

长链非编码 RNA 在眼部疾病的研究进展

郑久胜*, 姚静虹*, 刘光明, 李淑婷

引用: 郑久胜, 姚静虹, 刘光明, 等. 长链非编码 RNA 在眼部疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(10):1740-1743

基金项目: 江苏省自然科学基金青年项目 (No. BK20190162); 常州市应用基础研究计划 (No. CJ20190090)

作者单位: (213000) 中国江苏省常州市第一人民医院眼科
*: 郑久胜和姚静虹对本文贡献一致。

作者简介: 郑久胜, 毕业于皖南医学院, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼表疾病; 姚静虹, 毕业于南京医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病及青光眼的临床研究。

通讯作者: 李淑婷, 毕业于上海交通大学医学院, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病、糖尿病视网膜病变血管神经损伤机制的基础研究、多模式眼底影像学的临床研究. lishuting1015@163.com

收稿日期: 2020-03-01 修回日期: 2020-09-01

摘要

长链非编码 RNA (lncRNA) 被定义为长度超过 200 个核苷酸并从人类基因组转录而未翻译 (非编码) 的 RNA。随着人类基因组测序及图谱绘制的顺利完成, 在随后启动的 ENCODE 研究中发现, 约 75% 的基因组序列可以被转录成 RNA, 而其中大部分转录产物为非编码 RNA。近年研究发现, lncRNA 广泛参与生物个体的发育、细胞增殖、细胞分化等体内多种重要的生理及病理过程, 如细胞周期调控、细胞代谢、细胞凋亡、诱导多能干细胞的重编程及表观遗传调控等生物学功能, 而差异性表达对人类各种疾病的发生起着重要的作用, 如恶性肿瘤、炎症及免疫性疾病等。研究表明 lncRNA 与眼科疾病的发病机制也密切相关, 本文对近年来关于 lncRNA 的异常表达与眼部疾病的研究现状做一综述。

关键词: 长链非编码 RNA; 生物学功能; 眼部疾病; 发病机制; 研究进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.16

Research progress of long non - coding RNA in eye diseases

Jiu-Sheng Zheng*, Jing-Hong Yao*, Guang-Ming Liu, Shu-Ting Li

Foundation items: the Youth Project of Jiangsu Natural Science Foundation (No. BK20190162); the Basic Research Project of Changzhou City (No. CJ20190090)

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

Co-first authors: Jiu-Sheng Zheng and Jing-Hong Yao

Correspondence to: Shu-Ting Li. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China. lishuting1015@163.com

Received: 2020-03-01 Accepted: 2020-09-01

Abstract

• Long non - coding RNA (lncRNA) is defined as untranslatable (non - coding) RNA that is over 200 nucleotides and is transcribed from the human genome. With the successful completion of the human genome sequencing and mapping, in subsequent ENCODE study, we found that about 75% of the genome sequence can be transcribed into RNA, and most of the transcripts are non-coding RNA. New research in recent years has found that lncRNA is involved in many important physiological and pathological processes in the body, such as cell development, cell proliferation, cell differentiation, such as cell cycle regulation, cell metabolism, apoptosis, and reprogramming of induced peripheral stem cells. And epigenetic regulation and other biological functions, and differential expression play an important role in the occurrence of various human diseases, such as malignant tumors, inflammatory and immune diseases. Recent studies have shown that lncRNA is related to the pathogenesis of ophthalmic diseases. This article aims to review the latest progress between the abnormal expression of lncRNAs and eye diseases in recent years.

• KEYWORDS: long non - coding RNA; biological functions; eye diseases; pathogenesis; research progress

Citation: Zheng JS, Yao JH, Liu GM, et al. Research progress of long non-coding RNA in eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(10):1740-1743

0 引言

近年来随着基因组计划的完成、分子生物学技术的飞速发展以及新的基因检测技术日趋成熟和完善, 新的研究发现, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 广泛参与生物体内多种重要的生理及病理过程, 而其异常表达与人类多种重大疾病的发生及进展过程密切相关^[1], 如恶性肿瘤、炎症、免疫性疾病等。最近的研究显示, lncRNA 与眼科疾病也息息相关, 本文旨在对近年来关于 lncRNA 的异常表达与眼部疾病的研究现状做一综述。

