗效果。(3)眼部组织解剖结构的简单使不同细胞功能得到有效的划分。(4)眼内介质的透明性为不同眼科仪器比如视网膜电图、OCT、眼底荧光造影等检查新生血管情况提供了可能^[64]。随着精准化医疗时代的到来,通过测序获得患者不同的基因表型,并且根据患者的具体情况制定相应的治疗措施成为了当今的研究热点。微小RNA在很多研究中表明其也已成为临床上诊断及判断预后的一个常用而且有效的指标。但是,对于长链非编码RNA这一数量更加庞大,大多数功能未知的基因来说,研究空间更加广泛。本文对目前研究较为深入的长链非编码RNA对于眼科疾病的功能做一简单归纳总结,以期在后续的研究中进一步明确其作用机制,为临床精确治疗提供更多有效的选择。

参考文献

- 1 Consortium EP. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489(7414): 57-74
- 2 Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012;489(7414):101-108

- 3 Moran VA, Perera RJ, Khalil AM. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(14): 6391-6400
- 4 Orom UA, Derrien T, Beringer M, et al. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells. *Cell* 2010;143(1): 46-58
- 5 Sun L, Goff LA, Trapnell C, et al. Long noncoding RNAs regulate adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(9): 3387-3392
- 6 Song XW, Li Q, Lin L, et al. MicroRNAs are dynamically regulated in hypertrophic hearts, and miR-199a is essential for the maintenance of cell size in cardiomyocytes. *J Cell Physiol* 2010; 225(2):437-443
- 7 Chang TC, Yu D, Lee YS, et al. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat Genet* 2008;40(1):43-50
- 8 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009;23(13):1494-1504
- 9 Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329(5992): 689-693
- 10 Qazi Y, Wong G, Monson B, et al. Corneal transparency: genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Res Bull* 2010;81(2-3):198-210
- 11 Yan B, Yao J, Tao ZF, et al. Epigenetics and ocular diseases: from basic biology to clinical study. *J Cell Physiol* 2014;229(7): 825-833
- 12 Hu Y, Chen Y, Lin M, et al. Pathogenic role of the Wnt signaling pathway activation in laser-induced choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(1):141-154
- 13 Senft C, Priester M, Polacin M, et al. Inhibition of the JAK-2/STAT3 signaling pathway impedes the migratory and invasive potential of human glioblastoma cells. *J Neurooncol* 2011;101(3): 393-403
- 14 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267
- 15 Wang DG, Fan JB, Siao CJ, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 1998; 280(5366):1077-1082
- 16 Greene LA, Liu DX, Troy CM, et al. Cell cycle molecules define a pathway required for neuron death in development and disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772(4): 392-401
- 17 Hannon GJ, Beach D. p15INK4B is a potential effector of TGF-beta-induced cell cycle arrest. *Nature* 1994; 371(6494): 257-261
- 18 Pasmant E, Sabbagh A, Vidaud M, et al. ANRIL, a long, noncoding RNA, is an unexpected major hotspot in GWAS. *FASEB J* 2011; 25(2): 444-448
- 19 Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet* 2009; 41(8): 899-904
- 20 Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316(5830): 1491-1493
- 21 Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316(5829):1341-1345
- 22 Bilguvar K, Yasuno K, Niemela M, et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet* 2008; 40(12): 1472-1477
- 23 Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet* 2012; 8(4): e1002654
- 24 Pasquale LR, Loomis SJ, Kang JH, et al. CDKN2B-AS1 genotype-glaucoma feature correlations in primary open-angle glaucoma patients from the United States. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2): 342-353
- 25 Kim IK, Arroyo JG. Mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15(1): 81-86
- 26 Pennock S, Haddock LJ, Elliott D, et al. Is neutralizing vitreal growth factors a viable strategy to prevent proliferative vitreoretinopathy? *Prog R*

