

DOI: 10.13376/j.cbls/2025040

文章编号: 1004-0374(2025)04-0393-08

DNA甲基化在青光眼中的研究进展

贾大东, 胡 昊, 梁 亮*

(三峡大学附属第二人民医院·宜昌市第二人民医院, 宜昌 443099)

摘 要: 青光眼是一种以视神经进行性损伤为特征的致盲性眼病, 其致病机制复杂, 导致青光眼的相关细胞功能调节机制尚不完全明了。因此, 青光眼的治疗仍面临巨大挑战。DNA 甲基化作为一种重要的表观遗传修饰方式, 通过在 DNA 分子上添加甲基基团, 可调控青光眼相关基因的表达。近年来, 针对单基因及全基因组甲基化的研究逐步揭示了 DNA 甲基化在青光眼病理进程中的关键作用。DNA 甲基化通过调控基因表达, 参与了视神经损伤、眼内压调节、视网膜神经节细胞衰老等多种生理病理过程。本文综述了目前青光眼相关的 DNA 甲基化研究, 重点探讨了多个受 DNA 甲基化调控的基因在青光眼发病过程中的作用, 旨在深入理解青光眼病理过程中的关键基因和分子信号通路, 为青光眼的临床诊断与干预治疗提供理论依据。

关键词: 青光眼; DNA 甲基化; 去甲基化; 表观遗传; 基因编辑技术

中图分类号: [Q341]; R775 **文献标志码:** A

Advancements in research regarding DNA methylation in the context of glaucoma

JIA Da-Dong, HU Hao, LIANG Liang*

(The Second People's Hospital of China Three Gorges University·The Second People's Hospital
of Yichang, Yichang 443099, China)

Abstract: Glaucoma is a blinding eye disease characterized by progressive optic nerve injury. The pathogenesis of glaucoma-related cell function regulation is not fully understood. Therefore, the treatment of glaucoma still faces great challenges. DNA methylation is an important epigenetic modification, which can regulate the expression of glaucoma-related genes by adding methyl groups to DNA molecules. In recent years, studies on single gene and whole genome methylation have gradually revealed the key role of DNA methylation in the pathological process of glaucoma. DNA methylation is involved in many physiological and pathological processes such as optic nerve injury, intraocular pressure regulation and retinal ganglion cell senescence by regulating gene expression. This review focuses on the role of several genes regulated by DNA methylation in the pathogenesis of glaucoma, aiming to further understand the key genes and molecular signaling pathways in the pathological process of glaucoma, and provide theoretical basis for the clinical diagnosis and intervention treatment of glaucoma.

Key words: glaucoma; DNA methylation; demethylation; epigenetics; gene editing technologies

青光眼作为全球首位的不可逆性致盲眼病, 由于其病程进展缓慢且早期症状不明显, 多数患者在确诊时已处于疾病的中晚期, 视功能受到严重损害, 给患者带来了巨大的经济和心理负担^[1]。最新的流行病学数据显示, 在 40 岁以上的人群中, 青光眼的患病率约为 3.5%, 其中致盲率接近 30%^[2]。根据眼前房角的状态, 青光眼可分为开角型和闭角型两

大类^[3]; 同时, 又可根据病因分为原发性和继发性青光眼^[4, 5]。青光眼的治疗主要依赖于降低眼内压

收稿日期: 2024-09-24; 修回日期: 2024-12-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770920); 眼科学国家重点实验室开放课题(303060202400383)

*通信作者: E-mail: liangliang419519@163.com

(intraocular pressure, IOP), 常用的方法包括药物治疗、激光手术和外科手术等^[6]。尽管这些传统治疗方法在控制 IOP 方面取得了一定疗效, 但在疾病的早期诊断和视功能保护方面仍需进一步创新和探索。近年来, 随着高通量测序和基因编辑技术的发展, 研究者开始关注 DNA 甲基化在青光眼发病机制中的潜在作用^[7]。DNA 甲基化是表观遗传学的重要调节方式之一, 通过在特定的基因序列中添加甲基基团, 可以影响基因的表达水平^[8]。目前, 已发现多个致病基因与青光眼的发病相关, 如 *MYOC*^[9] 和 *OPTN*^[10] 等, 这些基因的异常表达可以影响眼内压的稳定性。然而, 这些基因的变异并不足以完全解释青光眼的发病机制。越来越多的证据表明, 除了基因突变外, 表观遗传学因素, 如 DNA 甲基化^[11]、非编码 RNA 的调控^[12] 等, 可能在青光眼的发生中起着重要作用。多项研究发现, 青光眼患者的视神经组织、房水和外周血中存在特定基因的异常甲基化模式, 这些模式可能影响基因的表达和功能, 进而导致眼内压异常及视神经损伤。这些青光眼中异常的 DNA 甲基化模式可以作为潜在的临床生物标志物^[13]。更重要的是, DNA 甲基化过程是可逆的, 可通过基因编辑技术^[14] 和去甲基化药物^[15] 干预异常甲基化状态, 为青光眼的治疗提供新的策略。

