

引文格式: 张文怡, 吴安然, 张国伟, 管怀进. miRNA 调节自噬在眼科疾病中的应用[J]. 眼科新进展, 2022, 42(8): 649-652. doi: 10. 13389/j. cnki. rao. 2022. 0133

【文献综述】

miRNA 调节自噬在眼科疾病中的应用[△]

张文怡 吴安然 张国伟 管怀进

作者简介: 张文怡 (ORCID: 0000-0003-1845-3182), 女, 1997 年 2 月出生, 江苏苏州人, 硕士。研究方向: 白内障。E-mail: 505321043@qq.com

通信作者: 管怀进 (ORCID: 0000-0002-4205-2015), 男, 1962 年 1 月出生, 江苏南通人, 硕士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。研究方向: 白内障。E-mail: guanhjey@163.com

收稿日期: 2021-11-24

修回日期: 2022-01-21

本文编辑: 付中静

[△]基金项目: 国家自然科学基金资助 (编号: 81770906, 81974129, 82171038)

作者单位: 226001 江苏省南通市, 南通大学附属医院眼科

【摘要】 细胞自噬是一种通过溶酶体途径降解异常的细胞质蛋白和受损的细胞器的分解代谢过程, 其过程失调已被发现与多种眼科疾病发生有关。微小 RNA (miRNA) 是一类非编码的内源性小分子 RNA, 其通过识别目的基因 3' 末端非翻译区来下调自噬相关基因及其调节因子表达。研究表明, miRNA 表达异常可导致自噬失调, 使 miRNA 成为治疗自噬失调相关的眼科疾病的潜在靶点。本文将对眼科疾病中有关 miRNA 参与细胞自噬调控的最新研究进展进行综述。

【关键词】 miRNA; 自噬; 眼科疾病

【中图分类号】 R77

(Beclin1) 组成的 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K class III) 复合体被招募到自噬泡, 随后 ATG12/ATG5 和 ATG8/微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 两类泛素连接系统介导完成自噬体膜延长阶段。在 ATG7 和 ATG10 修饰后, ATG12 与 ATG5 形成共价复合物, 又进一步与 ATG16 结合。ATG8/LC3 则在 ATG7、ATG3 和 ATG12-ATG5-ATG16 复合物作用下与磷脂酰乙醇胺结合, 促进 LC3 II 的形成以利于自噬体的产生。随后在可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感性因子附着蛋白受体 (SNARE)、RAS 相关 GTP 结合蛋白 7 (Rab7)、溶酶体相关膜蛋白 1 (LAMP-1)、LAMP-2 等蛋白帮助下与溶酶体结合, 从而形成自噬溶酶体。这一过程主要受不同营养、能量和压力信号下哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 调控, 其中涉及多条信号通路, 如 PI3K-蛋白激酶 B (AKT)-mTOR、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路等。营养丰富时, PI3K-AKT 活化下游 mTOR 磷酸化 ULK, 抑制自噬, 是一种负调控机制。与其不同的是, 在饥饿条件下, 激活的 AMPK 抑制 mTOR, 催化 ULK1 磷酸化从而正向调控自噬。在这一过程中, 任何一种自噬相关基因和信号通路的改变均会影响自噬进程, 导致眼科疾病的发生。微小 RNA (miRNA) 为一组非编码 RNA, 长度约为 20~22 个核苷酸。其通过初始 miRNA 转录、Drosha 酶的核加工产生前体 miRNA, 再经过核质输出、Dicer 酶的细胞质加工为成熟的 miRNA。

