

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.24.044

· 专论与综述 ·

与眼部疾病相关的长链非编码 RNA 的研究进展 *

岳秀娟 王丽媛 苏 胜 吕 嘉 刘 平^Δ

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸不具备编码蛋白质功能的转录子,在表观遗传、转录或转录后水平调节基因的表达,维持细胞稳态。研究表明多种 LncRNA 的表达失衡在肿瘤细胞的增殖、转移、干细胞的全能性、免疫细胞的发育及应答过程中发挥重要。新近的研究显示许多 LncRNAs 特异表达与眼部疾病发生密切相关。本文主要对目前报道的与眼部常见疾病如翼状胬肉、白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变、眼部肿瘤等差异表达 LncRNAs 的功能和作用机制进行了综述,以期 LncRNAs 作为眼部疾病的生物学标记和潜在治疗靶点的应用提供参考资料。

关键词:表观遗传学;长链非编码 RNA;眼部疾病

中图分类号:R771 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)24-4794-04

Research Advances of the Role of LncRNA in Ocular Diseases*

YUE Xiu-juan, WANG Li-yuan, SU Sheng, LV Jia, LIU Ping^Δ

(First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Long non-coding RNA (LncRNA) are recognized as transcripts that are longer than 200 nucleotides and that structurally resemble mRNA but have little or no protein-coding potential. Briefly, lncRNA regulates the gene expression at epigenetics, transcriptional or post transcriptional levels, maintains the cellular homeostasis. At present, a variety of LncRNA are proved to play important regulatory roles in multiple biological processes, such as tumor cell lineage commitment, stem cell pluripotency, development and response of immune cells. To date, several lncRNAs have been implicated in common ocular diseases, such as pterygium, cataract, glaucoma, diabetic retinopathy and ocular tumors. Focused studies will surely provide useful insights for understanding disease pathogenesis and identifying new disease mechanisms. Intensive research will inspire new hypotheses about pathogenesis and will lead to novel clinical applications. Here, we review and summarize the currently identified lncRNAs as follows.

Key words: Epigenetics; Long non-coding RNA; Ocular disease

Chinese Library Classification(CLC): R771 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)24-4794-04

前言

眼部疾病的发生和发展主要归因于特定的基因突变,例如:RB1 与视网膜母细胞瘤相关^[1],PLCB4 与葡萄糖黑素瘤相关^[2]。随着对遗传信息研究的深入,人们发现物种的生长发育信息不仅仅取决于基因序列,基因表达过程中发生的变化也同样起到重要作用。因此,表观遗传学作为一个日益精确的模式来阐释一些眼部疾病的发生和发展而受到人们的青睐,其主要过程包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等。长期以来,非编码基因一直被视为垃圾 DNA^[3],其中长度大于 200 个核苷酸几乎不参与蛋白质编码过程的转录产物为 LncRNA。

长期以来,非编码基因一直被视为垃圾 DNA^[3],其中长度大于 200 个核苷酸几乎不参与蛋白质编码过程的转录产物为 LncRNA。随着全基因组技术的发展,许多的 LncRNA 被发现具有重要的生物学功能,如控制细胞增殖、迁移、凋亡,调节干

细胞分化以及作为微小 RNA(MiRNA)的前体等。LncRNA 分类包括自然反义转录本、基因间长链非编码 RNA、3'端非翻译区相关 RNA 转录本、增强子 RNA、假基因、竞争性内源 RNA (CeRNA)等^[4]。

研究显示 LncRNA 可以在染色质重构、转录调控、转录后调控以及蛋白质代谢等水平发挥重要作用,从而在人类生长发育、代谢、衰老以及疾病进程中起关键作用^[5]。目前,研究显示一些 LncRNAs 与眼科常见疾病的发病密切相关。

1 LncRNA 与翼状胬肉

翼状胬肉是一种常见眼表面的退行性变和增生性疾病,生长一旦覆盖瞳孔将严重影响视力。翼状胬肉细胞的增殖能力具有类似于肿瘤发生的外观机制^[6]。有研究表明翼状胬肉是具有早起恶性特征的干细胞功能紊乱引起的疾病,其中上皮-间质

