

m6A RNA 甲基化修饰在眼部疾病中的研究进展

刘青 蒋沁

南京医科大学眼科医院, 南京 210029

通信作者: 蒋沁, Email: jqin710@vip.sina.com

【摘要】 N6-甲基腺嘌呤(m6A)甲基化修饰是真核生物 mRNA 中常见的内部转录后修饰,具有动态可逆性,在甲基转移酶、去甲基化酶及 m6A 识别蛋白的协同调控下广泛参与 mRNA 的剪接、加工、出核、翻译及降解等生物学过程。目前,m6A 修饰的检测方法主要包括甲基化 RNA 免疫沉淀、m6A 单核苷酸分辨率交联免疫沉淀及 Nanopore 测序等,为解析其在眼部疾病中的作用提供了重要技术支撑。研究表明,m6A 调控因子的表达异常或功能失调可通过调控炎症反应、病理性新生血管形成及程序性细胞死亡等机制参与疾病进程。m6A RNA 甲基化修饰在眼部疾病中具有重要的调控功能,深入阐明其分子机制并探索靶向 m6A 调控因子的小分子抑制剂,有望为眼部相关疾病的早期诊断、靶向治疗及预后评估提供新策略。本文概述 m6A RNA 甲基化修饰及其调控因子的基本概念,综述其在角膜炎、白内障、青光眼、葡萄膜黑色素瘤、葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变等眼部疾病中的研究进展。

【关键词】 眼部疾病; N6-甲基腺嘌呤; 甲基化

基金项目: 国家自然科学基金(82070983)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230620-00010

Research progress of m6A RNA methylation modification in ocular disease

Liu Qing, Jiang Qin

Nanjing Medical University Eye Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Jiang Qin, Email: jqin710@vip.sina.com

【Abstract】 N6-methyladenosine (m6A) methylation is the common internal post-transcriptional modification of eukaryotic mRNA. It is dynamically reversible and under the coordinated regulation of methyltransferases, demethylases, and m6A-binding proteins, widely participates in biological processes such as mRNA splicing, processing, nuclear export, translation, and degradation. Current detection methods for m6A modification mainly include methylated RNA immunoprecipitation sequencing, m6A individual-nucleotide-resolution cross-linking and immunoprecipitation sequencing, and Nanopore sequencing, which provide important technical support for elucidating its role in ocular diseases. Studies have shown that abnormal expression or dysfunction of m6A regulatory factors is involved in disease progression through mechanisms such as inflammatory response, pathological angiogenesis, and programmed cell death. m6A RNA methylation plays an important regulatory role in ocular diseases. In-depth elucidation of its molecular mechanisms and exploration of small molecule inhibitors targeting m6A regulatory factors are expected to provide new strategies for early diagnosis, targeted therapy, and prognostic assessment of ocular diseases. This article outlines the basic concepts of m6A RNA methylation modification and its regulatory factors, and reviews the research progress in ocular diseases, including keratitis, cataract, glaucoma, uveal melanoma, uveitis, and diabetic retinopathy.

【Key words】 Ocular disease; N6-methyladenosine; Methylation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070983)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230620-00010

N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰是真核生物 mRNA 中最常见的表观遗传修饰,参与转录后水平的基因表达调控^[1]。m6A 甲基化修饰最早于 20 世纪 70 年代被发现^[2],由于当时的技术限制未能深入研究。21 世纪 RNA-

seq^[3]、甲基化 RNA 免疫沉淀(methylated RNA immunoprecipitation sequencing, MeRIP-seq)^[4]、m6A 单核苷酸分辨率交联免疫沉淀(m6A individual-nucleotide-resolution cross-linking and immunoprecipitation sequencing, miCLIP-seq)^[5]等技



术出现后,关于 m6A 甲基化修饰的研究日益增多。近年来, m6A RNA 甲基化修饰在眼部疾病中的研究也逐渐成为新兴热点,尤其在白内障、青光眼、葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM)、葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 等疾病中。本文综述了 m6A RNA 甲基化修饰在不同眼部疾病中的研究进展,旨在为进一步探索眼部疾病的发生和发展机制,寻找新的诊断和治疗靶点提供思路。

1 m6A 甲基化修饰概述

m6A 甲基化修饰是指腺嘌呤 (A) 第 6 位碳原子上的氨基中的 1 个氢原子被甲基取代,是 mRNA 普遍的修饰类型。它主要发生在 RRACH (R=A 或 G, H=A、C 或 U) 保守基序上,且该基序主要富集在终止密码子和 3' 非编码区 (untranslated region, UTR) 附近^[4]。m6A 甲基化修饰是一种可逆性修饰,其调控过程涉及 3 种调控因子:甲基转移酶、去甲基化酶和识别蛋白^[1]。

甲基转移酶又称为编码器,以复合物形式催化 S-腺苷甲硫氨酸提供甲基使 mRNA 的腺嘌呤甲基化,包括甲基转移酶样蛋白 (methyltransferase-like protein, METTL) 3、METTL14、Wilms 肿瘤 1 相关蛋白 (wilms tumor 1 associated protein, WTAP)、病毒样 m6A 转移酶相关蛋白、CCCH 型锌指蛋白 13、RNA 结合基序蛋白等^[6]。METTL3 与 METTL14 形成稳定的异二聚体核心复合物 METTL3/14,其中 METTL3 为具有催化活性的核心亚基, METTL14 则在底物识别上发挥关键作用^[7]。WTAP 本身无甲基转移酶活性,但可与二聚体 METTL3/14 结合使其定位于核斑点并募集最佳底物^[8-9]。此三者为甲基转移酶复合物的主要成分。另有研究表明,病毒样 m6A 转移酶相关蛋白对 m6A 特异性沉积在 3'UTR 至关重要,CCCH 型锌指蛋白 13 促进甲基转移酶复合物向核内转移, RNA 结合基序蛋白 15/1B 结合在尿嘧啶富集区介导某些 RNA 的甲基化^[9-12]。

去甲基化酶又称消码器,可将已发生 m6A 甲基化修饰的碱基去甲基化,包括脂肪和肥胖相关蛋白 (FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase, FTO)、AlkB 同系物 5 (alkB homolog 5, RNA demethylase, ALKBH5) 等^[6]。作为首个被发现的去甲基化酶,FTO 可与多种 RNA 结合,依赖 Fe(II)-2OG 发挥去甲基化作用,证明了 m6A 修饰的动态可逆^[13]。ALKBH5 可在体内外逆转 m6A 甲基化,调控 mRNA 出核、代谢和组装过程中的加工因子^[14]。

识别蛋白又称读码器,可特异性识别并结合到含 m6A 甲基化修饰的 mRNA 上从而改变靶 mRNA 命运,包括 YT521-B 同源 (YT521-B homology, YTH) 蛋白家族如 YTHDF1/2/3、YTHDC1/2, 异质核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, HNRNP) 家族如 HNRNPA2B1、HNRNPC/G, 胰岛素样生长因子 2 的 mRNA 结合蛋白 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein, IGF2BP) 家族如 IGF2BP1/2/3, 脆性 X 智力低下 1 (fragile X messenger ribonucleoprotein 1, FMR1) 等^[6]。YTH 蛋白家族通过 YTH 结构域中保守的芳香环结构识别 m6A 甲基化修饰。YTHDF1/2/3 定位于细胞质内, YTHDF1 和 YTHDF3 通过招募翻译起始因子促进 mRNA 翻译,

