

УДК 617.735+577.2

**АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ФОРМА
ПИГМЕНТНОГО РЕТИНИТА: ПОСЛЕДНИЕ ДАННЫЕ
О МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

О.С. Сизова, А.И. Голубев

Аннотация

В работе приведен анализ последних научных данных, касающихся аутосомно-доминантной формы пигментного ретинита. На сегодняшний день механизмы течения этой болезни на клеточном и молекулярно-биологическом уровнях довольно малоизучены. По этой причине современная медицина не располагает методами эффективной борьбы с этим заболеванием. В статье предпринята попытка собрать и проанализировать новейшие литературные и собственные данные о молекулярно-биологических процессах, протекающих в пораженной болезнью сетчатке, изучив которые, можно предложить возможные методы ее лечения. Предоставлены также данные о встречаемости заболевания, его основных симптомов и диагностике.

Ключевые слова: генетические заболевания, пигментный ретинит, аутосомно-доминантная форма наследования, дегенерация сетчатки, родопсин, ЭПР-стресс, генная терапия.

1. Общие положения о пигментном ретините

Зрение является очень важной составляющей нашей жизни. Ухудшение зрения или его полная потеря, приводит к существенному снижению качества жизни и работоспособности человека. Причинами могут служить приобретенные или наследственные заболевания. Наследственные заболевания глаз могут быть связаны с мутацией одного или более генов, кодирующих работу зрительной системы. Именно к таким заболеваниям относится группа расстройств зрения под общим названием пигментный ретинит (далее RP – Retinitis pigmentosa). Данным заболеванием страдают один из 3000 людей, и на сегодняшний день только в США им болеют около 100000 людей [1].

Все больше и больше людей с каждым днем диагностируются этим заболеванием, однако адекватного лечения на сегодняшний момент не существует. Группы ученых со всего мира, включая авторов настоящей статьи, заняты изучением процессов, протекающих в пораженной пигментным ретинитом сетчатке. Только после того, как нам станет известна полная картина развития болезни на молекулярно-биологическом уровне, мы сможем предложить действенную терапию.

К симптомам пигментного ретинита относятся ночная слепота (никталопия) на начальных стадиях заболевания, светобоязнь, развитие «тоннельного» видения, медленно прогрессирующая потеря центрального зрения. Для диагностики

заболевания наиболее эффективным методом является электроретинография (далее ERG – Electroretinography). При визуальном изучении глазного дна наблюдаются появление пигментных «спикул» (изначально на периферийной сетчатке) и истощение кровеносных сосудов. На поздних этапах заболевание пигментный ретинит может привести к полной слепоте [2].

В основе пигментного ретинита лежит потеря фоторецепторного слоя клеток (палочек) в глазной сетчатке [3]. Палочки начинают «умирать» от периферии к центруретины, отсюда и объяснение появления симптома «тоннельное» видение [4]. Далее в пагубный процесс вовлекаются колбочки, внутренний ядерный слой, ганглионарные клетки и пигментный эпителий [4]. Механизмы, которые вызывают гибель колбочек, до сих пор не ясны, но предполагается, что это высвобождение эндотоксинов, потеря связи с пигментным эпителием, метаболическая перегрузка [5].

2. Аутосомно-доминантная форма RP

Пигментный ретинит наследуется по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному, X-сцепленному и прочим типам наследований [6]. Аутосомно-доминантная форма (далее ADRP – Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa) считается самой вялотекущей формой RP. От проявления первых симптомов до слепоты может пройти несколько десятков лет. На долю ADRP приходится около 30–40% всех случаев RP [7]. При диагностике заболевания ERG может быть ключевым методом, особенно, когда ADRP проходит бессимптомно (переменная пенетрантность), и глазное дно выглядит нормальным на ранних стадиях заболевания. В настоящее время диагноз «аутосомно-доминантная форма пигментного ретинита», основанный на молекулярно-биологических исследованиях, ставится не так повсеместно, как хотелось бы. Причиной этому служит огромная генетическая неоднородность этого заболевания. Поэтому некоторые лаборатории предлагают экспресс-анализы для выявления наиболее распространенных мутаций, например для мутации гена RHO [2].

На сегодняшний день известно около 25 белков сетчатки, где может произойти та или иная мутация, приводящая к симптомам ADRP [8], например мутация в гене, кодирующем белок родопсин (RHO) [9]. Порядка 30% всех ADRP возникают по причине мутаций в именно этом гене [10]. Сейчас идентифицировано более 100 различных мутаций в гене RHO, вызывающих ADRP [11].