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81470618)

作者简介:岳秀娟(1990-),硕士研究生,主要研究方向:白内障相关基础研究,电话:18846137317,E-mail: yxj19910412@163.com

Δ 通讯作者:刘平,博士生导师,教授,主要研究方向:角膜病及白内障相关的基础研究,电话:0451-85553957,E-mail: pingliuhmu@126.com

(收稿日期:2018-02-28 接受日期:2018-03-23)

转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)过程在本病的致病机制中发挥关键作用^[7,8]。LncRNA 可介导组织上皮细胞的 EMT 过程^[32]。RNA 微阵列分析结果表明与正常结膜组织相比,翼状胬肉组织中检测出 4712 种差异表达的 LncRNA。选取其中差异较大的五种 LncRNA: PISRT1、LOC283761、FOXD2-AS1、LPAL2、SNHG1 行实时定量酶链聚合反应(RT-PCR)验证结果相一致^[9]。目前具体的作用机制还不清楚,未来的研究会侧重于 LncRNA 目标蛋白的检测,有助于提供疾病的生物学标记。

2 LncRNA 与角膜新生血管 (corneal neovascularization, CN)

健康人的角膜组织不含血管,呈透明状态。慢性缺氧或各种炎症刺激,如细菌性角膜炎、碱烧伤和移植排斥反应等,均可导致 CN。新生血管的形成有利于对抗病原微生物,促进损伤组织的修复,却严重影响角膜的透明性,导致视力障碍甚至失明^[10]。有关研究表明血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、白细胞介素(IL)、基质金属蛋白酶(MMPs)等多种物质参与 CN 的形成^[11-15]。Jin Huang^[16]通过鼠角膜中央区域碱烧伤建立 CN 模型,分别提取血管化角膜与正常角膜的总 RNA,行微阵列分析及 RT-PCR 重复检验,对比确定了 154 个差异表达 LncRNAs,包括 60 种下调表达和 94 种上调表达。其中,LncRNA NR_033585 在血管化角膜中表达显著上调且与促进血管生成因子如 VEGF、MMP-9 和促血管生成素 2(Ang-2)有相似的表达模式^[17-19]。

3 LncRNA 与年龄相关性白内障

年龄相关性白内障是老龄化最常见的眼部慢性疾病,是世界范围内首位致盲性疾病。随着年龄的增长以及紫外线辐射,氧化应激和其他不良因素,晶状体上皮功能失调,最终导致白内障形成^[20]。在老年性白内障晶体中,金属硫蛋白 IIA、骨黏连蛋白、粘附相关激酶含量增加,相反,许多核糖体蛋白和蛋白磷酸酶含量下降^[21,22]。Yi Shen 等人^[23]分别提取透明晶体和年龄相关性白内障晶体总 RNA,微阵列分析结果确定了 38 个差异表达的 LncRNA,包括 17 个下调和 21 个上调表达,其中 LncRNA-MIAT 在白内障患者晶体细胞中、房水中、血浆中水平均显著上调。MIAT 的敲除在晶体氧化应激环境中会抑制晶体上皮的增殖、凋亡、迁移。研究还显示 LncRNA-MIAT 可以作为 miRNA-150-5p 海绵体,通过 miR-150-5p/Akt 调节通路参与晶体上皮细胞功能的调节。这项研究为老年性白内障发病机制提供了新的思路。

4 LncRNA 与青光眼

青光眼是由不明原因的神经节细胞病变和损伤所致,又称为慢性神经退行性疾病。青光眼引起的视神经变性是世界性失明的主要原因,其病理特征是逐步丧失的视网膜神经节细胞及相应视野的损失^[24]。多种基因变异与开角型青光眼包括正常眼压青光眼以及剥脱性青光眼(PEXG)有关。其中一个基因变种位于 9p21,称为 CDKN2B-AS,另一基因变种位于 8q22,称为 SIX1/SIX6,在这一区域变异基因可能会影响基因 LRP12 ZF-PM2 的表达,还有一种位于 14q23。这些基因可能与 TGF- β 相