1 lncRNA 概述

lncRNA 是指长度大于 200 个核苷酸且不参与蛋白质编码过程的 RNA, 随着研究的不断深入, 发现其具有多种多样的重要生物学功能。

1.1 lncRNA 结构及其特征 根据 GENECODE 数据库分析统计显示,人类目前有 13870 个基因可以通过转录生成 lncRNA,其 lncRNA 目前已知数量达到 24000 多条^[2], lncRNA 可在任何基因组部位进行转录,类似于 mRNA,具有 5' 帽子结构和 3' 多聚腺苷尾结构,但其开放阅读框较短或者不存在,在生物细胞内整体水平表达较低,约为 mRNA 的 1/10,具有复杂的二级或三级结构,无较高的序列保守性^[3]。

lncRNA 根据其生物学功能,主要分为两大类:调控性非编码 RNA 和基础结构性非编码 RNA。lncRNA 属于调控性非编码 RNA 中的一类。小非编码 RNA 包括小干扰 RNAs、微小 RNAs (microRNAs) 等,其中 microRNAs 是近年来研究较热门,转录本长度约由 19~24 个核苷酸组成的内源性单链小 RNA^[4]。与其相关的 microRNAs 相比较,lncRNA 转录本序列更长、空间结构更加复杂,因此其所包含的信息量也更加丰富。lncRNA 依据其在基因组上的位置关系,可分为基因区间、双向型、天然反义、天然顺义及内含子区等 5 种类型,具有重要的生物学功能,对其进行深入研究将有助于我们更好地探索相关疾病的发生发展机制,并为相关疾病的治疗提供新的策略和思路。

1.2 lncRNA 的生物学功能 lncRNA 的生物学功能主要表现在以下几个方面:(1)通过招募染色质重塑复合体到特定的基因组位点使其发生催化活性,从而介导表观遗传发生变化。如人体内的二氢叶酸还原酶基因 DHFR,其上游启动子启动 lncRNA 的转录并补充下游启动子的碱基以形成复合物的稳定结构,可以阻止启动子与 TFIIB 结合,最终抑制下游基因转录^[5]。也可以通过组蛋白修饰以远程调控的方式沉默基因的转录^[6]。(2)通过影响增强子和启动子的转录过程等作用机制在转录水平发挥重要的调控作用。其调控基因表达的方式非常多样化,既可以通过参与组蛋白修饰、mRNA 拼接的方式,又可以通过结合转录因子来激活或抑制目的基因的表达。当细胞被破坏,应激反应通过启动细胞周期蛋白 D1 基因的上游 lncRNA 转录,转录产物可与结合蛋白 TLS 结合,通过其结合后的变构效应来调控蛋白 CBP/p300 并抑制组蛋白乙酰转移酶的活性,进而进一步抑制细胞周期蛋白 D1 的转录^[7]。(3)lncRNA 参与转录调控。作为直接的转录激活因子或转录抑制因子参与靶基因的调控。lncRNA Evf-2^[8]与 Dlx-2 特异性协作以提高 Dlx-5/6 增强子的靶转录活性和同源异型结构特异性方式。Evf-2 和 Dlx-2 蛋白的稳定复合物在体内形成,表明 Evf-2 通过直接影响 Dlx-2 活性来激活转录活性。(4)lncRNA 也可以通过转录后调控,包括转录后的剪切、拼接、转运、折叠、翻译及降解等多个步骤,如 mRNA-Zeb2,受 lncRNA 直接调控,其翻译起始点位于非编码区的内含子中,lncRNA 可与其互补而保护其不受剪切,以此调控 Zeb2 基因的表达^[9]。

1.3 lncRNA 与 microRNAs 的相互作用 近年研究表明,lncRNA 可以通过竞争内源性 RNA 与 microRNAs 而相互干扰,影响 mRNA 与 microRNAs 的结合。如在肝纤维化^[10]发展过程中 lncRNA 与 microRNAs 共同参与了肝纤维化中蛋白质编码基因表达的调节,研究肝纤维化中失调的 lncRNA 表达和 lncRNAs-microRNAs 相互作用机制,将