自噬是一种维持蛋白稳态和参与应激反应的重要机制, 包括微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬, 通常所指的是巨自噬。当自噬被诱导时, 细胞质物质被双层膜吞噬, 开始组装自噬小体, 进而形成双层膜囊泡, 称为自噬体, 随后与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体来降解细胞质内大分子蛋白或者细胞器^[1]。自噬过程是通过自噬相关基因 (ATG) 产物的不同功能复合物来调控的。自噬起始复合物由 Unc-51 类激酶 (ULK)、ATG13、200 000 的黏着斑激酶家族相互作用蛋白 (FIP200) 组成, 其激活后能介导自噬信号募集相关的成核蛋白。在 ULK 复合物作用下, 由 ATG14、空泡蛋白分类 15 (Vps15)、Vps34、ATG6 NA, 最终经与 Argonaute 蛋白质形成沉默复合物。它与靶基因信使 RNA (mRNA) 的 3' 非翻译区结合可降解目标 mRNA, 或抑制蛋白质的翻译, 在转录后调节基因表达^[2]。单个 miRNA 可靶向数十甚至数百个基因, 而多个 miRNA 也可以同时调控单一基因, 这复杂的调控网络形成其强大的生物功能多样性, 如细胞发育、增殖、分化和凋亡, 它们的失调将导致各种疾病发生。近年来研究证实, miRNA 在眼科疾病的病理生理过程中发挥巨大的作用, 且越来越多文献报道其可通过调节自噬来影响眼科疾病的进程。现本文就 miRNA 及自噬在眼科疾病中的作用对相关国内外最新研究进展进行综述, 为未来眼病治疗提供参考。

1 白内障

白内障是居全球首位的致盲性眼病。晶状体透明度可因代谢紊乱、蛋白质变性而下降, 使其外观混浊。研究证实, 自噬可通过降解损伤细胞器和异常蛋白质来维持晶状体的透明性^[3]。因此, 自噬的破坏与白内障的发生机制密切相关。研究发现, 信息调节因子 (SIRT1) 可以通过许多转录因子, 如组蛋白 H3^[4]、叉头样转录因子 1 (FoxO1)^[5]、FoxO3^[6]、核仁蛋白 NAT10^[7] 等去乙酰化来激活自噬相关基因以诱导自噬^[8], 因而沉默 SIRT1 介导的自噬对于细胞增殖、代谢和氧化应激具有重要意义。Zhou 等^[9] 在年

龄相关性白内障 (ARC) 研究中发现, miR-23b-3p 在晶状体上皮细胞 (LECs) 中显著上调, 通过抑制 SIRT1 及其下游 FoxO 来抑制自噬相关基因, 从而削弱自噬能力, 进而导致 ARC 的发生^[9]。同样, 在 ARC 的 LECs 中 miRNA let-7c-3p 下调, 其被证明在氧化应激情况下可抑制 LECs 的凋亡和 ATG3 介导的自噬^[10]。同样可作为 ARC 将来治疗靶点的 miR-186 在 LECs 中明显下调, 并通过调控 ATG7 促进 LECs 的自噬^[11]。此外, 与透明晶状体组织相比, 糖尿病性白内障患者晶状体组织中 miR-30a 的表达显著下调, 进一步研究表明, 在体外高葡萄糖诱导的 LECs 模型中, miR-30a 的表达降低可大大提高 Beclin1 介导的自噬活性, 而反应过度活跃的自噬将导致 LECs 活力的丧失, 进而诱发白内障^[12]。

2 角膜病

角膜和巩膜一起构成眼球壁的最外层, 共同保护眼内组织, 并同时为眼睛提供四分之三的屈光力, 其病变将严重影响视力。角膜最外层的上皮组织是抵御外界病原微生物的第一道防线, 它最易遭到紫外线、微生物造成的损伤。有研究发现, 在紫外线条件下, miR-205-3p 通过靶向 Toll 样受体 4 抑制核因子- κ B 的磷酸化, 调节自噬相关蛋白的表达。它通过降低 LC3II/I 和 Beclin1 的表达, 从而抑制了角膜上皮细胞的自噬水平, 抵抗紫外线辐射诱导的角膜上皮细胞的炎症和氧化应激^[13]。而在腐皮镰孢菌刺激下, miR-665-3p 可能通过靶向 ATG5 调控小鼠角膜炎的自噬, 进而影响炎症反应因子白细胞介素 1 β (IL-1 β), 导致真菌性角膜炎^[14]。同样条件下, 抑制 miR-129-5p 的表达可以靶向 ATG14 调节自噬来降低真菌性角膜炎的炎症反应, 并显著增加角膜基质细胞的活力^[15]。

