

环状 RNA 在眼科疾病中的作用

杨光 综述 张丹 马晓芃 审校

上海市针灸经络研究所 200030

通信作者:马晓芃,Email:pengpengma@163.com

【摘要】 环状 RNA(circRNA)是由前体 mRNA 反向剪接形成的具有封闭结构的环状分子,可充当微小 RNA(miRNA)“海绵”,与蛋白质、RNA 结合形成复合物,发挥调控宿主基因表达、蛋白翻译的功能,在生理学和病理生理学中具有重要意义。多种眼科疾病中均存在特异性 circRNA 的异常表达,其通过“海绵”作用调控靶基因表达可引起多种眼部细胞功能异常,导致新生血管形成、血管渗漏、炎症反应、视网膜神经退行性变、晶状体混浊、肿瘤生长等病理改变,在眼病的发生和发展中可能起重要作用。本文就近年来 circRNA 在眼科疾病中的表达特点及其在眼病病理过程中介导的基因调控网络进行综述,探讨 circRNA 作为眼科疾病生物标志物及新型治疗靶点的意义。

【关键词】 环状 RNA; 眼科疾病; 新生血管形成; 视网膜神经退行性变; 眼肿瘤

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81904302);上海市青年科技英才扬帆计划资助项目(19YF1445000);上海市卫生健康委员会项目(201940130、202040249)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191011-00437

Role of circRNA in ophthalmic diseases

Yang Guang, Zhang Dan, Ma Xiaopeng

Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Ma Xiaopeng, Email: pengpengma@163.com

【Abstract】 Circular RNA (circRNA) is a closed loop molecule generated by the back-splicing of pre-mRNA. CircRNA can act as microRNA (miRNA) sponge or combine with proteins and RNAs to form complexes, having functions of regulating the host gene expression and protein translation, which is of great significance in physiology and pathophysiology. Aberrant expression of specific circRNA exists in multiple ophthalmic diseases. As miRNA sponge that regulates the expression of target genes, circRNA may induce the various dysfunctions of eye cells, resulting in neovascularization, vascular leakage, inflammation, neurodegeneration, lens opacity, tumor growth and other pathologic changes, which plays an important role in the development and progression of eye disorders. In this article, the current expression characteristics of circRNA and the gene regulatory networks mediated by circRNA in several ophthalmic diseases were reviewed to explore the value of circRNA being diagnostic biomarkers and new therapeutic targets in ophthalmology.

【Key words】 Circular RNA; Ophthalmic disease; Neovascularization; Retinal neurodegeneration; Eye neoplasm

Fund program: Youth Fund of National Natural Science Foundation of China (81904302); Shanghai Sailing Program (19YF1445000); Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (201940130, 202040249)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191011-00437

环状 RNA(circular RNA, circRNA)是一类具有封闭结构的环状分子,由前体 mRNA 反向剪接形成,不具有 5' 端帽子结构和 3' 端多聚腺苷酸尾巴^[1]。随着 RNA 测序技术的进步及生物信息学的发展,大规模转录组研究发现 circRNA 在人体中广泛存在,是人基因转录组的重要组成部分^[2]。成熟的 circRNA 存在于细胞核、细胞质及各种体液中,不易被核酸外切酶水解,高度保守且稳定,具有组织和发育阶段特异性^[2]。研究证实 circRNA 参与肿瘤、自身免疫性疾病、心血管疾病、神经系统疾病等多种疾病的发生和发展,是辅助疾病诊断、研究发病机制和开展靶向治疗的新型生物标志物^[3]。近年来,眼病的表现遗传学研究表明, circRNA 是眼生理、病理机制基因调控网络中的重要

组成部分^[4]。本文对不同眼病中 circRNA 的表达特点及其介导的基因调控网络进行总结,分析 circRNA 作为眼病生物标志物和治疗靶点的潜在能力,为未来眼科疾病的研究提供新的思路。

1 CircRNA 概述

1.1 CircRNA 的来源、合成和分类

大多数 circRNA 由基因编码表达,是基因转录的主要产物,由前体 mRNA 反向剪接形成,即下游的剪接供体位点与上游的剪接受体位点以共价方式反向连接,分为外显子 circRNA (exonic circRNA, ecircRNA)、内含子 circRNA (circular intronic RNA, ciRNA) 和外显子-内含子 circRNA (exon-intron circRNA,

EIciRNA) (图 1), 其环化机制包括套索驱动、内含子配对驱动、RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 驱动和内含子环化机制^[5]。CircRNA 的合成受侧翼序列碱基互补配对与剪接因子的调控。同一基因位置可产生多个不同的 circRNA 转录本, 这有赖于其侧翼中 Alu 重复序列的反向配对及竞争性互补配对^[6-7]。

