

表观遗传调控在视网膜变性疾病中的应用

张华¹ 综述 庞继景² 审校

¹四川大学华西第二医院西部妇幼医学研究院,成都 610041;²沈阳何氏眼科医院遗传门诊,沈阳 110000

通信作者:庞继景,Email:j pangoph@hotmail.com

【摘要】 表观遗传是指在核苷酸序列不变的情况下发生的基因表达可遗传的改变。表观遗传调控机制多样,其中 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控研究较深入。表观遗传调控与多种人类疾病相关,在视网膜变性疾病发生或发展过程中,DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和非编码 RNA 调控等多种表观遗传调控方式发生改变。DNA 甲基化是视网膜变性的重要调控方式之一,异常的 DNA 甲基化发生在视网膜色素变性(RP)、年龄相关性黄斑变性(AMD)、炎症及氧化应激等病变过程;组蛋白乙酰化与 RP、糖尿病视网膜病变(DR)、青光眼、视网膜神经缺血性损伤等病变相关;非编码 RNA 与 RP、AMD、病理性血管生成、DR 等病变相关。本文就表观遗传调控在视网膜变性疾病中的应用做一综述。

【关键词】 表观遗传调控; DNA 甲基化; 组蛋白乙酰化; 非编码 RNA; 视网膜变性

基金项目: 国家自然科学基金项目(81600771、81970840、81371060)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191015-00442

Epigenetic regulation and retinal degenerative diseases

Zhang Hua¹, Pang Jijing²

¹The West China Institutes for Women and Children's Health, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Department of Genetic Diseases, He Eye Specialist Hospital, Shenyang 110000, China

Corresponding author: Pang Jijing, Email: j pangoph@hotmail.com

[Abstract] Epigenetics pertains to heritable alterations in gene expression when the nucleotide sequence remains unchanged. Epigenetic regulation mechanisms are diverse, among which DNA methylation, histone modification and non-coding RNA (ncRNA) regulation have been studied in depth. Epigenetic regulation is associated with a variety of human diseases. In the occurrence and development of retinal degenerative diseases, many epigenetic regulation processes such as DNA methylation, histone acetylation and ncRNA regulation have changed. DNA methylation is one of the important regulation processes in retinal degeneration. Aberrant DNA methylation patterns are associated with retinitis pigmentosa (RP), age-related macular degeneration (AMD), inflammation and oxidative stress. Histone acetylation is associated with RP, diabetic retinopathy (DR), glaucoma and retinal nerve ischemic injury. ncRNA is associated with RP, AMD, pathological angiogenesis, and DR. In this article, the application of epigenetic regulation in retinal degeneration was reviewed.

[Key words] Epigenetic regulation; DNA methylation; Histone acetylation; Non-coding RNA; Retinal degeneration

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81600771, 81970840, 81371060)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191015-00442

表观遗传是指在基因核苷酸序列不发生改变的情况下,基因表达和功能发生了可遗传的变化,并最终导致表型的变化。虽然生物遗传信息主要受 DNA 序列调控,但也受表观遗传修饰调控,表观遗传调控方式多样,机体中 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 调控是常见的表观遗传调控基因表达方式^[1]。随着人类表观基因组计划的深

入研究,表观遗传学得到了飞速发展,目前已成为生物医学研究的一个热点领域。表观遗传修饰发生在癌症、神经系统疾病、心血管系统疾病、眼部疾病等多种人类疾病^[2]。广义的视网膜变性类疾病是一组以视网膜色素上皮细胞和光感受器细胞等视网膜神经元变性凋亡为主要特征的致盲性眼底疾病,包括视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)、年龄相关性黄斑

变性(age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、青光眼等。表观遗传调控在视网膜变性疾病中起重要作用。本文将对主要表观遗传调控方式在视网膜变性疾病中的研究现状及未来展望做一介绍。

1 表观遗传调控机制

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的作用下, CpG 二核苷酸胞嘧啶 5'端共价结合 1 个甲基基团, 形成 5-甲基胞嘧啶的生物学过程。DNA 甲基化是目前研究较深入的表观遗传调控机制之一, 也是哺乳动物主要的表观遗传调控方式。机体 DNA 甲基化主要通过 DNMT 催化实现, 哺乳动物主要有 2 类 DNMT, DNMT1 维持 DNA 甲基化酶, 主要在 DNA 复制过程中维持 DNA 甲基化水平; DNMT3 是重新 DNA 甲基化酶, 主要形成新的甲基化位点。真核生物中 CpG 二核苷酸集中的区域称为 CpG 岛, CpG 岛是甲基化的主要作用部位, 大多数基因启动子区域含有 CpG 岛。DNA 甲基化功能取决于 CpG 二核苷酸的密度及其在基因的确切位置。