有助于开发新的肝纤维化治疗靶标和生物标记物。在胆囊癌^[11]中 lncRNA PVT1 通过其对 miR-143 的竞争内源性 RNA 活性正调控 HK2 的表达,即 PVT1/miR-143/HK2 轴通过调节胆囊癌细胞中的有氧葡萄糖代谢来促进细胞增殖和转移,这可能为胆囊癌提供新的治疗靶标。

2 lncRNA 与人类疾病

2010 年,作为在乳腺癌中判断预后及转移的重要指标—HOTAIR^[12]的发现使人们将疾病发病机制的研究转向 lncRNA,随后的研究发现,越来越多的疾病与 lncRNA 的差异表达密切相关。研究最多的是 lncRNA 与肿瘤发病之间的关系,涉及肺癌^[13]、肝癌^[14]、结直肠癌^[15]、宫颈癌^[16]、乳腺癌^[17]、膀胱癌^[18]、白血病^[19]等多种恶性肿瘤疾病的发生。此外,研究表明,lncRNA 与糖尿病及其并发症(如糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病变)、自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)、心血管疾病、神经系统疾病(如阿尔茨海默氏病)等多种疾病的发生发展也息息相关。

3 lncRNA 与眼科相关疾病

目前,lncRNA 与眼部疾病的相关研究表明,lncRNA 参与视网膜发育,其异常表达可能与角膜新生血管的形成、翼状胬肉、青光眼、白内障、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、糖尿病性视网膜病变、年龄相关性黄斑变性(ARM) 、视网膜母细胞瘤、葡萄膜黑色素瘤(UM)等的发病机制密切相关。

3.1 lncRNA 与角膜新生血管 正常角膜是透明无血管的,当角膜遭受病原体感染、外伤或炎症等因素刺激时会导致角膜新生血管的形成。已有研究表明,角膜新生血管的形成是多种炎症因子及细胞因子共同作用的病理过程。Huang 等^[20]通过建立鼠角膜新生血管模型,采用微阵列分析发现,炎症性新生血管的鼠角膜与正常透明的鼠角膜相比,有 154 个 lncRNA 表达差异显著,其中包括 60 个下调的 lncRNA 和 94 个上调的 lncRNA,提示角膜新生血管形成可能与相关 lncRNA 异常表达有关,其可能成为角膜新生血管疾病预防和治疗的潜在靶点。

3.2 lncRNA 与翼状胬肉 翼状胬肉的确切发病机制尚不明确,其可能的发病因素有以下几个:(1)血管内皮生长因子受体(VEGFR)^[21]控制病理性血管生成并增加眼内血管通透性;(2)白细胞介素^[22];(3)基质金属蛋白酶及基质金属蛋白酶组织抑制因子^[23],基质金属蛋白酶可促进翼状胬肉的生长,而基质金属蛋白酶组织抑制因子与基质金属蛋白酶功能恰恰相反;(4)肿瘤抑制基因^[24],如 P53 的异常表达能够促进翼状胬肉细胞增殖;(5)增殖相关蛋白^[25],如 Ki-67、细胞周期蛋白 D1 在翼状胬肉细胞增殖过程中发挥重要作用。Liu 等^[26]发现在翼状胬肉组织中 lncRNA 参与调节关键基因表达,并提出相关 lncRNA 可能是治疗翼状胬肉的新型分子靶点。

3.3 lncRNA 与青光眼 青光眼是一组以视神经萎缩和视野缺损为特征的疾病,是致盲的主要原因之一,具有一定的遗传性。病理性眼压升高是青光眼的一个重要的危险因素。lncRNA CDKN2B-AS 又称为 ANRIL,是一种以 CDKN2A 和 CDKN2B 的反义方向转录的 lncRNA。这些基因座上多态性的发生改变了调节细胞周期或通过表观遗

传机制对靶基因的表达,随后诱导视网膜神经节细胞凋亡和诱发青光眼的发生^[27]。另有研究表明, lncRNA MALAT1 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制青光眼中的视网膜神经节细胞凋亡^[28]。

3.4 lncRNA 与白内障 Shen 等^[29] 研究发现,与年龄相匹配的透明晶状体受检者相比,白内障患者有 38 个 lncRNA 表达异常, lncRNA 在白内障患者的全血血浆和房水中的表达量明显增加;而敲除 MIAT 可通过氧化应激反应影响人晶状体上皮细胞的凋亡、增殖、迁移,敲除 MIAT 可抑制肿瘤坏死因子- α 的异常表达及晶状体上皮细胞的迁移,在后发性白内障的发病过程中可能具有重要作用。