角膜上皮层在受到损伤后能够自我更新, 其中富含干细胞的角膜缘对于维持角膜上皮的稳态起到关键作用。研究证明, 自噬在干细胞的激活、自我更新中起到关键作用^[16]。Peng 等^[17]研究发现, 在角膜缘干细胞中 miR103、miR107 高表达, 它们可调节二酰甘油/蛋白激酶 C 和细胞周期蛋白依赖性激酶 5 的信号转导, 激活在溶酶体重组和清除中有着积极作用的动力蛋白 1, 从而保持了晚期自噬, 维持角膜缘上皮基底细胞的增殖状态, 确保其阻止大部分微生物侵入的能力。

除具有自我更新能力外, 角膜上皮下还含丰富的感觉神经, 任何微小刺激均可引起眼裂闭合以保护眼睛。其中眼部三叉神经在维持角膜上皮完整性和功能中起重要作用, 三叉神经通路的中断会导致角膜伤口的愈合延迟^[18]。而在糖尿病患者中, 高糖可通过减少 Beclin1、ATG5-12 和 LC3 的表达来抑制自噬^[19], 减少角膜神经纤维密度, 降低角膜的敏感性且导致损伤修复的减慢, 甚至继发感染和角膜溃

瘍。Hu 等^[18]研究发现, 糖尿病小鼠三叉神经节组织中 miR-181a、miR-34c 的表达显著上调, 通过对两者的抑制可分别增强 ATG5、ATG4B 介导的自噬, 从而促进三叉神经感觉神经元的生长和角膜神经纤维的再生, 进而对角膜起到保护作用^[18,20]。

3 青光眼

青光眼是一种仅次于白内障的导致视力丧失的神经退行性疾病, 其眼压的病理升高将导致视网膜神经节细胞 (RGC) 的逐渐丧失, 并伴有视野的缺损。研究表明, 自噬广泛参与神经退行性疾病进程, 其在青光眼发生发展的各个阶段, 均伴有 RGC 的自噬和凋亡^[21]。在青光眼 RGC 中, miR-708、miR-335-3p 表达下降, 通过在转录和转录后水平上调 ATG3, 加强自噬水平, 进而诱导 RGC 凋亡^[22]。Li 等^[23]在 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 模拟青光眼的大鼠模型中发现, miR-93-5p 表达水平的下降以及自噬相关蛋白 LC3-II/I、Beclin-1 的增加可能与 RGC 的丧失有关。进一步研究发现, miR-93-5p 模拟物可通过靶向磷酸酶及张力蛋白同源基因 PTEN, 激活 PI3K/AKT/mTOR 途径, 从而抑制 RGC 的自噬和减少 RGC 的凋亡。

滤过手术是目前治疗青光眼最主流方法, 在术后 Tenon 囊成纤维细胞 (HTF) 被激活, 通过增殖、迁移和自噬来促进伤口愈合。但是由于青光眼组织中 HTF 的过度增殖和纤维化会使得瘢痕愈合不佳, 这将导致治疗效果降低。因此, 对 HTF 的积极处理具有巨大的临床意义。有研究发现, 在青光眼组织和转化生长因子 β (TGF- β) 处理的 HTF 细胞模型中, miR-760 和 miR-215-3p 可通过靶向降低 IL22RA1 的表达来抑制 TGF- β 对 HTF 诱导的自噬和增殖^[24]。Sui 等^[25]同样发现, miR-204-5p 低表达可促进 HTF 的自噬和增殖。此外, 在羟基喜树碱处理 HTF 后, miR-216b 表达的降低却增加了 Beclin1 的表达, 同时增强了 HTF 的细胞凋亡和自噬水平, 其中自噬以 II 型程序性细胞死亡方式杀死细胞, 起到重要的抗纤维化的作用^[26]。