组蛋白(histone, H)是染色质的最主要蛋白质组分, 染色质的基本结构单元——核小体由 2 个 H2A、2 个 H2B、2 个 H3、2 个 H4 组成的八聚体和 147 bp 缠绕在外面的 DNA 组成。组蛋白修饰方式多样, 乙酰化是目前研究较深入的组蛋白修饰方式, 组蛋白乙酰化主要发生在 H3、H4 的 N 端比较保守的赖氨酸位置上, 由组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)协调进行, 组蛋白乙酰化可以调节染色体组装、基因转录和翻译后修饰过程。HDAC 抑制剂(HDAC inhibitor, HDACi)能引起组蛋白和非组蛋白的高乙酰化, 对神经系统损伤具有神经保护作用, 可以减少细胞凋亡, 提高细胞存活率, 调节各种神经营养因子的表达, 增强抗炎反应^[3]。DNA 甲基化和组蛋白修饰可以相互作用, DNMT1、DNMT3a、DNMT3b 与 HDAC2 或 HDAC1 可以发生协同抑制作用^[4]。

ncRNA 是指不编码蛋白质或肽的 RNA 统称, 主要包括微小 RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)。miRNA 是一类高度保守、长度为 18~24 个碱基的小 ncRNA, miRNA 可与靶点 mRNA 的 3'非翻译区特异结合, 进而剪切靶点 mRNA 并促其降解, 抑制转录; lncRNA 是一类长度大于 200 个碱基的 ncRNA, 可与蛋白质形成 RNA-蛋白质复合物, 也可与靶基因转录本形成互补链干扰 mRNA 剪切, 主要在表观遗传、转录或转录后水平调节基因表达^[5]。miRNA 和 lncRNA 表达异常可以引发各种病理过程, 如癌症、心血管疾病、神经系统疾病及免疫系统疾病等。

2 表观遗传调控与视网膜变性疾病

2.1 DNA 甲基化与视网膜变性

DNA 甲基化是眼部基因表达的重要调节因子, 其在基因表达调控中起着关键作用, 是视网膜神经元正常发育和有丝分裂后存活所必须的。异常的甲基化模式与 RP、AMD、视网膜细胞氧化应激敏感性增强等多种视网膜疾病或病理基础相关^[6]。

DNA 甲基化与遗传因素、环境因素、生活习惯密切相关, 嗜烟 AMD 患者 DNA 甲基化程度明显升高^[5]。

视网膜细胞程序性死亡过程中光感受器发生高甲基化, DNA 甲基化改变可以调节视网膜变性过程中的基因表达^[7]。视网膜中 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B 特异性敲除, 引起视网膜整体甲基化水平明显降低, 外丛状层变薄, 外节缺失, 视网膜电图(electroretinogram, ERG)异常, 基因表达整体失调, 光感受器细胞明显减少, 突触前部和突触后部标志物表达减少^[8]。DNMT1 缺失引起出生后小鼠视网膜快速变性, 影响视网膜神经元的生成, 视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)明显减少, 显著降低光感受器细胞分化和存活^[9]。

RP 模型 *rd1* 小鼠光感受器染色质异常, 甲基化明显增加, DNMT3A 表达显著升高, *rd1* 小鼠视网膜中参与细胞死亡、存活和细胞形态及神经发育的基因高甲基化, 抑制 DNMTs 可延缓 *rd1* 小鼠视网膜外植体光感受器细胞变性^[10]。AMD 患者 IL17RC 低甲基化, 导致视网膜和血液中 IL17RC 蛋白和 mRNA 水平显著升高^[11]。AMD 患者 DNMT1 和 DNMT3b 表达明显增加, 长散布核元件 1 作为老年相关疾病全局甲基化的替代标记, 其甲基化水平明显升高^[12]。AMD 患者视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中谷胱甘肽 S-转移酶亚型 mu1(glutathione S-transferase isoform mu1, GSTM1)启动子高甲基化, GSTM1 和 GSTM5 的 mRNA 表达水平明显降低, GSTM1 和 GSTM5 在 RPE 细胞中的表观遗传抑制可能增加 AMD 患者视网膜对氧化应激的敏感性^[13]。