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG) 作为青光眼最常见的类型, 其主要的病理特征是进行性 IOP 升高所致的视神经损伤^[16], 如图 1 所示。剥脱性青光眼(pseudoexfoliation glaucoma, PXFG, 又称 PEXG) 是继发于假性剥脱综合征(pseudoexfoliation syndrome, PEXS) 的一种青光眼类型, PEXS 产生的异常蛋白通过阻塞小梁网, 引起眼压升高, 进而导致 PEXG^[17]。虽然 POAG 和 PEXG 在病理机制上有所不同, 但这两种类型青光眼的

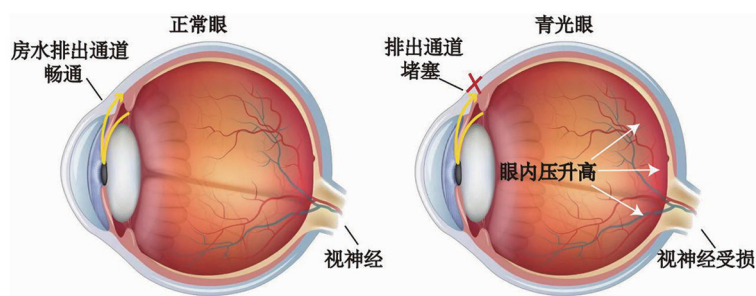
DNA 甲基化研究相对较为深入, 为本文的重点讨论对象。

1 DNA甲基化和去甲基化

DNA 甲基化是一种典型的表观遗传修饰机制, 在不改变 DNA 序列的情况下, 可调控特定基因的表达^[18]。DNA 甲基化主要发生于胞嘧啶, 由 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT) 催化, 以 S-腺苷甲硫氨酸(SAM) 作为甲基基团供体通过共价键将甲基选择性地添加到碱基的特定位置^[19]。根据甲基化修饰碱基的不同, 又可分为 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)、6-甲基腺嘌呤(6-methyladenine, 6mA)、7-甲基鸟嘌呤(7-methylguanosine, 7mG) 等^[20]。DNA 甲基化通常发生在 CpG 位点(DNA 序列中胞嘧啶和鸟嘌呤相邻的二核苷酸对), 在基因组中, CpG 位点常集中于被称为 CpG 岛的区域^[21]。CpG 岛多位于基因的启动子区域, 这些区域甲基化程度较低, 以保持基因表达活跃的状态。因此, 启动子区的甲基化可导致基因转录沉默, 而去甲基化则可激活基因表达^[22]。DNA 甲基化模式主要依赖两类 DNA 甲基化酶实现, 即维持 DNA 甲基化转移酶和从头甲基化酶^[23]。

维持 DNA 甲基化转移酶(如 DNMT1) 可识别并复制现有的 DNA 甲基化模式, 根据亲本链上特异的甲基化模式, 在新生链上同等位置进行甲基化修饰^[24]。而从头甲基化酶(DNMT3a/DNMT3b) 则主要在胚胎发育和细胞分化过程中建立新的甲基化模式, 催化 CpG 位点的甲基化^[25]。

DNA 去甲基化有两种主要方式, 被动去甲基化和主动去甲基化^[26]。被动去甲基化发生在 DNA 复制过程中, 随着细胞分裂, 甲基化水平会逐渐降低^[27]。而主动去甲基化则通过 TET 家族蛋白(ten-eleven translocation) 直接去除甲基化的胞嘧啶, TET



房水排出通道堵塞, 导致眼内压升高, 压迫视神经, 对视力造成不可逆损伤。

图1 青光眼发病机制图

蛋白主要将 5- 甲基胞嘧啶氧化为 5- 羧基胞嘧啶, 后通过 TDG (thymine-DNA glycosylase) 蛋白完成去甲基化过程 (图 2)^[28]。

2 青光眼相关基因的DNA甲基化

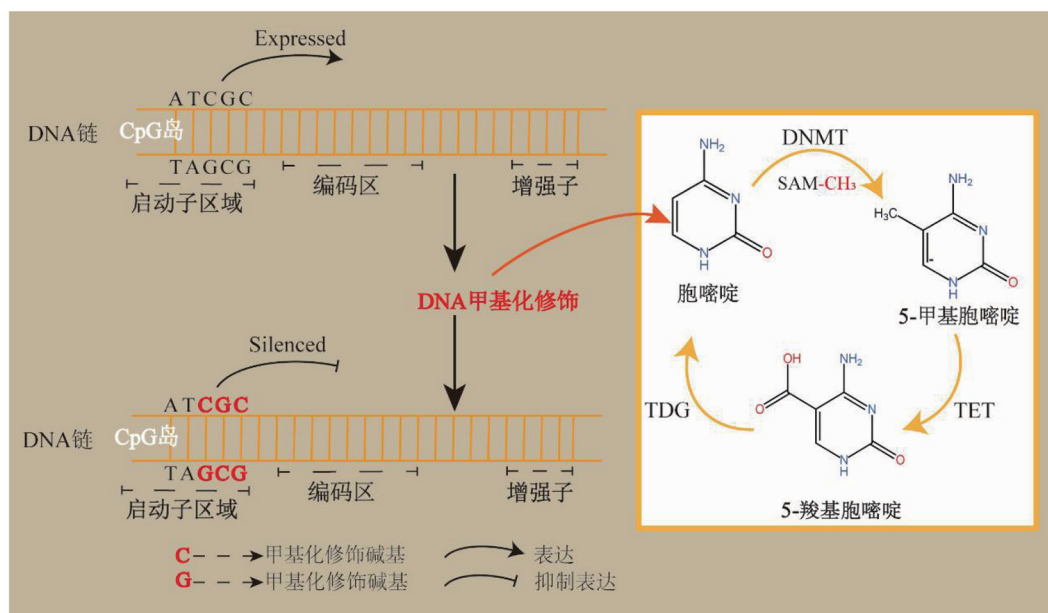
青光眼的甲基化变化主要涉及与纤维化相关的通路和蛋白的异常表达, 尤其是小梁网和筛板细胞的功能失调^[29, 30]。在 POAG 和 PEXG 等类型中, 纤维化是导致眼内压升高的核心机制之一^[31]。这一变化通常与相关基因启动子区域的甲基化水平下降有关, 促进了基因的表达, 如 *TGFB1*^[30]、*GDF7*^[32] 和 *LOXLI*^[33] 等。此外, 全基因组甲基化的升高^[30] 以及在特定散发位置的甲基化变化^[34] 进一步调节了与纤维化、细胞间基质重塑和弹性纤维沉积相关的关键基因的表达。这些甲基化异常共同作用, 协同增加房水流出的阻力, 进而推动青光眼的进展。