4 视网膜病

年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是发达国家老年人致盲最主要的原因之一, 主要涉及视网膜色素上皮 (RPE) 和视网膜感光细胞的功能障碍^[27]。其中自噬失调可导致受损或错误折叠的蛋白质在 RPE 中积累, 并可促进 AMD 特有的玻璃膜疣的生成。在 AMD 患者的 RPE 组织中发现 miR-29 的表达下调, 过表达 miR-29 可下调溶酶体蛋白 P18 和胞浆蛋白 P85 α 来抑制 mTOR 复合体 1 (mTORC1) 和促进自噬进程, 从而减少了突变型 α B-晶状体蛋白聚集体的形成^[28]。此外, 线粒体自噬是一种选择性清除受损线粒体的特异性自噬现象。Indrieri 等^[29]研究证明,

miR-181a/b的下调可激活RPE中ATG5和Park2基因以增强线粒体自噬,从而保护视网膜神经元。与上述自噬保护作用不同,在视网膜变性的大鼠模型中发现miR-24表达降低,随后负调控几丁质酶3样蛋白1,依次激活AKT/mTOR和细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路,产生的异常自噬将导致RPE变性并且降低视觉功能^[30]。

AMD患者中,RPE对脱落的视网膜光感受器外节膜盘(POS)的昼夜吞噬作用下降,脂褐素积累,进而新陈代谢紊乱,使得视网膜色素结构的完整性受到破坏。现研究证实,代谢产物可激活自噬,避免RPE中氧化产物的积累^[31]。Naso等^[32]发现,在RPE中,每天从暗到亮的转换都会诱导miR-211表达,进而靶向抑制埃兹蛋白C(Ezrin),这能够促进Ca²⁺介导的钙调神经磷酸酶激活,从而导致转录因子EB去磷酸化和核易位增加,诱导溶酶体和自噬基因的表达,在晚期自噬为视网膜变性提供新的治疗靶点。同样,miR-204在RPE高表达,抑制了内体成熟调节剂Rab22a表达,促进与溶酶体融合的早期自噬体和内体中间体的成熟,提高吞噬效率,防止因氧化应激的产生和未消化的POS在细胞内积累引起的炎症,减轻疾病的发作,进而维持神经视网膜的稳态^[33]。

5 眼肿瘤

视网膜母细胞瘤(RB)是五岁以下婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤且早期不易被发现。本病还易发生颅内转移,严重威胁患儿的视力和生命。自噬与癌症的发生和发展直接相关,自噬有促肿瘤和抗肿瘤的双重特性。近年来,为寻找更好的分子靶标治疗疾病,肿瘤中miRNA的自噬调节作用被广泛研究。与正常细胞相比,miR-124和miR-361-3p在RB细胞中显著下调。进一步的研究表明,两者可通过抑制溶酶体融合所必需的SNARE-STX17来抑制自噬,减少自噬相关蛋白表达,进而可以抑制癌症进展^[34-35]。此外,研究证实,在Y79和RBL-13两种RB细胞中发现人参皂苷下调miR-638并使PI3K/AKT/mTOR通路失活,促进ATG7、Beclin-1的表达,通过诱导细胞自噬来发挥抗肿瘤的作用^[36]。Liang等^[37]发现,低氧环境下RB组织中miR-320的表达显著增加,并靶向低氧诱导因子1 α 正向调控自噬相关蛋白,促进自噬进程来参与癌症的发展。

