

# METTL3 介导 m6A 修饰在眼科疾病中的作用

王灿宇<sup>1,2</sup>, 杨锐煜<sup>1,2</sup>, 廖莹<sup>1,2</sup>

引用:王灿宇,杨锐煜,廖莹. METTL3 介导 m6A 修饰在眼科疾病中的作用. 国际眼科杂志, 2025,25(4):615-619.

基金项目:四川省科技厅自然科学基金项目(No. 2023NSFSC0595);川北医学院附属医院科研发展计划重点项目(No.2023ZD010)

作者单位:<sup>1</sup>(637000)中国四川省南充市,川北医学院附属医院眼科;<sup>2</sup>(637000)中国四川省南充市,川北医学院眼视光医学院

作者简介:王灿宇,女,在读硕士研究生,研究方向:眼视光学。

通讯作者:廖莹,女,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼视光学. aleexand@163.com

收稿日期:2024-08-08 修回日期:2025-02-20

## 摘要

N6-甲基腺苷(m6A)是哺乳动物中最常见的 mRNA 修饰,几乎参与所有涉及 mRNA 代谢的过程,包括 RNA 转录、翻译和降解,在生物各种生理活动中起着重要作用。在甲基转移酶、去甲基化酶和 m6A 结合蛋白三者协同作用下,m6A 修饰可发生可逆性地改变,发挥其分子功能。甲基转移酶样 3 (METTL3) 蛋白是甲基转移酶的核心催化亚基,是目前研究最广泛的甲基转移酶,在 m6A 修饰中起着核心作用。近年来,研究发现 METTL3 介导 m6A 修饰通过影响炎症因子的表达从而调控炎症反应,调控各种通路影响细胞增殖及氧化应激等生物过程,参与眼部各种疾病如眼表疾病、青光眼、白内障、视网膜疾病及眼部肿瘤的发生与发展。文章综述 METTL3 在眼部疾病中的作用机制,为眼部疾病防控提供新思路。

关键词:甲基转移酶样 3 (METTL3); m6A RNA 甲基化; N6-甲基腺苷(m6A);眼部疾病;发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.4.17

## METTL3 mediates m6A modification in ocular diseases

Wang Canyu<sup>1,2</sup>, Yang Ruiyu<sup>1,2</sup>, Liao Xuan<sup>1,2</sup>

Foundation items: Project of Science & Technology from Department of Sichuan Province (No. 2023NSFSC0595); Key Program of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College (No.2023ZD010)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

<sup>2</sup>Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Liao Xuan. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. aleexand@163.com  
Received:2024-08-08 Accepted:2025-02-20

## Abstract

• N6-methyladenosine (m6A) is recognized as the most prevalent mRNA modification in mammals, intricately involved in a multitude of processes pertaining to mRNA metabolism, encompassing RNA transcription, translation, and degradation. It plays a pivotal role in various physiological functions. Under the coordinated actions of methyltransferases, demethylases, and m6A-binding proteins, m6A modifications undergo reversible changes to fulfill their diverse molecular functions. Methyltransferase-like 3 (METTL3), as the core catalytic subunit of methyltransferases and the most extensively studied methyltransferase, holds a central position in m6A modification. In recent years, it has been found that METTL3-mediated m6A modification is involved in the occurrence and development of various ocular diseases, such as ocular surface diseases, glaucoma, cataract, retinal diseases, and ocular tumors, by affecting the expression of inflammatory factors and thus regulating the inflammatory response, and by regulating various pathways that affect the proliferation of cells and oxidative stress. In this paper, we comprehensively review the mechanisms under the role of METTL3 in ocular diseases, offering novel insights and perspectives for the prevention and management of these conditions.

• KEYWORDS: methyltransferase-like 3 (METTL3); m6A RNA methylation; N6-methyladenosine (m6A); ocular disease; pathogenesis

Citation: Wang CY, Yang RY, Liao X. METTL3 mediates m6A modification in ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(4):615-619.

