

# 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

唐子雁, 王峰, 苏颖

引用: 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

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81470633)

作者单位: (150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介: 唐子雁, 哈尔滨医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 视网膜疾病的基础研究。

通讯作者: 苏颖, 毕业于暨南大学, 博士, 留美博士后, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 副主任, 研究方向: 玻璃体、视网膜疾病的基础研究. [hyingsu@126.com](mailto:hyingsu@126.com)

收稿日期: 2019-01-14 修回日期: 2019-06-20

## 摘要

视网膜色素上皮对维持光感受器及其他视网膜细胞的存活和正常生理功能具有重要意义, 其病变可引起众多视网膜疾病的发生发展。近年来有研究表明, 长链非编码 RNA (LncRNA) 在眼部相关疾病中存在差异表达, 并对不同类型眼病的发生发展起调控作用。这提示 LncRNA 可以作为基因诊断和治疗眼科疾病的新靶点。视网膜色素上皮细胞对视网膜功能具有不可忽视的作用, 若从 LncRNA 角度对其进行研究, 将对视网膜疾病的诊断与治疗开辟新的道路。

**关键词:** 长链非编码 RNA; 视网膜色素上皮; 年龄相关性黄斑变性; 糖尿病视网膜病变; 增殖性玻璃体视网膜病变; 早产儿视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.13

## Research progress of LncRNA in retinal pigment epithelium associated retinal diseases

Zi-Yan Tang, Feng Wang, Ying Su

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No.81470633)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Correspondence to:** Ying Su. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. [hyingsu@126.com](mailto:hyingsu@126.com)

Received: 2019-01-14 Accepted: 2019-06-20

## Abstract

• Retinal pigment epithelium (RPE) plays an important

role in maintaining the normal physiological function of photoreceptors and other retinal cells. The pathological changes of RPE can cause the occurrence and development of many retinal diseases. It was reported recently that there are differential expressions of long noncoding RNAs (LncRNAs) in ophthalmic eye diseases, which play important roles in the pathogenesis of different types of eye diseases. It indicated that LncRNAs may be new targets for gene diagnosis and treatment of ocular diseases. RPE cell is important for retinal function. It will find a novel way for the diagnosis and treatment of retinal diseases if we investigate RPE from the perspective of LncRNA.

• **KEYWORDS:** long noncoding RNA; retinal pigment epithelium; age - related degeneration; diabetic retinopathy; proliferative vitreoretinopathy; retinopathy of prematurity

**Citation:** Tang ZY, Wang F, Su Y. Research progress of LncRNA in retinal pigment epithelium associated retinal diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(8): 1321-1325

## 0 引言

视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 能够维持光感受器的存活、再生与更新, 并稳定视网膜外层的内环境, 其病变可引起年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变、早产儿视网膜病变、视网膜色素变性等视网膜疾病的发生发展。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 曾因其不编码蛋白质而被认为不具有生物学功能, 但近年来有众多研究证实, LncRNA 的差异表达可对基因表达产生影响, 并调控疾病的发生发展。近期有研究发现, LncRNA 在眼部疾病中的表达也存在差异性, 并参与调控不同类型眼病的发生发展。RPE 细胞是视网膜的重要组成部分, 现就 LncRNA 与 RPE 相关视网膜疾病的研究进展进行综述。

## 1 RPE 细胞结构与生理功能

RPE 是视网膜神经上皮层与脉络膜毛细血管层之间含有黑色素的单层多边形上皮细胞。RPE 细胞的功能主要包括: 通过紧密连接形成血-视网膜屏障; 向视网膜神经输送营养物质; 调节视网膜下间隙的离子、pH 值和液体稳态; 吸收过量的光线; 合成生长因子和其他代谢物; 清除自由基和活性氧; 更新视色素; 胞饮和消化光感受器的代谢废物; 创伤和术后的再生与修复等<sup>[1]</sup>。因此, 维持 RPE 细胞的完整性对视网膜功能具有重要作用, 若 RPE 受损或功能障碍, 促进病理微环境的形成, 可能导致各种视网膜疾病的发生发展。

