

TRPM3/miR-204 复合位点调控眼部疾病的研究进展

张瑞雪^{1,2}, 何媛²

引用:张瑞雪,何媛. TRPM3/miR-204 复合位点调控眼部疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(5):800-804

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81770929);陕西省教育厅2018年服务地方科学研究计划资助项目(No.18JC026);陕西省重点研发计划项目(No.2019SF-162)

作者单位:¹(710016)中国陕西省西安市,西安医学院;

²(710038)中国陕西省西安市,西安医学院第二附属医院眼科

作者简介:张瑞雪,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:何媛,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:青光眼、白内障. openji7127@hotmail.com

收稿日期:2020-05-24 修回日期:2021-03-25

摘要

微小RNA(micro RNA, miRNA)是最主要的基因表达调控因子之一,涉及多种细胞、组织和器官的生长、发育、分化及凋亡等过程。TRPM3 基因位于人类9号染色体的长臂,是钙通透性离子通道TRP家族M亚家族中成员之一。miR-204位于TRPM3内含子6上,通过对靶mRNAs的切割或抑制其翻译参与转录后基因表达的调控。研究显示TRPM3/miR-204复合位点在白内障、青光眼、角膜新生血管、角膜损伤愈合、视网膜疾病、视神经疾病等眼部疾病的发生发展中起着重要的调控作用。本文从TRPM3/miR-204分子通路的生物学功能、在眼部的表达与调控以及其与多种眼部疾病的相关性研究进展进行综述。

关键词:TRPM3;micro RNA;眼部疾病;基因表达;调控

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.10

TRPM3/miR-204 in the regulation of ophthalmic diseases

Rui-Xue Zhang^{1,2}, Yuan He²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81770929); Project of Shaanxi Education Department (No.18JC026); Shaanxi Provincial Key Research and Development Program (No.2019SF-162)

¹Xi'an Medical University, Xi'an 710016, Shaanxi Province, China;

²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yuan He. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. openji7127@hotmail.com

Received:2020-05-24 Accepted:2021-03-25

Abstract

• MicroRNAs (miRNAs) are one of the most important regulatory factors of gene expression, which involved in

the growth, development, differentiation and apoptosis of various cells, tissues and organs. TRPM3 is located in human chromosome 9 and belongs to M sub-family of the transient receptor potential (TRP) channels. MiR-204 is located on TRPM3 intron 6 and participates in the regulation of post-transcriptional gene expression through cleavage or translation inhibition of target mRNAs. Studies have shown that TRPM3/miR-204 complex locus plays an important role in the occurrence and development of eye diseases such as cataract, glaucoma, corneal neovascularization, corneal wound healing, retinal diseases, optic nerve diseases and so on. In this paper, the biological function of TRPM3/miR-204, its expression and regulation in the eyes and its correlation with a variety of ophthalmic diseases are reviewed.

• KEYWORDS: TRPM3; micro RNA; ophthalmic diseases; gene expression; regulation

Citation: Zhang RX, He Y. TRPM3/miR-204 in the regulation of ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(5): 800-804

0 引言

眼部疾病复杂多样,随着对其发病机制的不断深入探究,基因预防和基因治疗逐渐成为研究热点之一。瞬时受体电位(TRP)通道蛋白是细胞膜上的一类非选择性阳离子通道蛋白家族,TRPM3是TRP家族M亚家族中的一员,对钙离子和镁离子具有一定通透性。微小RNA(miRNA)是长约22个核苷酸的非编码单链小RNA,广泛存在于从病毒到人类的各种生物中,通过对翻译水平的抑制或断裂靶mRNAs来调节基因的表达。目前发现上百种miRNA在眼组织中呈不同程度表达,并与多种眼部疾病的发生、发展密切相关,如血清中miR-23a和miR-34a表达上调通过促进炎症和氧化应激反应从而参与年龄相关性黄斑变性(ARMD)的发生及发展;糖尿病视网膜病变(DR)患者血清miR-146a明显降低,可能通过介导炎症反应和血管增生参与DR的发病^[1-2]。越来越多的研究表明,TRPM3/miR-204复合位点在眼组织的发育和眼部疾病的表达调控中发挥重要作用。本文就TRPM3/miR-204分子通路的生物学功能、在眼部的表达与调控及其与眼部疾病的相关性研究进展进行综述。