По влиянию на фолдинг и транспортировку белка предложено выделить шесть классов мутаций RHO [12]. При мутации 1-го класса происходит полное вызревание белка опсина в каналах эндоплазматического ретикула (ЭПР), но при этом возникают нарушения его транспорта в наружный сегмент фоторецепторов – место вовлечения опсина в зрительный цикл. При мутациях 2-го класса наблюдается «неправильный» фолдинг созревающих молекул белка опсина в каналах ЭПР, в результате чего большое количество белка аккумулируется в ЭПР, затрудняя его работу. Это приводит к тому, что зрительный цикл перестает работать должным образом. Мутации третьего – шестого классов влияют на механизмы посттрансляционной модификации белка, а также на процессы эндоцитоза и вовлечения белка в реакции зрительного цикла [13–15].

3. Мутация P23H RHO как пример мутаций RHO

Самая частая мутация 2-го класса является мутация Pro23His (P23H RHO). Она была идентифицирована самой первой среди мутаций в родопсине. При этой мутации аминокислота пролин заменена на гистидин в позиции 23 на N-терминальном конце аминокислотной последовательности RHO [16]. «Нормальный» RHO после вызревания и фолдинга должен беспрепятственно покинуть ЭПР и транслоцироваться для дальнейшего вовлечения в зрительный цикл. По крайней мере так «ведет себя» дикий тип RHO в трансфицированных клетках. Опыты с мутированным родопсином показали, что в этих же трансфицированных клетках P23H родопсин «не может» покинуть каналы ЭПР в виду его «неправильного» фолдинга и накапливается там в большом количестве [17–19].

Тот факт, что человеческий RHO отличается только на 13 позиций от кроличьего родопсина, на 17 позиций – от родопсина кошки, на 18 – от мышинового (при максимальной тождественности сиквенса более 95% среди всех этих организмов), а мутантный родопсин в трансгенных организмах вызывает такую же дегенерацию сетчатки, как и у людей с пигментным ретинитом, делает лабораторных животных весьма привлекательными объектами для исследования молекулярной биологии ADRP [20].

4. Молекулярно-биологические аспекты ADRP

Аккумуляция мутированного RHO-белка в ЭПР трансфицированных клеток вызывает ЭПР-стресс, а он, в свою очередь, может вызвать отклик неструктурированных белков (далее UPR – Unfolded Protein Response) [9, 21–23]. Гомеостаз ЭПР нарушается не только агрегацией белка в каналах, но и рядом других факторов, таких как дисфункция окислительно-восстановительных регуляций [24], Ca^{2+} -регуляции [25], недостаток глюкозы [26] и т. д. Было установлено, что аккумуляция опсина в ЭПР фоторецепторов с мутацией P23H RHO [27], S33ter RHO [28] и T17MRHO [29] инициирует резидент ЭПР – белок BiP. BiP (binding immunoglobulin protein), или GRP78 (glucose-regulate dprotein78), относится к шаперонам, помогающим белкам в фолдинге. Шаперон GRP78, или BiP, в дополнение к функциям связывания Ca^{2+} и обработкой белков выполняет еще одну ключевую роль: первичное инициирование UPR-сигналирования [30]. В UPR-системе существуют 3 трансмембранных белка: IRE1 α (inositol-requiringkinase/endoRNase 1), ATF6 α (activating transcription factor 6) и PERK (pancreatic ER kinase (PKR)-like ER kinase). Эти ЭПР-белки инициируют цитопротектные стимулы «подавления» трансляции, повышения возможностей фолдинга в ЭПР (например, шапероны) и очистки клетки от неструктурированных белков [30].

В нормальных условиях BiP присоединен к сигнальным молекулам UPR (PERK, IRE1, ATF6), что сохраняет их неактивное состояние. Аккумуляция несвернутых белков вызывает отсоединение молекул GRP78 от молекул-медиаторов UPR. После этого BiP участвует в «правильном» фолдинге белков, а активированные молекулы сигнальной UPR-системы инициируют каскад метаболических путей [31]. При недостаточной активности шаперонов белки с нарушенной укладкой могут подвергаться особому виду деградации, получившей название ERAD (Endoplasmic Reticulum Associated Degradation) [32]. Показано,

что в мутациях ADRP также задействована убиквитин-протеасомная система (Ubiquitin-Proteasome System) в качестве процесса «выживания» клеток [33].