## 2 长链非编码 RNA

LncRNA 是一种长度大于 200 碱基对的非编码 RNA, 分布于细胞核和细胞质中。它与信使 RNA 结构相似, 是 RNA 聚合酶 II 的转录产物。根据 LncRNA 编码序列与蛋白质编码基因的相对位置, LncRNA 可分为重叠型、双向型、内含子型和基因间 LncRNA<sup>[2]</sup>。通过近年来对 LncRNA 的逐步深入研究, 发现 LncRNA 可以通过表观遗传、转录及转录后三个水平参与基因表达的调控<sup>[3-5]</sup>, 对胚胎发育、干细胞维持、肿瘤的发生发展和细胞增殖、分化、凋亡产生影响<sup>[6]</sup>。

## 3 LncRNA 与 RPE 相关视网膜疾病

探讨 LncRNA 的功能和潜在机制一直是近年来的研究热点。到目前为止, 已发现几种与常见眼病有密切关联的 LncRNA, 如在角膜中促进血管生成的 NR\_033585; 在青光眼中促进视网膜神经节细胞凋亡的 ANRIL; 在增殖性玻璃体视网膜病变中促进 RPE 细胞增殖、迁移和视网膜前膜形成的 MALAT1; 在糖尿病视网膜病变中促进内皮细胞增殖和迁移的 MIAT、MALAT1; 在脉络膜新生血管中高表达的 Vax2os1/os2; 在视网膜母细胞瘤中抑制细胞增殖、迁移和侵袭的 BANCR 及抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡的 MEG3; 在葡萄膜黑色素瘤中促进肿瘤生长和迁移的 LncROR 及促进细胞生长和迁移的 CRNDE 等<sup>[7]</sup>。

近年来有研究发现 LncRNA 可调控 RPE 细胞的部分生理功能, 并影响着如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变、早产儿视网膜病变等与 RPE 相关视网膜疾病的发生发展。下面将对目前研究所得的与 RPE 细胞相关的 LncRNA 进行回顾与总结。

**3.1 年龄相关性黄斑变性** 年龄相关性黄斑变性 (age-related degeneration, ARMD) 是一种与年龄相关的多因素疾病, 是发达国家老年人群致盲的重要原因<sup>[8]</sup>。其确切病因尚不明确, 可能与遗传基因、环境因素、营养失衡、视网膜慢性光损伤、代谢障碍等有关。ARMD 病变累及感光细胞层、视网膜色素上皮及脉络膜多层组织。随着年龄的增长, RPE 功能障碍, 对细胞代谢废物的清除能力受损, 导致眼部处于慢性炎症的状态中, 并在视网膜下蓄积异常的微黄色物质, 形成玻璃膜疣<sup>[9]</sup>。继而玻璃膜疣处的色素上皮、Bruch 膜及视细胞发生不同程度的变性、增生或萎缩, 经过一系列病理改变后, 最终形成干性或湿性 ARMD。目前, 抗 VEGF 治疗已被证实对湿性 ARMD 患者有益, 并广泛应用于临床中。但随着老年人口基数的增大, ARMD 的患病率可能会逐年增长<sup>[10]</sup>。尽管目前已做出了巨大的努力来确定 ARMD 的危险因素, 但还没有公认的用以预防其发生的方法。因此, 目前迫切需要有效的方法对早期 ARMD 进行识别及干预。

近年来在对 RPE 细胞的深入研究中发现, LncRNA 可从参与炎症因子的调控、参与 LncRNA 相关内源竞争 RNA 调控网络以及调控 RPE 细胞活力、凋亡、去分化等方面参与 ARMD 的发生发展。