除了针对RB的miRNA和自噬靶点的治疗潜力外,这两者的相互作用还有利于减轻肿瘤的化疗耐药性。在RB细胞中过表达miR-34a可抑制高迁移率族蛋白1表达,进而负调控自噬相关蛋白ATG5、Beclin-1的表达,导致饥饿或化疗条件下自噬的减少,恢复了RB细胞化学敏感性并促进RB细胞死亡^[38]。Yao等^[39]发现,过表达miR-204-5p通过介导lncRNA XIST沉默以抑制RB细胞增殖,并增强其自噬能力以及对长春新碱的敏感性。同样,miR-613促

进RB细胞的自噬和侵袭,并增强了其对卡铂和阿霉素的耐药性^[40]。Kong等^[41]在抗顺铂的RB细胞中证实miR-512-3p的过表达能明显促进内质网应激诱导的细胞凋亡,并抑制耐顺铂的RB细胞的增殖和自噬,克服了RB细胞的顺铂抗性。

6 小结与展望

在眼科疾病中,miRNA对自噬起着重要的调节作用,两者体内稳态的失衡会导致疾病进展。本综述强调了自噬和miRNA之间的联系,提示miRNA通过干预自噬起始信号至最后的自噬体成熟降解这一系列过程来影响眼科疾病的发生发展,为未来的眼科治疗提供新的靶点。但现阶段针对miRNA和自噬的眼科疾病研究还较少,miRNA调节自噬控制眼科疾病发生和发展的确切机制尚未完全建立,仍需进一步的研究以探究与眼科相关的miRNA自噬信号网络,寻找针对眼科疾病中特定调节自噬的miRNA的有效激动剂或拮抗剂,探索眼科治疗有前途的领域。

参考文献

- [1] YU L, CHEN Y, TOOZE S A. Autophagy pathway; cellular and molecular mechanisms[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207-215.
- [2] TAKEDA Y, VENKITARAMAN A R. Micro(mi)RNA-34a targets protein phosphatase (PP)1 γ to regulate DNA damage tolerance[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(24): 3830-3841.
- [3] PING X, LIANG J, SHI K, BAO J, WU J, YU X, et al. Rapamycin relieves the cataract caused by ablation of Gja8b through stimulating autophagy in zebrafish[J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3323-3337.
- [4] YING H, YING B, ZHANG J, KONG D. Sirt1 modulates H3 phosphorylation and facilitates osteosarcoma cell autophagy[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3374-3381.
- [5] WU Q, HU Y, JIANG M, WANG F, GONG G. Effect of autophagy regulated by SIRT1/FOXO1 pathway on the release of factors promoting thrombosis from vascular endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4132.
- [6] DUSABIMANA T, KIM S R, KIM H J, PARK S W, KIM H. Nobilitin ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury through the activation of SIRT1-FOXO3a-mediated autophagy and mitochondrial biogenesis[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(4): 1-16.
- [7] LIU X, CAI S, ZHANG C, LIU Z, LUO J, XING B, et al. Deacetylation of NAT10 by Sirt1 promotes the transition from rRNA biogenesis to autophagy upon energy stress[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(18): 9601-9616.
- [8] QIU G, LI X, CHE X, WEI C, HE S, LU J, et al. SIRT1 is a regulator of autophagy; implications in gastric cancer progression and treatment[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(16): 2034-2042.
- [9] ZHOU W, XU J, WANG C, SHI D, YAN Q. MiR-23b-3p regulates apoptosis and autophagy via suppressing SIRT1 in lens epithelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12): 19635-19646.
- [10] LI T, HUANG Y, ZHOU W, YAN Q. Let-7c-3p regulates autophagy under oxidative stress by targeting ATG3 in lens epithelial cells[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6069390.
- [11] WANG Y, WU Z, HUANG Y, ZHANG Y. Hsa_circ_0004058 inhibits apoptosis of SRA01/04 cells by promoting autophagy via miR-186/ATG7 axis[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 211: 108721.
- [12] ZHANG L, CHENG R, HUANG Y. MiR-30a inhibits BECN1-mediated autophagy in diabetic cataract[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77360-77368.
- [13] FU J Y, YU X F, WANG H Q, LAN J W, SHAO W Q, HUO Y N. MiR-205-3p protects human corneal epithelial cells from ultraviolet damage by inhibiting autophagy via targeting