## 0 引言

N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰是指在甲基转移酶复合物(MTC)的作用下,腺嘌呤的第6位N原子在mRNA上发生甲基化,这是一个由甲基转移酶和去甲基转移酶调控的动态和可逆过程<sup>[1]</sup>。m6A参与几乎所有涉及mRNA代谢的过程,包括RNA转录、翻译和降解。根据m6A修饰功能,可将其作用酶按照不同功能分为甲基转移酶(写入者)、去甲基化酶(清除者)和m6A结合蛋白(读取器)。m6A由MTC安装并被去甲基化酶去除,调节靶基因转录后的表达<sup>[2]</sup>,m6A结合蛋白能够识别m6A修饰的目标RNA。N6-甲基化可以影响修饰RNA的折叠、稳定性、降解和细胞相互作用等过程<sup>[3]</sup>。m6A修饰的“写入”,由甲基化酶复合体催化,复合体的核心区域是由甲基转移酶样3(METTL3)和甲基转移酶样14(METTL4)组成的异二聚体。METTL3是一种具有甲基

转移酶能力的S-腺苷蛋氨酸(SAM)结合蛋白,对于表达和纯化可溶性METTL14至关重要,表明METTL3具有催化活性并稳定METTL14。METTL3通常存在于富含前体mRNA剪接因子的核斑点上,通过其活性介导哺乳动物核RNA上的m6A修饰,从而参与调控多种生物过程。近年来研究者们利用如高通量测序、基因编辑等先进技术手段,揭示了METTL3通过影响特定转录本的稳定性和表达来调控视网膜细胞,为理解眼科疾病提供了新的视角。

## 1 METTL3与眼表疾病

**1.1 真菌性角膜炎** 真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是一种由致病真菌引起的严重视力损害性感染性眼病,通常病程长,发展迅速,病变易向角膜基质深层和眼内浸润,常导致角膜穿孔。相关研究表明,FK角膜基质层中m6A水平明显增高,METTL3表达上调,主要位于角膜基质层。KEGG途径分析显示,差异m6A甲基化的mRNAs在PI3K-Akt信号通路中富集。在FK中,磷酸化Akt和PI3K的表达显著增加<sup>[4]</sup>。Huang等<sup>[5]</sup>通过下调小鼠角膜中METTL3的表达,发现可缓解炎症并降低感染小鼠角膜中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的表达,同时抑制PI3K-Akt通路的激活。这些结果表明METTL3介导的m6A修饰可能通过改变PI3K-Akt信号通路的激活状态在FK中发挥作用,证明其在FK的发生发展中扮演着重要角色。

**1.2 单纯疱疹性角膜炎** 间质型疱疹性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)是一种由1型单纯疱疹病毒(HSV-1)感染诱发的潜在致盲性疾病,角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV)是其临床主要表现之一。研究发现,HSK组m6A水平及METTL3表达高于正常角膜组。抑制METTL3表达后,显著降低了HSV-1感染后的HUVEC的迁移能力,并且通过抑制Wnt通路降低了LRP6表达,从而抑制了内皮血管生成功能。体内研究显示,与DMSO对照组相比,注射METTL3抑制剂STM2457组的小鼠的平均角膜新生血管长度在第7d显著减少<sup>[6]</sup>。这些结果表明,METTL3在体外和体内均通过经典的Wnt和VEGF信号转导通路促进病理性血管生成,提示可以考虑通过干预METTL3影响转导通路抑制病理性血管的生成,为预防HSK中CNV的进展提供了潜在的药理学靶点。

**1.3 翼状胬肉** 翼状胬肉是一种与紫外线照射相关的疾病,特点为球结膜纤维血管组织发生慢性炎症性病变,病理特征包括增殖、炎症浸润、纤维化、血管生成和细胞外基质分解。研究发现翼状胬肉中m6A水平显著低于正常结膜组织,同时METTL3的蛋白水平和RNA水平也呈下降趋势。生物信息学分析发现改变的m6A修饰基因与Hippo信号通路有关<sup>[7]</sup>。既往发现Hippo通路的核心机制是激酶级联反应,通过调节细胞增殖、分化和存活,在器官的发育和稳态中起着至关重要的作用<sup>[8]</sup>。提示m6A修饰可能通过调节Hippo信号转导通路影响细胞增殖、细胞周期变化和角膜缘干细胞功能,从而促进翼状胬肉的发生和发展。