Главная цель UPR-системы – восстановить нормальный гомеостаз клетки при помощи метаболических путей «выживания». Однако если возможностей ЭПР недостаточно для преодоления стресса, то сигнальная система UPR перестраивается, и начинают «запускаться» проапоптозные механизмы, которые, в свою очередь, могут привести к гибели клетки [34]. В фоторецепторах лабораторных грызунов вызвать удается UPR искусственно (например, туникамицином), что непременно приводит к симптомам ADRP [35]. На данный момент известно, что метаболические пути UPR идентифицированы у ряда болезней дегенерации сетчатки [23]. Установлено, что в фоторецепторах P23H RHO крыс по сравнению с крысами Sprague Dawley (дикий тип) увеличен уровень проапоптозного белка CHOP (CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein), а также фАТF6 (activating transcription factor 6), caspase-7 и фeIF2 α (eukaryotic initiation factor), что свидетельствует об активации всех трех трансмембранных молекул UPR [36].

5. Перспективные методы лечения ADRP

5.1. Генная терапия. На сегодняшний день эффективных методов лечения ADRP не существует. На протяжении многих лет применение витаминов А и Е прописывалось каждому пациенту, приходящему с жалобами на прогрессирующее снижение зрения [37], наряду с рекомендациями по избеганию яркого света путем ношения затемненных очков [38]. С развитием науки с помощью молекулярно-биологических методик выясняются глубинные механизмы RP. Это позволило предложить более целесообразные пути лечения этой болезни, или, хотя бы, смягчению ее симптомов. В клинических испытаниях группы доктора Элиота Берсона (Eliot L. Berson) в 1993 г. было подтверждено положительное изменение электроретинограммы пациентов с пигментным ретинитом, получавших витамин А и Е по определенной схеме [39].

На сегодняшний день ведутся различные поиски лечения RP, и в частности ADRP. Множество лабораторий предлагают свои разработки лечения заболевания с применением генной терапии. Учеными из Университета Флориды (США), которые, одни из немногих, занимаются разработками генной терапии для ADRP, было показано, что у P23H RHO грызунов происходит «угнетение» активности шаперона BiP по сравнению с диким типом [36]. Их подход к генной терапии предполагает искусственное повышение уровня BiP в сетчатке за счет инъектирования в глаза мутантных P23H крыс плазмид AAV5 (Adeno-AssociatedVirus 5), содержащих человеческую BiP (GRP78) кДНК [36]. Авторами указывается существенное замедление дегенерации сетчатки в правых глазах крыс P23H RHO, подвергшихся внедрению GRP78 кДНК, по сравнению с левыми – инъектированными лишь GFP (Green Fluorescent Protein) для контроля [36]. В качестве проверки зрения инъектированных использовалась ERG для оценки состояния (проводимости электрических сигналов) палочек (при предварительной темновой адаптации глаз перед сканированием) и колбочек (без темновой адаптации) [40].

Существует и другой вариант генной терапии для ADRP. При этом подходе используется РНК интерференция или каталитические РНК-ферменты (рибозимы), нацеленные на месторасположение родопсин-кодирующих регионов, которые не связаны с мутациями ADRP. Эта аллеле-независимая стратегия блокирует экспрессию и мутантного родопсина, и родопсина «дикого типа» [41, 42]. Недавно был продемонстрирован долговременный эффект замедления дегенерации сетчатки путем инъекции в сетчатку мутантных P23H RHO мышей вируса. Доставленный в сетчатку вирус содержал последовательность кДНК, необходимой для замены экспрессирующего RHO, а также малые интерферирующие РНК (siRNA) для «разрезания» мышинового Rho и человеческой P23H RHO мРНК. Данная комбинация должна была предотвратить сверхсинтез родопсина, губительного для фоторецепторов. Инъекция AAV-вектора с модифицированной кДНК и siRNA, по мнению авторов, обеспечила длительный эффект замедления симптомов ADRP у животных, взятых для опыта. То, что siRNA нацелена на мРНК человека и мышей, позволяет рассматривать использование комбинированных вирусов как возможную методику лечения ADRP [43].

Нельзя оставить без внимания и еще два подхода генной инженерии к лечению ADRP, предполагающими использование белков «цинковые пальцы» (zinc-finger proteins) для блокирования экспрессии родопсина [44] и малой шпилечной РНК (shRNA) [45].