**3.1.1 BRAF 激活的长链非编码 RNA 与 RPE 细胞功能障碍** 炎症反应被认为是导致 ARMD 发病的主要因素之一, 其中由淋巴细胞和巨噬细胞分泌炎症因子所引发的 RPE 功能障碍与 ARMD 密切相关<sup>[11]</sup>。Kutty 等<sup>[12]</sup>研究发现促炎细胞因子干扰素  $\gamma$  (interferon gamma, IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ ) 可降低 RPE 细胞中与

视觉周期、上皮形态、黑色素生成和吞噬作用等相关的特征基因的表达并介导 RPE 发生上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)。在 Kutty 等<sup>[13]</sup>进一步研究上述三种促炎因子对 RPE 细胞中 LncRNA 表达量的影响时发现, BANCR 的表达量明显增加。

其中 BRAF 激活的长链非编码 RNA (BRAF-activated non-coding RNA, BANCR), 又称 LINC00586, 位于人 9 号染色体, 大小为 693bp。Kutty 等<sup>[13]</sup>研究发现促炎因子 IFN- $\gamma$  可使 RPE 细胞中的 BANCR 表达量上调, 且 BANCR 表达量上调程度与 IFN- $\gamma$  浓度呈正相关。已有研究证实 IFN- $\gamma$  是通过 JAK-STAT1 信号转导通路的激活, 从而在 RPE 细胞中发挥调控作用。而 Kutty 等<sup>[13]</sup>的研究表明, JAK-STAT1 信号通路可对 IFN- $\gamma$  对 BANCR 的调控造成影响。若用 JAK 抑制剂 1 阻断 JAK-STAT1 信号通路, 则会显著抑制 IFN- $\gamma$  对 BANCR 表达的上调作用。由于 IFN- $\gamma$  可降低 RPE 特征基因的表达, 且该研究显示 BANCR 表达上调与 IFN- $\gamma$  介导的 RPE 细胞功能失调有关, 说明 BANCR 在炎症应答与 RPE 功能障碍之间存在一定的联系, 并通过 JAK-STAT1 这一信号通路实现调控, 提示在今后的治疗中, 可以通过改变 BANCR 的表达量对 RPE 的炎症反应进行调节, 从而对 ARMD 的发生发展进行干预。此外, 由于 IFN- $\gamma$  还可介导 RPE 发生 EMT, 而 BANCR 已被证明可以调节肿瘤细胞的增殖、迁移和 EMT, 提示了 IFN- $\gamma$  通过激活 JAK-STAT1 信号通路上调 BANCR, 从而介导 RPE 发生 EMT 的可能性。BANCR 在 RPE 发生 EMT 中所担任的角色还有待进一步研究。

**3.1.2 RP11-23406.2 与抗 RPE 细胞衰老** 通过生物信息分析发现, 差异表达的 LncRNA 对视觉和光刺激的感知及认知起重要调节作用。由于目前尚未完全明确 LncRNA 的具体功能, 而功能相关的基因一般表现出相似的表达产物, 因此分析共同表达的 mRNA 有助于进一步注释 LncRNA 的功能。Zhu 等<sup>[14]</sup>通过对微阵列数据的重新注释和功能分析发现, LncRNA-mRNA 共表达在早期 ARMD 的发生发展中起着重要作用。在对早期 ARMD 患者 RPE/脉络膜样本进行 LncRNA-mRNA 共表达分析后共检测到 6 个 LncRNA: RP11-23406.2、RP11-11K13.1、AF131216.6、AC000124.1、LINC00948、RP11-22M7.2。其中 RP11-23406.2 表现出最多的共表达关系: 与 LINC00948 和 20 个 mRNA 共同表达。

RP11-23406.2 位于 4 号染色体, 转录本为 ENST00000508189.1, 其共表达 mRNA 主要参与光传导功能。而京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析表明, 光传导途径和嘌呤代谢途径与早期 ARMD 的发展有关。该研究结果提示 RP11-23406.2 可能与 RPE 的光传导功能有关, 并进一步影响早期 ARMD 的病理改变。

