

# PAX6 基因与视网膜疾病关系的研究进展

刘静雯<sup>1,2</sup>, 秦波<sup>2</sup>

基金项目: 深圳市知识创新计划基础研究项目 (No. JCYJ20130401152829828)

作者单位:<sup>1</sup>(510632) 中国广东省广州市, 暨南大学;<sup>2</sup>(518000) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳市眼科医院

作者简介: 刘静雯, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼外伤、眼底病。

通讯作者: 秦波, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼外伤、眼底病。qinbozf@163.com

收稿日期: 2014-05-21 修回日期: 2014-07-27

## Research progress of the association between PAX6 gene and retinal diseases

Jing-Wen Liu<sup>1,2</sup>, Bo Qin<sup>2</sup>

Foundation item: Shenzhen Knowledge Innovation Program of Basic Research Project (No. JCYJ20130401152829828)

<sup>1</sup>Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bo Qin. Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. qinbozf@163.com

Received: 2014-05-21 Accepted: 2014-07-27

## Abstract

• PAX6 gene plays an important role in embryological development, and the mutation of this gene may result in congenital aniridia, retinoblastoma, macula hypoplasia, Peters' anomaly and so on. A brief introduction of the background PAX6 gene, and the association between PAX6 and retinal diseases were summarized in this review.

• KEYWORDS: PAX6 gene; retinal disease; eye development

Citation: Liu JW, Qin B. Research progress of the association between PAX6 gene and retinal diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(9):1606-1607

## 摘要

PAX6 基因在胚胎发育过程中起重要作用, PAX6 基因突变有可能导致先天性无虹膜、视网膜母细胞瘤、黄斑发育不良、Peters 异常等眼病。本文主要就 PAX6 基因的基本背景知识以及 PAX6 与视网膜疾病的关系进行综述。

关键词: PAX6 基因; 视网膜疾病; 眼发育

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.09.12

引用: 刘静雯, 秦波. PAX6 基因与视网膜疾病关系的研究进展. *国际眼科杂志* 2014;14(9):1606-1607

## 0 引言

1991 年, Ton 等<sup>[1]</sup>发现先天性无虹膜患者中有 PAX6 基因的缺失或突变, 并把它作为导致人类先天性无虹膜的致病候选基因, 这是第一次证实了 PAX6 基因对正常人眼球发育有重要作用。随后的大量研究均表明, PAX6 基因在胚胎发育过程中起重要作用, 尤其是与眼、鼻、神经系统等组织器官的发生发育密切相关, 而 PAX6 基因突变在眼部的表现有可能以先天性无虹膜、黄斑发育不良、Peters 异常等形式出现<sup>[2-4]</sup>。

## 1 关于 PAX6 基因

PAX6 基因位于人染色体第 11 号染色体短臂 13 位点(11p13), 有配对盒序列和同源结构域序列。PAX6 配对盒基元保守序列为 387bp, 编码 129 个氨基酸。PAX6 同源结构域编码 61 个氨基酸, 两结合域的蛋白质二级结构均含 3 个  $\alpha$  螺旋, 通过识别并结合特定的 DNA 靶位点而调节靶基因表达。此外, 其 ORF 的 3' 端有一富含脯氨酸、丝氨酸及苏氨酸的结构域 (PST), 提示 PAX6 具有潜在 DNA 激活功能。PAX6 基因结构在脊椎动物和非脊椎动物均十分保守, 体现了该基因在生物生长发育过程中的重要性<sup>[5-7]</sup>。

## 2 PAX6 在眼球组织的表达

在眼睛的发育过程中, PAX6 表达于眼球各种组织中, 包括视盘、视泡、晶状体、角膜上皮、虹膜、睫状体、神经视网膜各层以及视网膜色素上皮。在鼠眼发育过程中, 一开始 PAX6 在头表皮外胚层广泛表达, 然后便局限在预定晶状体和角膜区域, 之后依次在视窝、视神经沟、视泡内表达; PAX6 mRNA 还表达在胚胎晶状体初级及之后的次级纤维细胞内; 除晶状体外, PAX6 mRNA 的表达同时也在将要发育成角膜的表面外胚层还有之后的角膜上皮中检测得到<sup>[8,9]</sup>。而在出生后, 眼部的 PAX6 表达就逐渐局限于晶状体上皮细胞、角结膜、虹膜及视网膜的无长突细胞<sup>[10]</sup>。