2.1 *TGFB1*与DNA甲基化

TGFB1 是一种与细胞纤维化发生相关的基因, 位于人类染色体 19q13.2, 主要编码转化生长因子 β -1 (transforming growth factor beta 1, *TGFB1*)^[35], *TGFB1* 可与细胞表面 I 型和 II 型受体结合, 引发 SMAD 家族转录因子的招募和激活, 从而调节纤维化相关基因的表达^[36]。多项研究发现, 在 POAG 患者的小梁网、房水中, *TGFB1* 的表达通常显著升高^[37, 38]。*TGFB1* 的过度表达导致了小梁网的纤维化

和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的积累, 进而增加房水流出的阻力, 这是导致 POAG 患者眼内压升高的主要原因之一^[39]。IOP 升高可能会产生机械应力, 造成筛板及周围组织的形变和移位, 从而压迫视神经纤维, 阻碍轴突的正常功能和营养供应, 最终导致不可逆的视力丧失^[40]。此外, PEXG 患者房水中 *TGFB1* 的水平显著高于健康对照者, *TGFB1* 促进了假性剥脱物质在小梁网和前房角等眼前节结构中的沉积^[41]。因此, *TGFB1* 在 POAG 和 PEXG 的病理进展中均发挥着关键作用, 其异常表达不仅导致房水流出受阻、眼内压升高, 还直接或间接地参与了视神经的损伤过程。

McDonnell 等^[30] 研究发现, 青光眼患者的小梁网细胞和低氧处理后的小梁网细胞, 相较正常人小梁网细胞, 其全基因组 DNA 甲基化水平和 DNMT1 表达都增加, 且 *TGFB1* 表达上调, 抗纤维化因子 *RASAL1* 表达下调, 采用 DNA 甲基化抑制剂 5- 氮杂胞苷处理青光眼患者的小梁网细胞可抑制 DNMT1、*TGFB1*、*COL1A1* 的表达, 促进 *RASAL1* 的表达, 进而抑制小梁网细胞纤维化。研究发现, *RASAL1* 可抑制 Ras 蛋白的活性^[42], Ras 的过表达可促进 DNMT1 的转录活性^[43]。相类似地, 青光患者的筛板细胞与正常的筛板细胞相比, 其全基因组 DNA 甲基化水平升高, *TGFB1* 启动子区域的甲基化水平降低, DNMT1 表达增加^[30]。上述研究结



甲基化发生位点主要在基因启动子区域的CpG岛。

图2 胞嘧啶的甲基化和去甲基化流程

果表明,缺氧条件可能影响青光眼患者的小梁网细胞或筛板细胞的甲基化状态及其纤维化进程。缺氧环境通过上调全基因组 DNA 甲基化水平和 DNMT1 的表达,进而改变 TGF β 1、COL1A1 等纤维化相关基因的表达,促进了细胞的纤维化反应(图 3)。

2.2 GDF7与DNA甲基化

GDF7 是一种与细胞纤维化发生相关的基因^[44],位于人类染色体 19q13.2,主要编码转化生长因子 -7 (transforming growth factor 7, GDF7), GDF7 是一种重要的生长因子,在肌腱细胞和脊髓中间神经元的分化中发挥重要作用^[45, 46]。GDF7 可结合多种类型的 TGF- β 受体,导致调节基因表达的 SMAD 家族转录因子的募集和激活,影响细胞外基质、黏附相关基因的表达^[44]。

Wan 等^[32]研究发现,小梁网组织中 GDF7 启动子区域的低甲基化是导致 POAG 患者房水流出障碍的关键因素, GDF7 甲基化水平降低会导致 GDF7 蛋白的过表达,进而激活 BMPR2/SMAD 信号通路,从而使得小梁组织上皮间质转化标志性蛋白 N-cadherin、 α -SMA、FN 等表达异常,阻碍房水流出,导致 IOP 升高。此外, POAG 患者小梁网中 GDF7 启动子区域的低甲基化依赖于 TET 酶的活性,采