互作用诱导疾病的发生^[25]。

ANRIL 已被证明是通过表观遗传机制调节邻近肿瘤抑制基因 CDKN2A/CDKN2B,从而调节细胞的增殖和衰老^[26]。美国研究团队选取十个 CDKN2B-AS SNPs 位点探究其与青光眼的关系,结果表明其中九个携带保护性次要等位基因 CDKN2B-AS SNPs 位点与减少疾病的风险有关,携带这些等位基因的原发性开角型青光眼(POAG)患者往往有较小的杯盘比(VCDR)和较高的眼内压(IOP),携带危险次要等位基因 A CDKN2B-AS SNPs 位点与增加疾病风险有关,即携带 A 等位基因的 POAG 患者即使 IOP 很低,但往往有较大 VCDR。CDKN2B-AS1 SNPs 的等位基因作为 POAG 发展的风险因子,调节 POAG 患者的视神经变性^[27,28]。

5 LncRNA 与视网膜疾病

5.1 LncRNA 与增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR)

暴露于玻璃体的 RPE 细胞通过撕裂的视网膜从 Bruch's 膜分离并且迁移到玻璃体内,在这个过程中,完全分化的色素上皮细胞发生转变并获得间质表型,即 EMT 过程^[29,30]。南京医科大学科研团队^[31]经过微阵列分析发现在 PVR 患者形成的视网膜前膜组织中有 78 种 LncRNAs 异常表达。其中,差异较大的 LncRNA-MALAT1 在 PVR 患者的外周血细胞和血浆部分均显著上调,PVR 患者术后,MALAT1 表达明显降低。这意味着 MALAT1 可成为一种易于检测的生物学标记,作为无创性诊断来识别高危 PVR 患者。LncRNA-MALAT1 参与由 TGF- β 1 引起的 RPE 细胞 EMT 过程,经 TGF- β 1 培养后的 RPE 细胞内 MALAT1 的表达显著增加,MALAT1 的沉默可通过激活 Smad2/3 信号从而抑制由 TGF- β 1 引起的 EMT 过程及 RPE 的迁移、增殖^[32]。

5.2 LncRNA 与糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)

MALAT1 是位于 11q13 的一段高度保守 LncRNA,在肺癌、肝癌、肾细胞癌、膀胱癌、骨肉瘤等多种肿瘤中的表达明显上调^[34]。基因芯片数据显示在链脲霉素(STZ)诱导的 DR 鼠模型中,存在 303 个从正义和反义方向转录的长度位于 217 bp 到 33.5 kb 区间的差异表达 LncRNA,包括 214 个下调和 89 个上调。在高血糖诱导的 RF/6A 细胞模型中以及糖尿病患者的房水样品、纤维血管膜中 MALAT1 表达显著上调^[35]。J-Y Liu^[36]等人进一步研究发现 MALAT1 敲除可减轻糖尿病大鼠视网膜炎症,增加视网膜内皮细胞存活率,从而减轻视网膜血管损伤,改善视网膜功能。MALAT1 敲除通过改变磷酸化 p38 MAPKs 水平来抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和新生血管形成。MALAT1 还通过环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路调节 Müller 细胞的活性影响视网膜神经退行性疾病的发展^[37]。Michalik 等证实体内 MALAT1 的消融抑制内皮细胞的增殖和减少新生儿视网膜血管化^[38]。

活体糖尿病鼠 MEG3 水平明显降低。此外,无糖尿病患者特发性黄斑前膜较糖尿病患者纤维血管膜 MEG3 水平升高。MEG3 通过 PI3K/AKT 信号通路调节视网膜内皮细胞功能,可部分逆转高糖诱导 RF/6A 细胞活力的降低,抑制高糖诱导 RF/6A 细胞的凋亡。MEG3 的敲除加快 RF/6A 细胞的增殖,导