**1.4 干眼** 原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种自身免疫性疾病,其特征是淋巴细胞浸润外

分泌腺(主要是泪腺和唾液腺)导致腺体炎症和组织损伤,造成分泌紊乱和干涩,包括干眼症状。与正常组相比,pSS干眼患者血清样本中METTL3的mRNA水平和蛋白水平均显著增高,METTL3表达与IgG呈正相关,与C3呈负相关,与Schirmer试验中的ST值呈负相关,这些结果证明METTL3的表达与pSS患者的血清样本指标及临床体征指标都具有相关性<sup>[9]</sup>。此外Song等<sup>[10]</sup>发现,METTL3突变可能是自身免疫性甲状腺疾病的关键易感因素,表明异常的m6A修饰可能是参与自身免疫性疾病的一种机制,为深入探索免疫性疾病提供新的方向。

## 2 METTL3与白内障

**2.1 年龄相关性白内障** 随着全球人口老龄化,年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)的发病率逐年升高,已成为全球视力损害和致盲的主要疾病之一。Li等<sup>[11]</sup>发现在ARC患者的晶状体上皮细胞(lens epithelium cell, LEC)中,METTL3表达上调,而总circRNAs降低。METTL3敲低后促进细胞增殖并抑制细胞凋亡,表明敲除METTL3在体外可减弱ARC的进展。此外,在紫外线照射后的人晶状体上皮细胞(HLE-B3)中has\_circ\_0007905表达显著增加。沉默has\_circ\_0007905后促进HLE-B3细胞的增殖并降低凋亡。相反METTL3过表达逆转了细胞的增殖能力并促进凋亡过程。由此推论METTL3通过调控has\_circ\_0007905参与ARC的进展<sup>[12]</sup>。

**2.2 糖尿病性白内障** 糖尿病性白内障(diabetic cataract, DC)是一种代谢性并发症,进展速度快于ARC。在高糖诱导的人LEC中,DC患者总mRNA中的m6A水平增加。基于KEGG通路分析,结果显示m6A差异甲基化的mRNA参与了27条通路,大多数高甲基化的mRNA主要富集于“铁死亡”。铁死亡相关关键基因(PRNP、SLC39A8、VDAC2、P53、CYBB、ATG7和SLC3A2)在DC组中上调<sup>[13]</sup>。推测LEC的m6A修饰通过铁死亡途径参与DC进程。Yang等<sup>[14]</sup>发现与正常组相比,DC组晶状体前囊样本中,METTL3表达上调;与正常葡萄糖诱导的LEC相比,高糖中METTL3表达上调,METTL3通过增加LEC中miR-4654的含量,降低SOD2表达,从而促进LECs的细胞凋亡和氧化应激,为DC治疗提供了一条新途径<sup>[15]</sup>。相关研究发现利用METTL3抑制剂干预后发现可以抑制高糖引起的细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生,同时引起TGF $\beta_1$ 和SNAIL的下降。推测METTL3可能通过调控TGF $\beta_1$ /SNAIL促进高糖条件下EMT的发生<sup>[16]</sup>。虽其作用机制需进一步试验验证探索,但为DC的防控提供了新的思考方向。

## 3 METTL3与青光眼

**3.1 假性剥脱性青光眼** 假性剥脱性青光眼(pathogenesis of pseudoexfoliation glaucoma, PXG)是最常见的继发性青光眼类型,其临床表现是前房内可见异常细胞外纤维物质积聚。Yang等收集PXG患者与ARC患者的房水(aqueous humor, AH),发现PXG组AH的m6A水平显著高于ARC组,且PXG组中METTL3的表达量显著上调<sup>[17]</sup>。生物信息学分析发现与ARC组相比,PXG组有2326个差异表达基因,包括1553个上调基因和773个下调基因。m6A修饰在细胞基质(extra cellular matrix,

ECM)形成和组蛋白脱乙酰化中起着关键作用。此外,既往研究表明 *MMP* 和 *ADAMTSL1* 表达水平的降低代表了 *PXG* 晚期异常 ECM 降解反应消失,而 AH 中 *FN1* 表达的降低表明可溶性 *FN1* 主要转化为不溶性 *FN1*,这一过程与 *PXG* 严重程度有关<sup>[18]</sup>。*m6A* 通过调控 *MMP14*、*ADAMTSL1*、*FN1* 来影响 ECM 过程从而参与 *PXG* 的发展,为未来研究 *PXG* 确定了潜在靶基因。