1 TRPM3/miR-204

TRP阳离子通道超家族在细胞的感应、黏附、增殖、分化和凋亡等多种细胞过程中起重要作用。TRPM3是TRP家族M亚家族中成员之一,编码质膜上的阳离子通道蛋

白。TRPM3 基因是位于人类 9 号染色体 (9q21.11 - q21.12) 长臂上最大的基因之一,其长度超过 0.9Mb^[3]。有研究证实 TRPM3 的两种错义突变可导致人类遗传性白内障^[4],Bennett 等^[5]初步研究发现 TRPM3 内含子 2 的基因突变与年龄相关性白内障相关。TRPM3 的非编码区突变与长寿、低密度脂蛋白及甘油三酯升高、系统性硬化症、阿司匹林加重性呼吸系统疾病和甲状腺结节有关^[6-10]。而 TRPM3 编码区变异可能导致智力障碍和癫痫^[11]。TRPM3 通道对温度敏感,研究显示其在传感有害温度、调节胰岛素释放和分泌炎症因子方面发挥一定作用^[12-13]。

TRPM3 含有非编码 miRNA 基因,与宿主基因同方向共转录,通过对靶 mRNAs 的切割或抑制 mRNAs 翻译参与转录后水平基因表达的调控。miR-204 位于 TRPM3 内含子 6 上^[14],通过调控多种基因的表达增加 TRPM3 位点的功能复杂性。因此,miR-204 的表达受 TRPM3 启动子调控,也受表观遗传机制的调控^[15]。miR-204 与 TRPM3 转录方向相同^[16],有研究表明 miR-204 的表达模式也与 TRPM3 大致相同。如在眼部晶状体、脉络膜、视网膜神经元、睫状体和视网膜色素上皮(RPE)细胞中可同时检测到 miR-204 和 TRPM3^[16-21]。TRPM3 和 miR-204 也在胰岛瘤细胞中共表达,miR-204 可以调节胰岛素的生成^[22]。TRPM3 在伴有 VHL 基因丢失的人肾透明细胞癌(ccRCC)的发生发展过程中也起重要作用,miR-204 的直接靶点 TRPM3 在缺失 VHL 基因的肾透明细胞癌中表达增加^[23]。Butrym 等^[24]发现位于 miR-204 上游侧翼的基因突变可造成急性髓系白血病恶化。因此,了解不同特定的 TRP 通道/miRNA 分子通路可能为疾病的靶向治疗提供临床依据。

2 TRPM3/miR-204 在眼部的表达及调控

在人眼部,多个 TRPM3 转录变体存在于晶状体中^[5],且成人 RPE 细胞系 (ARPE-19) 的 TRPM3 转录水平更接近原代 RPE 细胞^[25]。RNA 测序证实,TRPM3 在人 RPE 组织、细胞系和晶状体干细胞系中比视网膜或角膜源性细胞中更丰富^[26-27]。许多学者在人睫状体、小梁网 (HTM) 细胞、晶状体上皮中检测到 miR-204 转录^[28-29],miR-204 可调节 HTM 细胞中多个基因的表达,蛋白质印迹分析显示 miR-204 的直接靶点蛋白 Bcl2l2、BIRC2、EZR、M6PR、SERP1 表达水平均下调^[29]。miR-204 是睫状体中表达含量最多的 miRNA,也在角膜、小梁网等与青光眼和圆锥角膜相关的眼组织中表达^[30]。TRPM3 免疫定位于人胎儿 RPE (hf-RPE) 细胞的顶浆膜亚区,并富集于顶浆细胞紧密连接处和初级纤毛基底处^[31]。小眼球畸形相关转录因子 (MITF) 参与 TRPM3/miR-204 分子通路的调控,在去分化的 hf-RPE 细胞中 MITF 和 TRPM3/miR-204 显著下调,将前体 miR-204 转染到 hf-RPE 细胞中,可促进细胞分化;而加入 miR-204 抑制剂则会导致细胞去分化。在 hf-RPE 细胞中,敲除 MITF 会降低 TRPM3/miR-204 及其他 RPE 分化基因(如 TYR、TYRP1) 的表达,导致 hf-RPE 细胞去分化;相反,MITF 和前体 miR-204 共转染促进了 hf-RPE 细胞分化,这说明 MITF 介导的 miR-204 上调在