氧化应激和炎症能够降低人 RPE 细胞的活性, 其中氧化应激可以降低人 RPE 细胞 DNMT1、DNMT3a、DNMT3b 及 SIRT1 的表达和 DNMTs 的活性, 炎症可以降低 DNMT1 及 SIRT1 的表达和 DNMTs 及 SIRT1 的活性^[14]。同型半胱氨酸可显著增加人 RPE 细胞和小鼠视网膜的 DNA 甲基化和组蛋白去乙酰化水平, DNMT 和 HDAC 活性显著增强, 抑制 DNA 甲基化和组蛋白去乙酰化可显著降低高同型半胱氨酸血症对视网膜的影响^[15]。

2.2 组蛋白修饰与视网膜变性

RP、DR、青光眼、视网膜神经缺血性损伤等实验模型中均观察到组蛋白修饰的变化。组蛋白乙酰化是主要的组蛋白修饰方式, HDACi 根据不同的化学结构, 可以分为羟肟酸类、环肽类、苯甲酰胺类和脂肪酸类; 其中视网膜变性疾病中研究较多的是脂肪酸类(如丙戊酸钠)和羟肟酸类(如曲古抑菌素 A)。HDACi 在神经退行性疾病的预防和治疗中起重要作用, RP 小鼠模型中组蛋白乙酰化明显减少, 光感受器变性之前, I 类和 II 类 HDAC 过度激活, 凝集素在 AMD 病理过程中起抗炎和抑制血管生成作用, HDACi 可显著提高 RPE 细胞中凝集素的表达^[16]。在视网膜疾病中, HDACi 治疗可上调抗凋亡基因, 如热休克蛋白 70 的表达, 下调促凋亡基因, 如凋亡蛋白酶活化因子-1 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(cysteiny aspartate specific proteinase 3, caspase 3)的表达, 抑制蛋白激酶 B、细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, Erk)活化, 提高细胞存活率, 减少细胞凋亡过程; 也可以改变神经营养因子的基因

表达,进一步调节视网膜光感受器细胞的凋亡^[17-19]。

丙戊酸钠(valproic acid,VPA)是一种广谱 HDACi,目前作为抗惊厥药物广泛使用,VPA 可以改善 RP 患者视野,延缓视力下降^[17],也可以抑制 AMD 血管生成和炎症反应^[16]。大量研究表明 VPA 对 RGC 具有保护作用^[3]。VPA 通过刺激神经元 TrkB 受体信号阻止 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)诱导的 RGC 死亡、视网膜变性及其视觉功能损伤^[20]。谷氨酸/天冬氨酸转运体基因缺失的小鼠在不升高眼压的情况下发生进行性 RGC 凋亡和视神经变性,表现为青光眼特征,VPA 治疗可抑制此过程,改善视觉损伤,降低氧化应激水平^[21]。在缺血-再灌注大鼠模型中,VPA 可减轻视网膜神经元凋亡及 RGC 轴突损伤^[18]。大鼠视神经损伤后,VPA 治疗可以增加 RGC 存活率和 pERK1/2 的表达,抑制 caspase 3 活性;也可以激活脑源性神经营养因子和 TrkB 信号,抑制 RGC 凋亡^[19,22]。

曲古抑菌素 A(trichostatin A,TSA)是一种羟脞酸类,可以抑制类型 I 和 II HDAC,是视网膜疾病中研究较多的 HDACi 之一。TSA 可以调节 *rd1* 小鼠过氧化物酶体增殖激活受体活性,减少 *rd1* 小鼠光感受器变性^[23];可以显著增加 *cpfl1* 小鼠视锥光感受器存活率,抑制其变性^[24];可以延缓缺血-再灌注损伤模型视网膜厚度变薄,提高 RGC 存活率,减少 RGC 变性^[25];可以减少缺血导致的视网膜内层变性,改善 ERG a 波和 b 波振幅,降低肿瘤坏死因子 α 的表达^[26]。脉络膜新生血管是 AMD 的一种致盲性并发症,TSA 可以抑制脉络膜新生血管生成。此外,TSA 可以抑制 RPE 细胞在 G1 期的细胞周期进程进而抑制 RPE 细胞的增生,促进 RPE 细胞对纤粘蛋白的黏附,抑制色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor,PEDF)诱导的 RPE 细胞迁移及转化生长因子 β 诱导的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达,下调促血管生成的缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α ,HIF-1 α)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达,上调抗血管生成和保护神经的血小板源性生长因子的表达,进而抑制新生血管生成^[27]。