YTHDF2 通过招募 CCR4-NOT 腺嘌呤酶促进 mRNA 降解^[15-17]。YTHDC1 定位于细胞核内,通过招募剪接因子调节 mRNA 的剪接、加速 mRNA 的出核和降解^[18-20]; YTHDC2 可促进 mRNA 翻译、调节 mRNA 稳定性并具有解螺旋酶活性^[21]。HNRNP 家族和 FMR1 通过 RNA 结合域,如 KH、RRM、RGG 结构域等,优先结合含 m6A 的 mRNA^[22]。HNRNPA2B1、HNRNPC/G 调节 mRNA 的剪接和加工, FMR1 含有 3 个 KH 结构域和 1 个 RGG 结构域,通过与 YTHDF1 和 YTHDF2 相互作用调节 mRNA 的翻译和稳定性^[22]。IGF2BP1/2/3 含有 KH3-4 结构域,依赖 m6A 甲基化增加 mRNA 的稳定性^[9,23]。

m6A RNA 甲基化修饰的研究方法多样。从细胞或组织样本中提取总 RNA 后,可采用斑点印迹法、m6A 酶联免疫吸附试验或液相色谱-串联质谱法检测 m6A 丰度^[2]。MeRIP-seq 不仅可检测 m6A 丰度,还可经高通量测序识别相应序列,进行甲基化差异表达分析^[2]。为检测 m6A 甲基化的发生位点, RNA 修饰靶点邻近脱氨法 (DART-seq) 通过检测 RNA 动态降解来间接识别 m6A 位点, MazF 辅助的 m6A 测序技术 (MAZTER-seq) 则利用特定酶去除 m6A 后检测 RNA 片段变化来间接鉴定 m6A 位点^[24-25]。而 miCLIP-seq 的紫外线交联抗 m6A 抗体,可提供单核苷酸分辨率,精确定位 m6A 甲基化位点^[5]。PA-m6A-seq 则应用不同的交联策略,更高效检测 m6A 位点^[26]。Nanopore 测序和 PacBio SMRT 测序可在单个 RNA 分子上直接读取 m6A 甲基化修饰^[27-28]。点突变分析则将疑似的 m6A 位点进行点突变,分析 RNA 功能变化,从而验证 m6A 的调控功能和生物学意义^[29]。这些方法各具优点和限制,可根据具体实验需求和目的进行选择。

2 m6A 甲基化修饰与眼部疾病

2.1 m6A 与角膜疾病

真菌性角膜炎 (fungal keratitis, FK) 是一类由致病真菌引起的感染性角膜病变,严重影响视力,致盲率极高。研究表明, FK 小鼠模型的角膜组织中 METTL3 表达水平明显上调^[30-32]。敲除 METTL3 能够减轻角膜水肿、混浊和间质渗出,并降低炎症因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α 水平^[31]。FK 小鼠模型角膜组织的 RNA m6A 修饰图谱分析结果显示, m6A 差异修饰的 mRNA 可能参与了 FK 的发病过程,并通过多种途径发挥作用^[30]。虽然目前已经验证了敲除 METTL3 能够通过抑制 PI3K/Akt 信号通路和 NF- κ B 经典炎症信号通路来抑制炎症反应^[31-32],但尚未明确通路中受 m6A 甲基化修饰的具体 mRNA 靶点。m6A 甲基化修饰在其他类型角膜炎中的作用尚需进一步研究。

炎症持续时间过长,可引发角膜新生血管,是视力丧失的重要原因。研究表明沉默 FTO 可减轻病理性血管新生,该作用依赖于 YTHDF2 识别促血管生成基因 FAK mRNA 的甲基化修饰并促进其降解,从而抑制内皮细胞增殖、迁移和成管能力^[33]。另有研究表明 WTAP 可以促进角膜新生血管形成。在内皮细胞中, WTAP 甲基化修饰 CCL2 启动子区域组蛋白甲基化位点 H3K9me3 上的结合蛋白 SUV39H1 并促进其降解,使组

蛋白去甲基化,促进 CCL2 转录,CCL2 分泌至胞外招募巨噬细胞。巨噬细胞内 WTAP 甲基化修饰缺氧诱导因子-1 α 并促其翻译,导致巨噬细胞分泌血管内皮生长因子 A/C/D 增多,促进角膜新生血管形成^[34]。由于 WTAP 本身无甲基转移酶活性,所以该过程可能是 WTAP 通过招募底物发挥间接作用。

角膜损伤修复和角膜上皮再生依赖于角膜缘干细胞,角膜缘干细胞移植术是治疗眼表疾病、重建角膜结构的有效方法。研究发现 METTL3 通过上调 AHNAK 和 DDIT4 的表达来调控角膜缘干细胞的生长代谢,特异性敲除 METTL3 后,可促进角膜缘干细胞增殖、迁移和分化,促进新生血管形成,加速角膜损伤修复^[35]。YTHDF3 通过上调 Wnt/ β -catenin 信号通路和 THBS2 表达来抑制糖尿病相关角膜上皮损伤愈合能力的下降^[36]。因此,敲除 METTL3 后甲基化水平降低可促进新生血管形成,敲除 FTO 后甲基化水平升高可抑制血管新生,提示甲基化水平升高可能是抑制角膜新生血管的关键因素,可能成为新的治疗方向。

圆锥角膜是一种局部角膜圆锥样突起伴角膜基质变薄的先天性发育异常,是青少年常见的致盲性眼病之一。王慧瑾等^[37]和 Yu 等^[38]检测了圆锥角膜组织中 m6A 甲基化修饰相关调节因子水平,发现 m6A 修饰水平升高,METTL3 表达上调,METTL14、WTAP、YTHDF2、FTO 均下调。差异化 m6A 修饰调控 mRNA 的功能分析结果显示,生物力学、神经调节可能参与圆锥角膜的发病过程,相关机制尚需进一步研究。

2.2 m6A 与晶状体疾病

年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)为常见的白内障类型,按混浊部位可分为皮质性、核性和核下性,其中皮质性白内障最常见。研究发现 m6A 甲基化修饰与 ARC 的发生和发展相关。Li 等^[39]发现皮质性 ARC 的晶状体上皮细胞(lens epithelial cell, LEC)中 METTL3、METTL14、ALKBH5 表达均上调,进一步研究表明, METTL14 通过介导 NEIL1 和调节 KEAP1/NRF2 途径加剧 LEC 的氧化损伤和线粒体功能障碍^[40]。但有研究发现,白内障伴高度近视患者晶状体前囊组织中 ALKBH5 下调,提示高度近视可能改变了 LEC 甲基化图谱^[41]。而糖尿病性白内障患者中 METTL3 表达也上调,通过靶向 ICAM-1 3'UTR 的 m6A 位点,稳定其 mRNA 和蛋白表达,抑制 LEC 增殖,促进 LEC 凋亡而加重白内障^[42]。进一步对皮质性 ARC 的 LEC 进行全转录组 m6A-环状 RNA(circular RNA, circRNA)测序,结果显示总 m6A 丰度下降,且 m6A-circRNA 表达下调,差异表达的 circRNA 在氧化损伤、LEC 凋亡等 ARC 相关的病理机制中富集^[39]。但 Li 等^[43]发现 has_circ_0007905 经 METTL3 甲基化修饰后表达上调,通过海绵作用抑制 miR-6749-3p 使 EIF4EBP1 上调,可抑制 LEC 增殖并促进其凋亡。以上结果提示,m6A 甲基化修饰在白内障中的作用相对复杂,且可能因眼部病理环境变化而改变。