5.2. Фармакологические методики. В настоящее время фармакологическая наука предлагает три основных подхода для лечения ADRP.

Использование химических агентов. Препаратом TUDCA (taurosodeoxycholic acid) с его комбинацией с N-acetyl-cysteine и смесью различных антиоксидантов удается приостановить проявление симптомов ADRP путем контроля баланса кислорода в сетчатке. Было показано, что названные вещества замедляют дегенерацию сетчатки у грызунов с ADRP-мутациями rd1, rd10 и Q344ter. Препарат TUDCA, как один из мощных антиоксидантов, уже участвовал в клинических испытаниях для ряда других заболеваний, но еще не тестировался на людях с пигментным ретинитом [46–48].

Использование нейротрофических факторов. Рядом лабораторий была показана эффективность применения нейротрофических факторов при ADRP. Установлено, что bFGF2 (Basic fibroblast growth factor) сохраняет жизнеспособность фоторецепторов у крыс с мутацией RCS на протяжении 2 месяцев [49], а PEDF (Pigment epithelium derived factor) также замедляет дегенерацию в фоторецепторах мышей rd1 [50]. Эти и другие нейротрофические факторы могли бы увеличить способность фоторецепторов к выживанию в различных формах ADRP.

Применение фармакологических шаперонов. Был найден потенциал в использовании фармакологических шаперонов (мельчайшие молекулы, которые могут проникнуть в клетку и облегчить фолдинг белков) при лечении ADRP [51].

5.3. Поиск новых подходов к лечению ADRP. На сегодняшний день накоплено определенное количество данных о молекулярно-биологических особенностях дегенерации сетчатки у лабораторных животных и людей, страдающих пигментным ретинитом, что позволило некоторым авторам выдвинуть ряд

инновационных подходов генной терапии к лечению этой болезни, куда входит и поиск новых «кандидатур» UPR белков-мишеней, принимающих участие в процессе апоптоза фоторецепторов.

Нами было выдвинуто около 15 «претендентов» на роль белков-мишеней для генной терапии при изучении механизмов ЭПР-стресса у трансгенных крыс линии S334ter RHO [28]. В сетчатке мутантных S334ter RHO крыс одними из наиболее активированных оказались белки из семейства BCL-2 (B-cell lymphoma 2), среди которых есть антиапоптозные (способствующие «выживанию» клеток) и проапоптозные (стимулирующие апоптоз) белки [28, 52]. Проапоптозные белки, такие как Bik (Bcl-2-interacting killerprotein), Bim (Bcl2-like 11 apoptosis facilitator), Noxa, Puma (p53 upregulated modulator of apoptosis) и Bid (interacting domain death agonist), нами было предложено рассматривать как гипотетические белки-мишени для новых разработок генной терапии. Мы считаем, что, помимо белков семейства BCL-2, на роль белков-мишеней для генной терапии вполне могут претендовать каспаза-12 (caspase-12) и белки-кальпейны (calpains), в большом количестве обнаруженные у S334ter RHO крыс [28]. Однако наши исследования на трансгенных грызунах с другими мутациями в RHO предполагают существенное дополнение уже предложенного «списка» белков.

Поиск новых белков-мишеней для генной терапии может оказаться перспективным не только среди проапоптозных белков семейства BCL-2, но и среди белков типа кальпейнов и каспаз. Показано, что одним из белков UPR-системы, блокировка которого может привести к замедлению симптомов ADRP, является PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase) [53].

В заключение отметим, что на сегодняшний день установлено и изучено немало молекулярно-биологических аспектов этой болезни. Главные «победы» в поиске возможных путей излечения от ADRP одержаны пока что на трансгенных лабораторных животных, но это уже дает определенную надежду людям, которым был поставлен неутешающий диагноз «Наследственная форма пигментной дегенерации сетчатки».