**3.2 青光眼滤过术后** 青光眼滤过手术 (glaucoma filtration surgery, GFS) 是一种用于治疗青光眼,降低眼压的手术方式。滤过术后异常瘢痕形成是导致手术失败的常见原因。研究发现,人 Tenon 膜中成纤维细胞 (human Tenon's fibroblasts, HTF) 的过度增殖、迁移、ECM 的异常积累和血管生成是 GFS 后纤维化和瘢痕形成的主要原因。研究证实 *TGF-β* 在伤口愈合和组织修复中起着关键作用<sup>[19]</sup>,在纤维化或纤维疾病中,*TGF-β* 信号通路里的 *Smads* 发挥了重要作用。实验发现,在 *TGF-β1* 诱导的 HTF 中,*Smad3* 的表达和 ECM 沉积增加,*TGF-β1* 提高了 *m6A* 水平,并上调了 *METTL3* 的表达。抑制 *METTL3* 后降低了 HTF 细胞活力、增殖能力以及 ECM 的异常积累,结果显示 *Smad3* 表达与 *METTL3* 表达呈正相关。提示可以通过调节 *METTL3/Smad3* 轴的表达从而降低 GFS 术后并发症,提高 GFS 成功率<sup>[20]</sup>。

## 4 METTL3 与视网膜疾病

**4.1 糖尿病视网膜疾病** 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的主要并发症,也是糖尿病患者失明和视力受损的主要原因。炎症是 DR 发病机制之一,从 DR 早期开始出现,随着 DR 的病程进展而增加。各种炎症因子水平在 DR 患者的血清、视网膜和玻璃体液中增加,降低炎症因子可减少糖尿病诱发的血管和神经元并发症<sup>[21]</sup>。Wang 等<sup>[22]</sup> 分别检测了在低、高糖培养基中培养的大鼠视网膜血管内皮细胞的 mRNA 表达,发现在高糖培养的细胞中,*Mettl3* 的表达下调。Li 等<sup>[23]</sup> 发现小鼠 T 细胞中 *METTL3* 的缺失和 *m6A* 水平的降低通过增加细胞中 *SOCS* 家族基因的 mRNA 和蛋白水平来限制 T 细胞的增殖和分化。证明 *m6A* RNA 修饰在 T 细胞的稳态和分化中发挥重要作用,而 T 细胞是炎症的主要调节者,*m6A* 修饰可能通过调控炎症反应参与 DR 的进程。Zha 等<sup>[24]</sup> 发现高糖以时间依赖性方式抑制 RPE 细胞增殖,促进细胞凋亡和焦亡。此外,与正常组相比,高糖抑制了 RPE 细胞中 *METTL3* 和 *miR-25-3p* 的表达,*METTL3* 过表达通过靶向 *miR-25-3p/PTEN* 轴,增加磷酸化 *Akt* (*p-Akt*) 水平,使高糖抑制的 RPE 细胞的细胞活力得到了恢复。综上 *m6A* 修饰调节了众多与 DR 发病有关的因素,在 DR 的发病和进展中起着至关重要的作用。

**4.2 视网膜新生血管疾病** 视网膜新生血管是多种眼部疾病的标志,也是影响视网膜血管性疾病进展以及患者视力的重要原因之一<sup>[25]</sup>。视网膜缺血和缺氧可通过上调多种血管生成相关因子,影响各种生物学环境中的细胞增殖、细胞迁移、细胞存活、蛋白水解和血管通透性从而诱导新生血管形成。通过 Lin 等<sup>[26]</sup> 的研究表明,在缺氧人视网膜微血管内皮细胞 (human retinal microvascular endothelial cells, HRMECs) 中,以及氧诱导视网膜病变 (oxygen-

induced retinopathy, OIR) 的小鼠模型的视网膜和 RECs 中,*m6A* 修饰和 *METTL3* 水平显著增加。*METTL3* 降低后在低氧和常规条件下均抑制 HRMEC 管腔形成和迁移。这种作用是基质金属蛋白酶-2 (*MMP2*) 和 *TEK* 受体酪氨酸激酶 (*TIE2*) 在转录过程中的 *m6A* 水平降低,导致其相应蛋白表达降低。表明 *METTL3* 介导的 *m6A* 修饰通过靶向 *MMP2* 和 *TIE2* 促进 RECs 的血管生成,提示 *METTL3-m6AMMP2/TIE2* 信号轴在视网膜血管生成中起着至关重要的作用,可作为潜在的治疗视网膜新生血管疾病的靶点。