其他 HDACi 也具有广泛的神经保护作用。丁酸钠(sodium butyrate,NaB)广泛用作动物饲料添加剂,在预防和治疗神经退行性疾病方面发挥着重要作用。大鼠视神经损伤后,NaB 治疗可促进 RGC 存活,增加 ERG 反应,上调 Akt 和 Erk 的磷酸化水平,增加组蛋白 H3K14 的乙酰化水平^[19]。Ms-275 是一种合成的苯甲酰胺衍生物,选择性抑制 HDAC1、2 和 3,对小鼠视神经损伤后 RGC 的分化和存活具有保护作用^[28]。

2.3 ncRNA 与视网膜变性

ncRNA 在视网膜发育及视网膜相关疾病的发生和发展过程中起重要作用。在 RP、AMD、DR、眼部炎症、病理性血管生成等病变中,特异性 miRNA 的表达水平发生改变^[6]。*Rd10* 小鼠杆体中磷酸二酯酶基因 β 亚基(β subunit of the rod phosphodiesterase gene,Pde6g)第 13 个外显子发生自发突变,引起大量 miRNA 变化显著,1 900 多个 miRNA 中,152 个在 *rd10* 小鼠视网膜中差异表达,在变化最显著的 19 个 miRNA 中,7 个

miRNA 与视网膜营养不良有关,其中 miR-3473b、miR-7035-5p 和 miR-762 对应 Pde6g 的靶点^[29]。淀粉样- β 低聚物可引起视网膜变性,其 miRNA 图谱中 61 个 miRNA 变化显著^[30]。AMD 的确切病因尚不清楚,目前较认可的分子机制有炎症、氧化应激和病理性新生血管生成^[31]。MiRNA 在 AMD 免疫炎症反应、氧化应激反应、病理性血管生成等多种生理病理过程发挥重要作用,miR-133、miR-222、miR-889、miR-4258 等可以调节多种生长因子,miR-20、miR-23、miR-24、miR-103 等可以调节多种血管生成因子,miR-9、miR-146、miR-155、miR-661、miR-3121 等可以调节炎症反应,进而调控 AMD 的发生及发展过程^[32]。AMD 患者视网膜中 miR-9、miR-125b、miR-146a、miR-155 上调,可导致补体因子 H 和炎症调节改变,进而导致与炎症和 AMD 相关的巨噬细胞数量、位置和表型的改变^[31]。MiR-25、miR-184 等参与氧化应激反应,氧化应激可提高 miR-25 的表达,进而抑制整合素 α V 和 PEDF 的表达,导致 RPE 吞噬功能紊乱,引起 RPE 凋亡和视力损害^[33];抑制 miR-184 可提高 RPE 细胞 ezrin 蛋白的水平,也可导致溶酶体相关膜蛋白 1 下调,降低 RPE 吞噬功能^[34]。AMD 与缺氧密切相关,AMD 患者 HIF-1 明显上调,HIF-1 可以活化 VEGF 的表达。MiR-17 可以调节 HIF-1 和 VEGF 的基因表达;AMD 患者玻璃体液中 miR-152 下调,miR-152 可以调节 VEGF 的表达;miR-126 是维持血管结构的必要条件;miR-150 可以调节细胞迁移、增生和成管过程^[31,33,35]。MiRNA 目前已成为 AMD 的潜在治疗靶点,其中,miR-889、miR-4258、miR-661、miR-3121 等可能成为临床上 AMD 的生物学标志物^[32]。