用 TET 酶抑制剂二甲基草酰胺 (dimethyloxalylglycine, DMOG) 处理,可增加 GDF7 启动子区域的甲基化水平,抑制小梁网的纤维化进程(图 3)。

2.3 LOXL1与DNA甲基化

PEXS 是一种以晶状体前囊膜及其他眼部组织中出现假性剥脱物为特征性疾病^[47]。PEXS 的眼部特征表现为白色纤维状剥脱物在眼内组织的沉积,尤其在瞳孔边缘和晶状体表面可见由细胞外基质成分异常积聚的细小沉积物。随着疾病进展,多数 PEXS 患者最终会发展为 PEXG^[48]。

LOXL1 是 PEXS 的主要致病基因,位于人类染色体 15q24,主要编码赖氨酰氧化酶样蛋白 1 (lysyl oxidase like 1, LOXL1), LOXL1 在 ECM 的生成和重塑中起着重要作用。LOXL1 最主要的作用是促进弹性蛋白和胶原蛋白的交联^[49]。通过氧化赖氨酸残基, LOXL1 生成醛基,这些醛基可与邻近的赖氨酸或羟赖氨酸残基发生共价交联反应,并与其他 ECM 分子相互作用^[50]。因此, LOXL1 的异常表达可能导致细胞外基质的异常积累,导致剥脱物的形成,进而影响眼部组织的结构和功能,导致眼内压升高^[49]。Greene 等^[33]研究发现,与对照组相比, PEXG 患者的血液和小梁网细胞中 LOXL1 启动子区

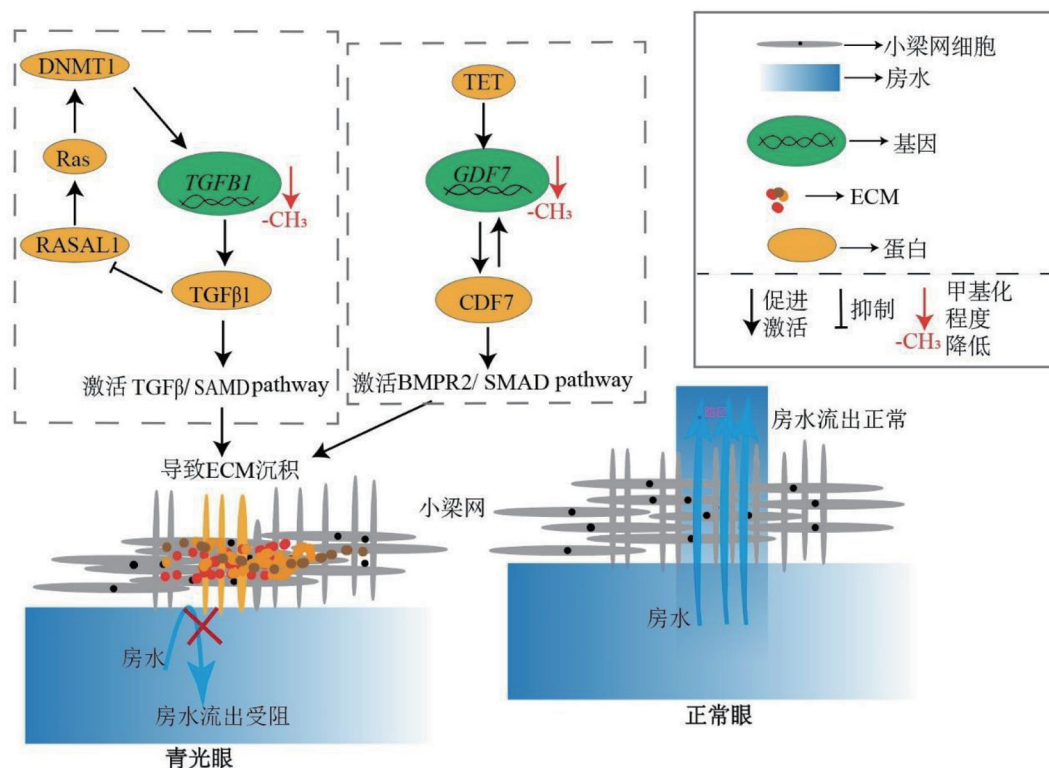


图3 TGF β 1和GDF7两种基因异常甲基化模式在青光眼中的致病作用

域的 DNA 甲基化水平显著增加, 使用甲基化抑制剂 5- 氮杂胞苷则可恢复 *LOXL1* 表达。

上述研究结果表明, *LOXL1* 启动子区域甲基化水平的改变会影响 ECM 的代谢和弹性纤维的形成。这也是 PEXS 易发展为 PEXG 的重要原因之一 (图 4)。

2.4 HSPA1A与DNA甲基化

HSPA1A 是一种无内含子的基因, 位于人类染色体 6p21.33, 主要编码热激蛋白 70 (heat shock protein 70, Hsp70), Hsp70 作为一种分子伴侣, 主要负责帮助新合成的蛋白质正确折叠, 维护细胞内的蛋白质稳态^[51]。在 PEXG 眼部组织中蛋白质异常积聚 (如假剥脱物的形成), 而 Hsp70 可减少蛋白质的错误折叠与聚集, 可在一定程度上减缓病程^[52]。Hayat 等^[53] 研究发现, 与非 PEXS 对照相比, PEXS 和 PEXG 患者外周血中 *HSPA1A* 的外显子区域呈现高甲基化状态。