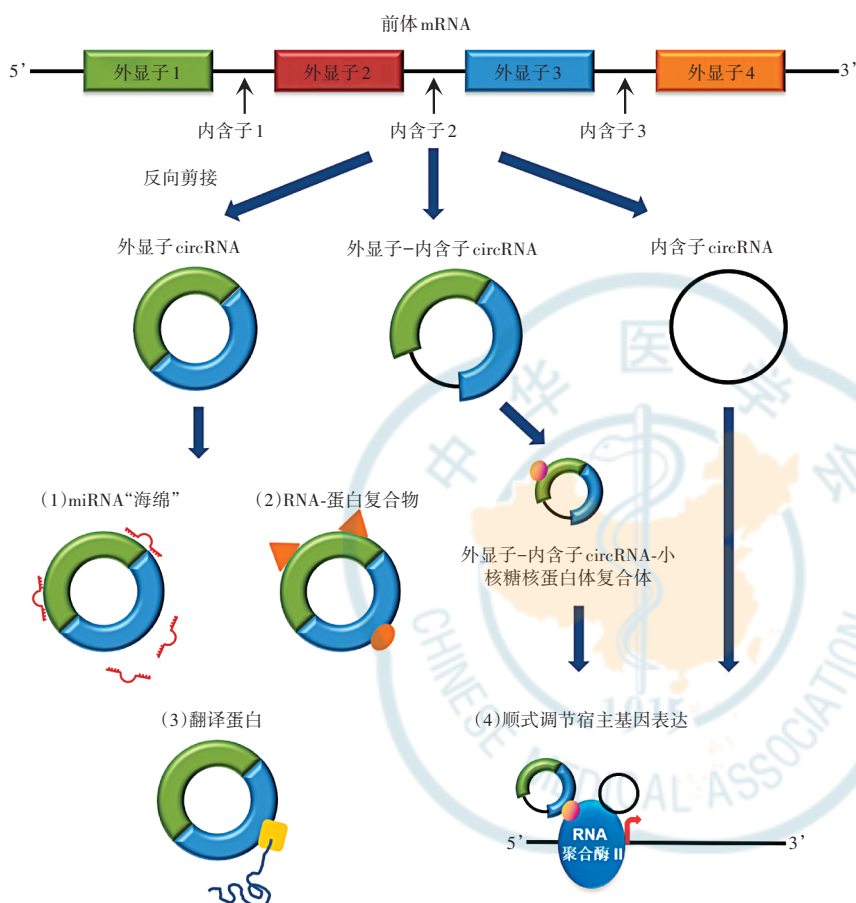


图 1 CircRNA 的合成及基本生物学功能 通过不同的环化机制, 前体 mRNA 可形成 3 种 circRNA, 即外显子 circRNA、外显子-内含子 circRNA 和内含子 circRNA。CircRNA 的主要功能包括: (1) 充当 miRNA“海绵”参与转录后调控; (2) 与蛋白结合形成 RNA-蛋白复合物进行转录调控; (3) 以非帽依赖性方式参与蛋白翻译; (4) 与 RNA 聚合酶 II 作用顺式调节宿主基因表达
circRNA: 环状 RNA; miRNA: 微小 RNA

1.2 CircRNA 的基本生物学功能

如图 1 所示, circRNA 与微小 RNA (microRNA, miRNA)、蛋白质、RNA 间存在相互作用, 在转录或转录后水平调控基因表达、参与蛋白翻译, 其作用机制主要表现在以下 4 个方面。

1.2.1 充当 miRNA“海绵” 研究表明, ecircRNA 主要位于细胞质中, 具有多种 miRNA 结合位点, 通过 miRNA“海绵”作用参与转录后调控, 如 ciRS-7 和 circBIRC6 都具有 miRNA 海绵特性, 可与特定 miRNA 靶向结合影响基因表达^[8-10]。研究发现, circRNA-miRNA 轴参与疾病的发生和发展, 是重要的基因调控网络^[11]。但也有研究认为, miRNA“海绵”并不是 circRNA 的普遍功能, 其竞争性结合作用弱于线性 mRNA^[12]。

1.2.2 与蛋白结合形成 RNA-蛋白复合物 研究发现, circRNA 能与 Argonaute 蛋白 (argonaute proteins, AGO)、盲肌蛋

白等多种 RBP 结合形成 RNA-蛋白复合物, 进行转录调控, 调节细胞生命活动^[13-15]。同一种 circRNA 能与不同 RBP 结合发挥不同的调节作用, 如 circFoxo3 既能与细胞周期蛋白依赖性激酶 2、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1 结合形成三元复合物, 阻碍细胞周期进展^[14], 又能与抗衰老蛋白分化抑制蛋白、抗应激蛋白黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 等结合加快细胞衰老^[15]。