Литература

1. *Chinchore Y., Mitra A., Dolph P.J.* Accumulation of rhodopsin in late endosomes triggers photoreceptor cell degeneration // *PLoS Genet.* – 2009. – V. 5, No 2. – Art. e1000377, P. 1–10. – doi: 10.1371/journal.pgen.1000377.
2. *Hamel C.* Retinitis pigmentosa // *Orphanet J. Rare Des.* – 2006. – V. 1. – Art. 40, P. 1–10. – doi: 10.1186/1750-1172.
3. *Hartong D.T., Berson E.L., Dryja T.P.* Retinitis pigmentosa // *Lancet.* – 2006. – V. 368, No 9549. – P. 1795–1809.
4. *Cideciyan A.V., Hood D.C., Huang Y., Banin E., Li Z.Y., Stone E.M., Milam A.H., Jacobson S.G.* Disease sequence from mutant rhodopsin allele to rod and cone photoreceptor degeneration in man // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95, No 12. – P. 103–108.
5. *Bramall A.N., Wright A.F., Jacobson S.G., McInnes R.R.* The genomic, biochemical, and cellular responses of the retina in inherited photoreceptor degenerations and prospects for the treatment of these disorders // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2010. – V. 33. – P. 441–472. – doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153227.

6. Jay M. On the heredity of retinitis pigmentosa // Br. J. Ophthalmol. – 1982. – V. 66, No 7. – P. 405–416.
7. Rossmiller B., Mao H., Lewin A.S. Gene therapy in animal models of autosomal dominant retinitis pigmentosa // Mol. Vis. – 2012. – V. 18. – P. 2479–2496.
8. Dinculescu A., Glushakova L., Min S.H., Hauswirth W.W. Adeno-associated virus-vectored gene therapy for retinal disease // Hum. Gene Ther. – 2005. – V. 16, No 6. – P. 649–663.
9. Liu X., Garriga P., Khorana H.G. Structure and function in rhodopsin: correct folding and misfolding in two point mutants in the intradiscal domain of rhodopsin identified in retinitis pigmentosa // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – V. 93, No 10. – P. 4554–4559.
10. Roof D.J., Adamian M., Hayes A. Rhodopsin accumulation at abnormal sites in retinas of mice with a human P23H rhodopsin transgene // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1994. – V. 35, No 12. – P. 4049–4062.
11. Humphries P., Kenna P., Farrar G.J. On the molecular genetics of retinitis pigmentosa // Science. – 1992. – V. 256. – P. 804–808.
12. Mendes H.F., van der Spuy J., Chapple J.P., Cheetham M.E. Mechanisms of cell death in rhodopsin retinitis pigmentosa: implications for therapy // Trends Mol. Med. – 2005. – V. 11, No 4. – P. 177–185.
13. Chuang J.-Z., Vega C., Jun W., Sung C.-H. Structural and functional impairment of endocytic pathways by retinitis pigmentosa mutant rhodopsin-arrestin complexes // J. Clin. Invest. – 2004. – V. 114, No 1. – P. 131–140.
14. Zhu L., Jang G.-F., Jastrzebska B., Filipek S., Pearce-Kelling S.E., Aguirre G.D., Stenkamp R.E., Acland G.M., Palczewski K. A naturally occurring mutation in the opsin gene (T4R) in dogs affects glycosylation and stability of the G protein-coupled receptor // J. Biol. Chem. – 2004. – V. 279, No 51. – P. 53828–53839.
15. Andrés A., Garriga P., Manyosa J. Altered functionality in rhodopsin point mutants associated with retinitis pigmentosa // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – V. 303, No 1. – P. 294–301.
16. Dryja T.P., McGee T.L., Reichel E., Hahn L.B., Cowley G.S., Yandell D.W., Sandberg M.A., Berson E.L. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa // Nature. – 1990. – V. 343. – P. 364–366.
17. Kaushal S., Khorana H.G. Structure and function in rhodopsin. 7. Point mutations associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa // Biochemistry. – 1994. – V. 33, No 20. – P. 6121–6128.
18. Sung C.H., Schneider B.G., Agarwal N., Papermaster D.S., Nathans J. Functional heterogeneity of mutant rhodopsins responsible for autosomal dominant retinitis pigmentosa // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – V. 88, No 19. – P. 8840–8844.
19. Saliba R.S., Munro P.M.G., Luthert P.J., Cheetham M.E. The cellular fate of mutant rhodopsin: quality control, degradation and aggregates formation // J. Cell Sci. – 2002. – V. 115. – P. 2907–2918.
20. Oida Y., Izuta H., Oyagi A., Shimazawa M., Kudo T., Imaizumi K., Hara H. Induction of BiP, an ER-resident protein, prevents the neuronal death induced by transient forebrain ischemia in gerbil // Brain. Res. – 2008. – V. 1208. – P. 217–224. – doi: 10.1016/j.brainres.2008.02.068.
21. Frederick J.M., Krasnoperova N.V., Hoffmann K., Church-Kopish J., Rüther K., Howes K., Lem J., Baehr W. Mutant rhodopsin transgene expression on a null background // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – V. 42, No 3. – P. 826–833.