上述研究结果表明, 外周血中 *HSPA1A* 外显子区域的甲基化模式可作为诊断 PEXG 的生物标志物 (图 4)。

2.5 散在重复序列与DNA甲基化

Chansangpetch 等^[34] 研究发现, 在 POAG、原发性闭角型青光眼和继发性青光眼患者的小梁网组织中, Alu 序列的甲基化水平低于健康对照。而在 POAG 患者中, HERV-K 序列的甲基化水平则升高。这些散在重复序列的异常甲基化可能与小梁网的纤维化表型相关。Alu^[54] 和 HERV-K^[55] 等重复序列在

基因组中的功能尚不完全明确, 但其甲基化状态被认为是基因表达调控的重要机制。研究这些异常甲基化变化有助于揭示青光眼的分子病理机制, 并可能为早期诊断提供新的生物标志物。

3 基于DNA甲基化的治疗方式

3.1 通过基因编辑导入OSK基因促进青光眼受损轴突再生

基因编辑技术是一种精确修改生物基因组的方法, 近年来在农业、医学和生物研究领域得到了广泛应用, 特别是 CRISPR-Cas9 等技术的出现, 极大地提高了外源基因导入的效率和准确性, 使得在动物体内进行基因改造成为可能^[56]。通过导入相关基因可改善青光眼患者 DNA 甲基化的病理模式^[57]。

研究发现, 在青光眼的小鼠眼部组织中导入 OSK 基因, 可提高其受损的视神经细胞电信号水平, 且在视动反应中, 经过治疗的青光眼小鼠的视力也得到部分恢复^[58]。OSK 基因指的是 Oct4 (octamer-binding transcription factor 4)、Sox2 (SRY-box transcription factor 2) 和 Klf4 (Kruppel-like factor 4) 这三种基因, 这组基因在细胞重编程和维持多能性方面发挥重要作用^[59]。Oct4 是维持胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 多能性的重要基因, 它通过调控与多能性相关的基因表达, 防止细胞过早分化, 从而维持细胞的未分化状态^[60]。Sox2 在多能性维持中与 Oct4 协同作用, 调控 ESCs 的自我更新能力^[61]。Klf4 是一个在细胞增殖、分化和维持多能性中发挥

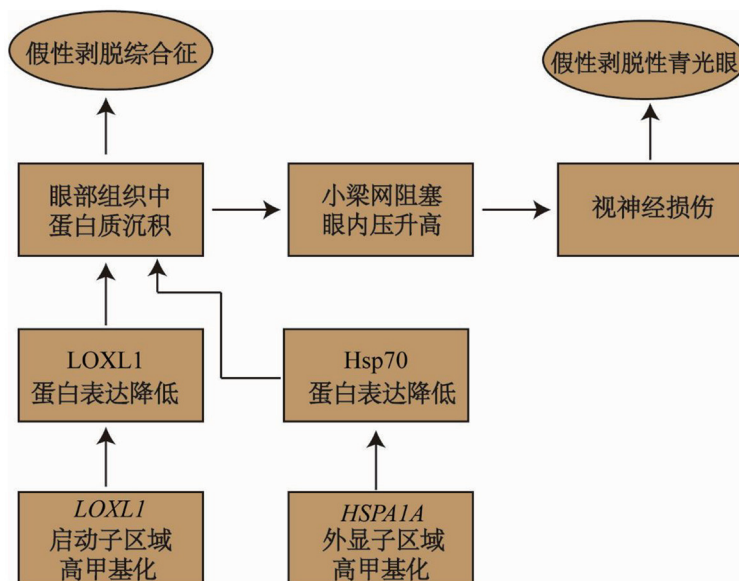


图4 LOXL1和HSPA1A两种基因异常甲基化模式在青光眼中的致病作用

作用的转录因子。它在细胞重编程中能够抑制分化基因的表达式,并与 Oct4 和 Sox2 共同促进细胞重编程^[62]。通过 CRISPR-Cas9 技术导入这些因子,成熟体细胞能够获得类似 ESCs 的特性,从而具备分化为多种细胞类型的潜力^[63]。

值得注意的是,这一重编程策略在神经退行性疾病的治疗中展现了巨大潜力。例如,青光眼患者通常会出现视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的损伤,这与眼内压升高、缺血、炎症等因素密切相关^[64]。而 RGCs 的损伤通常伴随着 DNA 的断裂。DNA 断裂会导致表观遗传破坏,使得 DNA 甲基化模式发生变化,呈现出衰老特征,而这种由损伤引起的衰老效应也是青光眼病程进展的关键因素之一^[65]。通过利用 OSK 基因对 RGCs 进行基因重编程,可以部分逆转这些因衰老和损伤引起的表观遗传改变,从而有望恢复青光眼患者的视力。研究发现,在青光眼小鼠模型 RGCs 中导入 OSK 因子,通过改善 DNA 去甲基化酶 TET1 和 TET2 的功能,重塑表观基因组,恢复年轻化的 DNA 甲基化模式,从而促进受损轴突再生,有效逆转青光眼小鼠模型的视力丧失^[66]。