1.2.3 与 RNA 相互作用顺式调节宿主基因表达 Li 等^[16] 研究发现, ciRNA 和 EIciRNA 主要位于细胞核中, 可通过 RNA-RNA 相互作用调节宿主基因的表达, 如 Ci-ankrd52 在转录位点与 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, RNA Pol II) 结合后可增加宿主基因转录伸长率^[17]。作为 EIciRNA, circEIF3J 和 circPAIP2 可与小核糖核蛋白体 U1-snRNP 的互补碱基配对形成 EIciRNA-U1-snRNP 复合体, 该复合体在宿主基因启动子区域与 RNA Pol II 转录起始复合物结合后可促进基因转录^[16]。EIciRNA 与宿主基因间可能存在一种正反馈回路。

1.2.4 以非帽依赖性方式参与蛋白翻译 尽管 circRNA 缺少 5' 端帽子结构, 翻译蛋白的能力极低, 但研究发现 circRNA 具有内部核糖体进入位点及 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 修饰; circRNA 对照序列中的 m6A 修饰比线性 mRNA 更多, 修饰后的 circRNA 可通过募集翻译起始因子启动蛋白翻译^[18-20]。

2 CircRNA 在眼病中的研究

2.1 视网膜疾病

2.1.1 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是以

血管渗漏、炎症和新生血管形成等血管功能障碍为病理特点的糖尿病并发症之一, 发病机制主要与血管内皮细胞损伤、炎症因子产生、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 异常表达有关^[21]。

Gu 等^[22] 通过对比筛选 DR 患者、不患有 DR 的 2 型糖尿病患者和正常人血清样本中的 circRNA, 确定 circ_063981、circ_404457、circ_100750、circ_406918、circ_104387、circ_103410 和 circ_100192 在 DR 患者血清中的表达特异性升高, 其中 circ_063981 和 circ_404457 的表达差异最显著。研究表明, circ_100750 和 circ_406918 的宿主基因与胰岛 β 细胞损伤和疾病易感性相关^[22-23]。根据结合位点序列分析, circ_104387、circ_103410、circ_100192 分别具有 miR-29a、miR-126、miR-146 结合位点。这些 miRNA 与 DR 的发病机制有关。过表达的 miR-29a 可激活神经源位点缺口同源蛋白 2 信号通路, 抑制高糖诱导的人

视网膜微血管上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[24-25]; miR-126 可抑制靶基因 *IRS-1* 表达,从而下调 VEGF、磷脂酰肌醇 3-激酶、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 等通路蛋白表达水平,抑制细胞的侵袭和存活^[26-28]; miR-146 能负调控 NF- κ B 信号通路,下调半胱天冬酶募集结构域蛋白 10,抑制 DR 相关炎症,缓解视网膜微血管和神经元的功能损伤^[29-30]。

此外, circ_0005015 和 circHIPK3 (即 circ_0000284) 在 DR 中的表达也特异性升高^[31-32]。研究发现, circ_0005015 能靶向结合 miR-519d-3p,从而上调基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、信号传导及转录激活因子 3 (signal transduction and activators of transcription-3, STAT3) 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X chromosome linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 的表达,促进视网膜血管内皮细胞的增生、迁移、管腔形成和芽生,形成新生血管^[31]。Shan 等^[32]的研究结果表明, circHIPK3 的“海绵”作用可抑制 miR-30a-3p 活性,上调 VEGF-C、卷曲蛋白 4 (frizzled related protein 4, FZD4)、WNT2 蛋白的表达,加重 DR 病理损伤。以上研究结果提示,多种 circRNA 都可能通过 miRNA 的“海绵”作用促进 DR 的发生和发展。

2.1.2 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) 是视网膜脱离术后或眼球穿通伤主要的并发症之一,视网膜前膜 (epiretinal membrane, ERM) 的产生是该病引起视力下降的主要原因^[33]。

Yao 等^[34]在 PVR 患者 ERM 组织中检测到 circ_0043144 是表达上调最显著的特征性 circRNA,且与 PVR 严重程度呈正相关,其表达与致病基因 *PDGFA*、*PDGFC*、*KNG1* 的表达具有一致性,提示 circ_0043144 可能是 PVR 潜在的生物标志物。ERM 主要由视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞构成,RPE 细胞的移行、增生可导致 ERM 形成,促进 PVR 的发生和发展^[35]。过表达的 circ_0043144 能显著增强 ARPE-19 细胞的增生和迁移,同时促进分泌趋化因子 CCL2、趋化因子 CXCL8、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 和 VEGF-A,沉默 circ_0043144 则可抑制该细胞的功能,说明 circ_0043144 可能通过促进 RPE 细胞增生和迁移致 PVR 发病^[34]。这为研究 PVR 的发病机制、疾病诊断和靶向治疗提供了新的方向。