Zhu 等<sup>[14]</sup>进一步研究早期 ARMD 患者老化的 RPE/脉络膜样本中 LncRNA 的表达量时发现, RP11-23406.2 的表达量显著下调。若外源性增加 RP11-23406.2 的表达量, 则可以提高 RPE 的细胞活力并降低早期的细胞凋亡率。该研究结果说明 RP11-23406.2 对 ARMD 中老化的 RPE 细胞的生物功能具有调节作用。

以上研究结果提示 RP11-23406.2 在早期 ARMD 中发挥重要的调控作用, 可提高 RPE 细胞活力并降低细胞凋亡率, 延缓 RPE 细胞衰老。而 RP11-23406.2 的共表达

mRNA 主要参与光传导功能,又提示 RP11-23406.2 的这一调节作用可能是通过光传导途径对 RPE 细胞产生影响。

**3.1.3 ZNF503-AS1 与 RPE 细胞分化** RPE 细胞去分化参与了 ARMD 的病理过程,尤其是萎缩性 ARMD 发病机制的重要组成部分<sup>[15]</sup>。Chen 等<sup>[15]</sup>通过微阵列分析 LncRNA 在 RPE 分化中的表达变化时发现,ZNF503-AS1 的表达量显著增加。

ZNF503-AS1 由 ZNF503 基因位点的反义链转录而来,属于基因间 LncRNA,主要存在于 RPE 细胞质中,位于染色体 10q22.2。Chen 等<sup>[15]</sup>研究发现,ZNF503-AS1 的表达量随 RPE 的分化持续上调,而在干性 ARMD 患者 RPE-脉络膜中的表达量显著下调。在进一步的体外实验中显示,上调 ZNF503-AS1 可促进 RPE 的分化过程,并抑制 RPE 发生增殖和迁移。下调 ZNF503-AS1 则抑制 RPE 分化并促进其增殖和迁移。研究还表明了 ZNF503-AS1 与 ZNF503 的表达呈负相关。过表达 ZNF503-AS1 可使 ZNF503 表达下调,而抑制 ZNF503-AS1 表达,可使 ZNF503 表达上调。并且 ZNF503 表达上调可抑制 RPE 分化并促进其增殖和迁移,这提示了可以通过 ZNF503-AS1 对 ZNF503 表达的调控来调节 RPE 的分化与去分化过程。而 ZNF503-AS1 仅在干性 ARMD 患者的 RPE 中表达下调,使得 ZNF503-AS1 可能成为萎缩性 ARMD 的一个生物标记和潜在的治疗靶点,用于识别早期萎缩性 ARMD,并抑制 RPE 去分化,从而延缓或阻断 ARMD 的病程进展。

此外,核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 被认为是 ZNF503-AS1 潜在的上游转录因子,当改变 NF- $\kappa$ B 的表达量时,ZNF503-AS1 的表达量变化与之呈正相关。因此,可以通过对上游转录因子 NF- $\kappa$ B 的调控,进一步改变 ZNF503-AS1 对 RPE 分化过程的调节<sup>[15]</sup>。

**3.1.4 LncRNA 与内源竞争 RNA 调控网络** 内源竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调控网络是指所有的编码和非编码 RNA 可共享一个或多个 miRNA 响应原件,并竞争结合 miRNA,调节彼此的表达,从而构成的一个复杂调控网络<sup>[16]</sup>。LncRNA 亦可作为 ceRNA 之一,参与到基因表达的调控中<sup>[7]</sup>。

丛生蛋白,也称为载脂蛋白 J,存在于高密度脂蛋白复合物中,是补体系统的负调节蛋白。而补体系统是先天性免疫的重要组成部分和导致炎症反应的一个复杂网络,它已被确认与 ARMD 的发生发展有关。研究发现,丛生蛋白可在 ARMD 患者的 RPE 细胞中增加 mRNA 的表达水平,而从生蛋白的缺失可导致炎症反应和新生血管的形成<sup>[17]</sup>。