上述研究结果表明,哺乳动物组织中保存的年轻表观遗传信息可以通过特定的基因干预来重新激活,从而改善组织功能并促进再生,为青光眼和其他神经退行性疾病的治疗提供了新的路径。

3.2 DNA去甲基化药物治疗

目前,已有多重 DNMT 抑制剂在肿瘤治疗中获得批准或正在进行临床试验^[67],但尚未在青光眼中得到应用。尽管如此,这些药物的去甲基化作用为青光眼治疗提供了新的研究方向。例如,5-氮杂胞苷通过与 DNA 结合并形成共价键,抑制 DNA 甲基转移酶活性,从而阻止 DNA 甲基化^[68]。TET 酶抑制剂二甲草酰胺也表现出对甲基化水平的调节作用^[69]。尽管细胞实验显示这两种药物在降低甲基化水平方面具有一定效果,但缺乏临床数据支持其在青光眼中的实际应用^[29,32]。未来,利用纳米载药系统^[70]提高这些药物的靶向性和生物利用度,有望提升其治疗青光眼的效果,推动青光眼治疗策略的创新与发展。

4 展望

综上所述,DNA 甲基化在青光眼的发病、疾病进展以及治疗中起着重要作用。尽管目前已发现多个基因的甲基化异常与青光眼的发病相关,但并

不能确定它们能够直接调控疾病的发生。青光眼的发生涉及复杂的遗传和非遗传因素。DNA 甲基化检测能够识别与青光眼相关的特定甲基化模式,这些模式不仅反应遗传变异,还可以揭示环境因素对疾病发展的影响。尤其是在青光眼的早期阶段,异常的 DNA 甲基化模式可为患者提供额外的诊断信息,有助于早期发现和个性化治疗。尽管近年来在青光眼领域的 DNA 甲基化研究取得了显著进展,但仍面临一些挑战。目前,有关 DNA 甲基化调控青光眼相关基因的研究以动物实验为主,临床研究较少。且在不同眼部组织和细胞类型中的 DNA 甲基化模式差异显著,加之发育阶段和环境因素的影响,使得生物学复杂性增加。虽然发现了许多与疾病相关的甲基化标记,但确定其具体功能和作用机制仍然很困难,且对非编码区域甲基化的研究匮乏。随着高通量技术的发展,生成的大规模数据也带来了数据解析和整合的挑战。尽管目前的一些 DNA 甲基转移酶抑制剂在动物或细胞实验中展现出了良好的疗效,但是药物本身缺乏特异性,副作用大,临床研究较少。在近年来的青光眼甲基化研究中,大部分关注的是 POAG 和 PEXG,而其他类型的青光眼,如闭角型青光眼、正常眼压青光眼等,尚未受到足够的关注。原因可能与这两种类型的青光眼在临床中较为常见,且其发病过程中的小梁网和筛板细胞的病理变化较为突出,易于在甲基化研究中进行深入探讨。然而,随着研究的深入,越来越多的证据表明,甲基化研究可能会为我们揭示更多不同类型青光眼的病理机制,未来可能会拓宽研究的范围。总之,青光眼领域的 DNA 甲基化研究仍处于起步阶段,未来还需要通过更多的实验研究来深入探索其在青光眼发病机制中的具体作用,并开发更为精准的诊断和治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, et al. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70: 1920-30
- [2] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*, 2021, 105: 493-510
- [3] Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults-screening, diagnosis, and management: a review. *JAMA*, 2021, 325: 164-74
- [4] Chiarugi A. Glaucoma: neuroprotection with NAD-based therapeutic interventions. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44: 869-79
- [5] Greslechner R, Helbig H. Secondary glaucoma in the context of retinal disease. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2022,