2.1.3 高同型半胱氨酸血症视网膜病变 高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 是由于胱硫醚- β -合成酶 (cystathionine- β -synthase, CBS) 缺乏引起的同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 代谢障碍性疾病。Hcy 的堆积抑制了谷胱甘肽合成,可引起视网膜微血管功能异常,与 RPE 细胞、视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 损伤也密切相关^[36-37]。

研究者在 CBS 基因敲除小鼠眼球组织中发现了 74 种特异性表达的 circRNA,其中大部分为 ecircRNA^[38]。下调的 circRNA 中, circ_21649 来源于代谢型谷氨酸受体 1 (metabolic glutamate receptor 1, *mGluR1*) 基因。*mGluR1* 的过度激活可产生谷氨酸神经毒性,损伤 RGCs^[37]。研究者推测,代谢失衡的 Hcy 可引起 DNA 甲基化异常,从而影响 circRNA 合成,异常表达的 circRNA 可能发挥 miRNA“海绵”作用改变疾病基因表型,引起氧化还原反应失衡、炎症、谷氨酸神经毒性等一系列病理改

变^[38]。此外,在高 Hcy 环境中, ARPE-19 细胞的 circRNA 也出现异常表达^[39]。然而, circRNA 介导的基因调控网络在 HHcy 视网膜病变的具体机制仍不明确,需要进一步研究。

2.2 眼肿瘤

2.2.1 视网膜母细胞瘤 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是婴幼儿常见的眼内恶性肿瘤,主要由 *Rb* 抑癌基因失活导致。

研究表明, miRNA 在人 RB 组织中存在差异表达^[40], circRNA 作为 miRNA 的上游调控因子可能参与 RB 的发生和发展。既往研究结果显示, circ_0001649 是由抑癌基因 *SHPRH* 编码的肿瘤相关 circRNA,在多种肿瘤疾病中呈低表达^[41-42]。Xing 等^[43]在 RB 组织和细胞中均发现 circ_0001649 的表达降低,低表达的 circ_0001649 与较大的肿瘤、较严重的眼内 RB 分级和较低的 5 年存活率显著相关,结果显示 circ_0001649 可能通过 AKT/mTOR 信号通路抑制肿瘤细胞增生、促进细胞凋亡,过表达的 circ_0001649 可有效抑制移植瘤的生长。

Lyu 等^[44]研究发现, circ_0093996/miR-183/细胞程序性死亡蛋白 4 (programmed cell death 4 protein, PDCD4) 轴可能也是 RB 发病机制中基因调控网络的一部分, circ_0093996 由抑癌基因 *TET1* 编码,在 RB 组织中表达降低,下调的 circ_0093996 可能通过释放 miR-183,抑制 PDCD4 表达,从而促进 *Rb* 抑癌基因磷酸化失活,形成肿瘤。因此, circRNA 可能是 RB 的预后生物标志物和潜在的治疗靶点。

2.2.2 结膜黑色素瘤 结膜黑色素瘤 (conjunctival melanoma, CM) 是一种罕见的眼部恶性肿瘤,发病机制仍不明确,但多项研究在其基因组学和转录组学取得了一定进展,研究发现抑癌基因、肿瘤转移相关基因、miRNA 等参与调控 CM 的发生和发展^[45-47]。

研究表明, circMTUS1,即 circ_0083444,由抑癌基因 *MTUS1* 外显子 2 和外显子 3 环化形成,在 CM 组织中高度表达且高度稳定^[48]。沉默 circMTUS1 可有效抑制 CM 细胞增生,减缓肿瘤的生长和转移。基因本体论 (Gene Ontology, GO) 分析显示, circMTUS1 促进 CM 发病的作用主要与蛋白磷酸化有关。研究表明, circMTUS1 可能以 AGO2 依赖方式结合 miR-622、miR-1208,并通过调控受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、WNT 等多种肿瘤相关信号通路调控 CM 的发病,可作为 CM 的一种新型生物标志物^[48]。

2.3 青光眼

青光眼是以 RGCs 凋亡为主要病理表现的视网膜神经退行性疾病^[49]。研究发现,过表达的 circZNRANB1 可引起反应性胶质细胞增生,促进 RGCs 凋亡,使神经节细胞层变薄^[50]。反应性胶质细胞增生通常与 Müller 细胞过度增生有关,而 circZNRANB1 可直接促进 Müller 细胞的增生,并增强 Müller 细胞对 RGCs 的促凋亡作用^[50]。因此认为 circZNRANB1 与青光眼视神经退行性病变有关。进一步研究发现,在氧化应激或谷氨酸神经毒性作用下, Müller 细胞中的 circZNRANB1 可通过吸附 miR-217 上调 Runt 相关转录因子 2 (Runt related transcription factor 2, RUNX2) 的表达,从而促进 Müller 细胞增生,沉默 circZNRANB1 则可抑制胶质细胞活化。另外, circZNF609 也具有

miR-615-5p“海绵”作用,可上调镍纹蛋白(meteorin, METRN)的表达,激活反应性胶质细胞,促进 RGCs 凋亡的发生^[51]。

2.4 晶状体疾病

年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)致盲率高,以氧化应激诱导的不溶性晶状体蛋白累积、晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, HLECs)凋亡和细胞变异增加为主要病理特点,其发病机制与表观遗传学相关^[52]。