促进 hf-RPE 细胞分化中起关键作用^[32]。TRPM3/miR-204 复合位点在眼组织中呈不同程度表达,且在多种眼部疾病的调控中也扮演重要角色。

3 TRPM3/miR-204 与眼部疾病

3.1 TRPM3 与白内障

TRPM3 是晶状体发育和白内障形成的相关基因之一。Bennett 等^[5]首次证明 TRPM3 与人类遗传性眼病有关,并定位于染色体 9q 上,进一步证明该阳离子通道在正常眼组织发育中的重要作用。人类 9q 染色体上的 TRPM3 是引起常染色体显性遗传性白内障和高眼压性青光眼的发病基因。全外显子测序和下一代测序技术检测出 TRPM3 的外显子 3 中存在与疾病共分离的 A/G 杂合转变^[5];作为选择性剪接的结果,这种错义突变可能会导致 TRPM3 转录变体 9 上密码子 65 的蛋氨酸被异亮氨酸替代,以及导致密码子 8 在人晶状体中表达一种新的 TRPM3 转录变体。对重组 TRPM3-GFP 荧光蛋白基因产物的瞬时表达研究显示,L/M 的替代引入了 1 个可变的翻译起始位点,该位点位于其他 8 个 TRPM3 转录变体的蛋氨酸上游密码子 89 上^[5]。另外,在 23 例中国儿童散发白内障患者中也检测到位于 TRPM3 外显子 29 的错义突变^[33]。

3.2 miR-204 与白内障

研究表明,miR-204 的异常表达可能导致晶状体上皮细胞凋亡、晶状体纤维细胞紊乱和晶状体透明度降低,从而形成白内障^[34]。miR-204 的差异调控与年龄相关性白内障、先天性白内障、糖尿病性白内障和后发性白内障/后囊膜混浊(PCO)的形成相关^[35-38]。在年龄相关性白内障手术患者中,miR-204-5p 和 miR-204-3p 在晶状体上皮中央表达下调超过 2 倍^[37]。在 PCO 组织和晶状体上皮细胞 (LECs) 中,miR-204-5p 和 miR-204-3p 也显著下调。原代 LECs 中 miR-204-5p 过表达导致钙黏蛋白表达增加;而上皮间质转化 (EMT) 标志物、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和波形蛋白表达减少。miR-204 过表达直接作用于 DNA 结合蛋白 SMAD4 来加强抑制转化生长因子- β 2 (TGF- β 2) 介导的 EMT^[38]。miR-204 通过靶向 TGF- β /SMAD 信号通路而直接抑制 EMT,可能成为治疗 PCO 的新靶点。miR-204 也与白内障氧化应激相关基因的调控相关。miR-204 不仅抑制促氧化基因如硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 3'-UTR 的转录,还激活了抗氧化基因如乙醛脱氢酶 1A3 (ADH1A3) 的 5'-TATA-box 启动子序列转录^[37]。因此,miR-204 的下调抑制抗氧化基因并激活促氧化基因,揭示了一种新的参与白内障发病机制的 miR204-TATA box/3'-UTR 基因调控网络。秦宇等^[39]研究发现 miR-204 在年龄相关性白内障患者晶状体前囊膜中呈高表达,且 miR-204 通过靶向调控 Bcl-2 家族成员 bcl-2、mcl-1 使其表达降低,从而在年龄相关性白内障发病过程中发挥重要作用。

3.3 miR-204 与青光眼

miR-204 是参与小梁网细胞调控通路的基因之一^[40],而小梁组织是房水的流出途径,与青光眼的病理过程密切相关。G 蛋白信号转导调节蛋白 5 (RGS5) 是 HTM 细胞中表达的非管家基因之一,Banaei-