- 239: 1111-8
- [6] Storgaard L, Tran TL, Freiberg JC, et al. Glaucoma clinical research: trends in treatment strategies and drug development. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 733080
- [7] D'Esposito F, Gagliano C, Bloom PA, et al. Epigenetics in glaucoma. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60: 905
- [8] Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective. *Trends Genet*, 2022, 38: 676-707
- [9] Liuska PJ, Lemmela S, Havulinna AS, et al. Association of the MYOC p.(Gln368Ter) variant with glaucoma in a Finnish population. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139: 762-8
- [10] Sayyad Z, Kaveti S, Bhattacharjee D, et al. A glaucoma-associated OPTN polymorphism, M98K sensitizes retinal cells to endoplasmic reticulum stress and tumour necrosis factor α . *FEBS J*, 2023, 290: 3110-27
- [11] Feng L, Wang C, Zhang C, et al. Role of epigenetic regulation in glaucoma. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115633
- [12] Guan J, Chen X, Li Z, et al. Role of N6-methyladenosine-related lncRNAs in pseudoexfoliation glaucoma. *Epigenetics*, 2024, 19: 2348840
- [13] Duan R, Fu Q, Sun Y, et al. Epigenetic clock: a promising biomarker and practical tool in aging. *Ageing Res Rev*, 2022, 81:101743
- [14] Sung CK, Yim H. CRISPR-mediated promoter demethylation technologies for gene regulation. *Arch Pharm Res*, 2020, 43: 705-13
- [15] Laranjeira A, Hollingshead MG, Nguyen D, et al. DNA damage, demethylation and anticancer activity of DNA methyltransferase (DNMT) inhibitors. *Sci Rep*, 2023, 13: 5964
- [16] Pang IH, Clark AF. Inducible rodent models of glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 75: 100799
- [17] Rao A, D'Cruz RP. Visual field progression after glaucoma surgery in pseudoexfoliation versus primary glaucoma. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17: 3037-45
- [18] Wang S, Zha L, Cui X, et al. Epigenetic regulation of hepatic lipid metabolism by DNA methylation. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10: e2206068
- [19] Chattopadhyaya S, Ghosal S. DNA methylation: a saga of genome maintenance in hematological perspective. *Hum Cell*, 2022, 35: 448-61
- [20] Sriraman A, Debnath TK, Xhemalce B, et al. Making it or breaking it: DNA methylation and genome integrity. *Essays Biochem*, 2020, 64: 687-703
- [21] Krolevets M, Cate VT, Prochaska JH, et al. DNA methylation and cardiovascular disease in humans: a systematic review and database of known CpG methylation sites. *Clin Epigenetics*, 2023, 15: 56
- [22] Tompkins J, Lizhar E, Shokrani A, et al. Engineering CpG island DNA methylation in pluripotent cells through synthetic CpG-free ssDNA insertion. *Cell Rep Methods*, 2023, 3: 100465
- [23] Chen C, Wang Z, Ding Y, et al. DNA methylation: from cancer biology to clinical perspectives. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27: 326
- [24] Mohan KN. DNMT1: catalytic and non-catalytic roles in different biological processes. *Epigenomics*, 2022, 14: 629-43
- [25] Kumar S, Mohapatra T. Dynamics of DNA methylation and its functions in plant growth and development. *Front Plant Sci*, 2021, 12: 596236
- [26] Dean W. Pathways of DNA demethylation. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1389: 211-38
- [27] He S, Sun H, Lin L, et al. Passive DNA demethylation preferentially up-regulates pluripotency-related genes and facilitates the generation of induced pluripotent stem cells. *J Biol Chem*, 2022, 298: 102566
- [28] MacArthur IC, Dawlaty MM. TET enzymes and 5-hydroxymethylcytosine in neural progenitor cell biology and neurodevelopment. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645335
- [29] McDonnell F, Irnaten M, Clark AF, et al. Hypoxia-induced changes in DNA methylation alter RASAL1 and TGF β 1 expression in human trabecular meshwork cells. *PLoS One*, 2016, 11: e0153354
- [30] McDonnell FS, McNally SA, Clark AF, et al. Increased global DNA methylation and decreased TGF β 1 promoter methylation in glaucomatous lamina cribrosa cells. *J Glaucoma*, 2016, 25: e834-42
- [31] Morelli-Batters A, Lamont HC, Elghobashy M, et al. The role of vitamin D3 in ocular fibrosis and its therapeutic potential for the glaucomatous trabecular meshwork. *Front Ophthalmol (Lausanne)*, 2022, 2: 897118
- [32] Wan P, Long E, Li Z, et al. TET-dependent GDF7 hypomethylation impairs aqueous humor outflow and serves as a potential therapeutic target in glaucoma. *Mol Ther*, 2021, 29:1639-57
- [33] Greene AG, Eivers SB, McDonnell F, et al. Differential Lysyl oxidase like 1 expression in pseudoexfoliation glaucoma is orchestrated via DNA methylation. *Exp Eye Res*, 2020, 201:108349
- [34] Chansangpetch S, Prombhul S, Tantisevi V, et al. DNA methylation status of the interspersed repetitive sequences for LINE-1, Alu, HERV-E, and HERV-K in trabeculectomy specimens from glaucoma eyes. *J Ophthalmol*, 2018, 2018: 9171536
- [35] Lodyga M, Hinz B. TGF- β 1 -a truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101:123-39
- [36] Abdel MM, Pauklin S. TGFB1/INHBA homodimer/Nodal-SMAD2/3 signaling network: a pivotal molecular target in PDAC treatment. *Mol Ther*, 2021, 29: 920-36
- [37] Tan JC, Ko MK, Woo JI, et al. Aqueous humor TGF β and fibrillin-1 in Tsk mice reveal clues to POAG pathogenesis. *Sci Rep*, 2024, 14: 3517
- [38] Das A, Kashyap O, Singh A, et al. Oxymatrine protects TGF β 1-induced retinal fibrosis in an animal model of glaucoma. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 750342
- [39] Bakar A, Razali N, Agarwal R, et al. Role of TGF- β 1/SMADs signalling pathway in resveratrol-induced reduction of extracellular matrix deposition by dexamethasone-treated human trabecular meshwork cells. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2024, 28: 345-59