Liu 等^[53]研究发现,circHIPK3 在不同亚型 ARC 患者晶状体中的表达均显著下调;氧化应激可促进 HLECs 凋亡,而下调的 circHIPK3 加快了细胞凋亡和 EMT,同时抑制细胞活性和增生,造成 HLECs 功能异常。此外,circHIPK3 的下调可释放 miR-193a-3p,抑制靶基因的表达,使晶状体透明度及屈光率降低。故研究者认为 circHIPK3/miR-193a-3p/αA-晶状体蛋白(crystallin Alpha A, CRYαA)轴可能是 ARC 发病机制的基因调控网络。

2.5 结膜疾病

翼状胬肉是结膜向角膜表面过度生长所形成的纤维血管

样组织,可引起角膜散光导致视力下降,病理机制主要为纤维原细胞的异常增生、细胞外基质蛋白沉积、血管形成、炎症和细胞凋亡^[54]。

Li 等^[55]通过对比人翼状胬肉组织和正常结膜组织 circRNA 的表达异同,筛选出大量异常表达的 circRNA。GO 分析显示,这些 circRNA 的宿主基因主要在细胞质中表达,参与调控细胞外基质形成、细胞黏附、转录调控、蛋白磷酸化等生物过程,最集中的分子功能为结合蛋白;京都基因和基因组百科全书信号通路分析显示 FAK 信号通路是宿主基因调控最多的信号通路。其中,circ_0085020,即 circLAPTM4B,在翼状胬肉中表达特异性升高,沉默 circ_0085020 不仅能抑制纤维原细胞及上皮细胞的存活、增生和迁移,还能增强紫外线介导的纤维原细胞凋亡,是翼状胬肉重要的潜在生物标志物,其调控作用可能与 miRNA“海绵”有关^[55]。

CircRNA 广泛存在于视网膜、房水、玻璃体及眼部病变组织中,在不同眼病中呈现差异表达(表1)。特异性表达的

表 1 CircRNA 与眼科疾病

眼科疾病	circRNA(宿主基因)	样本来源	表达	可能作用机制	文献
DR	circ_063981(<i>SBF1</i>)、circ_404457(<i>TCEA3</i>)、circ_100750(<i>STIM1</i>)、circ_406918(<i>IGF2BP3</i>)、circ_104387(<i>WBSR17</i>)、circ_103410(<i>LRIG1</i>)、circ_100192(<i>ST3GAL3</i>)	血清	上调	可能与糖尿病相关炎症、视网膜微血管和神经元的功能损伤有关	Gu 等 ^[22]
	circ_0005015(<i>HAS2</i>)	血浆、玻璃体、纤维血管膜	上调	发挥 miR-519d-3p“海绵”作用,上调 MMP-2、STAT3 和 XIAP 表达,激活血管内皮细胞,形成视网膜新生血管	Zhang 等 ^[31]
	circHIPK3(<i>HIPK3</i>)	糖尿病模型小鼠视网膜	上调	发挥 miR-30a-3p“海绵”作用,上调 VEGF-C、FZD4、WNT2 表达,激活血管内皮细胞,形成新生血管、血管渗漏及炎症	Shan 等 ^[32]
PVR	circ_0043144	ERM 组织、血清、玻璃体	上调	促进 ARPE-19 细胞增生、迁移及分泌 CCL2、CXCL8、IL-6 和 VEGF-A,形成 ERM	Yao 等 ^[34]
HHcy 视网膜病变	circ_008614(<i>Mlip</i>)、circ_29109(<i>Sp1</i>)等	CBS 基因敲除小鼠眼球组织	上调	可能通过基因-mRNA-circRNA-miRNA-蛋白轴的调控,引起氧化还原反应失衡、炎症、谷氨酸神经毒性、线粒体功能障碍等病变	Singh 等 ^[38]
	circ_21649(<i>mGluR1</i>)、circ_33761(<i>Bbs5</i>)等		下调		
	circ_405330(<i>PDIA3</i>)、circ_000367(<i>SIAE</i>)、circ_101693(<i>NMRAL1</i>)等	Hcy 诱导 ARPE-19 细胞	上调		Singh 等 ^[39]
	circ_087856(<i>RAD23B</i>)、circ_104854(<i>RAD23B</i>)、circ_104852(<i>RAD23B</i>)、circ_404514(<i>ZYG11B</i>)等		下调		
RB	circ_0001649(<i>SHPRH</i>)	肿瘤组织	下调	可能通过 AKT/mTOR 信号通路调控肿瘤细胞生长	Xing 等 ^[43]
	circ_0093996(<i>TET1</i>)	肿瘤组织	下调	释放 miR-183,抑制 PDCD4 表达,促进 Rb 基因磷酸化	Lyu 等 ^[44]
CM	circMTUS1(<i>MTUS1</i>)	肿瘤组织	上调	可能发挥 miR-622、miR-1208“海绵”作用,调控 RTK、MAPK、WNT 信号通路,促进肿瘤的生长和转移	Shang 等 ^[48]
青光眼	circZNRANB1(<i>ZNRANB1</i>)	青光眼模型大鼠视网膜、原发性开角型青光眼患者房水	上调	发挥 miR-217“海绵”作用,上调 RUNX2 表达,促进 Müller 细胞增生和 RGCs 凋亡	Wang 等 ^[50]
	circZNF609(<i>ZNF609</i>)	青光眼模型大鼠视网膜、房水	上调	发挥 miR-615-5p“海绵”作用,上调 METRN 表达,促进 Müller 细胞增生和 RGCs 凋亡	Wang 等 ^[51]
ARC	circHIPK3(<i>HIPK3</i>)	晶状体	下调	释放 miR-193a-3p,抑制 CRYαA 表达,加快 HLECs 凋亡和 EMT	Liu 等 ^[53]
翼状胬肉	circ_0085020(<i>LAPTM4B</i>)	翼状胬肉组织	上调	促进纤维原细胞、上皮细胞功能,抑制细胞凋亡	Li 等 ^[55]