Ye 等<sup>[17]</sup>在研究 RPE 细胞中由丛生蛋白介导的 LncRNA 与其相关 ceRNA 时发现,经丛生蛋白处理后的 RPE 细胞中,有 75 条 LncRNA 参与了由 LncRNA-miRNA-mRNA 组成的 ceRNA 调控网络,而从生蛋白又可增加 RPE 细胞中 mRNA 的表达水平,这提示 LncRNA 参与的由丛生蛋白介导的 ceRNA 调控网络可能在 ARMD 的发展中起着重要作用。在这 75 条 LncRNA 中,已有研究证实 NR\_036461 可促进三阴性乳腺癌中细胞的增殖和侵袭<sup>[18]</sup>, NR\_102376 是乳腺癌的潜在生物标志物<sup>[19]</sup>,而 RPE 细胞在病理条件下也可发生增殖、迁移、侵袭等,由此推断 NR\_036461 和 NR\_102376 在经丛生蛋白处理后的 RPE 细胞中表达模式存在差异,并对 ARMD 的发生发展存在潜

在作用,但其对 RPE 细胞的具体调控作用还有待进一步研究。并且,这些在 RPE 细胞中具有特异性的 LncRNA 参与了一个复杂的 ceRNA 调控网络中,这一结果有助于我们对 ARMD 病理机制做进一步研究。

**3.2 糖尿病视网膜病变** 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见的微血管疾病之一,也是糖尿病患者致盲的主要病理因素<sup>[20-21]</sup>。在 DR 患者中,高血糖可导致血-视网膜屏障严重受损,从而导致不可逆的视力受损甚至失明。RPE 细胞为血-视网膜屏障的主要细胞群,在高浓度葡萄糖诱导 DR 过程中,RPE 细胞中的活性氧 (ROS) 显著上调,并且诱导细胞凋亡或死亡<sup>[22]</sup>。

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是一种在大脑和周围神经系统中大量表达的典型神经生长因子,有研究发现,BDNF 在视网膜中可促进 RPE 细胞分化,抑制病理条件下的炎症反应,但在患有 DR 的动物模型和人类 RPE 中,BDNF 均呈低表达状态<sup>[23]</sup>。

LncRNA BDNF-AS 是 BDNF 的天然反义 RNA,它可在多种人体组织中自然表达,且在视网膜中可大量表达<sup>[24]</sup>。Li 等<sup>[23]</sup>研究发现,用高糖诱导 ARPE-19 细胞凋亡的同时,BDNF-AS 的表达量上调,BDNF 的表达量显著下调。当抑制 BDNF-AS 表达时,可使 BDNF 表达上调,并且使高糖诱导 RPE 细胞凋亡的作用减弱。这提示在高糖环境下,下调 BDNF-AS 具有抗 RPE 凋亡的作用。在抑制 BDNF-AS 表达的基础上进一步抑制 BDNF 表达时,使 BDNF-AS 下调对 RPE 细胞的抗凋亡的作用减弱。因此推断在 ARPE-19 细胞中,BDNF-AS 与 BDNF 直接相关,并且存在负性调节作用。这些数据提示,通过 BDNF-AS 对 BDNF 的反向调节,可对高糖环境下的 RPE 细胞凋亡起保护作用,从而延缓或阻断 DR 的发生发展,为治疗糖尿病相关视网膜疾病提供新的治疗靶点。