Esfahani 等^[41]发现 miR-204 可能靶向调控 RGS5 蛋白而参与青光眼的发病。在晚期青光眼高眼压视网膜损伤大鼠模型中,miR-204 下调了约 4 倍,还有其他 7 个 miRNAs 也显著下调。这些基因富集于细胞外基质 (ECM),并且与 EMT 相关,这进一步验证了 miR-204 对 TGF- β 信号通路的调节作用,即抑制 miR-204 表达可激活该通路的下游成分^[42]。在视神经损伤模型大鼠的视网膜血管中,miR-204 表达水平显著升高,生长相关蛋白-43 (GAP-43) 表达降低;在大鼠眼部注射 miR-204 模拟物后,GAP-43 表达降低,而 miR-204 抑制剂处理后 GAP-43 的表达显著增加;注射 miR-204 模拟物的大鼠和模型组大鼠视网膜细胞凋亡率明显升高,且 miR-204 抑制剂可有效逆转模型组的凋亡率,说明 miR-204 通过抑制 GAP-43 促进视网膜细胞凋亡^[43]。

3.4 miR-204 与角膜损伤 miRNA 在角膜发育中起着关键的调节作用。An 等^[44]建立了一个影响创面愈合结局的 miRNA 基因网络,并证实该网络通过 miR-204 的差异表达来调控。在角膜伤口愈合过程中,miR-204 的表达下调幅度最大。miR-204 转染的人角膜上皮细胞增殖明显下降并诱导细胞周期 G1 停滞。Gao 等^[45]研究发现,miR-204-5p 在糖尿病患者的角膜上皮中比非糖尿病患者的角膜上皮增加了近 5 倍,且 SIRT1 蛋白是 miR-204-5p 的直接靶点。在高糖条件下,通过调控 Cyclin D1 和 p16 可以下调 miR-204-5p 来增加小鼠角膜上皮细胞系 (TKE2) 生长,恢复细胞周期进程。下调 miR-204-5p 可使 1 型糖尿病模型 Ins2 (Akita) 小鼠 SIRT1 表达上调,促进角膜上皮创伤愈合。miR-204-5p 对 SIRT1 的调控可促进糖尿病性角膜病变上皮细胞周期循环。miRNA 的下调还可促进人类角膜上皮细胞的增殖和迁移,说明其在角膜损伤愈合过程中具有重要作用。

3.5 miR-204 与角膜新生血管 角膜新生血管 (CNV) 会导致视力丧失。Kather 等^[46]研究显示,在 KLEIP 基因敲除的小鼠角膜营养不良模型中,血管生成素 1 (Ang-1) 表达增加,而 miR-204 表达减少,致使 CNV 形成。体外实验证实 miR-204 的表达缺失调控 Ang-1 使其表达上调,因此,miR-204 是一种新的 Ang-1 的调节因子。Zhang 等^[47]研究发现,上皮细胞来源的 miR-204 可通过调节血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体的表达来抑制缝线法诱导的小鼠角膜新生血管。miR-204 主要在上皮细胞表达,而在有新生血管的角膜中表达下调。在小鼠结膜下注射 miR-204 激动剂可以抑制 CNV,降低 VEGF 和 VEGF 受体 2 的表达。同样,miR-204 过表达减弱了 VEGF 在角膜缘上皮细胞 (LECs) 中的表达,抑制了人微血管内皮细胞 (HMECs) 的增殖、迁移和 CNV 形成。Lu 等^[48]发现在碱烧伤小鼠 CNV 模型中,重组腺相关病毒 (rAAV) 载体转染 miR-204 后,可使 CNV 的多种靶基因和通路的表达趋于正常,从而减轻 CNV。miR-204 作为 CNV 的内源性抑制基因,是抑制 CNV 形成的潜在治疗靶点。

