

长链非编码 RNA 在眼部疾病中的作用

徐鑫令, 侯乃方, 王欣玲

引用: 徐鑫令, 侯乃方, 王欣玲. 长链非编码 RNA 在眼部疾病中的作用. 国际眼科杂志 2020;20(10):1719-1721

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81570838)

作者单位: (110000) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第四医院眼科 中国医科大学附属眼科医院 辽宁省晶状体重点实验室

作者简介: 徐鑫令, 中国医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 神经眼科。

通讯作者: 王欣玲, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 神经眼科. wxinling@126.com

收稿日期: 2019-12-17 修回日期: 2020-09-03

摘要

长链非编码 RNA (LncRNAs) 是指长度大于 200 个核苷酸且不能编码蛋白质的 RNA。随着新一代高通量测序技术的应用, 对全基因组分析表明, LncRNAs 可以调节免疫应答、表观遗传、基因转录及转录后水平的基因表达, 从而参与维持细胞的增殖与凋亡、组织内稳态等生理过程。近年来研究发现 LncRNAs 与人体多种疾病的发生发展相关。本文主要就 LncRNAs 在眼科常见疾病中的研究进展进行综述, 以期对相关眼科疾病进行早期诊断与治疗。

关键词: 长链非编码 RNA; 眼部疾病; 靶基因; 基因调控; 基因治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.11

Research progress on the role of long non-coding RNAs in eye diseases

Xin-Ling Xu, Nai-Fang Hou, Xin-Ling Wang

Foundation item: National Natural Science Fund of China (No. 81570838)

Department of Ophthalmology, the Forth Affiliated Hospital of China Medical University, Eye Hospital of China Medical University, Key Laboratory of Lens Research of Liaoning Province, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xin - Ling Wang. Department of Ophthalmology, the Forth Affiliated Hospital of China Medical University, Eye Hospital of China Medical University, Key Laboratory of Lens Research of Liaoning Province, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. wxinling@126.com

Received: 2019-12-17 Accepted: 2020-09-03

Abstract

• Long non-coding RNAs (LncRNAs) refer to RNAs that are longer than 200 nucleotides and cannot encode a protein. With the application of next-generation sequencing technology, whole-genome analysis shows that LncRNAs can regulate gene expression in immune

response, epigenetic, gene transcription and post-transcriptional levels, thereby participating in the maintenance of cell proliferation and apoptosis, tissue homeostasis and other physiological processes. LncRNAs have been shown to involve in initiation and development of a variety of human diseases in recent years. This article reviews the research progress of LncRNAs in common diseases of ophthalmology, in order to early diagnosis and treatment of related ophthalmic diseases.

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

Citation: Xu XL, Hou NF, Wang XL, *et al.* Research progress on the role of long non-coding RNAs in eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(10):1719-1721

0 引言

2002 年日本科学家^[1]首次定义了长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNAs), 即其转录子的长度大于 200 个核苷酸且不具有编码蛋白质的功能的一类 RNA。Kapranov 等^[2]研究表明 LncRNAs 大部分位于细胞核, 细胞质中仅占约 15%, 其在树突状细胞、巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞等免疫细胞中广泛表达, 参与免疫应答, 维持细胞的正常生命活动。新一代高通量测序技术发现大部分 DNA 转录成 LncRNAs, 其转录量远远超过编码 RNA, 同时发现转录出的 LncRNAs 在基因的修饰、转录及转录后翻译、蛋白质的变构调节等过程中都发挥着重要作用^[3]。在 DNA 水平上 LncRNAs 可招募染色质重构复合体介导某些基因的表达沉默, 进而参与表观遗传调控、维持染色体数目的稳定; 可作为竞争性 RNA 激活或抑制转录因子的表达, 进而参与转录调控; 可竞争性结合微小 RNA (microRNA, miRNA) 上调 mRNA 翻译, 影响蛋白质复合物的重组; 也可直接与 mRNA 结合降解或抑制 mRNA 的翻译; 还可与蛋白结合激活或抑制蛋白活性, 进而参与转录后调控。因此, LncRNAs 是基因转录组中的重要组成部分。近年来许多研究表明 LncRNAs 的差异表达对基因表达产生影响, 并调控疾病的发生、发展。有研究指出 LncRNAs 参与眼部发育, 在眼部疾病中存在差异表达, 其表达失调与糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变、角膜新生血管的形成密切相关^[4-5]。研究 LncRNAs 在眼部疾病发生发展中的作用, 将有助于人们了解疾病的发病机制、诊断、预后与转归, 并对眼部疾病的药物开发及治疗提供新策略。本文就近年来 LncRNAs 在眼部疾病中的研究进展进行综述。