**3.3 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) 通常为孔源性视网膜脱离和玻璃体手术的严重并发症,其特征是视网膜表面和玻璃体腔内纤维细胞性膜的生长和收缩,而 PVR 主要的致盲原因是视网膜前膜的形成。PVR 的发病涉及多种细胞类型,包括 RPE 细胞、成纤维细胞 (主要来源于 RPE 细胞)、胶质细胞和炎性细胞,其中 RPE 细胞是 PVR 中形成视网膜前膜的最主要成分。在 PVR 的发展过程中,暴露于玻璃体的 RPE 细胞从 Bruch 膜中分离出来,并通过视网膜裂孔迁移到玻璃中<sup>[25-26]</sup>。在这个过程中,RPE 细胞发生 EMT,并获得间充质表型。随后,RPE 细胞逐渐参与到视网膜纤维膜的形成中。这些纤维膜被玻璃体中的生长因子或细胞因子刺激后发生收缩,从而导致牵拉性视网膜脱离。

目前已有研究发现 LncRNA 在肿瘤的转移中具有触发 EMT 的重要作用<sup>[27-28]</sup>。其中肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 是最具多种功能的 LncRNA 之一,包括触发肿瘤细胞 EMT 和促进肿瘤转移<sup>[29-30]</sup>。

Zhou 等<sup>[31]</sup>通过基因芯片分析发现 PVR 患者视网膜前膜中有 78 个 LncRNA 存在异常表达,其中 MALAT1 的表达量上调超过 2 倍。研究还发现 PVR 患者外周血细胞和血浆中 MALAT1 水平明显上调。该研究结果提示 MALAT1 参与了对 PVR 患者视网膜前膜形成的调控。

Yang 等<sup>[32]</sup>研究发现,经 TGF- $\beta$ 1 诱导 EMT 的 RPE 细胞中, MALAT1 的表达量明显上调。若下调 MALAT1, 则可抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导 ARPE-19 细胞 EMT 过程, 并且明显减弱 PRE 中的 EMT 相关转录因子 Snail、SLUG、ZEB1 的上调。下调 MALAT1 的表达, 还可抑制 RPE 细胞的增殖和迁移。研究还表明 MALAT1 至少有一部分是通过激活 Smad2/3 信号通路而实现对 TGF- $\beta$ 1 诱导 RPE 细胞 EMT 的调控作用。

这些研究结果提示 MALAT1 可作为 PVR 早期诊断的生物标记物和基因治疗的潜在靶点。此外, Lnc-ATB、LINC-RoR、HOTAIR 等 LncRNA 也被证实可诱导肿瘤上皮细胞 EMT, 但其对 RPE 细胞的 EMT 作用还有待进一步研究<sup>[33]</sup>。

**3.4 早产儿视网膜病变** 早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是婴儿致盲的重要原因, 也是导致白瞳征的重要眼病之一。持续性的视网膜缺血是 ROP 重要的发病机制, 而视网膜血液供应中断会导致视网膜缺氧和视网膜细胞损伤<sup>[34]</sup>。RPE 细胞位于脉络膜毛细血管附近, 持续缺氧也会对其造成损伤。

NF- $\kappa$ B 在细胞缺氧的过程中也起到重要的调控作用。低氧可激活众多经 NF- $\kappa$ B 诱导的对细胞存活至关重要的基因的表达。已有研究表明, 抑制 NF- $\kappa$ B 可增加细胞对缺氧的敏感性, 而加强 NF- $\kappa$ B 的活化可保护细胞免受缺氧攻击<sup>[35]</sup>。

NF- $\kappa$ B 相互作用长链非编码 RNA (NF- $\kappa$ B interacting LncRNA, NKILA) 是一种最近发现的可与 NF- $\kappa$ B 相互作用的 LncRNA。NKILA 与 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B 结合, 抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和 p65/p50 核移位, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 活化<sup>[36-38]</sup>。