2.3 m6A 与青光眼

青光眼是全球仅次于白内障的致盲病因^[44],核心病理改变为青光眼性视神经病变,视神经损害的特征性临床表现为视神经萎缩,是神经节细胞轴突变性的直接表现。但研究表明,

视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)树突病理改变发生在轴突变性之前。树突分支生长受抑会导致内丛状层变薄且突触减少,进而诱导青光眼性视神经萎缩和视敏度降低。研究发现该病变是 RGC 中 YTHDF2 表达上调,降低靶基因 mRNA 稳定性所致;体外敲除 YTHDF2 后 RGC 树突分支明显增加,体内敲除 YTHDF2 后内丛状层明显增厚,突触增多^[45]。但 Niu 等^[45]发现仅敲除 YTHDF2 不会影响神经发生,同时敲除多种 YTHDFs 才会导致神经元数量减少。这提示,神经发生过程中可能是多种识别蛋白共同作用,而在树突生长中 YTHDF2 起主要作用。轴突变性是青光眼进展的关键病理改变。在 Pten 缺失诱导的 RGC 轴突再生小鼠模型中,敲除 METTL14 可抑制轴突再生,进一步研究发现该作用是通过抑制 RGC 存活和轴突延伸所致^[46]。此外,敲除 METTL14 还可抑制视网膜祖细胞增殖,导致视网膜神经元数量减少,层状结构紊乱^[45]。另有研究表明在青光眼大鼠模型中,抑制 METTL3 介导的 HMGS1 的 m6A RNA 修饰可以保护 RGC 免受谷氨酸兴奋性毒性诱导的铁死亡^[47]。综上所述,m6A 甲基化修饰在视网膜神经发生和神经病变中具有关键作用,可能成为青光眼视神经保护的重要靶点。

青光眼的经典治疗术式是眼外引流的滤过性手术,但术后常因 Tenon 囊成纤维细胞(human Tenon capsule fibroblasts, HTF)过度激活而产生瘢痕,影响预后。HTF 通过转化生长因子 β 1 上调 METTL3 表达,进而甲基化修饰 smad3,从而促进细胞增殖和细胞外基质沉积,产生瘢痕^[48],靶向 HTF 的 m6A 修饰可能成为减少术后瘢痕形成、改善预后的良好策略。

有趣的是,假性剥脱性青光眼房水中差异 m6A 甲基化修饰转录组分析结果提示,m6A 甲基化修饰在细胞外基质形成和组蛋白去乙酰化中起关键作用^[49]。由此可见,m6A 介导的细胞外基质沉积可能是参与青光眼发病过程及导致术后预后不良的重要原因。

2.4 m6A 与葡萄膜疾病

2.4.1 m6A 与 UM

UM 起源于葡萄膜基质内的黑素细胞,具有高转移率和高死亡率。研究发现 m6A 甲基化修饰与 UM 的发生和发展密切相关。METTL3 在 UM 中高表达,可通过稳定 c-Met 的 mRNA 并促进其翻译,调控下游 Akt 信号通路和细胞周期蛋白,发挥促癌作用^[50];也可识别 BACE2 特异性突变的甲基化位点使其表达上调,进而上调下游钙调蛋白 TMEM38B,使 Ca²⁺内流增加,激活 PI3K/Akt 通路,促进肿瘤增殖、转移和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[51]。METTL14 在脉络膜黑色素瘤中同样高表达,通过靶向修饰 RUNX2 mRNA,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤浸润与转移^[52]。此外,YTHDF2 依赖组蛋白乳酸化修饰在 UM 中表达上调,通过识别 PER1 和 TP53 的 m6A 修饰位点促其降解,促进 UM 发展^[53]。YTHDF3 则通过识别 CTNBN1 的 m6A 位点促进其翻译,增强癌细胞样细胞的致瘤性^[54]。以上研究结果均说明 m6A 甲基化修饰促进肿瘤进展,但也有研究发现 m6A 甲基化修饰抑制肿瘤发展。Hao 等^[55]发现 ALKBH5 在 UM 中表达上调,通过去除 FOXM1 mRNA 的甲基化修饰增加其表达和

稳定性,促进肿瘤增殖、迁移、浸润并抑制凋亡,且高表达 ALKBH5 提示不良预后。Jia 等^[56]发现 UM 中 m6A 甲基化水平降低,YTHDF1 可识别抑癌基因 *HINT2* 的甲基化修饰并促进其翻译,发挥抑癌作用。综上所述,m6A 甲基化修饰究竟发挥促癌还是抑癌作用主要取决于靶 mRNA 的作用,多条通路构成的复杂调控网络最终决定 m6A 甲基化修饰对 UM 的整体效应。

预后预测对于肿瘤的临床治疗方案制定具有重要的参考价值。Liu 等^[57]依据 m6A 调控因子 RBM15B、YTHDF3、IGF2BP2 建立的 UM 预后风险模型发现,YTHDF3 在高风险组上调,为危险因素;而 RBM15B 和 IGF2BP2 在低风险组上调,为保护因素。Tang 等^[58]依据另外 3 种 m6A 调控因子(ALKBH5、YTHDF1、KIAA1429)建立的预后风险模型发现,高风险组预后更差且免疫细胞浸润水平更高。预后风险模型的建立为评估 UM 患者预后和调整治疗策略提供了新的参考指标。

2.4.2 m6A 与葡萄膜炎 葡萄膜炎作为常见的致盲眼病之一,各年龄段均可发生,可导致长期视觉障碍^[59]。研究发现,m6A 甲基化修饰在不同细胞中发挥作用,参与葡萄膜炎的发生和发展。目前,研究葡萄膜炎的经典动物模型为实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis,EAU)模型。在 EAU 的 T 细胞中,METTL3 低表达,通过 YTHDC2 稳定 *ASH1L* mRNA,抑制 IL-17 和 IL-23R 表达,进而减轻病理性 Th17 细胞反应,抑制炎症反应^[60]。在 EAU 动物模型的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中,FTO 低表达,通过 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 内质网应激关键通路,促进炎症因子 IL-6、IL-8、MCP-1 分泌,抑制紧密连接蛋白和闭合蛋白表达,破坏血-视网膜屏障,促进炎症浸润^[61]。在 EAU 的视网膜小胶质细胞中,YTHDC1 下调使 SIRT1 稳定性降低,STAT3 乙酰化和磷酸化升高,促进小胶质细胞向 M1 型极化参与促炎过程^[62]。EAU 模型的不同细胞中 m6A 调控因子表达变化均提示,m6A 甲基化修饰可促进炎症反应,抑制 m6A 甲基化修饰可抑制炎症反应。而在细胞模型中,Meng 等^[63]发现在内毒素诱导的葡萄膜炎 RPE 细胞模型中,METTL3 的 mRNA 水平降低但蛋白表达升高,通过加速 IL-6 启动子区的 NR2F1 mRNA 衰变,抑制 IL-6 分泌,从而抑制炎症反应。细胞模型与动物模型结果不一致,可能是体内外环境差异所致。现阶段,m6A 甲基化修饰在葡萄膜炎中的作用研究主要集中于 EAU 模型和内毒素诱导的葡萄膜炎模型,在其他类型葡萄膜炎中的作用仍有待进一步研究。