1 LncRNAs 与角膜疾病

角膜疾病是我国第二大致盲性眼病, 其中角膜新生血管的产生是角膜盲的常见原因, 它可在不同眼表疾病中发生, 破坏角膜的免疫赦免, 加剧角膜炎症反应, 严重损害视

功能。角膜新生血管产生的核心机制在于促血管生成因子和抗血管生成因子之间的失衡从而诱发炎症的级联反应。最新研究发现在血管化角膜中,LncRNA H19的表达增加,其可通过抑制 microRNA-29c(miR-29c)促进血管内皮生长因子A(VEGFA)的表达,从而诱导角膜新生血管的产生。LncRNA H19/miR-29c/VEGFA通路可能是角膜新生血管产生的潜在机制之一,这种新的调控轴有望成为治疗角膜新生血管的潜在靶点^[6]。翼状胬肉是一种慢性眼表疾病,若其侵入角膜可导致角膜散光、角膜像差改变等视功能损害。Lan等^[7]通过转录组测序发现,Linc-9432是细胞分化的抑制剂,可抑制诱导分化的细胞凋亡使得成纤维细胞功能障碍,并促进角膜缘干细胞过度表达从而对结膜—角膜屏障起到保护作用,同时阻止结膜细胞向角膜的侵袭。这一研究同时对翼状胬肉发生的分子机制进行了阐述并推测成纤维细胞功能障碍受基因间型LncRNA(LincRNA)调控,若成纤维细胞或其前体在分化或增殖方面变得异常,则可预见该疾病的发生。

2 LncRNAs与晶状体疾病

白内障是一种因晶状体混浊导致视力下降或视功能损害的疾病,是全球范围内首位致盲性眼病,依据其病因可以分为先天性白内障、代谢性白内障、年龄相关性白内障、后发性白内障等,其中以年龄相关性白内障最为常见。目前白内障的发病机制尚不明确,多项研究显示白内障的发生发展与晶状体细胞的异常凋亡及晶状体上皮—间质转换过程有关。Cheng等^[8]研究发现LncRNA H19在早期年龄相关性白内障患者的晶状体上皮细胞(lens epithelial cells,LECs)中表达上调,若对其敲低可加重紫外线辐射诱导的氧化损伤,降低细胞活力并抑制细胞增殖,导致晶状体细胞凋亡,该研究推断LncRNA H19/miR-29a/TDG这一促进氧化损伤修复的调控轴可作为治疗白内障的新靶点。后发性白内障是白内障术后的常见并发症,主要由于术后残余LECs的增殖而导致晶状体后囊混浊。Dong等^[9]通过基因芯片分析显示TGF- β 2诱导肺腺癌转移相关转录子1(MALAT1)过表达,而MALAT1通过与miR-26a结合充当靶向Smad4的ceRNA促进LECs的上皮—间质转化进程。而Wang等^[10]研究发现TGF- β 2诱导FEZF1-AS1过表达促进LECs的增殖和迁移。丹参酮II A通过调节NF- κ B信号传导保护SRA01/04细胞免受H₂O₂触发的细胞凋亡,从而提高LncRNA ANRIL表达,这也表明丹参酮II A具有治疗年龄相关性白内障的潜力^[11]。