Zhou 等<sup>[39]</sup>研究发现在 RPE 细胞中, 缺氧可促进 NKILA 表达上调, NKILA 与 I $\kappa$ B $\alpha$  结合以及 NF- $\kappa$ B 活化。若抑制 NKILA 表达, 则可促进 NF- $\kappa$ B 的活化, 并抑制 RPE 细胞的死亡和凋亡。外源性过表达 NKILA, 可抑制缺氧诱导的 NF- $\kappa$ B 活化, 从而促进 RPE 细胞凋亡。进一步研究还表明, 缺氧降低了 RPE 细胞中 micro-103 (miR-103) 的表达。MiR-103 是一种抗 NKILA 的 miRNA, 若上调 miR-103, 可阻断缺氧诱导的 NKILA 上调并显著促进 NF- $\kappa$ B 活化, 从而保护 RPE 细胞免受缺氧攻击<sup>[39]</sup>。该研究结果提示, NKILA 可作为 ROP 中 RPE 缺氧的基因治疗靶点, 通过对 miR-103 的调控或直接调控 NKILA, 进一步调控 NF- $\kappa$ B, 从而抑制 RPE 的死亡和凋亡, 改善患儿视功能。

#### 4 总结与展望

LncRNA 曾被视为转录噪音, 但越来越多的研究发现其参与了基因的调控作用, 因此受到了研究人员的广泛重视。RPE 细胞与视网膜疾病的发生发展密切相关, 但目前只有极少部分 LncRNA 的生物学功能及作用机制得到明确。本文从 LncRNA 参与炎症因子调控、ceRNA 调控网络及调控 RPE 细胞增殖、分化、迁移、细胞活力、EMT 及缺氧等方面对 LncRNA 在 RPE 相关视网膜疾病中的调控作用进行了总结, 但目前的研究只涉及了年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变及早产儿视网膜病变。视网膜色素变性是一组以进行性感光细胞及色素上皮功能丧失为共同表现的遗传性视网膜变性疾病, 其发病与 RPE 细胞功能异常也密切相关, 但目前暂时缺乏 LncRNA 与该疾病中 RPE 细胞

调控关系的研究成果。

虽然尚未有研究证实 NR\_036461、NR\_102376、Lnc-ATB、LINC-RoR、HOTAIR 等 LncRNA 与 RPE 细胞存在直接的调控关系, 但上述研究结果也提示了这些 LncRNA 与 RPE 细胞的生理功能存在潜在的相关性。随着研究的深入, 这些 LncRNA 在 RPE 细胞中的调控作用将会越来越清晰。

系统识别 LncRNA 并明确其作用机制, 有助于在基因层面对疾病做出早期诊断并设计最佳治疗方案。眼科领域对 LncRNA 的研究还处于起步阶段, 新的 LncRNA 基因及其分子机制还有待进一步探索。

#### 参考文献

- 1 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
- 2 张玲, 秦春霞, 林琳. 长链非编码 RNA (LncRNA) 的研究进展. *中国优生与遗传杂志* 2016; 24(11): 1-5
- 3 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23(13): 1494-1504
- 4 Leung A, Natarajan R. Noncoding RNAs in vascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29(3): 199-206
- 5 Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 145-166
- 6 Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell* 2013; 152(6): 1298-1307
- 7 Li F, Wen X, Zhang H, et al. Novel Insights into the Role of Long Noncoding RNA in ocular diseases. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 478
- 8 Deemer AD, Massof RW, Rovner BW, et al. Functional outcomes of the low vision depression prevention trial image-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(3): 1514-1520
- 9 Forest DL, Johnson LV, Clegg DO. Cellular models and therapies for age-related macular degeneration. *Dis Model Mech* 2015; 8(5): 421-427
- 10 McGuinness MB, Karahalios A, Finger RP, et al. Age-related macular degeneration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2017; 24(3): 141-152
- 11 Ambati J, Atkinson J, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(6): 438-451
- 12 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
- 13 Kutty RK, Samuel W, Duncan T, et al. Proinflammatory cytokine interferon- $\gamma$  increases the expression of BANC1, a long non-coding RNA, in retinal pigment epithelial cells. *Cytokine* 2018; 104: 147-150
- 14 Zhu W, Meng YF, Xing Q, et al. Identification of lncRNAs involved in biological regulation in early age-related macular degeneration. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 7589-7602
- 15 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
- 16 Xia T, Liao Q, Jiang X, et al. Long noncoding RNA associated competing endogenous RNAs in gastric cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 6088
- 17 Ye Z, Li Z, He S. Long non-coding RNA associated-competing endogenous RNAs are induced by clusterin in retinal pigment epithelial cells. *Mol Med Rep* 2017; 16(6): 8399-8405
- 18 Liu YR, Jiang YZ, Xu XE, et al. Comprehensive transcriptome profiling reveals multigene signatures in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(7): 1653-1662