3.5 lncRNA 与增殖性玻璃体视网膜病变 Zhou 等^[30] 利用微阵列分析研究显示, PVR 患者的视网膜前膜中有 78 个 lncRNA 存在异常表达(48 个上调, 30 个下调)。PVR 患者外周血细胞和血浆部分 lncRNA MALAT1 明显上调; PVR 术后患者 MALAT1 表达明显减少, 体外实验提示 MALAT1 调节视网膜色素上皮(RPE)细胞的增殖和迁移,这对于视网膜前膜形成具有关键作用,表明 MALAT1 可能作为 PVR 的诊断和潜在预后指标,也可能成为 PVR 基因治疗的潜在靶点。

3.6 lncRNA 与糖尿病性视网膜病变 Liu 等^[31] 在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠动物模型中发现, lncRNA MALAT1 在视网膜的表达量明显上调,提示糖尿病血管内皮细胞功能障碍与其相关。Yan 等^[32] 通过建立 STZ 诱导的糖尿病性视网膜病变大鼠动物模型发现,早期糖尿病性视网膜病变大鼠存在 303 个 lncRNA 异常表达(214 个表达下调, 89 个表达上调),提示 lncRNA 可能通过多个致病途径介导糖尿病性视网膜病变的发病机制,其中 MALAT1 可能是早期诊断、治疗及判断其预后的一个潜在治疗靶标。

3.7 lncRNA 与年龄相关性黄斑变性 RPE 细胞去分化已被认为是萎缩性 ARMD 病理变化的关键因素。因此,阻断 RPE 去分化是治疗萎缩性 ARMD 的有效策略。Chen 等^[33] 使用微阵列筛选出 217 个差异表达的 lncRNA。其中 lncRNA ZNF503-AS1 在 RPE 细胞的细胞质中表达,且 ZNF503-AS1 表达水平与 RPE 分化一起持续上调,并且在萎缩性 ARMD 患者的 RPE 脉络膜中被下调。该研究表明 ZNF503-AS1 失调与萎缩性 ARMD 的 RPE 去分化和病理过程有关,提示其可作为萎缩性 ARMD 的生物标志物和治疗靶标。

3.8 lncRNA 与眼部肿瘤

3.8.1 lncRNA 与视网膜母细胞瘤 研究发现, lncRNA MEG3 启动子的高甲基化及 MEG3 的失活与视网膜母细胞瘤患者的预后相关,该研究揭示 MEG3 是视网膜母细胞瘤中的肿瘤抑制基因,并通过调节 Wnt/ β -连环蛋白途径的活性抑制视网膜母细胞瘤细胞的增殖^[34]。另有研究发现, lncRNA H19 可通过结合 miR-17-92 簇的位点抑制视网膜母细胞瘤的进展,这有望成为视网膜母细胞瘤的治疗策略^[35]。

3.8.2 lncRNA 与葡萄膜黑色素瘤 UM 是成人中最常见的原发性眼部恶性肿瘤,可导致严重的视觉障碍。Xu 等^[36] 研究发现遗传扩增和 DNA 甲基化是 UM 中异常 lncRNA PVT1

表达的机制,提示 lncRNA PVT1 的表达可能在 UM 的发生发展过程中具有重要意义,其可作为特异性的预后生物标志物。Zheng 等^[37] 研究发现, lncRNA FTH1P3 的表达与 UM 组织中 miR-224-5p 表达呈负相关, miR-224-5p 的异位表达降低了 UM 细胞的增殖,阻滞细胞周期和抑制细胞迁移,表明 lncRNA FTH1P3 在 UM 中起关键作用。