3 LncRNAs与青光眼

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma,POAG)是最常见的青光眼类型,其主要特征为视野缺损及视神经损害,发病机制可能与小梁网中的细胞外基质(extracellular matrix,ECM)堆积有关。因进行性的视网膜神经节细胞缺失引起的视野缺损很容易被患者忽视,因此,该病是一种严重威胁视力的隐匿性视神经退行性疾病。目前已将WDR36、MYOC和OPTN确定为POAG的致病基因。Shen等^[12]研究表明,人小梁网细胞(human trabecular meshwork cells,HTMCs)在氧化应激下LncRNA RP11-820明显上调,它可直接结合miR-3178调控MYOD1的表达,而MYOD1可以与STAT3结合转录HTMCs中的ECM基因。这种氧化应激诱导的LncRNA RP11-820在调节HTMCs中的miR-3178/MYOD1/ECM轴起到了关键作用。这一发现进一步阐明了POAG的发病机制,并为其提供了新型治疗靶标。

Xie等^[13]通过微阵列分析获得了来自10例POAG患者和10名无眼部疾病的健康对照者的房水中的LncRNAs和mRNA表达谱,以期预测潜在的LncRNAs功能。经过实时定量RT-PCR证实,LncRNA T267384、ENST00000607393和T342877可能是POAG诊断的潜在生物学标记,ENST00000607393可能是治疗小梁网钙化的新靶标。

4 LncRNAs与增生性玻璃体视网膜病变

增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy,PVR)是一种致盲性的眼科疾病,常并发于视网膜脱离或玻璃体切割术后,其病理改变是在视网膜前后表面及玻璃体内形成一种纤维增殖膜,即视网膜前膜(epiretinal membranes,ERMs),若其收缩后可引起PVR的发生,甚至导致视网膜皱褶或牵拉性视网膜脱离。Zhou等^[14]通过基因芯片分析显示,PVR患者的ERMs中有78个LncRNAs异常表达,包括48个上调的LncRNAs转录本和30个下调的LncRNAs转录本。PVR患者外周血细胞及血浆中LncRNA MALAT1均明显上调,该非编码RNA具有调节视网膜色素上皮层细胞增殖和迁移的作用,并对ERMs的形成至关重要。体外实验进一步发现抑制LncRNA MALAT1的表达可降低细胞凋亡的几率,综合分析得出LncRNA MALAT1不仅是PVR疾病诊断和基因治疗的靶点,也是疾病预后判断的重要标志。

5 LncRNAs与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是最常见的微血管并发症,可产生视网膜新生血管、黄斑水肿、视网膜出血及牵拉性视网膜脱离等眼底改变,最终可导致视力丧失。该病理改变主要系多种细胞因子通过激活不同信号通路最终引起血—视网膜屏障受损。Yu等^[15]通过制作体外糖尿病凋亡细胞模型,评估了在高葡萄糖损伤的人视网膜色素上皮细胞中的LncRNA反胰岛素样生长因子2(IGF2-AS)的功能,研究发现LncRNA IGF2-AS可调节高葡萄糖诱导的人视网膜色素上皮细胞凋亡,同时发现通过激活AKT信号通路可抑制LncRNA IGF2-AS表达,从而对葡萄糖损伤的人视网膜色素上皮细胞起到保护作用。Zhang等^[16]通过RT-qPCR检测DR患者血浆中的LncRNAs证实LncRNA AK077216表达下调,可通过下调miR-383抑制视网膜色素上皮细胞的凋亡。新生血管生成是DR的重要临床特征,但其发生的确切机制仍不清楚。Liu等^[17]研究表明LncRNA MALAT1通过调节miR-125b/血管内皮钙粘蛋白(VE-钙粘蛋白)轴促进DR的新生血管形成。在高葡萄糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞(hRMEC)中,LncRNA MALAT1和VE-钙粘蛋白被上调,而miR-125b被下调;敲低LncRNA MALAT1可通过miR-125b靶向抑制VE-钙粘蛋白/ β -连环蛋白复合物来抑制hRMEC增殖、迁移和血管生成,因此抑制LncRNA MALAT1可能成为DR抗新生血管生成治疗的潜在靶标。