- TLR4/NF- κ B signaling [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (12) : 6494-6504.
- [14] GUO Q, LIN Y, HU J. Inhibition of miR-665-3p enhances autophagy and alleviates inflammation in fusarium solani-Induced keratitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (1) : 24.
- [15] LIN J, LIN Y, HUANG Y, HU J. Inhibiting miR-129-5p alleviates inflammation and modulates autophagy by targeting ATG14 in fungal keratitis [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 211 : 108731.
- [16] HO T T, WARR M R, ADELMAN E R, LANSINGER O M, FLACH J, VEROVSKAYA E V, *et al.* Autophagy maintains the metabolism and function of young and old stem cells [J]. *Nature*, 2017, 543 (7644) : 205-210.
- [17] PENG H, PARK J K, LAVKER R M. Eyeing autophagy and macropinocytosis in the corneal/limbal epithelia [J]. *Autophagy*, 2017, 13 (5) : 975-977.
- [18] HU J, HUANG Y, LIN Y, LIN J. Protective effect inhibiting the expression of miR-181a on the diabetic corneal nerve in a mouse model [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 192 : 107925.
- [19] FANG L, ZHOU Y, CAO H, WEN P, JIANG L, HE W, *et al.* Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4) : e60546.
- [20] HU J, HU X, KAN T. MiR-34c participates in diabetic corneal neuropathy via regulation of autophagy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60 (1) : 16-25.
- [21] NUCCI C, RUSSO R, MARTUCCI A, GIANNINI C, GARACI F, FLORIS R, *et al.* New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 787 : 119-126.
- [22] ZHANG Q, HE C, LI R, KE Y, SUN K, WANG J. MiR-708 and miR-335-3p inhibit the apoptosis of retinal ganglion cells through suppressing autophagy [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 71 (2) : 284-292.
- [23] LI R, JIN Y, LI Q, SUN X, ZHU H, CUI H. MiR-93-5p targeting PTEN regulates the NMDA-induced autophagy of retinal ganglion cells via AKT/mTOR pathway in glaucoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100 : 1-7.
- [24] ZHAO Y, ZHANG F, PAN Z, LUO H, LIU K, DUAN X. LncRNA NR_003923 promotes cell proliferation, migration, fibrosis, and autophagy via the miR-760/miR-215-3p/IL22RA1 axis in human Tenon's capsule fibroblasts [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (8) : 594.
- [25] SUI H, FAN S, LIU W, LI Y, ZHANG X, DU Y, *et al.* LINC00028 regulates the development of TGF β 1-treated human tenon capsule fibroblasts by targeting miR-204-5p [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525 (1) : 197-203.
- [26] XU X, FU Y, TONG J, FAN S, XU K, SUN H, *et al.* MicroRNA-216b/Beclin 1 axis regulates autophagy and apoptosis in human Tenon's capsule fibroblasts upon hydroxytyrosol exposure [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 123 : 43-55.
- [27] KAARNIRANTA K, SALMINEN A, HAAPASALO A, SOININEN H, HILTUNEN M. Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24 (4) : 615-631.
- [28] CAI J, ZHANG H, ZHANG Y F, ZHOU Z, WU S. MicroRNA-29 enhances autophagy and cleanses exogenous mutant alphaB-crystallin in retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374 (1) : 231-248.
- [29] INDRIERI A, CARRELLA S, ROMANO A, SPAZIANO A, MARROCCO E, FERNANDEZ-VIZARRA E, *et al.* MiR-181a/b downregulation exerts a protective action on mitochondrial disease models [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11 (5) : e8734.
- [30] LIAN C, LOU H, ZHANG J, TIAN H, OU Q, XU J Y, *et al.* MicroRNA-24 protects retina from degeneration in rats by down-regulating chitinase-3-like protein 1 [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 188 : 107791.