22. Leonard K.C., Petrin D., Coupland S.G., Baker A.N., Leonard B.C., LaCasse E.C., Hauswirth W.W., Korneluk R.G., Tsilfidis C. XIAP protection of photoreceptors in animal models of retinitis pigmentosa // PLoS One. – 2007. – V. 2, No 3. – Art. e314, P. 1–8.
23. Lin J.H., Li H., Yasumura D., Cohen H.R., Zhang C., Panning B., Shokat K.M., Lavail M.M., Walter P. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response // Science. – 2007. – V. 318. – P. 944–949.
24. Hagiwara M., Nagata K. Redox-dependent protein quality control in the endoplasmic reticulum: folding to degradation // Antioxid. Redox Signal. – 2012. – V. 16, No 10. – P. 1119–1128. – doi: 10.1089/ars.2011.4495.
25. Krebs J., Groenendyk J., Michalak M. Ca²⁺-signaling, alternative splicing and endoplasmic reticulum stress responses // Neurochem. Res. – 2011. – V. 36, No 7. – P. 1198–1211. – doi: 10.1007/s11064-011-0431-4.
26. Csala M., Kereszturi É., Mandl J., Bánhegyi G. The endoplasmic reticulum as the extracellular space inside the cell: role in protein folding and glycosylation // Antioxid. Redox Signal. – 2012. – V. 16, No 10. – P. 1100–1108. – doi: 10.1089/ars.2011.4227.
27. Anukantli A., Khorana H.G. Structure and function in rhodopsin // J. Biol. Chem. – 1994. – V. 269, No 31. – P. 19738–19744.
28. Shinde V.M., Sizova O.S., Lin J.H., LaVail M.M., Gorbatyuk M.S. ER stress in retinal degeneration in S334ter Rho rats // PLoS ONE. – 2012. – V. 7, No 3. – Art. e33266, P. 1–14. – doi: 10.1371/journal.pone.0033266.
29. Kunte M.M., Choudhury S., Manheim J.F., Shinde V.M., Miura M., Chiodo V.A., Hauswirth W.W., Gorbatyuk O.S., Gorbatyuk M.S. ER stress is involved in T17M rhodopsin-induced retinal degeneration // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – V. 53, No 7. – P. 3792–3800. – doi: 10.1167/iovs.11-9235.
30. Rutkowski D.T., Kaufman R.J. That which does not kill me makes me stronger: adapting to chronic ER stress // Trends Biochem. Sci. – 2007. – V. 32, No 10. – P. 469–476.
31. Schönthal A.H. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress signaling in cancer // Biochem. Pharmacol. – 2013. – V. 85, No 5. – P. 653–666. – doi: 10.1016/j.bcp.2012.09.012.
32. Lippincott-Schwartz J., Bonifacino J.S., Yuan L.C., Klausner R.D. Degradation from the endoplasmic reticulum: disposing of newly synthesized proteins // Cell. – 1988. – V. 54, No 2. – P. 209–220.
33. Illing M.E., Rajan R.S., Bence N.F., Kopito R.R. A rhodopsin mutant linked to autosomal dominant retinitis pigmentosa is prone to aggregate and interacts with the ubiquitin proteasome system // J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277, No 37. – P. 34150–34160.
34. Gorbatyuk M., Gorbatyuk O. Review: retinal degeneration: focus on the unfolded protein response // Mol. Vis. – 2013. – V. 19. – P. 1985–1998.
35. Shimazawa M., Inokuchi Y., Ito Y., Murata H., Aihara M., Miura M., Araie M., Hara H. Involvement of ER stress in retinal cell death // Mol. Vis. – 2007. – V. 13. – P. 578–587.
36. Gorbatyuk M.S., Knox T., LaVail M., Gorbatyuk O.S., Noorwez S.M., Hauswirth W.W., Lind J.H., Muzyczka N., Lewin A.S. Restoration of visual function in P23H rhodopsin transgenic rats by gene delivery of BiP/Grp78 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – V. 107, No 13. – P. 5961–5966. – doi: 10.1073/pnas.0911991107.
37. Berson E.L. Nutrition and retinal degenerations. Vitamin A, taurine, ornithine, and phytanic acid // Retina. – 1982. – V. 2, No 4. – P. 236–255.
38. Adrian W., Everson R.W., Schmidt I. Protection against photic damage in retinitis pigmentosa // Adv. Exp. Med. Biol. – 1977. – V. 77. – P. 233–247.