6 LncRNAs与年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration,ARMD)是在全球范围内造成视力丧失的主要原因之一,尤其是发达国家ARMD则是致盲的首位原因^[18]。其主要特征是视网膜光感受器和视网膜色素上皮细胞变性及脉络膜新生血管形成,从而影响中心视力。ARMD分为湿性(渗出性)和干性(萎缩性)两种类型,湿性ARMD表现为脉络膜新生血管形成,眼内注射抗血管

内皮生长因子已成为主流治疗方式,而对于干性 ARMD 形成的地图样萎缩尚无有效的治疗措施。Zhu 等^[19] 研究发现 LncRNAs 已经成为感光细胞发育的重要调节剂,其中 LncRNA MEG3 在光诱导的视网膜色素上皮细胞变性中起重要作用。在光诱导损伤模型中,LncRNA MEG3 表达显著上调,它可充当 p53 诱饵来调节视网膜感光细胞功能,MEG3 沉默可防止体内光诱导的视网膜色素上皮细胞变性和感光细胞凋亡。同时 MEG3 沉默也降低 caspase 3/7 活性,上调抗凋亡蛋白(Bcl-2)的表达,并下调促凋亡蛋白(Bax)的表达。综上,LncRNA MEG3 的发现对治疗光诱导的视网膜色素上皮细胞变性提供了一种新方法。有研究表明位于视网膜色素上皮细胞质中的 LncRNA ZNF503-AS1 与视网膜色素上皮细胞分化同步上调,而在萎缩性 ARMD 和视网膜色素上皮功能障碍患者中表达下调。体外实验进一步表明 LncRNA ZNF503-AS1 可促进视网膜色素上皮细胞分化并抑制其增殖、迁移。该研究提示 LncRNA ZNF503-AS1 可作为萎缩性 ARMD 的生物标志物和治疗靶标^[20]。

7 LncRNAs 与视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿最常见的原发性眼内恶性肿瘤,早期主要表现是白瞳症,其次为斜视、眼球移位等;当疾病进展到晚期时可发生眼外播散,其致盲率、致死率相当高。目前,对于 RB 的发病机制仍不完全清楚,一般认为与基因突变、表观遗传修饰等多种分子机制有关。基础研究发现沉默的 LncRNA ANRIL 通过调节 miR-99a 和 c-Myc 抑制成视网膜细胞瘤 Y79 细胞的生长和转移;LncRNA MEG3 通过负调控 Wnt/ β -catenin 途径在 RB 的发生和发展中起到抗肿瘤的作用^[21]。这些研究使我们能够更好地了解 RB 的病理过程并为 RB 的靶向治疗提供了新的见解。临床上 RB 的治疗重点主要是通过肿瘤的早期防控挽救患儿生命,其次是保存眼球,最大程度地保留视力。早期的 RB 若及时发现并治疗存活率大多超过 95%,而晚期患者存活率一般低于 50%,预后很差。Su 等^[22] 研究发现 RB 的不良预后主要归因于 LncRNA BANCRCR 功能失调,其可以调节肿瘤的生长和转移。

8 小结

LncRNAs 是基因表达的重要调控因子,通过多种分子及信号通路影响疾病的发生发展。目前,国内对于眼部疾病相关 LncRNAs 的研究尚处于发展阶段,只有少部分 LncRNAs 的特征、生物学功能及作用机制得到确认,且多以单中心小样本的研究为主,单个标志物对疾病诊断及预后判断的预测效率有限,多个标志物联合则能显著提高对疾病诊断、预后预测的价值,扩大样本量、开展多中心研究也将使研究数据更加具有说服力。相信在不久的将来,随着研究的深入及高通量测序技术的更新,LncRNAs 在细胞和组织中的生物学功能及作用机制会越来越明晰,会有更多参与眼部疾病的 LncRNAs 被挖掘,并成为潜在的生物学标志,为眼部疾病的诊治提供新的思路和靶点。