3.6 TRPM3 与视网膜疾病 TRPM3 通道存在于整个中枢神经系统,同时也是神经甾体类药物硫酸孕烯醇酮

(PregS) 的受体。Webster 等^[49]发现,在发育中的视网膜神经节细胞 (RGCs) 中,PregS 可导致 TRPM3 通道产生长时间的钙瞬变,并增加 RGCs 自发性突触电流的频率;而在 TRPM3 基因敲除的小鼠视网膜中,未发现 PregS 介导的自发突触电活动增加,证明 TRPM3 和内源性神经类固醇在视网膜发育过程中调节自发性突触电活动。Brown 等^[50]提出,在视网膜中,TRP 家族的两种基因 TRPM1 和 TRPM3 呈高表达,而 TRPM3 在内丛状层 (IPL)、视网膜神经节细胞层 (GCL) 表达。应用 TRPM3 激动剂 PregS 可激活小鼠 RGCs 中 TRPM3 依赖性钙信号通路。促炎细胞因子可能导致与 ARMD 有关的 RPE 细胞发生功能障碍,Kutty 等^[51]发现在 ARPE-19 细胞中,MITF、TRPM1 和 TRPM3 基因以及 miR-204 和 miR-211 的表达减少会导致促炎细胞因子、趋化因子和细胞因子的表达增加,认为这些基因可以调节 RPE 细胞特异性基因的表达。Hughes 等^[52]研究表明 TRPM1 和 TRPM3 在缺乏视杆细胞和视锥细胞的小鼠眼中都受到光的调控,无论是 TRPM1 缺失还是 TRPM3 缺失的小鼠,瞳孔光反应都明显减弱。TRPM3 还在视网膜 Müller 细胞和睫状体中表达,而在感光性视网膜神经节细胞中无表达,因此 TRPM3 在瞳孔光反应中起到间接作用。

3.7 TRPM3 与视神经疾病 钙离子信号通路的激活是神经胶质细胞对多种细胞外刺激的普遍反应。Papanikolaou 等^[53]通过小鼠视神经切片和培养物的免疫标记证实,TRPM3 通过钙库操纵性钙内流 (SOCE) 来补充内质网钙离子的存储,并在小鼠星形胶质细胞和少突胶质细胞中表达,结果证明 TRPM3 是钙通道的重要组成部分之一,支撑 SOCE 和 ATP 介导的钙离子信号通道正常且持续发挥作用。

4 小结

TRPM3/miR-204 复合位点与年龄相关性白内障、青光眼、ARMD 等眼部疾病的发病存在显著联系,其在眼的发育、眼部疾病的发生发展及治疗中更是发挥着重要作用。在许多已知 TRPM3 蛋白表达的组织中,有些通道目前还没有明确其功能作用,未来对 TRPM3 通道的研究有望在新层面揭示其新功能。随着生物学技术的发展以及对眼部疾病病变机制的不断研究,进一步了解不同眼部疾病特定的 TRP 通道/miRNA 分子通路调控靶基因、调节相关因子表达、影响信号通路的作用机制,从基因水平为预防和治疗眼科疾病开辟新前景十分重要。

参考文献

- 1 李慧俐,孙雅楠,韩新刚. 年龄相关性黄斑变性患者血清 miR-23a 和 miR-34a 的表达水平及临床意义. 国际眼科杂志 2019; 19(1): 94-98
- 2 周垂仁,黄卫,江玲. 糖尿病视网膜病变血清 miR-146a 与核转录因子- κ B 和 VEGF 的相关性. 国际眼科杂志 2018; 18(8): 1440-1442
- 3 Nusbaum C, Mikkelsen TS, Zody MC, et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 8. *Nature* 2006; 439(7074): 331-335
- 4 Li J, Yunji L, Shirui H, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with familial or sporadic pediatric cataract. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 94