4 展望

随着研究的深入,大量 lncRNA 功能逐渐被挖掘,为明确相关疾病的发病机制提供了可能,然而 lncRNA 研究前景仍然存在着众多挑战:(1) lncRNA 功能及作用机制研究。lncRNA 类似于 mRNA,具有 5' 帽子结构和 3' 多聚腺苷尾结构,但其开放阅读框较短或者缺失,在生物细胞内整体水平上表达较低,约为 mRNA 的 1/10,具有复杂的二级或三级结构,无较高的序列保守性,这在极大程度上限制了对 lncRNA 功能的详尽阐述和研究。(2) lncRNA 基因测序的准确性。传统的 lncRNA 筛选方法效率低下,假阳性率高,目前研究 lncRNA 的高通量技术手段主要有芯片、二代测序、三代测序。然而基因芯片虽然具有覆盖全面、高效、准确的特点,但 lncRNA 的表达量远低于 mRNA。此外,利用测序的方法需要特异性建库和较高的数据量,这使得测序的准确性要求更加严格。(3) lncRNA 特异性表达仍未完全阐明。随着技术的快速发展,人们对 lncRNA 的差异性表达认识也日趋完善,但在眼部疾病方面研究较少,仍需要进一步阐明和完善。

5 总结

随着对 lncRNA 研究的深入,对基因的定义又有了更加深入的认识,分子遗传学的经典理论“中心法则”的内容变得更加丰富,人们对生命的运行规律,包括正常和疾病状态下的认知,也将会随着越来越多的 lncRNA 的发现而变得更加丰富。研究 lncRNA 与眼部疾病发生发展之间的关系,将有助于人们对众多眼部疾病的发病机制、诊断、预后及转归予以新的认识,并对眼部疾病的治疗药物开发提供新的策略。

参考文献

- 1 Botti G, Marra L, Malzone MG, et al. lncRNA HOTAIR as Prognostic Circulating Marker and Potential Therapeutic Target in Patients with Tumor Diseases. *Curr Drug Targets* 2017; 18(1): 27-34
- 2 Jia H, Osak M, Bogu GK, et al. Genome-wide computational identification and manual annotation of human long noncoding RNA genes. *RNA* 2010; 16(8): 1478-1487
- 3 Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22(9): 1775-1789
- 4 Prakash P, Rajakani R, Gupta V. Transcriptome-wide identification of *Rauvolfia serpentina* microRNAs and prediction of their potential targets. *Comput Biol Chem* 2016; 61: 62-74
- 5 Martianov I, Ramadass A, Serra Barros A, et al. Repression of the human dihydrofolate reductase gene by a non-coding interfering transcript. *Nature* 2007; 445(7128): 666-670
- 6 Sun TT, He J, Liang Q, et al. lncRNA GCLnc1 Promotes Gastric Carcinogenesis and May Act as a Modular Scaffold of WDR5 and KAT2A Complexes to Specify the Histone Modification Pattern. *Cancer Discov* 2016; 6(7): 784-801
- 7 Chellini L, Frezza V, Paronetto MP. Dissecting the transcriptional