2.5 m6A 与视网膜疾病

2.5.1 m6A 与 DR DR 是全球引起中重度视觉丧失和致盲的重要原因^[64]。高血糖会导致眼部微血管发生病变,其病理表现为视网膜毛细血管内皮损伤、周细胞选择性丧失、基底膜增厚、毛细血管闭塞和因内皮屏障功能失代偿引发的血浆成分渗漏。METTL3 对 DR 的内皮细胞、周细胞、RPE 细胞、Müller 细胞均有影响。在内皮细胞中,METTL3 可上调 lnc RNA SNHG7 的表达,SNHG7 与 MKL1 的 RNA 结合蛋白 KHSRP 相结合,减弱 MKL1 mRNA 的稳定性,从而抑制内皮-间充质转化^[65];在周细胞中,敲除 METTL3 后,周细胞活力增加、凋亡减少,特异

性敲除周细胞 METTL3 的糖尿病小鼠模型中视网膜微血管渗漏减少、无细胞毛细血管减少,说明敲除 METTL3 可有效改善 DR 的微循环障碍^[66];在 RPE 细胞中,过表达 METTL3 后,METTL3 依赖微处理器蛋白 DGCR8 上调 miR-25-3p 表达,逆向调节 PTEN 蛋白,上调 Akt 磷酸化水平,减弱高糖诱导的 RPE 细胞焦亡,对 DR 起保护作用^[67];在 Müller 细胞中,乳酸化诱导的 ALKBH5 靶向 RNF123,通过调节 PKM2 介导的糖酵解途径,加重 DR 中视网膜 Müller 细胞的异常活化^[68]。识别蛋白通过识别不同靶 RNA 上的 m6A 甲基化修饰影响 DR 进展。YTHDF2 的转录活性通过 KAT1 乙酰化修饰启动子组蛋白而被激活,YTHDF2 可识别 PKC- η 、FAT4、PDGFRA 的 m6A 修饰并促进其降解,抑制周细胞增殖和分化^[66];YTHDF2 也可识别 circFAT1 的 m6A 甲基化修饰,抑制细胞焦亡相关蛋白 GSDMD 的表达,从而抑制高糖诱导的 RPE 细胞焦亡,还可加速 ITGB1 mRNA 的降解,通过 FAK/PI3K/AKT 通路促进 DR 发展^[69]。此外,ALKBH5 可促进小胶质细胞向 M1 型极化,加重 DR 炎症反应,也可通过 m6A-YTHDF1-ACSL4 轴减少 DR 中的铁死亡^[70];FTO 通过 m6A-YTHDF2 依赖性途径稳定 mRNA,从而激活 PI3K/AKT 信号级联反应,DR 中 FTO 下调可加剧 DR 炎症和微血管功能障碍^[71]。综上所述,m6A 甲基化修饰可调控多种 mRNA 影响 DR 进展,其综合效应可能取决于 DR 背景下组织细胞内 mRNA m6A 甲基化修饰图谱的变化,DR 不同阶段 m6A 甲基化修饰图谱的变化可能在 DR 进展中发挥作用。

2.5.2 m6A 与年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration,AMD)是视力损害和严重视力丧失的主要原因,累及 RPE 细胞、感光细胞和脉络膜等多层组织。淀粉样蛋白 β (amyloid- β ,A β)是 AMD 发生 RPE 变性的关键病理因素。研究发现 FTO 在 A β 诱导的 RPE 变性中表达上调,通过抑制 PKA 转录并促进其易位,经 PKA/CREB/BDNF 通路促进 RPE 存活,提示 FTO 可改善 RPE 变性^[72]。YTHDC1 可通过识别 circSPECC1 的 m6A 甲基化修饰并调节其出核,抑制 miR-145-5p 引起的 RPE 功能障碍,从而抑制 AMD 中的 RPE 氧化应激^[73]。视网膜下纤维化是新生血管性 AMD 预后不良的主要原因。纤维化过程中 RPE 细胞中的 METTL3 上调,通过甲基化修饰 HMGA2 mRNA 并增强其稳定性,进一步激活转录因子 SNAIL 促进 EMT,这提示 METTL3 发挥了促纤维化作用^[74]。综上所述,m6A 甲基化修饰在 RPE 功能障碍相关的多种 AMD 病理过程中发挥作用。

2.5.3 m6A 与视网膜色素变性 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa,RP)是一类由光感受器细胞和色素上皮细胞营养不良性退行性病变引发的遗传性眼病。RP 具有遗传异质性,可由多种致病基因突变导致。YTHDF2 通过识别 MAP2 的 m6A 修饰,与 RP 致病基因 *NEUROD1* 相互作用参与 RP 病变^[75]。另一致病基因 *RPGR* 产生的转录变异体中含有 m6A 甲基化修饰位点,可能引起 *RPGR* 基因突变,该基因突变会导致 X 连锁遗传 RP,是一种严重的早发性遗传性 RP^[76]。此外,m6A 甲基化修饰不仅参与 RP 的致病基因突变,还调控其病理过程。研究显示遗传性色素变性以细胞凋亡为共同途径。METTL14 在

RP 中低表达,可诱导细胞周期停滞和细胞凋亡^[76]。光转导在 RP 中至关重要, METTL14 缺失还会导致 METTL3/WTAP 水平急剧下降,使光转导和纤毛形成相关蛋白表达减少,导致纤毛形成受损以及视杆细胞中的驻留蛋白合成和运输受损,进而影响视功能^[77]。

2.5.4 m6A 与增殖性玻璃体视网膜病变 增生性玻璃体视网膜病变是指视网膜表面发生的无血管性纤维细胞性膜增生, EMT 被认为是其关键病理机制。EMT 启动后, RPE 细胞失去极性和紧密连接,具有更强的增殖和迁移能力,在形态和生物学行为上逐渐演化为间充质细胞。在 EMT 过程中,过表达 METTL3 可诱导细胞周期停滞在 G0/G1 期,抑制 RPE 细胞增殖,从而减少 EMT;还可调控 wnt/ β -catenin 通路抑制转化生长因子 β 1 触发 EMT 的能力^[78]。玻璃体腔注射过表达 METTL3 的细胞可延缓增殖性玻璃体视网膜病变的进展,可能成为有效治疗靶点。

2.5.5 m6A 与早产儿视网膜病变 早产儿视网膜病变是全球儿童致盲的主要原因^[79],因视网膜血管尚未发育完全,早产儿吸入高浓度氧后,视网膜毛细血管生长受到抑制,停止供氧后并进入较低氧分压环境中时,无血管区纤维血管组织迅速增生,产生不同程度的眼底病变。氧诱导视网膜病变 (oxygen-induced retinopathy, OIR) 小鼠模型可有效模拟该病理过程。研究发现 OIR 小鼠视网膜中 METTL3 表达上调,其甲基化修饰 LRP6 和 DVL1,经 YTHDF1 识别后促进 LRP6 和 DVL1 表达上调,通过调节 Wnt 信号通路促进内皮细胞增殖、迁移和成管能力,提示 METTL3 可促进新生血管形成,敲除 METTL3 则可抑制新生血管形成,由此 METTL3 可能成为治疗病理性新生血管的新靶点^[80]。Zhou 等^[81]和 Peng 等^[82]利用 MeRIP-seq 对 OIR 小鼠视网膜中的 circRNA、lnc RNA 和 mRNA 进行了差异甲基化分析,结果提示差异甲基化的 RNA 在蛋白结合、细胞代谢过程中均发挥作用,分析发现的关键 RNA 对于后续研究有较大参考价值。