- Etin Eye Res* 2014;40: 16–34
- 27 Yang S, Li H, Li M, *et al.* Mechanisms of epithelial–mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Discov Med* 2015;20(110): 207–217
- 28 Ying L, Chen Q, Wang Y, *et al.* Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial–to–mesenchymal transition. *Mol BioSyst* 2012;8(9): 2289–2294
- 29 Yang S, Yao H, 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
- 30 Hammes HP, Feng Y, Pfister F, *et al.* Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes* 2011;60(1): 9–16
- 31 Rapicavoli NA, Poth EM, Blackshaw S. The long noncoding RNA RNCR2 directs mouse retinal cell specification. *BMC Dev Biol* 2010; 10:49
- 32 Yan B, Yao J, Liu JY, *et al.* lncRNA–MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA. *Circ Res* 2015; 116(7):1143–1156
- 33 Gutschner T, Hammerle M, Diederichs S. MALAT1a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med* 2013; 91(7): 791–801
- 34 Yan B, Tao ZF, Li XM, *et al.* Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(2): 941–951
- 35 Liu JY, Yao J, Li XM, *et al.* Pathogenic role of lncRNA–MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1506
- 36 Michalik KM, You X, Manavski Y, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res* 2014;114(9): 1389–1397
- 37 Qiu GZ, Tian W, Fu HT, *et al.* Long noncoding RNA – MEG3 is involved in diabetes mellitus–related microvascular dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 471(1): 135–141
- 38 Bird AC. Therapeutic targets in age–related macular disease. *J Clin Invest* 2010; 120(9): 3033–3041
- 39 Bhutto I, Luty G. Understanding age–related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch’s membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012; 33(4): 295–317
- 40 Ban Y, Rizzolo LJ. Regulation of glucose transporters during development of the retinal pigment epithelium. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; 121(1): 89–95
- 41 Bok D. The retinal pigment epithelium: a versatile partner in vision. *J Cell Sci Suppl* 1993;17:189–195
- 42 Cordeiro S, Seyler S, Stindl J, *et al.* Heat–sensitive TRPV channels in retinal pigment epithelial cells; regulation of VEGF–A secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11): 6001–6008
- 43 Miller SS, Steinberg RH. Active transport of ions across frog retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 1977; 25(3): 235–248
- 44 Steinberg RH, Linsenmeier RA, Griff ER. Three light – evoked responses of the retinal pigment epithelium. *Vision Res* 1983; 23(11): 1315–1323
- 45 Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, *et al.* Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146(5): 1029–1039
- 46 Kim I, Ryan AM, Rohan R, *et al.* Constitutive expression of VEGF, VEGFR–1, and VEGFR–2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(9): 2115–2121
- 47 Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, *et al.* VEGF receptor signalling–in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2006;7(5): 359–371
- 48 Group CR, Martin DF, Maguire MG, *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age – related macular degeneration. *New England J Med* 2011; 364(20): 1897–1908
- 49 Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, *et al.* Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age–related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010;128(10): 1273–1279
- 50 Lipinski DM, Thake M, MacLaren RE. Clinical applications of retinal gene therapy. *Prog Retin Eye Res* 2013; 32: 22–47
- 51 Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(1):1–37
- 52 Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, *et al.* Adenoviral vector–delivered pigment epithelium–derived factor for neovascular age–related macular degeneration; results of a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther* 2006;17(2): 167–176
- 53 Xu XD, Li KR, Li XM, *et al.* Long non–coding RNAs: new players in ocular neovascularization. *Mol Biol Rep* 2014;41(7): 4493–4505
- 54 Su S, Gao J, Wang T, *et al.* Long non–coding RNA BANCR regulates growth and metastasis and is associated with poor prognosis in retinoblastoma. *Tumour Biol* 2015; 36(9): 7205–7211
- 55 Gao Y, Lu X. Decreased expression of MEG3 contributes to retinoblastoma progression and affects retinoblastoma cell growth by regulating the activity of Wnt/β–catenin pathway. *Tumour Biol* 2016;37(2):1464–1469
- 56 Fan J, Xing Y, Wen X, *et al.* Long non–coding RNA ROR decoys gene–specific histone methylation to promote tumorigenesis. *Genome Biol* 2015;16: 139
- 57 Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, *et al.* SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discov* 2013; 3(10): 1122–1129
- 58 Wang Y, Wang Y, Li J, *et al.* CRNDE, a long–noncoding RNA, promotes glioma cell growth and invasion through mTOR signaling. *Cancer Lett* 2015; 367(2): 122–128
- 59 Young TL, Cepko CL. A role for ligand–gated ion channels in rod photoreceptor development. *Neuron* 2004; 41(6): 867–879
- 60 Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina. *Curr Biol* 2005; 15(6): 501–512
- 61 Alfano G, Vitiello C, Caccioppoli C, *et al.* Natural antisense transcripts associated with genes involved in eye development. *Hum Mol Genet* 2005; 14(7): 913–923
- 62 Geng X, Lavado A, Lagutin OV, *et al.* Expression of Six3 Opposite Strand (Six3OS) during mouse embryonic development. *Gene Expr Patterns* 2007;7(3): 252–257
- 63 Rapicavoli NA, Poth EM, Zhu H, *et al.* The long noncoding RNA Six3OS acts in trans to regulate retinal development by modulating Six3 activity. *Neural Dev* 2011;6: 32
- 64 Prea SM, Chan EC, Dusting GJ, *et al.* Gene Therapy with Endogenous Inhibitors of Angiogenesis for Neovascular Age – Related Macular Degeneration: Beyond Anti – VEGF Therapy. *J Ophthalmol* 2015;2015: 201726