**4.3 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) 是一种玻璃体视网膜纤维化疾病,可引起反复的视网膜脱离,最终导致失明。参与 PVR 形成的关键细胞类型是 RPE 细胞,在各种细胞因子如 *TGF-β* 的作用下,RPE 细胞触发 EMT 过程,最终转化为肌成纤维细胞,后者成为增生膜收缩的主导细胞<sup>[27]</sup>。EMT 过程是动态的和可逆的。因此,可以考虑通过调控 EMT 过程抑制 PVR 的发生与进展。研究表明 *METTL3* 在人 PVR 膜中的表达低于正常 RPE 层。*METTL3* 过表达通过诱导 G0/G1 期的细胞周期停滞来抑制细胞增殖,通过调节 *wnt/β-catenin* 通路下调 *MMP9* 的表达从而降低 *TGF-β1* 触发 EMT 的能力。相反,敲低 *METTL3* 可促进 ARPE-19 细胞的增殖和 EMT 能力。在体内实验中证实,与对照组相比,玻璃体内注射 *METTL3* 过表达细胞延迟了 PVR 的发展<sup>[28]</sup>。这些结果表明 *METTL3* 过表达可以抑制 ARPE-19 细胞的 EMT 能力,从而抑制 PVR 过程。

## 5 METTL3 与葡萄膜炎

自身免疫性葡萄膜炎 (autoimmune uveitis, AU) 是一种易复发的,针对神经视网膜的炎症性致盲眼病。Lu 等通过构建实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 动物模型发现与未处理组相比,EAU 组中 T 细胞 *m6A* 水平及 *METTL3* 的表达显著降低<sup>[29]</sup>。为确定 *METTL3* 在 EAU 中的作用机制,对小鼠注射携带 *METTL3* 基因的慢病毒以诱导 *METTL3* 过表达。结果显示,对照组小鼠出现更严重的眼部炎症,特征为视乳头水肿、视网膜血管炎和视网膜病变,而 *METTL3* 过表达组小鼠的炎症减轻。*METTL3* 过表达可显著上调 *ASH1L*,降低 *IL-17* 和 *IL-23* 表达。*IL-23* 是致病性 Th17 细胞的感染性细胞因子,可维持致病性 Th17 表型的通路稳定。生物信息学分析发现 *YTHDC2* 与 *ASH1L* mRNA 相互作用,*YTHDC2* 的结合位点与 *ASH1L* 的 *m6A* 位点重叠,提示过表达 *METTL3* 通过 *YTHDC2* 依赖性方式稳定 *ASH1L* mRNA,减弱致病性 Th17 细胞应答,从而抑制 EAU 的发展<sup>[29]</sup>。

## 6 METTL3 与眼部肿瘤

**6.1 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 (conjunctiva melanoma, CM),是由异常色素细胞产生的恶性程度较高的肿瘤。mRNA 甲基化稳态的紊乱会导致细胞增殖失调和线粒体凋亡,从而导致眼部黑色素瘤的发生与进展。相对于正常葡萄膜黑色素细胞,*METTL3* 在 UM 细胞系中显

著上调,下调 METTL3 可以通过诱导细胞周期停滞于 G1 期而抑制 UM 细胞的存活、增殖、迁移和侵袭,而过表达 METTL3 则得到相反的结果。既往研究表明,沉默 c-Met 可显著抑制 UM 细胞的增殖、迁移和侵袭,敲低 METTL3 可下调 c-Met 下游关键分子 p-Akt 的水平,推测 m6A 通过 c-Met 参与对 UM 细胞的调控。此外,通过 siMETTL3 转染 UM 细胞,发现细胞周期相关蛋白的表达也显著降低<sup>[30]</sup>。这些结果表明,m6A 甲基化有助于调节 UM 细胞中的 Akt 信号通路以及细胞周期相关蛋白,靶向 m6A 修饰有助于预防 UM 发展<sup>[30]</sup>。