## 3 PAX6 与视网膜疾病

### 3.1 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤 (Retinoblastoma, Rb) 是小儿最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 占小儿恶性肿瘤的第二位, 仅次于白血病, 严重危害患儿的视力和生命<sup>[11]</sup>。但其发生机制尚未明确, 因而给疾病的治疗带来巨大挑战。2006 年, 钟秀凤等<sup>[12]</sup>曾用 RT-PCR 方法检测出视网膜母细胞瘤 SO-Rb50 细胞株中 PAX6 mRNA 的表达。2008 年, 王慧娟等<sup>[13]</sup>通过 RT-PCR 检测显示 Rb 新鲜肿瘤组织中同样有 PAX6 mRNA 的表达, Western 蛋白印迹检测亦表明 Rb 新鲜肿瘤组织中有 PAX6 蛋白的表达, 而且与正常视网膜组织相比, 表达水平增高, 提示视网膜母细胞瘤的发生与 Pax6 基因的表达异常可能具有一定关系。2011 年, 申令等<sup>[14]</sup>研究发现, 在正常视网膜和 Rb 组织中都有 PAX6 及其下游促分化基因 Math5 以及 Brn3b 三种蛋白的表达, 且与正常视网膜组织相比较, 上述三种蛋白的表达水平在 Rb 组织中增高且彼此具有线性相关性, 这进一步揭示了 PAX6 基因是以上调下游促分化蛋白 Math5、Brn3b 表达的方式参与视网膜母细胞

瘤分化过程的。随着 PAX6 基因异常表达与视网膜母细胞瘤之间关系的深入研究,可能为我们带来治疗 Rb 新的分子靶点。

**3.2 视网膜缺血再灌注损伤** 视网膜缺血再灌注 (retinal ischemia reperfusion, RIR) 是造成视神经损害和永久性视力丧失的常见且复杂的病理过程, RIR 损伤在临床上主要发生于视网膜中央动静脉阻塞、急性闭角型青光眼、糖尿病视网膜病变等疾病。李雪颖等<sup>[15]</sup>用升高眼压的方法制作了大鼠视网膜缺血再灌注损伤模型,并观察到免疫荧光染色结果显示正常眼睫状体可存在少量 PAX6 表达阳性的细胞, RGC 层也存在极少量 PAX6 表达阳性的细胞;而视网膜缺血再灌注损伤 1wk 时, RGC 层 PAX6 表达阳性的细胞分布与正常对照组相似;损伤 2wk 后开始, RGC 层 PAX6 表达阳性的细胞便开始逐渐增多,并且在内核层、外核层均出现多量 PAX6 阳性细胞;因 PAX6 基因最早是在终将发育为视网膜的前神经板表达而成为了视网膜干细胞的标志物,则该研究表明在成年雄性大鼠正常眼中是存在视网膜干细胞的,且视网膜缺血再灌注损伤能作为刺激因素诱导其激活。

**3.3 黄斑发育不良** 黄斑发育不良,表现为黄斑区缺损样改变,可能与胚胎发育障碍有关,并有家族遗传性,可合并视力障碍和眼球震颤。早在 1996 年, Azuma 等<sup>[16]</sup>就发现一家族性黄斑发育不良家系中存在 PAX6 基因突变 (R125C),该突变位于配对盒结构域 C 末端区域内。而在 2009 年, Hingorani 等<sup>[17]</sup>分析了 43 例 PAX6 基因突变患者,发现 84% 具有黄斑发育不良的表现,其中功能缺失型突变和 C 末端延伸突变的患者中黄斑发育不良的发生率均为 100%,而眼部表现相对较轻的错义突变患者中仅 33% 存在黄斑发育不良。2014 年, Thomas 等<sup>[18]</sup>报道了一例具有常染色体显性遗传性眼球震颤、黄斑发育异常、老年性白内障而不伴有虹膜异常的大型多代英国白人家系,并发现 PAX6 基因上一个新的杂合错义突变 (c.227C>G)。

**3.4 青光眼相关的视网膜损伤** 青光眼是一种主要致盲疾病,随着对其研究的逐渐深入,目前认为高眼压、缺血造成视网膜节细胞以凋亡的方式不断丢失。Stanescu-Segall 等<sup>[19]</sup>在检测急性闭角型青光眼转基因小鼠模型的 PAX6 基因表达时,就发现神经节细胞层的细胞数量呈持续下降,其中包括 PAX6 表达细胞,而随后内核层的 PAX6 表达细胞明显增多,但整体细胞数量减少,提示 PAX6 在青光眼相关的视网膜损伤中有一定调节作用。由于 PAX6 基因是视网膜干细胞的标志物,这一发现为我们诱导干细胞分化、治疗视网膜损伤带来新的构想。