相对于 miRNA,lncRNA 在视网膜变性疾病中的研究正处于起步阶段,lncRNA 可影响视网膜发育并参与视网膜变性疾病的发生和发展。LncRNA 也调节 AMD 进程,早期 AMD 患者中共有 266 个差异表达基因,其中 64 个是 lncRNA,RP11-23406.2 可以调节老化 RPE 细胞功能,早期 AMD 中 RP11-23406.2 表达下调,外源性 RP11-23406.2 可提高 RPE 细胞的存活率^[36]。对 lncRNA 母体表达基因 3(maternally expressed gene 3,MEG3)的抑制可以治疗光诱导引起的视网膜变性,光诱导后,MEG3 表达显著上调,MEG3 沉默可降低促凋亡的 caspase 3 和 caspase 7 活性,上调抗凋亡的 bcl-2 表达,进而抑制光诱导引起的光感受器细胞凋亡^[37]。MEG3 也参与糖尿病相关的微血管功能障碍,MEG3 敲除可增加毛细血管变性和炎症,加重视网膜血管功能障碍,体外实验中,MEG3 敲除可以增加视网膜内皮细胞的增生、迁移和成管^[38]。LncRNA ZNF503-AS1 位于 RPE 细胞胞浆中,可以促进 RPE 细胞分化,抑制 RPE 细胞增生和迁移;ZNF503-AS1 由 ZNF503 反义转录而来,可以抑制 ZNF503 表达,而 ZNF503 可抑制 RPE 细胞分化,促进 RPE 细胞增生和迁移^[39]。

3 总结与展望

视网膜变性是致盲的主要原因之一,其发病机制比较复杂。上世纪 80 年代以前,一般把原因不明的视网膜变性,如 RP 称为原发性或特发性变性,用以和有较明确诱因的其他视

网膜变性,如 AMD 等相区别。在过去的 30 多年里,随着分子生物学和分子遗传学的进展,大多数原因不明的原发性视网膜变性被发现和基因突变及由此而产生的功能性蛋白缺失有关;这类疾病现在也叫遗传性视网膜变性。虽然每年都有造成视网膜变性的新突变基因被发现,仍有 20% 以上的这类临床表现相似的病人在基因层面找不到致病原因。近年来的研究发现,在这些病例中,有一些即使基因的核苷酸序列不发生突变,其基因的表达和功能也能发生可遗传的改变,并最终导致表型的变化,引起疾病,这是表观遗传学的基础。