致 RF/6A 细胞管状形成。

Sox2 重叠转录物(Sox2OT)位于 3q26, 参与中枢神经结构的发育及维持, 通过连锁不平衡分析 Sox2OT 被确定为近视相关的潜在候选基因。Sox2OT 在 STZ 诱导的糖尿病小鼠视网膜及由高糖和氧化应激处理后的视网膜神经节细胞(RGCs)中表达明显降低。体外 Sox2OT 的敲除可通过激活 NRF2/HO-1 信号活动起抗氧化作用, 减缓高糖环境对 RGCs 的损伤, 保护由糖尿病引起的神经退行性疾病。

MALAT1、MIAT、RNCR3、MEG3、Sox2OT 均参与糖尿病视网膜病变的病理过程, 可能为 DR 的治疗提供有效的治疗靶点。

5.3 LncRNA 与脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)

脉络膜新生血管(CNV)形成是湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)的主要病理过程, 是中老年人视力损伤的主要原因。在 CNV 患者的房水中, 两种 LncRNA, vax2os1 和 vax2os2 的表达均显著上调, 使其有望成为早期诊断眼部新生血管性疾病的预测生物学标记。vax2 基因的反义转录物 vax2os1 和 vax2os2 在脉络膜和视网膜血管系统中均高度表达, 其作用机制为 RNA 与相应蛋白质间相互影响, 如 Vax2os1 影响 C1D 以及 Vax2os2 影响 PATL2, 之所以能在 CNV 的病理发展过程中起到重要作用, 是因为 C1D 和 PATL2 对调节染色质的稳定性上发挥重要作用。明确 LncRNA 调控蛋白质活性的具体方面在将来应用于 CNV 的治疗将会更加精确。

6 LncRNA 与眼部肿瘤

6.1 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)

视网膜母细胞瘤(RB)是一种原发性眼内肿瘤, 起源于原始的视网膜层, 多发病于五岁以前的儿童, 如果得不到及时的诊断和治疗将会严重威胁患儿的视力甚至是生命, 新的分子机制正在应用于 RB 的临床管理。虽然多种 LncRNA 已确定参与人类癌症的生物过程。然而, 目前只发现两种 LncRNAs, MEG3 和 BANCER 与 RB 相关。

母系表达基因 3(MEG3)在许多正常组织中表达, 但在不同肿瘤组织和肿瘤细胞系中表达被抑制, 说明其可以作为肿瘤抑制基因发挥作用。从 63 例视网膜母细胞瘤组织检测 MEG3 含量较癌旁组织明显下调, MEG3 的下降表达加快肿瘤的远处转移速度, 与 RB 患者预后不良显著相关。MEG3 的过表达负调控 Wnt/ β -catenin 信号抑制细胞增殖和促进细胞凋亡, 从而阻止视网膜母细胞瘤的进展。还有研究表明 MEG3 通过影响 Rb 通路控制肺癌的增殖。这提示 MEG3 是一个潜在的治疗靶点。参与激活 BRAF 基因的非编码 RNA(BANCER)是一个由 9 号染色体上编码包含 693 bp 序列的 LncRNA, 通过 ERK/MAPK 信号通路调节子宫内膜癌细胞的增殖和侵袭, 通过 NF- κ B1 通路调节胃癌的发病过程。LncRNA-BANCER 在视网膜母细胞瘤组织和细胞株中高表达, 与肿瘤的大小、脉络膜浸润, 视神经浸润以及患者生存率高度相关。体外敲除 BANCER 显著抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力^[58]。BANCER 有望成为预测 RB 患者预后的生物学分子。

6.2 葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)