- [40] Garner MA, Strickland RG, Girkin CA, et al. Mechanisms of retinal ganglion cell injury following acute increases in intraocular pressure. *Front Ophthalmol (Lausanne)*, 2022, 2: 1007103
- [41] Roodnat AW, Callaghan B, Doyle C, et al. Genome-wide RNA sequencing of human trabecular meshwork cells treated with TGF- β 1: relevance to pseudoexfoliation glaucoma. *Biomolecules*, 2022, 12: 1693
- [42] Deurloo M, Eide S, Turlova E, et al. Rasal1 regulates calcium dependent neuronal maturation by modifying microtubule dynamics. *Cell Biosci*, 2024, 14: 13
- [43] Chen Z, Zhang L, Yang Y, et al. DNMT1 expression partially dictates 5-Azacytidine sensitivity and correlates with RAS/MEK/ERK activity in gastric cancer cells. *Epigenetics*, 2023, 18: 2254976
- [44] Kong D, Mourtzinou A, Heegsma J, et al. Growth differentiation factor 7 autocrine signaling promotes hepatic progenitor cell expansion in liver fibrosis. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14: 288
- [45] Wang Y, He G, Tang H, et al. Aspirin promotes tenogenic differentiation of tendon stem cells and facilitates tendinopathy healing through regulating the GDF7/Smad1/5 signaling pathway. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 4778-89
- [46] Supokawej A, Korchunjit W and Wongtawan T. The combination of BMP12 and KY02111 enhances tendon differentiation in bone marrow-derived equine mesenchymal stromal cells (BM-eMSCs). *J Equine Sci*, 2022, 33: 19-26
- [47] Sahay P, Chakraborty M, Rao A. Global and comparative proteome signatures in the lens capsule, trabecular meshwork, and iris of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 877250
- [48] Yuksel N, Yilmaz TB. Pseudoexfoliation glaucoma: clinical presentation and therapeutic options. *Turk J Ophthalmol*, 2023, 53: 247-56
- [49] Schlotzer-Schrehardt U, Zenkel M. The role of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) in exfoliation syndrome and glaucoma. *Exp Eye Res*, 2019, 189: 107818
- [50] Chen W, Yang A, Jia J, et al. Lysyl oxidase (LOX) family members: rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis. *Hepatology*, 2020, 72: 729-41
- [51] Smulders L, Altman R, Briseno C, et al. Phosphatidylinositol monophosphates regulate the membrane localization of HSPA1A, a stress-inducible 70-kDa heat shock protein. *Biomolecules*, 2022, 12: 856
- [52] Guler M, Aydin S, Urfalioglu S, et al. Aqueous humor heat-shock protein 70, periostin, and irisin levels in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Arq Bras Oftalmol*, 2020, 83: 378-82
- [53] Hayat B, Kapuganti RS, Padhy B, et al. Epigenetic silencing of heat shock protein 70 through DNA hypermethylation in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *J Hum Genet*, 2020, 65: 517-29
- [54] Liang L, Cao C, Ji L, et al. Complementary Alu sequences mediate enhancer-promoter selectivity. *Nature*, 2023, 619: 868-75
- [55] Dervan E, Bhattacharyya DD, McAuliffe JD, et al. Ancient adversary - HERV-K (HML-2) in cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 658489
- [56] Huang S, Yan Y, Su F, et al. Research progress in gene editing technology. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26: 916-27
- [57] Ballios BG, Pierce EA, Huckfeldt RM. Gene editing technology: towards precision medicine in inherited retinal diseases. *Semin Ophthalmol*, 2021, 36: 176-84
- [58] Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*, 2020, 588: 124-9
- [59] Macip CC, Hasan R, Hoznek V, et al. Gene therapy-mediated partial reprogramming extends lifespan and reverses age-related changes in aged mice. *Cell Reprogram*, 2024, 26: 24-32
- [60] Patel I, Parchem RJ. Regulation of Oct4 in stem cells and neural crest cells. *Birth Defects Res*, 2022, 114: 983-1002
- [61] Novak D, Huser L, Elton JJ, et al. SOX2 in development and cancer biology. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67: 74-82
- [62] Alencar GF, Owsiany KM, Karnewar S, et al. Stem cell pluripotency genes Klf4 and Oct4 regulate complex SMC phenotypic changes critical in late-stage atherosclerotic lesion pathogenesis. *Circulation*, 2020, 142: 2045-59
- [63] Mani I. CRISPR-Cas9 for treating hereditary diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2021, 181: 165-83
- [64] Ju WK, Perkins GA, Kim KY, et al. Glaucomatous optic neuropathy: mitochondrial dynamics, dysfunction and protection in retinal ganglion cells. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 95: 101136
- [65] Zhang Y, Huang S, Xie B, et al. Aging, cellular senescence, and glaucoma. *Aging Dis*, 2024, 15: 546-64
- [66] Karg MM, Lu YR, Refaian N, et al. Sustained vision recovery by OSK gene therapy in a mouse model of glaucoma. *Cell Reprogram*, 2023, 25: 288-99
- [67] Hu C, Liu X, Zeng Y, et al. DNA methyltransferase inhibitors combination therapy for the treatment of solid tumor: mechanism and clinical application. *Clin Epigenetics*, 2021, 13: 166
- [68] Kim DY, Lee R, Cheong HT, et al. 5-Azacytidine (5-aza) induces p53-associated cell death through inhibition of DNA methyltransferase activity in Hep3B and HT-29 cells. *Anticancer Res*, 2023, 43: 639-44
- [69] Yang N, Wei Y, Wang T, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation during antagonism of DMOG to MnCl₂-induced cytotoxicity in the mouse substantia nigra. *Sci Rep*, 2016, 6: 28933
- [70] Prakash S. Nano-based drug delivery system for therapeutics: a comprehensive review. *Biomed Phys Eng Express*, 2023, 9: 052002