- 5 Bennett TM, Mackay DS, Siegfried CJ, *et al.* Mutation of the melastatin-related cation channel, TRPM3, underlies inherited cataract and glaucoma. *PLoS One* 2014; 9(8): e104000
- 6 Oztuzcu S, Onat AM, Pehlivan Y, *et al.* Association of TRPM Channel Gene Polymorphisms with Systemic Sclerosis. *In Vivo* 2015; 29(6): 763–770
- 7 Falfánvalencia R, Pavónromero GF, Camarena A, *et al.* The IL1B–511 Polymorphism (rs16944 AA Genotype) Is Increased in Aspirin–Exacerbated Respiratory Disease in Mexican Population. *J Allergy (Cairo)* 2011; 2012(5): 741313
- 8 Yashin AI, Wu D, Arbeevev KG, *et al.* Joint influence of small-effect genetic variants on human longevity. *Aging (Albany NY)* 2010; 2(9): 612–620
- 9 Park SH, Lee JY, Kim S. A methodology for multivariate phenotype-based genome-wide association studies to mine pleiotropic genes. *BMC Syst Biol* 2011; 5 Suppl 2(Suppl 2): S13
- 10 Hwangbo Y, Lee Ek, Son Hy, *et al.* Genome-wide Association Study Reveals Distinct Genetic Susceptibility of Thyroid Nodules from Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(12): 4384–4394
- 11 Dymont DA, Terhal PA, Rustad CF, *et al.* De novo substitutions of TRPM3 cause intellectual disability and epilepsy. *Eur J Hum Genet* 2019; 27(10): 1611–1618
- 12 Vriens J, Voets T. Sensing the heat with TRPM3. *Pflugers Arch* 2018; 470(5): 799–807
- 13 Vandewauw I, De Clercq K, Mulier M, *et al.* A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. *Nature* 2018; 555(7698): 662–666
- 14 Harteneck C. Function and pharmacology of TRPM cation channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005; 371(4): 307–314
- 15 Li T, Pan H, Li R. The dual regulatory role of miR-204 in cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(9): 11667–11677
- 16 Karali M, Peluso I, Marigo V, *et al.* Identification and characterization of microRNAs expressed in the mouse eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(2): 509–515
- 17 Laszlo H, Jun W, Anand S, *et al.* MicroRNA Profile of the Developing Mouse Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(4): 1823–1831
- 18 Fei EW, Zhang C, Maminishkis A, *et al.* MicroRNA-204/211 alters epithelial physiology. *FASEB J* 2010; 24(5): 1552–1571
- 19 Deo M, Yu JY, Chung KH, *et al.* Detection of mammalian microRNA expression by *in situ* hybridization with RNA oligonucleotides. *Dev Dyn* 2006; 235(9): 2538–2548
- 20 Shaham O, Gueta K, Mor E, *et al.* Pax6 regulates gene expression in the vertebrate lens through miR-204. *PLoS Genet* 2013; 9(3): e1003357
- 21 Krol J, Busskamp V, Markiewicz I, *et al.* Characterizing light-regulated retinal MicroRNAs reveals rapid turnover as a common property of neuronal MicroRNAs. *Cell* 2010; 141(4): 618–631
- 22 Xu GL, Chen JQ, Jing G, *et al.* Thioredoxin-interacting protein regulates insulin transcription through microRNA-204. *Nat Med* 2013; 19(9): 1141–1146
- 23 Santoni G, Morelli MB, Santoni M, *et al.* Targeting Transient Receptor Potential Channels by MicroRNAs Drives Tumor Development and Progression. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1131: 605–623
- 24 Butrym A, Łacina P, Kuliczowski K, *et al.* Genetic variation of the gene coding for microRNA-204 (miR-204) is a risk factor in acute myeloid leukaemia. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 107
- 25 Samuel W, Jaworski C, Postnikova OA, *et al.* Appropriately differentiated ARPE-19 cells regain phenotype and gene expression profiles similar to those of native RPE cells. *Mol Vis* 2017; 23: 60–89
- 26 Swamy V, McGaughey D. Eye in a disk: eyeIntegration human Pan-eye and body transcriptome database version 1.0. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(8): 3236–3246
- 27 Bryan JM, Fufa TD, Bharti K, *et al.* Identifying core biological processes distinguishing human eye tissues with precise systems-level gene expression analyses and weighted correlation networks. *Hum Mol Genet* 2018; 27(19): 3325–3339
- 28 Conte I, Hadfield KD, Barbato S, *et al.* MiR-204 is responsible for inherited retinal dystrophy associated with ocular coloboma. *PNAS* 2015; 112(25): E3236–E3245
- 29 Li G, Luna C, Qiu J, *et al.* Role of miR-204 in the regulation of apoptosis, endoplasmic reticulum stress response, and inflammation in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6): 2999–3007
- 30 Drewry M, Helwa I, Allingham RR, *et al.* miRNA Profile in Three Different Normal Human Ocular Tissues by miRNA-Seq. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(8): 3731–3739
- 31 Zhao PY, Gan G, Peng S, *et al.* TRP Channels Localize to Subdomains of the Apical Plasma Membrane in Human Fetal Retinal Pigment Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(3): 1916–1923
- 32 Adjianto J, Castorino JJ, Wang ZX, *et al.* Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) promotes differentiation of human retinal pigment epithelium (RPE) by regulating microRNAs-204/211 expression. *J Biol Chem* 2012; 287(24): 20491–20503
- 33 Li J, Leng Y, Han S, *et al.* Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with familial or sporadic pediatric cataract. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 94
- 34 Zheng JL, Sun J, Zhang H, *et al.* Role of microRNA and lncRNA in lens development and cataract formation. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2018; 54(5): 390–395
- 35 Zhang L, Cheng R, Huang YS. MiR-30a inhibits BECN1-mediated autophagy in diabetic cataract. *Oncotarget* 2017; 8(44): 77360–77368
- 36 Wu CR, Ye M, Qin L, *et al.* Expression of lens-related microRNAs in transparent infant lenses and congenital cataract. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(3): 361–365
- 37 Wu C, Liu Z, Ma L, *et al.* MiRNAs regulate oxidative stress related genes via binding to the 3' UTR and TATA-box regions: a new hypothesis for cataract pathogenesis. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 142
- 38 Wang Y, Li W, Zang X, *et al.* MicroRNA-204-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(1): 323–332
- 39 秦宇, 赵江月, 闵晓洁, 等. miR-204 调控 Bcl-2 家族在年龄相关性白内障发病过程中机制研究. *中国实用眼科杂志* 2015; 33(4): 387–391
- 40 Paylakhi SH, Moazzeni H, Yazdani S, *et al.* FOXC1 in human trabecular meshwork cells is involved in regulatory pathway that includes miR-204, MEIS2, and ITGB1. *Exp Eye Res* 2013; 111: 112–121
- 41 Banaei-Esfahani A, Moazzeni H, Nosar PN, *et al.* MicroRNAs that target RGS5. *Iran J Basic Med Sci* 2015; 18(2): 108–114
- 42 Jayaram H, Cepurna WO, Johnson EC, *et al.* MicroRNA Expression in the Glaucomatous Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(13): 7971–7982