2.5.6 m6A 与视网膜母细胞瘤 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是婴幼儿常见的眼内恶性肿瘤。除 RB1 突变外,MYCN 激活已被证实是 RB 中另一种常见的致癌改变。研究表明 MYCN 上调 YTHDF1 表达, YTHDF1 识别并结合多种促癌基因 mRNA 的 m6A 甲基化修饰,增加其稳定性并促进其翻译,促使 RB 进展^[83]。此外, METTL3 在 RB 中表达上调,通过靶向 PI3K/AKT/mTOR 信号通路下游的 P70S6K 和 4EBP1,也可促进 RB 细胞增殖、迁移和侵袭^[84]。METTL3 还诱导 RB 产生耐药性。Busch 等^[85]发现 METTL3 在 RB 细胞 Y79 和耐顺铂细胞株 Y79/DDP 中均上调,其可通过靶向 MEM2 和 BCL2 促进 Y79 对顺铂的耐药性,敲低 METTL3 可抑制其耐药性。由此,靶向 m6A 甲基化修饰或可抑制 RB 进展并改善预后。

2.6 m6A 与其他眼部疾病

m6A 甲基化修饰也与翼状胬肉、干眼、创伤性视神经病变、Graves 眼病相关。研究发现翼状胬肉组织中 METTL3 低表达致其 m6A 修饰水平低于正常结膜组织, MeRIP-seq 和 RNA-seq 联合分析提示,异常甲基化的 lncRNA 可能通过调节 X 染色体

失活,引起翼状胬肉表观遗传学和基因表达模式改变^[86]。原发性干燥综合征所致干眼患者的外周血单核细胞中 m6A 水平升高, METTL3 和 YTHDF1 表达上调,且与抗 ssb 抗体、免疫球蛋白 G、Schirmer 测试和角膜荧光素染色评分相关^[87]。创伤性视神经病变中 m6A 调控因子 METTL3、WTAP、FTO、ALKBH5 的表达上调^[88]。Graves 眼病患者标本中的 m6A 水平显著升高, m6A 调控因子 WTAP、ALKBH5、ELF3、YTHDF2、YTHDC2 等均显著上调^[89]。但上述研究仅局限于观察 m6A 调控因子表达水平在疾病过程中的变化,仍需进一步深入研究疾病的发生和发展机制。

3 m6A 参与眼部疾病的病理机制

3.1 m6A 与炎症

眼部炎症性疾病包括结膜炎、泪囊炎、细菌性角膜炎、FK、葡萄膜炎、DR、视神经炎等,目前已被证实与 m6A 相关的疾病有 FK、葡萄膜炎和 DR,如 METTL3 通过 PI3K/Akt 和 NF- κ B 信号通路加重 FK 的炎症反应^[30-32]; RPE 中 FTO 低表达,通过损伤血-视网膜外屏障发挥促炎作用^[61]。除对眼部组织特有细胞的影响外, m6A 还可通过影响组织驻留或外周循环来源的炎症细胞功能调节眼部炎症水平,如自身免疫性葡萄膜炎的小胶质细胞中 YTHDC1 下调使其向 M1 型极化,加重组织炎症反应^[62];中性粒细胞中 ALKBH5 表达上调可以增强其迁移、浸润能力,发挥促炎作用^[90];巨噬细胞中 IGF2BP2 可通过增加 TSC1 和 PPAR γ 的稳定性调节其自身极化方向,进而参与调控炎症过程^[91]。现阶段, m6A 在炎症性眼病中的研究范围较为局限,潜在机制仍待挖掘。炎症级联反应过程复杂,涉及多种细胞及因子,探究 m6A 对细胞间交互联系的调控作用或许是未来的研究方向之一。

3.2 m6A 与新生血管

眼部因其透光性和血管可视性成为研究新生血管的良好模型。病理性新生血管形成是多种眼部疾病共有的病理特征,可累及眼部各层结构,对患者视力威胁巨大。目前, m6A 在眼部病理性新生血管形成中的研究主要集中于角膜新生血管和视网膜新生血管,例如 FTO 通过 FAK-YTHDF2 途径促进角膜新生血管形成^[33], METTL3 通过 YTHDF1 促进 LRP6 和 DVL1 的翻译进而促进视网膜新生血管形成^[81]。鉴于眼部各部位血管组织结构相似,病理生理过程相仿, m6A 是否也可在眼部其他部位的新生血管中发挥作用,具体机制又是如何,仍需继续深入研究。

3.3 m6A 与程序性细胞死亡

程序性细胞死亡包括细胞凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡等^[92]。 m6A 在各类程序性细胞死亡中的作用均有报道,如 METTL3 抑制铁死亡, METTL3 缺失促进坏死性细胞凋亡, YTHDF2 诱导凋亡和启动自噬等^[93-94]。目前 m6A 与眼部疾病程序性细胞死亡机制相关的研究主要集中于细胞凋亡和细胞焦亡,如 m6A-circRNA 测序富集分析显示 ARC 中 LEC 凋亡可能与 m6A 相关^[39],在糖尿病性白内障中 METTL3 促进 LEC 凋亡^[42], RP 中 METTL14 下调诱导 RPE 细胞凋亡^[75];

METTL3 和 YTHDF2 抑制高糖诱导的 RPE 细胞焦亡^[67,69]。而其他类型的程序性细胞死亡,如细胞自噬、坏死性凋亡、铁死亡等,与其他眼部疾病的病理机制有无联系,m6A 在其中扮演何种角色,值得未来进一步研究。

4 总结与展望

m6A 甲基化修饰在眼部疾病中的研究进展尚处于新兴阶段。m6A 甲基化修饰与结膜疾病、角膜疾病、晶状体疾病、青光眼、葡萄膜疾病、视网膜疾病等眼部疾病相关。目前研究主要集中于确定 m6A 相关调控因子在眼部疾病中的表达水平,筛选下游靶基因及信号通路,具体作用机制研究仍不够深入,对于上游调控因子的研究较少。m6A 甲基化修饰参与眼部多种病理机制,如炎症、新生血管形成、程序性细胞死亡等,未来可进一步深化机制研究,并拓展 m6A 在眼部其他病理机制中的研究,如氧化应激、衰老、代谢、神经病变等。

目前,靶向 m6A RNA 甲基化修饰的小分子抑制研究日益增多,如 STM2457、Cpd-564 等,但大多仍处于临床前阶段。如靶向 METTL3 的抑制剂 STC-15 作为抗血液肿瘤药物进入临床 I 期阶段,FTO 抑制剂大黄酸已在糖尿病肾病中完成临床 I 期阶段,可保护视网膜 Müller 细胞免受高葡萄糖所致损伤。此外,m6A 甲基化还可通过调节 RNA-DNA 杂合体三链结构 R-loops 的稳定性来调控基因表达,对于遗传性眼病具有潜在治疗价值。但目前针对 R-loops 的相关药物研究甚少,还需进一步深入研究。总之 m6A 及其相关调控因子未来可能作为眼部相关疾病诊断和治疗的新靶点,为多种眼部疾病的诊治提供新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢南京医科大学眼科医院张秋阳、张荟颖、冯思国在本文写作中的指导