目前研究证实多种因素可以影响视网膜变性的进程。在所有类型的视网膜变性,包括由基因或者其表达问题造成的遗传性视网膜变性、环境和/或遗传等多因素造成的视网膜变性(AMD、青光眼、DR 等)中均可能发生 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、ncRNA 表达障碍等表观遗传变化;某些表观遗传药物,如 SAHA 等临床试验也在进行中。表观遗传调控可以改善视网膜基因表达,促进细胞分化与存活,减少细胞凋亡,抑制炎症反应及血管生成,减少光感受器变性。然而表观遗传调控治疗突变基因明确的遗传性视网膜变性疾病尚不是首选,因为单纯表观遗传调控很难彻底改善由基因突变造成的蛋白缺失,需要借助基因治疗等手段达到彻底纠正病因的目的^[40]。其次,表观遗传影响或调控视网膜变性的发病机制尚不完全清楚,其在视网膜凋亡、氧化应激、炎症、新生血管生成等方面的研究较浅,机制方面有待进一步阐明。再次,表观遗传存在交互调控现象,DNA 甲基化和组蛋白修饰相互作用引起转录激活或沉默^[4,41],改变一种表观遗传调控方式,可以引起另一种表观遗传调控方式代偿性的改变,这给视网膜变性疾病的治疗带来不确定因素。表观遗传交互调控视网膜变性疾病的关键靶点筛选是治疗的关键所在,同时,表观遗传药物大多缺乏特异性,这样无法有针对性地进行靶向治疗。尽管表观遗传调控视网膜变性有待于更充分的探索,但表观遗传失调显然是视网膜变性的重要原因之一,表观遗传调控可能是多因素造成的视网膜变性疾病的有效治疗手段,也是对不适合基因替代疗法的这类患者在治疗方法上的补充。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张梦珂. 表观遗传学简介[J]. 生物学教学, 2013, 38(11): 72-73.
- [2] He Shikun, Ouyang Sha. 表观遗传学: 生物医学研究和眼科研究的新时代[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(10): 865-873. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2016. 10. 001.
He SK, Ouyang S. Epigenetics—the new era of biomedical and ophthalmological research[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(10): 865-873. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 10. 001.
- [3] Zhang H, Dai X, Qi Y, et al. Histone deacetylases inhibitors in the treatment of retinal degenerative diseases: overview and perspectives [J/OL]. J Ophthalmol, 2015, 2015: 250812 [2022-01-05]. https://pubmed. ncbi..nlm. nih. gov/26137316/. DOI: 10. 1155/2015/250812.
- [4] Corso-Díaz X, Jaeger C, Chaitankar V, et al. Epigenetic control of gene regulation during development and disease: a view from the retina[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 65: 1-27. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2018. 03. 002.
- [5] Zhe Jing, Xiaomeng Wu. 关注和跟踪表观遗传研究在眼科疾病诊治中的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(8): 673-677. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 001.
Jing Z, Wu XM. Epigenetics, diseases and therapy in ophthalmology [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(8): 673-677. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 001.
- [6] Liu MM, Chan CC, Tuo J. Epigenetics in ocular diseases [J]. Curr Genomics, 2013, 14(3): 166-172. DOI: 10. 2174/1389202911314030002.
- [7] Wahlin KJ, Enke RA, Fuller JA, et al. Epigenetics and cell death: DNA hypermethylation in programmed retinal cell death [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(11): e79140 [2022-01-05]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/24244436/. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0079140.
- [8] Singh RK, Mallela RK, Hayes A, et al. Dnmt1, Dnmt3a and Dnmt3b cooperate in photoreceptor and outer plexiform layer development in the mammalian retina [J]. Exp Eye Res, 2017, 159: 132-146. DOI: 10. 1016/j. exer. 2016. 11. 014.
- [9] Rhee KD, Yu J, Zhao CY, et al. Dnmt1-dependent DNA methylation is essential for photoreceptor terminal differentiation and retinal neuron survival [J/OL]. Cell Death Dis, 2012, 3: e427 [2022-01-06]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/23171847/. DOI: 10. 1038/cddis. 2012. 165.
- [10] Farinelli P, Perera A, Arango-Gonzalez B, et al. DNA methylation and differential gene regulation in photoreceptor cell death [J/OL]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1558 [2022-01-06]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/25476906/. DOI: 10. 1038/cddis. 2014. 512.
- [11] Wei L, Liu B, Tuo J, et al. Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration [J]. Cell Rep, 2012, 2(5): 1151-1158. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2012. 10. 013.
- [12] Maugeri A, Barchitta M, Fallico M, et al. Characterization of SIRT1/DNMTs functions and LINE-1 methylation in patients with age-related macular degeneration [J/OL]. J Clin Med, 2019, 8(2): 159 [2022-01-07]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/30717113/. DOI: 10. 3390/jcm8020159.
- [13] Hunter A, Spechler PA, Cwanger A, et al. DNA methylation is associated with altered gene expression in AMD [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4): 2089-2105. DOI: 10. 1167/iovs. 11-8449.
- [14] Maugeri A, Barchitta M, Mazzone MG, et al. Resveratrol modulates SIRT1 and DNMT functions and restores LINE-1 methylation levels in ARPE-19 cells under oxidative stress and inflammation [J/OL]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2118 [2022-01-07]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/30037017/. DOI: 10. 3390/ijms19072118.
- [15] Elmasry K, Mohamed R, Sharma I, et al. Epigenetic modifications in hyperhomocysteinemia: potential role in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration [J/OL]. Oncotarget, 2018, 9(16): 12562-12590 [2022-01-08]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/29560091/. DOI: 10. 18632/oncotarget. 24333.
- [16] 张珍珍. 去乙酰化酶抑制与视网膜病变[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(9): 861-864. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 09. 023.
Zhang ZZ. Histone deacetylases inhibition and retinopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(9): 861-864. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 09. 023.
- [17] Daly C, Yin J, Kennedy BN. Histone deacetylase: therapeutic targets in retinal degeneration [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 854: 455-461. DOI: 10. 1007/978-3-319-17121-0_61.
- [18] Zhang Z, Qin X, Tong N, et al. Valproic acid-mediated neuroprotection in retinal ischemia injury via histone deacetylase inhibition and transcriptional activation [J]. Exp Eye Res, 2012, 94(1): 98-108. DOI: 10. 1016/j. exer. 2011. 11. 013.
- [19] Zhang ZZ, Gong YY, Shi YH, et al. Valproate promotes survival of retinal ganglion cells in a rat model of optic nerve crush [J]. Neuroscience, 2012, 224: 282-293. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2012. 07. 056.
- [20] Kimura A, Namekata K, Guo X, et al. Valproic acid prevents NMDA-induced retinal ganglion cell death via stimulation of neuronal TrkB