**3.5 视网膜变性** 遗传性视网膜损伤小鼠模型 Pde6b (rd1) 是 Pde6b (rd1) 突变的纯合子,有着与人视网膜色素变性相同的临床表现,在其与视网膜光损伤小鼠模型中均可观察到光感受器细胞变性、消失的凋亡过程<sup>[19]</sup>。Stanescu-Segall 等<sup>[19]</sup>利用免疫组化及 Western 蛋白印迹,分别分析了在遗传性视网膜损伤小鼠模型、视网膜光损伤小鼠模型以及光照射后的耐受光损伤小鼠模型中 PAX6 的表达,结果发现无论是遗传性或光诱导性视网膜损伤小鼠,在光感受器细胞凋亡高峰期,其 PAX6 表达均有明显减少,而光照后的耐受光损伤小鼠 PAX6 表达却呈上升趋势。提示我们 PAX6 表达下调可能为视网膜变性的发病因素之一,更揭示了 PAX6 潜存的维持视网膜细胞结构功能,为进一步研究光感受器细胞的保护及视

网膜变性的防治奠定基础。

#### 4 结语

PAX6 基因在眼的发育过程中起重要作用,它的异常表达能导致多种眼病。从分子遗传学角度,在对先天性无虹膜、视网膜母细胞瘤、黄斑发育不良等先天性眼病发病机制的研究中, PAX6 提供了重要帮助,同时使产前诊断和筛查成为可能。而 PAX6 在对成熟眼球以及其他眼病的研究中所起到的作用同样不容忽视,它有可能使视网膜母细胞瘤的靶向治疗成为现实,有可能为视网膜损伤修复开辟出新的途径,也有可能为视网膜变性的防治带来新的启发,这些都有待更深入的了解探究。

#### 参考文献

- 1 Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, *et al*. Positional cloning and characterization of a paired-box and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* 1991;67(6):1059-1074
- 2 Hever AM, Williamson KA, Van Heyningen V. Developmental malformations of the eye: the role of PAX6, SOX2 and OTX2. *Clin Genetics* 2006;69(6):459-470
- 3 刘旭阳,傅涛. PAX6 基因与眼发育异常. 国外医学眼科学分册 2004;28(4):217-220
- 4 李志清,黄悦,孙慧敏. PAX6 基因在眼发育中的调控作用. 国际眼科杂志 2013;13(4):685-687
- 5 Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human Pax6 gene. *Nat Genet* 1992;2(3):232-239
- 6 Ton CC, Miwa H, Saunders GF. Small eye (Sey): cloning and characterization of the murine homolog of the human aniridia gene. *Genomics* 1992;13(2):251-256
- 7 Tang HK, Chao LY, Saunders GF. Functional analysis of paired box missense mutations in the Pax6 gene. *Hum Mol Genet* 1997;6(3):381-386
- 8 朱利瑞,贾彦娟,高岚. PAX6 基因研究进展. 北京:中国科技论文在线 2008-12-30
- 9 Collinson JM, Quinn JC, Hill RE, *et al*. The roles of Pax6 in the cornea, retina, and olfactory epithelium of the developing mouse embryo. *Dev Biol* 2003;255(2):302-303
- 10 Komma BM, Yang JM, Sundin OH. The Pax-6 homeobox gene is expressed throughout the corneal and conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(1):108-120
- 11 李永平,冯官光,易玉珍. 国内视网膜母细胞瘤的研究现状及展望. 中华眼科杂志 2004;40(4):217-219
- 12 钟秀凤,李永平,葛坚,等. 人视网膜母细胞瘤肿瘤干细胞的分离培养. 中国病理生理杂志 2006;22(6):1177-1181
- 13 王慧娟,李彬,张浩,等. 眼发育调控基因 PAX6 在视网膜母细胞瘤中表达的初步研究. 眼科 2008;17(5):352-356
- 14 申令,史季桐,李彬,等. PAX6 基因及其下游促分化基因在视网膜母细胞瘤分化过程中的作用. 眼科 2011;20(6):408-411
- 15 李雪颖,康前雁. 视网膜缺血再灌注损伤后视网膜神经节细胞 PAX6 的表达变化与意义. 眼科 2012;21(6):414-417
- 16 Azuma N, Nishina S, Yanagisawa H, *et al*. PAX6 missense mutation in isolated foveal hypoplasia. *Nature Genetics* 1996;13(2):141-142
- 17 Hingorani M, Williamson KA, Moore AT, *et al*. Detailed ophthalmologic evaluation of 43 individuals with PAX6 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(6):2581-2590
- 18 Thomas S, Thomas MG, Andrews C, *et al*. Autosomal-dominant nystagmus, foveal hypoplasia and presenile cataract associated with a novel PAX6 mutation. *Eur J Hum Genet* 2014;22(3):342-349
- 19 Stanescu-Segall D. PAX6 in mammalian degenerative retina. Maastricht: Datawyse/Universitaire Pers Maastricht 2010;49-63,65-80