- [31] YAO J, QIU Y, FRONTERA E, JIA L, KHAN N W, KLIONSKY D J, *et al.* Inhibiting autophagy reduces retinal degeneration caused by protein misfolding [J]. *Autophagy*, 2018, 14 (7) : 1226-1238.
- [32] NASO F, INTARTAGLIA D, FALANGA D, SOLDATI C, POLISHCHUK E, GIAMUNDO G, *et al.* Light-responsive microRNA miR-211 targets Ezrin to modulate lysosomal biogenesis and retinal cell clearance [J]. *EMBO J*, 2020, 39 (8) : e102468.
- [33] ZHANG C, MIYAGISHIMA K J, DONG L, RISING A, NIMMAGADDA M, LIANG G, *et al.* Regulation of phagolysosomal activity by miR-204 critically influences structure and function of retinal pigment epithelium/retina [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28 (20) : 3355-3368.
- [34] HUANG J, YANG Y, FANG F, LIU K. MALAT1 modulates the autophagy of retinoblastoma cell through miR-124-mediated stx17 regulation [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (5) : 3853-3863.
- [35] YANG L L, LI Q, ZHANG X, CAO T. Long non-coding RNA XIST confers aggressive progression via miR-361-3p/STX17 in retinoblastoma cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (20) : 10433-10444.
- [36] LI M, ZHANG D, CHENG J, LIANG J, YU F. Ginsenoside Rh2 inhibits proliferation but promotes apoptosis and autophagy by down-regulating microRNA-638 in human retinoblastoma cells [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 108 : 17-23.
- [37] LIANG Y, CHEN X, LIANG Z. MicroRNA-320 regulates autophagy in retinoblastoma by targeting hypoxia inducible factor-1alpha [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (3) : 2367-2372.
- [38] LIU K, HUANG J, XIE M, YU Y, ZHU S, KANG R, *et al.* MIR34A regulates autophagy and apoptosis by targeting HMGB1 in the retinoblastoma cell [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (3) : 442-452.
- [39] YAO L, YANG L, SONG H, LIU T G, YAN H. Silencing of lncRNA XIST suppresses proliferation and autophagy and enhances vincristine sensitivity in retinoblastoma cells by sponging miR-204-5p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (7) : 3526-3537.
- [40] WANG Y, XIN D, ZHOU L. LncRNA LINC00152 increases the aggressiveness of human retinoblastoma and enhances carboplatin and adriamycin resistance by regulating MiR-613/Yes-associated protein 1 (YAP1) axis [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26 : e920886.
- [41] KONG M, HAN Y, ZHAO Y, ZHANG H. MiR-512-3p overcomes resistance to cisplatin in retinoblastoma by promoting apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26 : e923817.

Role of microRNA-regulated autophagy in ophthalmic diseases

ZHANG Wenyi, WU Anran, ZHANG Guowei, GUAN Huaijin

Eye Institute, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: GUAN Huaijin, E-mail: guanhjeye@163.com

[Abstract] Autophagy is a catabolic process to degrade abnormal cytoplasmic proteins and damaged organelles through the lysosomal pathway, and its dysregulation is associated with many ophthalmic diseases. MicroRNA (miRNA) is a class of endogenous small non-coding RNA molecules, which down-regulates the expression of autophagy-related genes and their regulatory factors by recognizing the 3'-terminal untranslated region of target genes. Studies have shown that abnormal miRNA expression can lead to autophagy disorders; thus, miRNA is a potential target for the treatment of ophthalmic diseases related to autophagy disorders. This paper reviews the latest research on the role of autophagy regulated by miRNA in ophthalmic diseases.

[Key words] microRNA; autophagy; ophthalmic diseases