- receptor signaling[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(3): 756-764. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.11.005.
- [21] Kimura A, Guo X, Noro T, et al. Valproic acid prevents retinal degeneration in a murine model of normal tension glaucoma[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 108-113. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.054.
- [22] Biermann J, Grieshaber P, Goebel U, et al. Valproic acid-mediated neuroprotection and regeneration in injured retinal ganglion cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1): 526-534. DOI: 10.1167/iops.09-3903.
- [23] 李晓华. 表观遗传学与视网膜疾病的关联研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29(8): 753-758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.08.020.
- Li XH. Association of retinal diseases with epigenetics mechanism[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29(8): 753-758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.08.020.
- [24] Trifunović D, Petridou E, Comitato A, et al. Primary rod and cone degeneration is prevented by HDAC inhibition[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1074: 367-373. DOI: 10.1007/978-3-319-75402-4_45.
- [25] Zhou C, Luo D, Xia W, et al. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) contributes to the neuroprotective effects of histone deacetylase inhibitors in retinal ischemia-reperfusion injury[J]. *Neuroscience*, 2019, 418: 25-36. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.08.027.
- [26] Crosson CE, Mani SK, Husain S, et al. Inhibition of histone deacetylase protects the retina from ischemic injury[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(7): 3639-3645. DOI: 10.1167/iops.09-4538.
- [27] Chan N, He S, Spee CK, et al. Attenuation of choroidal neovascularization by histone deacetylase inhibitor[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120587[2022-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25807249/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0120587.
- [28] Chindasub P, Lindsey JD, Duong-Polk K, et al. Inhibition of histone deacetylases 1 and 3 protects injured retinal ganglion cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 96-102. DOI: 10.1167/iops.12-10850.
- [29] Anasagasti A, Ezquerria-Inchausti M, Barandika O, et al. Expression profiling analysis reveals key microRNA-mRNA interactions in early retinal degeneration in retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(6): 2381-2392. DOI: 10.1167/iops.18-24091.
- [30] Huang P, Sun J, Wang F, et al. MicroRNA expression patterns involved in amyloid beta-induced retinal degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(3): 1726-1735. DOI: 10.1167/iops.16-20043.
- [31] Askou AL, Alsing S, Holmgaard A, et al. Dissecting microRNA dysregulation in age-related macular degeneration: new targets for eye gene therapy[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(1): 9-23. DOI: 10.1111/aos.13407.
- [32] Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 54: 64-102. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003.
- [33] Zhang J, Wang J, Zheng L, et al. miR-25 mediates retinal degeneration via inhibiting ITGAV and PEDF in rat[J]. *Curr Mol Med*, 2017, 17(5): 359-374. DOI: 10.2174/1566524018666171205122540.
- [34] Murad N, Kokkinaki M, Gunawardena N, et al. miR-184 regulates ezrin, LAMP-1 expression, affects phagocytosis in human retinal pigment epithelium and is downregulated in age-related macular degeneration[J]. *FEBS J*, 2014, 281(23): 5251-5264. DOI: 10.1111/febs.13066.
- [35] Gemenetzi M, Lotery AJ. The role of epigenetics in age-related macular degeneration[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(12): 1407-1417. DOI: 10.1038/eye.2014.225.
- [36] Zhu W, Meng YF, Xing Q, et al. Identification of lncRNAs involved in biological regulation in early age-related macular degeneration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 7589-7602. DOI: 10.2147/IJN.S140275.
- [37] Zhu YX, Yao J, Liu C, et al. Long non-coding RNA MEG3 silencing protects against light-induced retinal degeneration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(4): 1236-1242. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.177.
- [38] Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1): 135-141. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.164.
- [39] Chen X, Jiang C, Qin B, et al. LncRNA ZNF503-AS1 promotes RPE differentiation by downregulating ZNF503 expression[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(9): e3046[2022-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28880276/>. DOI: 10.1038/cddis.2017.382.
- [40] 庞继景. 关注遗传性视网膜疾病的治疗性方法[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(9): 689-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.001.
- Pang JJ. Focus on the treatment of inherited retinal diseases[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(9): 689-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.001.
- [41] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2013, 38(1): 23-38. DOI: 10.1038/npp.2012.112.

(收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-08-22)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿:登录中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)→点击页面右上角的“注册”→选项注册账号→返回首页→点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中著录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文章再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)