

媒体联系人: Katherine Unger Baillie: kbaillie@upenn.edu 或 (1)-215-898-9194

## 宾夕法尼亚大学科研人员在狗眼中发现与致盲性视网膜疾病有关的新结构

2014 年 3 月 5 日

在人类的视网膜中心, 一个被称为黄斑“中央凹”的小区对分辨精微细节至关重要. 黄斑中央凹处密集堆积着视锥细胞, 阅读, 驾驶, 和注视目标都离不开黄斑中央凹. 某些动物的眼睛也有类似特征, 但在哺乳动物中, 研究人员一直以为灵长类是唯一拥有黄斑中心凹的.

宾夕法尼亚大学的视觉科学家日前报告, 狗的视网膜上也有一个与人类的黄斑中心凹极为相似的区域. 而且, 同人类一样, 狗的这一区域, 也容易发生遗传性致盲眼疾, 再次证明狗作为一种研究眼疾和开发其治疗方法的模式生物的重要价值.

“真是不可思议, 在 2014 年, 我们仍然可以在一个我们已观察了 2 万年的物种上作出解剖学的发现, 而且, 这一发现还对人类具有极高的临床价值,” 宾夕法尼亚大学兽医学院眼科助理教授 William A. Beltran, 及并列第一作者宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院眼科研究教授 Artur V. Cideciyan 说.

“能够研究犬类中央视觉中这快非常特殊, 极为重要, 而且与我们自己的视网膜有如此意外的强烈相似的区域, 实在是激动人心.” Dr. Cideciyan 补充道.

其他合作者包括兽医学校的 Karina E. Guziewicz, Simone Iwabe, Erin M. Scott, Svetlana V. Savina, Gordon Ruthel 及资深作者 Gustavo D. Aguirre; 佩雷尔曼医学院的 Malgorzata Swider, Lingli Zhang, Richard Zorger, Alexander Sumaroka 及 Samuel G. Jacobson; 以及牙医学院的 Frank Stefano.

该论文发表于 PLoS ONE 期刊.

“中央凹”这个词源于拉丁语, 原意“凹陷”, 因为在人类和其他许多灵长类动物中, 该区域视网膜内层变薄, 而外层则紧密排列着视锥细胞. 据认为这种内层变薄可使中心凹的视锥细胞直接接受光线.

我们已经知道狗具有所谓视网膜中心区域—即一个位于视网膜中心, 视锥细胞密度相对增加的区域. 但狗没有人类的凹陷结构, 在这项研究之前, 人们一直认为狗的视锥细胞密度的增加不能与灵长类中所见的相比. 在此项研究之前, 有报道的狗的最高视锥细胞密度是 2 万 9 千/平方毫米, 相比之下, 在人类和猕猴的中央凹可观察到超过 10 万/平方毫米的视锥细胞密度.

事实证明,以往关于狗的研究错过了一个极为微小的具有更高细胞密度的区域.在本项研究中,在检查携带在狗中可导致与一种人的 X-连锁视网膜变性相似的眼疾的基因突变的狗的视网膜时,宾大的研究人员注意到一处视网膜感光细胞层的变薄.

他们锁定这个区域,利用包括共焦激光扫描检眼镜,光学相干断层扫描和双光子显微镜在内的先进成像技术检查了正常狗的视网膜.这些技术使科学家们得以对视网膜的不同细胞层依次成像,从而找到具有最高视锥细胞密度的小块区域,然后通过计数该独特区域的细胞数目,估计视锥细胞的数目.

根据他们的观察,研究人员发现,在视网膜中心区域一个前所未述的类中央凹区域,视锥细胞的密度达到了超过 12 万个细胞/平方毫米—一个可与灵长类中央凹处相提并论的密度.

“在狗中并没有像在人类中那样有关于中央凹的真正的解剖学界标,” Dr. Aguirre 说,“所以,发现这样的密度是出乎意外的.”

他们还认识到,这块视锥细胞致密区域的“输出端”对应着一块将视觉信号传送到大脑的视网膜神经节细胞的致密区域.

人类黄斑变性患者会在位于或接近黄斑中心凹处发生感光细胞—即接受光线的视杆和视锥细胞—的损失,从而导致令人难过的中央视力丧失.

为确认狗的类中央凹区域是否在眼疾中受到类似影响,宾大研究人员运用研究正常狗的同样技术研究了在两个基因 (BEST1 和 RPGR) 上具有突变的狗,该突变在人类中可导致黄斑变性.

在以上两种情况下,眼疾的发作对狗的类中央凹区域的影响都与眼疾在人类中的表达非常相识,即中央视网膜的病变早发于周缘视网膜.

“为什么黄斑中心凹易受某些遗传性病的早期疾病表达的影响,而在其他病理条件下却被幸免,这我们仍不清楚.” Dr. Cideciyan 说.“我们的发现表明,与一人类遗传眼疾相当的犬类眼疾,影响了一块对人的视觉而言极其重要的视网膜区域,这从人类的角度来看是非常有意义的.这一发现使我们得以在狗身上测试人类黄斑及中心凹变性疾病的治疗,从而开展转化医学的研究.”

此外,该发现还为一种称为平坦黄斑中心凹的罕见人类疾病提供了洞察,这些患者具有正常视力,但他们的黄斑中心没有“凹陷”.换句话说,他们的中心凹与狗的相似,此类情形质疑之前持有的认为高分辨率视觉需以没有组织及血管覆盖中央凹为先决条件的假设.

狗拥有一块感光细胞密集的一类中央凹区域的事实,可能也表明狗的视力比我们一度猜测的更为敏锐.

“狗可能拥有比目下所测更为精确的视力, 这个结果给了我们支持这一想法的结构方面的基础,” Dr. Beltran 说. “某些狗种甚至有可能具有格外高的感光细胞密度, 可以被用作工作犬, 去完成需要高度视觉功能的特种任务.”

展望未来, 不仅于 X-连锁视网膜变性和 BEST 黄斑变性, 对于其他影响黄斑及中央凹区域的视觉问题, 研究人员都可以集中于这一类中央凹区域, 研究其疗法。

该研究得到以下资助：

美国国立卫生研究院基金 R24EY-022012, 2PNEY-018241, R01EY-017549, -06855, -013203, P30EY-001583, OD010939, 抵御失明基金会, 黄斑视觉研究基金会. Dr. Artur V. Cideciyan 为防盲研究基金会资深科学学者.