**6.2 视网膜母细胞瘤** 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是一种好发于儿童的高度侵袭性的眼部恶性肿瘤,其起源于视网膜光感受器前体细胞<sup>[31]</sup>。Zhang 团队<sup>[32]</sup>发现 Y79 和 WERI-Rb-1 两种不同的 RB 细胞系中 METTL3 的 mRNA 和蛋白质水平均高于正常 ARPE-19 细胞,RB 细胞中细胞增殖、迁移和侵袭能力在 METTL3 下调后减弱;相反在 METTL3 过表达后增强。通过将 METTL3 下调的 Y79 细胞和对照细胞注射到裸鼠体内建立肿瘤模型,发现细胞中 PI3K/AKT/mTOR 通路的蛋白在 METTL3 下调后失活,而在 METTL3 上调后激活。使用 mTOR 抑制剂处理后,PI3K/AKT/mTOR 通路失活,与此同时,METTL3 促进细胞生物过程的功能减弱。表明 METTL3 通过 PI3K/AKT/mTOR/通路介导 RB 细胞的生物学活性。因此,METTL3/PI3K/AKT/mTOR 信号转导轴可能成为治疗 RB 的有效靶点。

## 7 METTL3 与视神经损伤

创伤性视神经病变 (traumatic optic neuropathy, TON) 是创伤性脑损伤引起的常见并发症,TON 的发生率范围为 1.5%~4%。TON 将引起炎症反应、缺血和神经退行性病变,从而导致严重的视力损伤。研究人员发现与对照组相比,TON 视网膜中 Mettl3 的表达上调,有 689 个 m6A 峰下调,2 810 个 m6A 峰上调,这些改变的 m6A 峰主要与神经系统发育相关,并且大多数 m6A 标记的转录本都与炎症信号通路有关,例如 TNF、MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路<sup>[33]</sup>。既往研究也证实 NF- $\kappa$ B 是调节中枢神经系统炎症和促进凋亡基因表达的关键转录因子<sup>[34]</sup>。综上所述,调节 m6A 修饰可能抑制视神经损伤诱导的炎症反应和细胞死亡,并且通过调控 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路可以实现神经保护作用。

## 8 总结

Mettl3 作为 m6A 甲基化修饰的关键酶,通过调控炎症反应、细胞增殖、氧化应激等生物过程,参与眼表疾病、白内障、青光眼、视网膜疾病及眼部肿瘤等多种眼科疾病的发生与发展。研究发现,METTL3 在多种眼科疾病中表达异常,并通过不同的信号通路影响疾病进程。未来随着研究的进一步深入,有望揭示 METTL3 在眼科疾病中的具体作用机制,尤其是其在不同疾病状态下的动态变化及调控网络。此外,开发针对 METTL3 的靶向药物和治疗方法,为眼科疾病的防治提供新的思路。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 王灿宇论文选题与修改,初稿撰写;王灿