- 43 Wang N, Yang W, Xiao T, *et al.* Possible role of miR-204 in optic nerve injury through the regulation of GAP-43. *Mol Med Rep* 2018; 17(3): 3891-3897
- 44 An J, Chen X, Chen W, *et al.* MicroRNA Expression Profile and the Role of miR-204 in Corneal Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(6): 3673-3683
- 45 Gao J, Wang Y, Zhao X, *et al.* MicroRNA - 204 - 5p - Mediated Regulation of SIRT1 Contributes to the Delay of Epithelial Cell Cycle Traversal in Diabetic Corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(3): 1493-1504
- 46 Kather JN, Friedrich J, Woik N, *et al.* Angiopoietin-1 is regulated by miR-204 and contributes to corneal neovascularization in KLEIP-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(7): 4295-4303
- 47 Zhang X, Di G, Dong M, *et al.* Epithelium-derived miR-204 inhibits corneal neovascularization. *Exp Eye Res* 2018; 167: 122-127
- 48 Lu Y, Tai PWL, Ai J, *et al.* Transcriptome Profiling of Neovascularized Corneas Reveals miR-204 as a Multi-target Biotherapy Deliverable by rAAVs. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 10: 349-360
- 49 Webster CM, Tworig J, Caval-Holme F, *et al.* The impact of steroid activation of TRPM3 channels modulates spontaneous synaptic activity but not retinal waves in the developing retina. *eNeuro* 2020; 7(2): ENEURO.0175-19.2020
- 50 Brown RL, Xiong WH, Peters JH, *et al.* TRPM3 expression in mouse Retina. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117615
- 51 Kutty RK, Samuel W, Boyce K, *et al.* Proinflammatory cytokines decrease the expression of genes critical for RPE function. *Mol Vis* 2016; 22: 1156-1168
- 52 Hughes S, Pothecary CA, Jagannath A, *et al.* Profound defects in pupillary responses to light in TRPM-channel null mice: a role for TRPM channels in non-image-forming photoreception. *Eur J Neurosci* 2012; 35(1): 34-43
- 53 Papanikolaou M, Lewis A, Butt AM. Store-operated calcium entry is essential for glial calcium signalling in CNS white matter. *Brain Struct Funct* 2017; 222(7): 2993-3005