参考文献

- 1 The ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; 489(7414):57-74
- 2 Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science* 2007; 316(5830):1484-1488

- 3 Tsai MC, Manor O, Yue W, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329(5992):689-693
- 4 Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long non-coding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;471(1):135-141
- 5 唐子雁,王峰,苏颖.长链非编码 RNA 在视网膜色素上皮相关视网膜疾病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2019;19(8):1321-1325
- 6 Sun B, Ding Y, Jin X, et al. Long non-coding RNAH19 promotes corneal neovascularization by targeting microRNA-29c. *Biosci Rep* 2019; 39(5):BSR20182394
- 7 Lan W, Hou A, Lakshminarayanan R, et al. Linc-9432 is a novel pterygium lincRNA which regulates differentiation of fibroblasts. *FEBS Lett* 2018; 592(7):1173-1184
- 8 Cheng T, Xu M, Qin B, et al. lncRNA H19 contributes to oxidative damage repair in the early age-related cataract by regulating miR-29a/TDG axis. *J Cell Mol Med* 2019; 23(9):6131-6139
- 9 Dong N. Long Noncoding RNA MALAT1 Acts as a Competing Endogenous RNAto Regulate TGF- β 2 Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Lens Epithelial Cells by a MicroRNA-26a-Dependent Mechanism. *Biomed Res Int* 2019; 2019:1569638
- 10 Wang Y, Chen L, Gu Y, et al. LncRNA FEZF1-AS1 Promotes TGF- β 2-Mediated Proliferation and Migration in Human Lens Epithelial Cells SRA01/04. *J Ophthalmol* 2019;2019:4736203
- 11 Qi D, Wang M, Zhang D, et al. Tanshinone II A protects lens epithelial cells from H₂O₂-induced injury by upregulation of lncRNA ANRIL. *J Cell Physiol* 2019[published online ahead of print]
- 12 Shen W, Huang B, He Y, et al. Long non-coding RNA RP11-820 promotes extracellular matrix production via regulating miR-3178/MYOD1 in human trabecular meshwork cells. *FEBS J* 2020;287(5):978-990
- 13 Xie L, Mao M, Wang C, et al. Potential Biomarkers for Primary Open-Angle Glaucoma Identified by Long Noncoding RNA Profiling in the Aqueous Humor. *Am J Pathol* 2019; 189(4):739-752
- 14 Zhou RM, Wang XQ, Yao J, et al. Identification and characterization of proliferative retinopathy-related long noncoding RNAs. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 465(3):324-330
- 15 Yu X, Luo Y, Chen G, et al. Long noncoding RNA IGF2AS regulates high-glucose induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *IUBMB Life* 2019; 71(10):1611-1618
- 16 Zhang X, Shi E, Yang L, et al. LncRNA AK077216 is downregulated in diabetic retinopathy and inhibited the apoptosis of retinal pigment epithelial cells by downregulating miR-383. *Endocr J* 2019;66(11):1011-1016
- 17 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
- 18 Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age related macular degeneration (AMD); associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)* 2016; 3:34
- 19 Zhu YX, Yao J, Liu C, et al. Long non-coding RNA MEG3 silencing protects against light-induced retinal degeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 496(4):1236-1242
- 20 Chen X, Jiang C, Qin B, et al. LncRNA ZNF503-AS1 promotes RPE differentiation by downregulating ZNF503 expression. *Cell Death Dis* 2017; 8(9):e3046
- 21 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. *Tumor Biol* 2015; 37(2):1461-1469
- 22 Su S, Gao J, Wang T, et al. Long non-coding RNA BANCRCR regulates growth and metastasis and is associated with poor prognosis in retinoblastoma. *Tumor Biol* 2015; 36(9):7205-7211