注: circRNA: 环状 RNA; DR: 糖尿病视网膜病变; PVR: 增生性玻璃体视网膜病变; HHcy: 高同型半胱氨酸血症; RB: 视网膜母细胞瘤; CM: 结膜黑色素瘤; ARC: 年龄相关性白内障; ERM: 视网膜前膜; CBS: 胱硫醚-β-合成酶缺乏症; Hcy: 同型半胱氨酸; ARPE: 人视网膜色素上皮; MMP: 基质金属蛋白酶; STAT: 信号传导及转录激活因子; XIAP: X 连锁凋亡抑制蛋白; VEGF: 血管内皮生长因子; FZD: 卷曲蛋白; CCL: 趋化因子 CCL; CXCL: 趋化因子 CXCL; IL: 白细胞介素; AKT: 蛋白激酶 B; PDCD: 细胞程序性死亡蛋白; RTK: 受体酪氨酸激酶; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; RUNX: Runt 相关转录因子; RGCs: 视网膜神经节细胞; METRN: 镍纹蛋白; HLECs: 晶状体上皮细胞; CRYαA: αA-晶状体蛋白; EMT: 上皮-间质转化

circRNA 可通过 miRNA“海绵”作用影响靶基因的表达,调控纤维原细胞、角膜上皮细胞、RPE 细胞、Müller 细胞、视网膜血管内皮细胞、RGCs 及 HLECs 多种眼部细胞的增生、迁移和凋亡,导致新生血管形成、血管渗漏、炎症、视网膜神经退行性病变、晶状体混浊、肿瘤生长等病理改变,从而参与 DR、PVR、HHcy 视网膜病变、青光眼、ARC、RB、CM 和翼状胬肉的发生和发展。CircRNA 调控网络具有多靶点、多途径的特点。