参考文献

- [1] Yue Y, Liu J, He C. RNA N⁶-methyladenosine methylation in post-transcriptional gene expression regulation [J]. *Genes Dev*, 2015, 29(13): 1343-1355. DOI: 10.1101/gad.262766.115.
- [2] Zaccara S, Ries RJ, Jaffrey SR. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 608-624. DOI: 10.1038/s41580-019-0168-5.
- [3] Stark R, Grzelak M, Hadfield J. RNA sequencing: the teenage years [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 631-656. DOI: 10.1038/s41576-019-0150-2.
- [4] Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons [J]. *Cell*, 2012, 149(7): 1635-1646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003.
- [5] Linder B, Grozhik AV, Olarerin-George AO, et al. Single-nucleotide-resolution mapping of m6A and m6Am throughout the transcriptome[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(8): 767-772. DOI: 10.1038/nmeth.3453.
- [6] Kumari N, Karmakar A, Ahamad Khan MM, et al. The potential role of m6A RNA methylation in diabetic retinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 208: 108616. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108616.
- [7] Wang X, Feng J, Xue Y, et al. Structural basis of N⁶-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex [J]. *Nature*, 2016, 534(7608): 575-578. DOI: 10.1038/nature18298.
- [8] Huang Q, Mo J, Liao Z, et al. The RNA m⁶A writer WTAP in diseases: structure, roles, and mechanisms [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 852. DOI: 10.1038/s41419-022-05268-9.
- [9] Shi H, Wei J, He C. Where, when, and how: context-dependent functions of RNA methylation writers, readers, and erasers [J]. *Mol Cell*, 2019, 74(4): 640-650. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.04.025.
- [10] Yue Y, Liu J, Cui X, et al. VIRMA mediates preferential m⁶A mRNA methylation in 3' UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation [J]. *Cell Discov*, 2018, 4: 10. DOI: 10.1038/s41421-018-0019-0.
- [11] Wen J, Lv R, Ma H, et al. Zc3h13 regulates nuclear RNA m⁶A methylation and mouse embryonic stem cell self-renewal [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(6): 1028-1038. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.015.
- [12] Patil DP, Chen CK, Pickering BF, et al. m⁶A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression [J]. *Nature*, 2016, 537(7620): 369-373. DOI: 10.1038/nature19342.
- [13] Li Y, Su R, Deng X, et al. FTO in cancer: functions, molecular mechanisms, and therapeutic implications [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(7): 598-614. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.02.010.
- [14] Qu J, Yan H, Hou Y, et al. RNA demethylase ALKBH5 in cancer: from mechanisms to therapeutic potential [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 8. DOI: 10.1186/s13045-022-01224-4.
- [15] Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, et al. N⁶-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency [J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1388-1399. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.014.
- [16] 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.
- [17] Du H, Zhao Y, He J, et al. YTHDF2 destabilizes m⁶A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12626. DOI: 10.1038/ncomms12626.
- [18] Xiao W, Adhikari S, Dahal U, et al. Nuclear m⁶A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(4): 507-519. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.012.
- [19] Roundtree IA, Luo GZ, Zhang Z, et al. YTHDC1 mediates nuclear export of N⁶-methyladenosine methylated mRNAs [J]. *Elife*, 2017, 6: e31311 [2025-10-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984244/>. DOI: 10.7554/eLife.31311.
- [20] Shima H, Matsumoto M, Ishigami Y, et al. S-adenosylmethionine synthesis is regulated by selective N⁶-adenosine methylation and mRNA degradation involving METTL16 and YTHDC1 [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12): 3354-3363. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.092.
- [21] Xu Y, Zhang W, Shen F, et al. YTH domain proteins: a family of m⁶A readers in cancer progression [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629560. DOI: 10.3389/fonc.2021.629560.
- [22] Edupuganti RR, Geiger S, Lindeboom R, et al. N⁶-methyladenosine (m⁶A) recruits and repels proteins to regulate mRNA homeostasis [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(10): 870-878. DOI: 10.1038/nsmb.3462.
- [23] Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 285-295. DOI: 10.1038/s41556-018-0045-z.
- [24] Meyer KD. DART-seq: an antibody-free method for global m⁶A detection [J]. *Nat Methods*, 2019, 16(12): 1275-1280. DOI: 10.1038/s41592-019-0570-0.
- [25] Pandey RR, Pillai RS. Counting the cuts: MAZTER-Seq quantifies m⁶A levels using a methylation-sensitive ribonuclease [J]. *Cell*, 2019, 178(3): 515-517. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.006.
- [26] Cullen BR, Tsai K. Mapping RNA modifications using photo-crosslinking-assisted modification sequencing [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2298: 123-134. DOI: 10.1007/978-1-0716-1374-0_8.
- [27] Leger A, Amaral PP, Pandolfini L, et al. RNA modifications detection by comparative Nanopore direct RNA sequencing [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7198. DOI: 10.1038/s41467-021-27393-3.
- [28] Zhu L, Zhong J, Jia X, et al. Precision methylome characterization of