虽然 UM 是一个相对罕见的疾病, 却是成人最常见的原发

性肿瘤, 主要是在白种人中发病, 位于虹膜(4%)、睫状体(6%)或脉络膜(90%)。维甲酸相关孤儿核受体(ROR)位于 18q21, 由四个外显子组成。Lnc ROR 报道诱导多能干细胞分化和胚胎干细胞的维护。研究显示相对于癌旁正常组织, 眼葡萄膜黑色素瘤组织中的 LncROR 和靶基因 TESC 表达量均显著升高。ROR 作为致癌性的 LncRNA 通过抑制组蛋白 G9A 甲基转移酶和促进组蛋白 H3K9 甲基化的释放, 占有和激活 TESC 基因启动子。抑制 RoR 可致 TESC 表达沉默, 减少肿瘤的生长转移。没有 ROR 沉默, TESC 敲除同样显著减慢肿瘤的进展。

MALAT1 作为 UM 的致癌基因参与肿瘤的发展过程, 在葡萄膜黑色素瘤组织及癌细胞系(MUM-2C)中的表达均升高, 敲除 MALAT1 抑制葡萄膜黑色素瘤细胞增殖、侵袭和迁移。此外, 体外 MUM-2C 细胞内敲除 MALAT1 促进 miR-140 的表达, 抑制锌指转录因子 Slug 和金属蛋白酶 10(ADAM10)的表达。研究发现 miR-140 在癌组织中表达下调, LncRNA-MALAT1 的干扰可沉默 miR-140 促进葡萄膜黑色素瘤细胞的生长和侵袭。

7 总结

综上所述, LncRNA 参与的表观遗传调控机制在从眼角膜疾病到眼底视网膜疾病均发挥了重要的作用, 在眼部疾病组织、患者前房水以及血浆中均存在不同于正常机体的特征性的 LncRNA 表达量。文中提到大多数 LncRNAs 作用于眼部疾病有着相同的发病机制, 比如竞争性的结合微小 RNA 调节靶基因的表达, 参与蛋白质的调节影响细胞的代谢等。随着基因芯片高通量的 RNA 测序的应用, 更多 LncRNA 的生物学作用将被发掘出来。但由于 LncRNA 的结构和功能的多样性, 对于 LncRNA 在许多眼部疾病病理生理学中的具体作用依旧了解甚少, 仍具有更为广阔的研究空间。

参考文献(References)

- [1] Price EA, Price K, Kolkiewicz K, et al. Spectrum of RB1 mutations identified in 403 retinoblastoma patients [J]. J Med Genet, 2014, 51 (3): 208-214
- [2] Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas [J]. Science, 2010, 330 (6009): 1410-1413
- [3] Huttenhofer A, Schattner P, Polacek N. Non-coding RNAs: hope or hype[J]. Trends Genet, 2005, 21(5): 289-297
- [4] Amaral PP, Clark MB, Gascoigne DK, et al. LncRNADB: a reference database for long noncoding RNAs [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39 (suppl 1): 146-151
- [5] Yan B, Wang ZH, Liu JY, et al. Long noncoding RNAs: Versatile players in biological processes and human disorders[J]. Epigenomics, 2014, 6(4): 375-379
- [6] Wu CW, Cheng YW, Hsu NY, et al. MiRNA-221 negatively regulated down stream 27Kip1 gene expression involvement in pterygiumpathogenesis[J]. Mol Vis, 2014, 20: 1048-1056
- [7] Chui J, Coroneo MT, TatL T, et al. Ophthalmic pterygium: A stem celldisorder with premalignant features[J]. Am J Pathol, 2011, 178(2): 817-827
- [8] Kato N, Shimmura S, Kawakita T, et al. Beta-cateninactivationand

- epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of pterygium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(4): 1511-1517
- [9] Liu J, Ding XG, Yuan L, et al. Identification of pterygium-related long non-coding RNAs and expression profiling by microarray analysis[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 529-536
- [10] Li Z, Li J, Zhu L, et al. Celastrol nanomicelles attenuate cytokine secretion in macrophages and inhibit macrophage induced corneal neovascularization in rats [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 6135-6148
- [11] Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(9): 2514-2522
- [12] Shaw JP, Chuang N, Yee H, et al. Polymorphonuclear neutrophils promote rFGF-2-induced angiogenesis in vivo [J]. *J Surg Res*, 2003, 109(1): 37-42
- [13] Melrose J, Smith S, Little CB, et al. Spatial and temporal localization of transforming growth factor-beta, fibroblast growth factor-2, and osteonectin, and identification of cells expressing alpha smooth muscle actin in the injured annulus fibrosus: implications for extracellular matrix repair[J]. *Spine*, 2002, 27(16): 1756-1764
- [14] Yoshida S, Yoshida A, Matsui H, et al. Involvement of macrophage chemotactic protein-1 and interleukin-1 beta during inflammatory but not basic fibroblast growth factor-dependent neovascularization in the mouse cornea[J]. *Lab Invest*, 2003, 83(7): 927-938
- [15] Kvanta A, Sarman S, Fagerholm P, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammation-associated corneal neovascularization [J]. *Exp Eye*, 2000, 70(4): 419-428
- [16] Huang J, Li YJ, Liu JY, et al. Identification of Corneal Neovascularization-Related Long Noncoding RNAs Through Microarray Analysis [J]. *Cornea*, 2015, 34(5): 580-587
- [17] Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target[J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 967-974
- [18] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307
- [19] Qin J, Kun S, Xiao QW, et al. Long non-coding RNA-MIAT promotes neurovascular remodeling in the eye and brain [J]. *Oncotarget*, 2016, 50(7): 49688-49698
- [20] Hejtmancik JF, Kantorow M. Molecular genetics of age-related cataract[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(1): 3-9
- [21] Hawse JR, Hejtmancik JF, Horwitz J, et al. Identification and functional clustering of global gene expression differences between age-related cataract and clear human lenses and aged human lenses[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(6): 935-940
- [22] Martens E, Stevens I, Janssens V, et al. Genomic organization, chromosomal localization tissue distribution and developmental regulation of the PR61/B0 regulatory subunits of protein phosphatase 2A in mice[J]. *J Mol Biol*, 2004, 336(4): 971-986
- [23] Shen Y, Dong LF, Zhou RM, et al. Role of long non-coding RNA MIAT in proliferation, apoptosis and migration of lens epithelial cells: a clinical and in vitro study [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(3): 537-548
- [24] Wan P, Su W, Zhuo Y. The Role of Long Noncoding RNAs in Neurodegenerative Diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2016 [Epub ahead of print]
- [25] Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, et al. Common Variants at 9p21 and 8q22 Are Associated with Increased Susceptibility to Optic Nerve Degeneration in Glaucoma[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(4): e1002654
- [26] Congrains A, Kamide K, Ohishi M, et al. ANRIL: Molecular Mechanisms and Implications in Human Health?[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1278-1292
- [27] Pasquale LR, Loomis SJ, Kang JH, et al. CDKN2B-AS1 genotype-glaucoma feature correlations in primary open-angle glaucoma patients from the United States [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(2): 342-353
- [28] Hauser MA, Aboobakar IF, Liu Y, et al. Genetic variants and cellular stressors associated with exfoliation syndrome modulate promoter activity of a LncRNA within the LOXL1 locus [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(22): 6552-6563
- [29] Lei H, Rheaume MA, Kazlauskas A. Recent developments in our understanding of how platelet-derived growth factor (PDGF) and its receptors contribute to proliferative vitreoretinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(3): 376-381
- [30] Yang S, Li H, Li M, et al. Mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy [J]. *Discov Med*, 2015, 20(110): 207-217
- [31] Zhou RM, Wang XQ, Yao J, et al. Identification and characterization of proliferative retinopathy-related long noncoding RNAs [J]. *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 [J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(3): e0152687
- [33] Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(2): 1156-1163
- [34] Gutschner T, Hammerle M, Diederichs S. MALAT1 – a paradigm for long noncoding RNA function in cancer[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(7): 791-801
- [35] Yan B, Tao ZF, Li XM, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy [J]. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(2): 941-951
- [36] Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of LncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Cell Death and Disease*, 2014, 5: e1506
- [37] Yao J, Wang XQ, Li YG, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates retinal neurodegeneration through CREB signaling [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(4): 346-362
- [38] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1389-1397