目前, circRNA 在眼病中的研究较为局限,以视网膜病变为主,这些眼病的发病机制尚不明确且治疗方法有限。研究表明, circRNA 不仅与眼病的严重程度、预后相关,也是其发病机制相应基因调控网络的重要组成部分,在眼生理、病理过程中具有重要地位,是眼科疾病重要的生物标志物,深入研究 circRNA 在眼科疾病中的作用及机制有助于发现疾病的潜在治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis [J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4): 381-388. DOI: 10.1080/15476286.2015.1020271.
- [2] Salzman J, Gawad C, Wang PL, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30733 [2020-10-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22319583/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0030733.
- [3] Xiao JJ. Circular RNAs [M]. Singapore: Springer, 2018: 141-157.
- [4] George AK, Master K, Majumder A, et al. Circular RNAs constitute an inherent gene regulatory axis in the mammalian eye and brain I [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(6): 463-472. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0505.
- [5] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted L, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675-691. DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7.
- [6] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, 19(2): 141-157. DOI: 10.1261/rna.035667.112.
- [7] Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, et al. Complementary sequence-mediated exon circularization [J]. *Cell*, 2014, 159(1): 134-147. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.001.
- [8] Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18): 5609-5612. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1568.
- [9] Piwecka M, Glažar P, Hernandez-Miranda LR, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function [J/OL]. *Science*, 2017, 357(6357): eaam8526 [2020-10-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798046/>. DOI: 10.1126/science.aam8526.
- [10] Yu CY, Li TC, Wu YY, et al. The circular RNA circBIRC6 participates in the molecular circuitry controlling human pluripotency [J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1149 [2020-11-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074849/>. DOI: 10.1038/s41467-017-01216-w.
- [11] Rong D, Sun H, Li Z, et al. An emerging function of circRNA-miRNAs-mRNA axis in human diseases [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73271-73281 [2020-11-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069868/>. DOI: 10.18632/oncotarget.19154.
- [12] You X, Vlatkovic I, Babic A, et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 603-610. DOI: 10.1038/nn.3975.
- [13] Zang J, Lu D, Xu A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 87-97. DOI: 10.1002/jnr.24356.
- [14] Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858. DOI: 10.1093/nar/gkw027.
- [15] Du WW, Yang W, Chen Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1402-1412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw001.
- [16] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264. DOI: 10.1038/nsmb.2959.
- [17] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 792-806. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017.
- [18] Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, et al. Translation of circRNAs [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 9-21. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021.
- [19] Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N6-methyladenosine [J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626-641. DOI: 10.1038/cr.2017.31.
- [20] Shi H, Wang X, Lu Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N6-methyladenosine-modified RNA [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 315-328. DOI: 10.1038/cr.2017.15.
- [21] Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51: 156-186. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.08.001.
- [22] Gu Y, Ke G, Wang L, et al. Altered expression profile of circular RNAs in the serum of patients with diabetic retinopathy revealed by microarray [J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 58(3): 176-184. DOI: 10.1159/000479156.
- [23] Kono T, Tong X, Taleb S, et al. Impaired store-operated calcium entry and STIM1 loss lead to reduced insulin secretion and increased endoplasmic reticulum stress in the diabetic β -cell [J]. *Diabetes*, 2018, 67(11): 2293-2304. DOI: 10.2337/db17-1351.
- [24] Rao P, Wang H, Fang H, et al. Association between IGF2BP2 polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis [J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(6): 574 [2020-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294943/>. DOI: 10.3390/ijerph13060574.
- [25] Zhang J, Zeng Y, Chen J, et al. miR-29a/b cluster suppresses high glucose-induced endothelial-mesenchymal transition in human retinal microvascular endothelial cells by targeting Notch2 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 3108-3116. DOI: 10.3892/etm.2019.7323.
- [26] McAuley AK, Dirani M, Wang JJ, et al. A genetic variant regulating miR-126 is associated with sight threatening diabetic retinopathy [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 133-138. DOI: 10.1177/1479164114560160.
- [27] Fang S, Ma X, Guo S, et al. MicroRNA-126 inhibits cell viability and invasion in a diabetic retinopathy model via targeting IRS-1 [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4311-4318. DOI: 10.3892/ol.2017.6695.
- [28] Yang WZ, Yang J, Xue LP, et al. MiR-126 overexpression inhibits high glucose-induced migration and tube formation of rhesus macaque choroid-retinal endothelial cells by obstructing VEGFA and PIK3R2 [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(4): 653-663. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.004.
- [29] Cowan C, Muraleedharan CK, O'Donnell JJ 3rd, et al. MicroRNA-146 inhibits thrombin-induced NF- κ B activation and subsequent inflammatory responses in human retinal endothelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(8): 4944-4951. DOI: 10.1167/iovs.13-13631.
- [30] Zhuang P, Muraleedharan CK, Xu S. Intraocular delivery of miR-146 inhibits diabetes-induced retinal functional defects in diabetic rat model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(3): 1646-1655. DOI: 10.1167/iovs.16-21223.
- [31] Zhang SJ, Chen X, Li CP, et al. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in diabetes retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(14): 6500-6509. DOI: 10.1167/iovs.17-22698.