- 19 Su X, Malouf GG, Chen Y, *et al.* Comprehensive analysis of long non-coding RNAs in human breast cancer clinical subtypes. *Oncotarget* 2014; 5(20): 9864-9876
- 20 Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care* 2015; 42(3): 451-464
- 21 Frank RN. Diabetic retinopathy and systemic factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22(2): 151-156
- 22 Farnoodian M, Halbach C, Slinger C, *et al.* High glucose promotes the migration of retinal pigment epithelial cells through increased oxidative stress and PEDF expression. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 311(3): C418-436
- 23 Li Y, Xu F, Xiao H, *et al.* Long noncoding RNA BDNF-AS inversely regulated BDNF and modulated high-glucose induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *J Cell Biochem* 2018; 119(1): 817-823
- 24 Xu L, Zhang Z, Xie T, *et al.* Inhibition of BDNF-AS provides neuroprotection for retinal ganglion cells against Ischemic Injury. *PLoS One* 2016; 11(12): e0164941
- 25 Pennock S, Haddock LJ, Eclioth D, *et al.* Is neutralizing vitreal growth factors a viable strategy to prevent proliferative vitreoretinopathy? *Prog Retin Eye Res* 2013; 40: 16-34
- 26 Machemer R, Van - horn D, Aaberg TM. Pigment epithelial proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1978; 85(2): 181-191
- 27 Yuan JH, Yang F, Wang F, *et al.* A long noncoding RNA activated by TGF- $\beta$  promotes the invasion - metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25(5): 666-681
- 28 Matouk IJ, Raveh E, Abulail R, *et al.* Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(7): 1414-1426
- 29 Fan Y, Shen B, Tan M, *et al.* TGF- $\beta$  - induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12. *Clin Cancer Res* 2014; 20(6): 1531-1541
- 30 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
- 31 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
- 32 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
- 33 Liao JY, Wu J, Wang YJ, *et al.* Deep sequencing reveals a global reprogramming of lncRNA transcriptome during EMT. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864(10): 1703-1713
- 34 Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, *et al.* Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23(1): 91-147
- 35 Taylor CT, Cummins EP. The role of NF- $\kappa$ B in hypoxia-induced gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1177: 178-184
- 36 Yu X, Tang W, Yang Y, *et al.* Long noncoding RNA NKILA enhances the anti-cancer effects of baicalein in hepatocellular carcinoma via the regulation of NF- $\kappa$ B signaling. *Chem Biol Interact* 2018; 285: 48-58
- 37 Lu Z, Li Y, Wang J, *et al.* Long non-coding RNA NKILA inhibits migration and invasion of non-small cell lung cancer via NF- $\kappa$ B/Snail pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36(1): 54
- 38 Liu B, Sun L, Liu Q, *et al.* A cytoplasmic NF- $\kappa$ B interacting long noncoding RNA blocks I $\kappa$ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell* 2015; 27(3): 370-381
- 39 Zhou Q, Zhou L, Qian J, *et al.* NKILA inhibition protects retinal pigment epithelium cells from hypoxia by facilitating NF $\kappa$ B activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503(4): 3134-3141