宇、杨锐煜文献检索,数据分析;廖萱选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

## 参考文献

- [1] Wang SS, Lv W, Li T, et al. Dynamic regulation and functions of mRNA m6A modification. *Cancer Cell Int*, 2022,22(1):48.
- [2] Luo JH, Xu T, Sun K. N6-methyladenosine RNA modification in inflammation: roles, mechanisms, and applications. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:670711.
- [3] 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.
- [4] Hu JZ, Lin Y. Fusarium infection alters the m<sup>6</sup>A-modified transcript landscape in the Cornea. *Exp Eye Res*, 2020,200:108216.
- [5] 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.
- [6] Wang WZ, Ye W, Chen S, et al. METTL3-mediated m6A RNA modification promotes corneal neovascularization by upregulating the canonical Wnt pathway during HSV-1 infection. *Cell Signal*, 2023,109:110784.
- [7] Jiang Y, Zhang X, Zhang X, et al. Comprehensive analysis of the transcriptome-wide m6A methylome in pterygium by MeRIP sequencing. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:670528.
- [8] Fu M, Hu Y, Lan T, et al. Correction: The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2024,9(1):5.
- [9] 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.
- [10] Song RH, Liu XR, Gao CQ, et al. METTL3 gene polymorphisms contribute to susceptibility to autoimmune thyroid disease. *Endocrine*, 2021,72(2):495-504.
- [11] 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.
- [12] Li R, Zhu HH, Li Q, et al. METTL3-mediated m6A modification of has\_circ\_0007905 promotes age-related cataract progression through miR-6749-3p/EIF4EBP1. *PeerJ*, 2023,11:e14863.
- [13] Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, et al. Gene expression regulation mediated through reversible m<sup>6</sup>A RNA methylation. *Nat Rev Genet*, 2014,15(5):293-306.
- [14] 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.
- [15] Guo M, Su FF, Chen Y, et al. Methyltransferase METTL3-mediated maturation of miR-4654 facilitates high glucose-induced apoptosis and oxidative stress in lens epithelial cells via decreasing SOD2. *Chem Biol Drug Des*, 2024,103(2):e14491.
- [16] 陈思,叶巍,唐韵,等. m6A 甲基化转移酶 3 在糖尿病性白内障发病中的作用机制. *国际眼科杂志*, 2023,23(8):1250-1259.
- [17] Guan J, Li Z, 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.
- [18] Sahay P, Reddy S, Prusty BK, et al. TGF $\beta$ 1, MMPs and cytokines profiles in ocular surface: Possible tear biomarkers for pseudoexfoliation. *PLoS One*, 2021,16(4):e0249759.
- [19] Deng M, Hou SY, Tong BD, et al. The Smad2/3/4 complex binds

miR-139 promoter to modulate TGF $\beta$ -induced proliferation and activation of human Tenon's capsule fibroblasts through the Wnt pathway. *J Cell Physiol*, 2019,234(8):13342-13352.

[20] Liu Y, Gu C, Li XB, et al. Involvement of METTL3/m<sup>6</sup>A Adenosine and TGF $\beta$ /Smad3 signaling on Tenon's fibroblasts and in a rabbit model of glaucoma surgery. *J Mol Histol*, 2021,52(6):1129-1144.

[21] Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Front Immunol*, 2020,11:583687.

[22] Wang X, Li X, 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.

[23] Li HB, Tong JY, Zhu S, et al. m<sup>6</sup>A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways. *Nature*, 2017,548(7667):338-342.

[24] 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.

[25] 袁琳慧, 刘新. 基于基因共表达网络分析氧诱导小鼠视网膜新生血管模型免疫相关靶基因. *国际眼科杂志*, 2024,24(6):857-863.

[26] Lin Y, Luo GY, Liu Q, et al. METTL3-mediated RNA m<sup>6</sup>A modification regulates the angiogenic behaviors of retinal endothelial cells by methylating MMP2 and TIE2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64

(13):18.

[27] Mudhar HS. A brief review of the histopathology of proliferative vitreoretinopathy (PVR). *Eye (Lond)*, 2020,34(2):246-250.

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

[29] 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.

[30] Yan DS, Dong XD, Chen XY, et al. Role of microRNA-182 in posterior uveal melanoma; regulation of tumor development through MITF, BCL2 and cyclin D2. *PLoS One*, 2012,7(7):e40967.

[31] 陈靖, 许诺, 崔乙, 等. 视网膜母细胞瘤基因表达谱的生物信息学分析. *国际眼科杂志*, 2023,23(3):449-455.

[32] Zhang H, Zhang P, Long CD, et al. m<sup>6</sup>A methyltransferase METTL3 promotes retinoblastoma progression via PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Cell Mol Med*, 2020,24(21):12368-12378.

[33] Qu XL, Zhu KX, Li ZX, et al. The alteration of M<sup>6</sup>A-tagged transcript profiles in the retina of rats after traumatic optic neuropathy. *Front Genet*, 2021,12:628841.

[34] Howell JA, Bidwell GL. Targeting the NF- $\kappa$ B pathway for therapy of ischemic stroke. *Ther Deliv*, 2020,11(2):113-123.