- [32] Shan K, Liu C, Liu BH, et al. Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1629-1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029004.
- [33] Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, et al. Proliferative vitreoretinopathy: a new concept of disease pathogenesis and practical consequences [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51: 125-155. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.005.
- [34] Yao J, Hu LL, Li XM, et al. Comprehensive circular RNA profiling of proliferative vitreoretinopathy and its clinical significance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 548-554. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.044.
- [35] 李宇博, 苏颖. 增殖性玻璃体视网膜病变发病机制及研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2018, 56(11): 165-168.
Li YB, Su Y. Pathogenesis and research progress of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Chin Mod Doctor*, 2018, 56(11): 165-168.
- [36] Navneet S, Zhao J, Wang J, et al. Hyperhomocysteinemia-induced death of retinal ganglion cells; the role of Müller glial cells and NRF2 [J/OL]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101199 [2020-11-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31026769/>. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101199.
- [37] Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells [J]. *Vision Res*, 1997, 37(24): 3483-3493. DOI: 10.1016/S0042-6989(97)00047-3.
- [38] Singh M, George AK, Homme RP, et al. Circular RNAs profiling in the cystathionine- β -synthase mutant mouse reveals novel gene targets for hyperhomocysteinemia induced ocular disorders [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 174: 80-92. DOI: 10.1016/j.exer.2018.05.026.
- [39] Singh M, George AK, Homme RP, et al. Expression analysis of the circular RNA molecules in the human retinal cells treated with homocysteine [J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(3): 287-293. DOI: 10.1080/02713683.2018.1542005.
- [40] Zhao JJ, Yang J, Lin J, et al. Identification of miRNAs associated with tumorigenesis of retinoblastoma by miRNA microarray analysis [J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25(1): 13-20. DOI: 10.1007/s00381-008-0701-x.
- [41] Xu Y, Yao Y, Zhong X, et al. Downregulated circular RNA hsa_circ_0001649 regulates proliferation, migration and invasion in cholangiocarcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 455-461. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.077.
- [42] Zhang X, Qiu S, Luo P, et al. Down-regulation of hsa_circ_0001649 in hepatocellular carcinoma predicts a poor prognosis [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(1): 135-142. DOI: 10.3233/CBM-171109.
- [43] Xing L, Zhang L, Feng Y, et al. Downregulation of circular RNA hsa_circ_0001649 indicates poor prognosis for retinoblastoma and regulates cell proliferation and apoptosis via AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 326-333. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.141.
- [44] Lyu J, Wang Y, Zheng Q, et al. Reduction of circular RNA expression associated with human retinoblastoma [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 184: 278-285. DOI: 10.1016/j.exer.2019.03.017.
- [45] 刘平, 王新. 转移相关基因 *nm23*, *p53* 和 *S100A4* 在结膜黑色素瘤中的表达及其与侵袭转移的关系 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(10): 756-760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.004.
Liu P, Wang X. Expression of metastasis associated genes *nm23*, *p53* and *S100A4* in conjunctival melanoma and their relationship with invasion and metastasis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(10): 756-760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.004.
- [46] Kenawy N, Kalirai H, Sacco JJ, et al. Conjunctival melanoma copy number alterations and correlation with mutation status, tumor features, and clinical outcome [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, 32(4): 564-575. DOI: 10.1111/pcmr.12767.
- [47] Larsen AC, Mikkelsen LH, Borup R, et al. MicroRNA expression profile in conjunctival melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(10): 4205-4212. DOI: 10.1167/iovs.16-19862.
- [48] Shang Q, Li Y, Wang H, et al. Altered expression profile of circular RNAs in conjunctival melanoma [J]. *Epigenomics*, 2019, 11(7): 787-804. DOI: 10.2217/epi-2019-0029.
- [49] Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2. 0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5): 979-986. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.11.003.
- [50] Wang JJ, Shan K, Liu BH, et al. Targeting circular RNA-ZRANB1 for therapeutic intervention in retinal neurodegeneration [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 540 [2020-11-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748605/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0597-7.
- [51] Wang JJ, Liu C, Shan K, et al. Circular RNA-ZNF609 regulates retinal neurodegeneration by acting as miR-615 sponge [J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3408-3415. DOI: 10.7150/thno.25156.
- [52] Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2011, 366(1568): 1278-1292. DOI: 10.1098/rstb.2010.0300.
- [53] Liu X, Liu B, Zhou M, et al. Circular RNA HIPK3 regulates human lens epithelial cells proliferation and apoptosis by targeting the miR-193a/CRYAA axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2277-2285. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.149.
- [54] Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, et al. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications [J]. *Ocul Surf*, 2008, 6(1): 24-43. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70103-9.
- [55] Li XM, Ge HM, Yao J, et al. Genome-wide identification of circular RNAs as a novel class of putative biomarkers for an ocular surface disease [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1630-1642. DOI: 10.1159/000490982.

(收稿日期: 2020-12-15 修回日期: 2021-06-28)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

递法明片 惠州市百吉瑞医药有限公司……前插页

润丽(玻璃酸钠滴眼液) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页

尼目克司(醋甲唑胺片) 杭州仟源保灵药业有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……后插页

海德堡超清 OCTA+X 高视医疗……后插页

欧蓝(人工晶状体) 天津高视晶品医疗技术有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底