- mycobacterium tuberculosis complex (MTBC) using PacBio single-molecule real-time (SMRT) technology[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(2): 730–743. DOI: 10.1093/nar/gkv1498.
- [29] Li L, Krasnykov K, Homolka D, et al. The XRN1-regulated RNA helicase activity of YTHDC2 ensures mouse fertility independently of m⁶A recognition[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(9): 1678–1690. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.034.
- [30] Hu J, Lin Y. Fusarium infection alters the m⁶A-modified transcript landscape in the cornea[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 200: 108216. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108216.
- [31] Huang L, Tang H, Hu J. METTL3 Attenuates inflammation in fusarium solani-induced keratitis via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(10): 20. DOI: 10.1167/iovs.63.10.20.
- [32] Tang H, Huang L, Hu J. Inhibition of the m⁶A methyltransferase METTL3 attenuates the inflammatory response in fusarium solani-induced keratitis via the NF-κB signaling pathway [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(11): 2. DOI: 10.1167/iovs.63.11.2.
- [33] Shan K, Zhou RM, Xiang J, et al. FTO regulates ocular angiogenesis via m⁶A-YTHDF2-dependent mechanism [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 197: 108107. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108107.
- [34] Bai Y, Jiao X, Hu J, et al. WTAP promotes macrophage recruitment and increases VEGF secretion via N⁶-methyladenosine modification in corneal neovascularization [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(6): 166708. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166708.
- [35] Dai Y, Cheng M, Zhang S, et al. METTL3-mediated m⁶A RNA modification regulates corneal injury repair [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 5512153. DOI: 10.1155/2021/5512153.
- [36] Wang J, Zhu R, Dong Y, et al. YTHDF3 suppresses declines in corneal epithelial wound healing through upregulating the Wnt/β-catenin signaling pathway and THBS2 expression in diabetic corneas [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 285: 138267. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.138267.
- [37] 王慧瑾, 孙亚如, 韦超, 等. 圆锥角膜关键差异基因的鉴定与生物信息学分析[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2023, 59(2): 221–225. DOI: 10.11712/jms.2096-5532.2023.59.005.
Wang HJ, Sun YR, Wei C, et al. Identification and bioinformatics analysis of key differentially expressed genes in keratoconus [J]. *J QingDao Univ (Medical Sciences)*, 2023, 59(2): 221–225. DOI: 10.11712/jms.2096-5532.2023.59.005.
- [38] Yu H, Dou S, Wang H, et al. Role of m⁶A methyltransferase METTL3 in keratoconus pathogenesis [J]. *Exp Eye Res*, 2025, 251: 110207. DOI: 10.1016/j.exer.2024.110207.
- [39] Li P, Yu H, Zhang G, et al. Identification and characterization of N⁶-methyladenosine circRNAs and methyltransferases in the lens epithelium cells from age-related cataract [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(10): 13. DOI: 10.1167/iovs.61.10.13.
- [40] Kang L, Bao S, Li P, et al. METTL14-mediated depression of NEIL1 aggravates oxidative damage and mitochondrial dysfunction of lens epithelial cells through regulating KEAP1/NRF2 pathways [J]. *Cell Signal*, 2025, 127: 111623. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111623.
- [41] Wen K, Zhang Y, Li Y, et al. Comprehensive analysis of transcriptome-wide m⁶A methylome in the anterior capsule of the lens of high myopia patients [J]. *Epigenetics*, 2021, 16(9): 955–968. DOI: 10.1080/15592294.2020.1834917.
- [42] Yang J, Liu J, Zhao S, et al. N⁶-methyladenosine METTL3 modulates the proliferation and apoptosis of lens epithelial cells in diabetic cataract [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 111–116. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.02.002.
- [43] Li R, Zhu H, Li Q, et al. METTL3-mediated m⁶A modification of has_circ_0007905 promotes age-related cataract progression through miR-6749-3p/EIF4EBP1 [J/OL]. *PeerJ*, 2023, 11: e14863 [2025–10–04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36908822/>. DOI: 10.7717/peerj.14863.
- [44] Kasetti RB, Patel PD, Maddineni P, et al. ATF4 leads to glaucoma by promoting protein synthesis and ER client protein load [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5594. DOI: 10.1038/s41467-020-19352-1.
- [45] Niu F, Han P, Zhang J, et al. The m⁶A reader YTHDF2 is a negative regulator for dendrite development and maintenance of retinal ganglion cells [J/OL]. *Elife*, 2022, 11: e75827 [2025–10–04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179492/>. DOI: 10.7554/eLife.75827.
- [46] Niu F, Che P, Yang Z, et al. m⁶A regulation of cortical and retinal neurogenesis is mediated by the redundant m⁶A readers YTHDFs [J]. *iScience*, 2022, 25(9): 104908. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104908.
- [47] Weng YL, Wang X, An R, et al. Epitranscriptomic m⁶A regulation of axon regeneration in the adult mammalian nervous system [J]. *Neuron*, 2018, 97(2): 313–325. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.12.036.
- [48] Wang C, Feng L, Fang W, et al. Inhibition of Mettl3-mediated m⁶A RNA modification of HMGCS1 protects retinal ganglion cells from glutamate excitotoxicity-induced ferroptosis in a rat model of glaucoma [J]. *Int J Surg*, 2025, 111(12): 9147–9165. DOI: 10.1097/JS9.0000000000003213.
- [49] Liu Y, Gu C, Li X, et al. Involvement of METTL3/m⁶Adenosine and TGFβ/Smad3 signaling on Tenon's fibroblasts and in a rabbit model of glaucoma surgery [J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(6): 1129–1144. DOI: 10.1007/s10735-021-10028-8.
- [50] Guan J, Li Z, Wumaier A, et al. Critical role of transcriptome-wide m⁶A methylation in the aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma [J]. *Exp Eye Res*, 2023, 231: 109473. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109473.
- [51] Luo G, Xu W, Zhao Y, et al. RNA m⁶A methylation regulates uveal melanoma cell proliferation, migration, and invasion by targeting c-Met [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 7107–7119. DOI: 10.1002/jcp.29608.
- [52] He F, Yu J, Yang J, et al. m⁶A RNA hypermethylation-induced BACE2 boosts intracellular calcium release and accelerates tumorigenesis of ocular melanoma [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(6): 2121–2133. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.02.014.
- [53] Zhang X, Zhang X, Liu T, et al. METTL14 promotes migration and invasion of choroidal melanoma by targeting RUNX2 mRNA via m⁶A modification [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(22): 5602–5613. DOI: 10.1111/jcmm.17577.
- [54] Yu J, Chai P, Xie M, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m⁶A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma [J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 85. DOI: 10.1186/s13059-021-02308-z.
- [55] Hao L, Yin J, Yang H, et al. ALKBH5-mediated m⁶A demethylation of FOXM1 mRNA promotes progression of uveal melanoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 4045–4062. DOI: 10.18632/aging.202371.
- [56] Jia R, Chai P, Wang S, et al. m⁶A modification suppresses ocular melanoma through modulating HINT2 mRNA translation [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 161. DOI: 10.1186/s12943-019-1088-x.
- [57] Liu Z, Li S, Huang S, et al. N⁶-methyladenosine regulators and related lncRNAs are potential to be prognostic markers for uveal melanoma and indicators of tumor microenvironment remodeling [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 704543. DOI: 10.3389/fonc.2021.704543.
- [58] Wang T, Bai J, Zhang Y, et al. N⁶-Methyladenosine regulator RBM15B acts as an independent prognostic biomarker and its clinical significance in uveal melanoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 918522. DOI: 10.3389/fimmu.2022.918522.
- [59] Tang J, Wan Q, Lu J. The prognostic values of m⁶A RNA methylation regulators in uveal melanoma [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 674. DOI: 10.1186/s12885-020-07159-8.
- [60] Zhao L, Liu Y, Ma B, et al. METTL3 inhibits autoreactive Th17 cell responses in experimental autoimmune uveitis via stabilizing ASH1L mRNA [J/OL]. *FASEB J*, 2023, 37(3): e22803 [2025–10–06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36753389/>. DOI: 10.1096/fj.202201548R.
- [61] Tang S, Meng J, Tan J, et al. N⁶-methyladenosine demethylase FTO regulates inflammatory cytokine secretion and tight junctions in retinal