- regulatory networks of promoter – associated noncoding RNAs in development and cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39(1) : 51
- 8 Cajigas I, Chakraborty A, Swyter KR, *et al.* The Evf2 Ultraconserved Enhancer lncRNA Functionally and Spatially Organizes Megabase Distant Genes in the Developing Forebrain. *Mol Cell* 2018; 71(6) : 956–972.e9
- 9 Perdigão-Henriques R, Petrocca F, Altschuler G, *et al.* miR–200 promotes the mesenchymal to epithelial transition by suppressing multiple members of the Zeb2 and Snail1 transcriptional repressor complexes. *Oncogene* 2016; 35(2) : 158–172
- 10 Bian EB, Xiong ZG, Li J. New advances of lncRNAs in liver fibrosis, with specific focus on lncRNA–miRNA interactions. *J Cell Physiol* 2019; 234(3) :2194–2203
- 11 Chen J, Yu Y, Li H, *et al.* Long non–coding RNA PVT1 promotes tumor progression by regulating the miR–143/HK2 axis in gallbladder cancer. *Mol Cancer* 2019;18(1) :33
- 12 Gupta RA, Shah N, Wang KC, *et al.* Long non – coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464(7291) : 1071–1076
- 13 Chen S, Wu H, Lv N, *et al.* lncRNA CCAT2 predicts poor prognosis and regulates growth and metastasis in small cell lung cancer. *Biomed Pharmacother* 2016; 82: 583–588
- 14 Li X, Su Y, Sun B, *et al.* An Artificially Designed Interfering lncRNA Expressed by Oncolytic Adenovirus Competitively Consumes OncomiRs to Exert Antitumor Efficacy in Hepatocellular Carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2016; 15(7) : 1436–1451
- 15 Shen X, Xue Y, Cong H, *et al.* Circulating lncRNA DANCR as a potential auxiliary biomarker for the diagnosis and prognostic prediction of colorectal cancer. *Biosci Rep* 2020; 40(3) : BSR20191481
- 16 Hosseini ES, Meryet-Figuere M, Sabzalipoor H, *et al.* Dysregulated expression of long noncoding RNAs in gynecologic cancers. *Mol Cancer* 2017; 16(1) : 107
- 17 Lin A, Li C, Xing Z, *et al.* The LINK–A lncRNA activates normoxic HIF1 α signalling in triple–negative breast cancer. *Nat Cell Biol* 2016; 18(2) : 213–224
- 18 Wang Y, Zhang H, Li X, *et al.* Differential expression profile analysis of lncRNA UCA1 α regulated mRNAs in bladder cancer. *J Cell Biochem* 2018; 119(2) : 1841–1854
- 19 Gao C, Zhang J, Wang Q, *et al.* Overexpression of lncRNA NEAT1 mitigates multidrug resistance by inhibiting ABCG2 in leukemia. *Oncol Lett* 2016; 12(2) : 1051–1057
- 20 Huang J, Li YJ, Liu JY, *et al.* Identification of corneal neovascularization – related long noncoding RNAs through microarray analysis. *Cornea* 2015; 34(5) : 580–587
- 21 Wang Y, Lin J, Chen L, *et al.* Expression of Peroxiredoxin 2 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in Pterygium. *Cornea* 2017; 36(7) : 841–844
- 22 Feng QY, Hu ZX, Song XL, *et al.* Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(6) : 973–981
- 23 Tsai YY, Chiang CC, Yeh KT, *et al.* Effect of TIMP–1 and MMP in pterygium invasion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(7) : 3462–3467
- 24 Konstantopoulou K, Tsiambas E, Baliou E, *et al.* Deregulation of p53/survivin apoptotic markers correlated to PTEN expression in pterygium neoplastic cells. *J BUON* 2018; 23(3) : 826–831
- 25 Liang K, Jiang ZX, Ding BQ, *et al.* Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Mol Vis* 2011; 17(186–187) : 1687–1693
- 26 Liu J, Ding X, Yuan L, *et al.* Identification of pterygium–related long non–coding RNAs and expression profiling by microarray analysis. *Int J Mol Med* 2016; 38(2) : 529–536
- 27 Congrains A, Kamide K, Ohishi M, *et al.* ANRIL: molecular mechanisms and implications in human health. *Int J Mol Sci* 2013; 14(1) : 1278–1292
- 28 Li HB, You QS, Xu LX, *et al.* Long Non–Coding RNA –MALAT1 Mediates Retinal Ganglion Cell Apoptosis Through the PI3K/Akt Signaling Pathway in Rats with Glaucoma. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43(5) : 2117–2132
- 29 Shen Y, Dong LF, Zhou RM, *et al.* Role of long non–coding RNA MIAT in proliferation, apoptosis and migration of lens epithelial cells; a clinical and *in vitro* study. *J Cell Mol Med* 2016; 20(3) : 537–548
- 30 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
- 31 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(10) : e1506
- 32 Yan B, Tao ZF, Li XM, *et al.* Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 18; 55(2) : 941–951
- 33 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
- 34 Gao Y, Huang P, Zhang J. Hypermethylation of MEG3 promoter correlates with inactivation of MEG3 and poor prognosis in patients with retinoblastoma. *J Transl Med* 2017; 15(1) : 268
- 35 Zhang A, Shang W, Nie Q, *et al.* Long non – coding RNA H19 suppresses retinoblastoma progression via counteracting miR – 17 – 92 cluster. *J Cell Biochem* 2018; 119(4) : 3497–3509
- 36 Xu H, Gong J, Liu H. High expression of lncRNA PVT1 independently predicts poor overall survival in patients with primary uveal melanoma. *PLoS One* 2017; 12(12) : e0189675
- 37 Zheng X, Tang H, Zhao X, *et al.* Long non–coding RNA FTHIP3 facilitates uveal melanoma cell growth and invasion through miR–224–5p. *PLoS One* 2017; 12(11) : e0184746