- pigment epithelium cells [J]. *Clin Immunol*, 2022, 241 : 109080. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109080.
- [62] Zhou H, Xu Z, Liao X, et al. Low expression of YTH domain-containing 1 promotes microglial M1 polarization by reducing the stability of sirtuin 1 mRNA [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15 : 774305. DOI: 10.3389/fncel.2021.774305.
- [63] Meng J, Liu X, Tang S, et al. METTL3 inhibits inflammation of retinal pigment epithelium cells by regulating NR2F1 in an m⁶A-dependent manner [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 905211. DOI: 10.3389/fimmu.2022.905211.
- [64] Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17) : 1629–1637. DOI: 10.1056/NEJMr1909637.
- [65] Cao X, Song Y, Huang LL, et al. m⁶A transferase METTL3 regulates endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy via lncRNA SNHG7/KHSRP/MKL1 axis [J]. *Genomics*, 2022, 114(6) : 110498. DOI: 10.1016/j.ygeno.2022.110498.
- [66] Suo L, Liu C, Zhang QY, et al. METTL3-mediated N⁶-methyladenosine modification governs pericyte dysfunction during diabetes-induced retinal vascular complication [J]. *Theranostics*, 2022, 12(1) : 277–289. DOI: 10.7150/thno.63441.
- [67] Zha X, Xi X, Fan X, et al. Overexpression of METTL3 attenuates high-glucose induced RPE cell pyroptosis by regulating miR-25-3p/PDEN/Akt signaling cascade through DGCR8 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9) : 8137–8150. DOI: 10.18632/aging.103130.
- [68] Luo S, Sun Y, Hu Y, et al. Lactylation-induced ALKBH5 targets RNF123 to worsen retinal Müller cell activation through PKM2-regulated Glycolysis in diabetic retinopathy [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1) : 1105. DOI: 10.1186/s12967-025-07129-3.
- [69] Huang C, Qi P, Cui H, et al. CircFAT1 regulates retinal pigment epithelial cell pyroptosis and autophagy via mediating m6A reader protein YTHDF2 expression in diabetic retinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2022, 222 : 109152. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109152.
- [70] Liao Q, Li Y, Cui M, et al. m6A demethylase ALKBH5 reduces ferroptosis in diabetic retinopathy through the m6A-YTHDF1-ACSL4 axis [J/OL]. *Diabet Med*, 2025, 42(8) : e70033 [2025-10-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40210448/>. DOI: 10.1111/dme.70033.
- [71] Feng S, Zhang Q, Liu Q, et al. N⁶-methyladenosine demethylase FTO controls macrophage homeostasis in diabetic vasculopathy [J]. *Diabetes*, 2025, 74(1) : 82–95. DOI: 10.2337/db24-0691.
- [72] Hu Y, Chen J, Wang Y, et al. Fat mass and obesity-associated protein alleviates Aβ1-40 induced retinal pigment epithelial cells degeneration via PKA/CREB signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(3) : 584–597. DOI: 10.1002/cbin.11959.
- [73] Chen X, Wang Y, Wang JN, et al. m⁶A modification of circSPECC1 suppresses RPE oxidative damage and maintains retinal homeostasis [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(7) : 111671. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111671.
- [74] Wang Y, Chen Y, Liang J, et al. METTL3-mediated m6A modification of HMGA2 mRNA promotes subretinal fibrosis and epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 15(3) : mjad005. DOI: 10.1093/jmcb/mjad005.
- [75] Yin L, Ma C, Hou S, et al. Methyltransferase-like (METTL) 14-mediated N⁶-methyladenosine modification modulates retinal pigment epithelial (RPE) activity by regulating the methylation of microtubule-associated protein (MAP) 2 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3) : 4773–4785. DOI: 10.1080/21655979.2022.2032968.
- [76] Appelbaum T, Aguirre GD, Beltran WA. Identification of circular RNAs hosted by the RPRG ORF15 genomic locus [J]. *RNA Biol*, 2023, 20(1) : 31–47. DOI: 10.1080/15476286.2022.2159165.
- [77] Yang Y, Shuai P, Li X, et al. Mettl14-mediated m6A modification is essential for visual function and retinal photoreceptor survival [J]. *BMC Biol*, 2022, 20(1) : 140. DOI: 10.1186/s12915-022-01335-x.
- [78] Ma X, Long C, Wang F, et al. METTL3 attenuates proliferative vitreoretinopathy and epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells via wnt/β-catenin pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(9) : 4220–4234. DOI: 10.1111/jcmm.16476.
- [79] Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD, et al. The neural retina in retinopathy of prematurity [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 56 : 32–57. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.09.004.
- [80] Yao MD, Jiang Q, Ma Y, et al. Role of METTL3-dependent N⁶-methyladenosine mRNA modification in the promotion of angiogenesis [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(10) : 2191–2202. DOI: 10.1016/j.ythme.2020.07.022.
- [81] Zhou Y, Li B, Wang Z, et al. m⁶A modifications of circular RNAs in ischemia-induced retinal neovascularization [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(2) : 254–261. DOI: 10.7150/ijms.79409.
- [82] Peng Y, Wang Z, Li B, et al. N⁶-methyladenosine modifications of mRNAs and long noncoding RNAs in oxygen-induced retinopathy in mice [J]. *Exp Eye Res*, 2022, 220 : 109114. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109114.
- [83] Luo Y, He M, Yang J, et al. A novel MYCN-YTHDF1 cascade contributes to retinoblastoma tumor growth by eliciting m⁶A-dependent activation of multiple oncogenes [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(9) : 2138–2151. DOI: 10.1007/s11427-022-2288-4.
- [84] Zhang H, Zhang P, Long C, et al. m6A methyltransferase METTL3 promotes retinoblastoma progression via PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21) : 12368–12378. DOI: 10.1111/jcmm.15736.
- [85] Busch M, Papior D, Stephan H, et al. Characterization of etoposide- and cisplatin-chemoresistant retinoblastoma cell lines [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1) : 160–172. DOI: 10.3892/or.2017.6100.
- [86] Jiang Y, Zhang X, Zhang X, et al. Comprehensive analysis of the transcriptome-wide m6A methylation in pterygium by MeRIP sequencing [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 670528. DOI: 10.3389/fcell.2021.670528.
- [87] Ma J, Wang X, Yang X, et al. Increased METTL3 expression and m⁶A RNA methylation may contribute to the development of dry eye in primary Sjögren's syndrome [J]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1) : 252. DOI: 10.1186/s12886-023-02988-0.
- [88] Qu X, Zhu K, Li Z, et al. The alteration of M6A-tagged transcript profiles in the retina of rats after traumatic optic neuropathy [J]. *Front Genet*, 2021, 12 : 628841. DOI: 10.3389/fgene.2021.628841.
- [89] Zhu L, Li S, He S, et al. The critical role of m6A methylation in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy [J]. *Eye Vis (Lond)*, 2020, 7(1) : 55. DOI: 10.1186/s40662-020-00221-3.
- [90] Liu Y, Song R, Zhao L, et al. m⁶A demethylase ALKBH5 is required for antibacterial innate defense by intrinsic motivation of neutrophil migration [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1) : 194. DOI: 10.1038/s41392-022-01020-z.
- [91] Wang X, Ji Y, Feng P, et al. The m⁶A reader IGF2BP2 regulates macrophage phenotypic activation and inflammatory diseases by stabilizing TSC1 and PPARγ [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(13) : 2100209. DOI: 10.1002/advs.202100209.
- [92] Liu L, Li H, Hu D, et al. Insights into N⁶-methyladenosine and programmed cell death in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1) : 32. DOI: 10.1186/s12943-022-01508-w.
- [93] Lan H, Liu Y, Liu J, et al. Tumor-associated macrophages promote oxaliplatin resistance via METTL3-mediated m⁶A of TRAF5 and necroptosis in colorectal cancer [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(3) : 1026–1037. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00961.
- [94] Jin S, Zhang X, Miao Y, et al. m⁶A RNA modification controls autophagy through upregulating ULK1 protein abundance [J]. *Cell Res*, 2018, 28(9) : 955–957. DOI: 10.1038/s41422-018-0069-8.

(收稿日期:2025-10-21 修回日期:2026-05-24)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)