39. *Berson E.L., Rosner B., Sandberg M.A., Hayes K.C., Nicholson B.W., Weigel-DiFranco C., Willett W.* A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – V. 111, No 6. – P. 761–772.
40. *Cleary T.S., Reichel E.* *Electrophysiology* // Yanoff M., Duker J.S. (eds.) *Ophthalmology.* – St. Louis, Mo: Mosby Elsevier, 2008. – Ch. 6.9.
41. *Kiang A.S., Palfi A., Ader M., Kenna P.F., Millington-Ward S., Clark G., Kennan A., O'Reilly M., Tam L.C., Aherne A., McNally N., Humphries P., Farrar G.J.* Toward a gene therapy for dominant disease: validation of an RNA interference-based mutation-independent approach // *Mol. Ther.* – 2005. – V. 12, No 3. – P. 555–561.
42. *O'Reilly M., Palfi A., Chadderton N., Millington-Ward S., Ader M., Cronin T., Tuohy T., Auricchio A., Hildinger M., Tivnan A., McNally N., Humphries M.M., Kiang A.S., Humphries P., Kenna P.F., Farrar G.J.* RNA interference-mediated suppression and replacement of human rhodopsin in vivo // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – V. 81, No 1. – P. 127–135.
43. *Mao H., Gorbatyuk M.S., Rossmiller B., Hauswirth W.W., Lewin A.S.* Long-term rescue of retinal structure and function by rhodopsin RNA replacement with a single adeno-associated viral vector in P23H RHO transgenic mice // *Hum. Gene Ther.* – 2012. – V. 23, No 4. – P. 356–366. – doi: 10.1089/hum.2011.213.
44. *Mussolino C., Sanges D., Marrocco E., Bonetti C., Di Vicino U., Marigo V., Auricchio A., Meroni G., Surace E.M.* Zinc-finger-based transcriptional repression of rhodopsin in a model of dominant retinitis pigmentosa // *EMBO Mol. Med.* – 2011. – V. 3, No 3. – P. 118–128. – doi: 10.1002/emmm.201000119.
45. *Millington-Ward S., Chadderton N., O'Reilly M., Palfi A., Goldmann T., Kilty C., Humphries M., Wolfrum U., Bennett J., Humphries P., Kenna P.F., Farrar G.J.* Suppression and replacement gene therapy for autosomal dominant disease in a murine model of dominant retinitis pigmentosa // *Mol. Ther.* – 2011. – V. 19, No 4. – P. 642–649. – doi: 10.1038/mt.2010.293.
46. *Mendes H.F., Zaccarini R., Cheetham M.E.* Pharmacological manipulation of rhodopsin retinitis pigmentosa // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – V. 664. – P. 317–323. – doi: 10.1007/978-1-4419-1399-9_36.
47. *Komeima K., Rogers B.S., Campochiaro P.A.* Antioxidants slow photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa // *J. Cell Physiol.* – 2007. – V. 213, No 3. – P. 809–815.
48. *Obolensky A., Berenshtein E., Lederman M., Bulvik B., Alper-Pinus R., Yaul R., Deleon E., Chowes I., Chevion M., Banin E.* Zinc-desferrioxamine attenuates retinal degeneration in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – V. 51, No 8. – P. 1482–1491. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.07.014.
49. *Faktorovich E.G., Steinberg R.H., Yasumura D., Matthes M.T., LaVail M.M.* Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor // *Nature.* – 1990. – V. 347. – P. 83–86.
50. *Tombran-Tink J., Shivaram S.M., Chader G.J., Johnson L.V., Bok D.* Expression, secretion, and age-related downregulation of pigment epithelium-derived factor, a serpin with neurotrophic activity // *J. Neurosci.* – 1995. – V. 15, No 7. – P. 4992–5003.
51. *Noorwez S.M., Ostrov D.A., McDowell J.H., Krebs M.P., Kaushal S.* A high-throughput screening method for small-molecule pharmacologic chaperones of misfolded rhodopsin // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – V. 59, No 7. – P. 3224–3230.
52. *Antonsson B., Martinou J.C.* The Bcl-2 protein family // *Exp. Cell Res.* – 2000. – V. 256, No 1. – P. 50–57.

53. Kaur J., Mencl S., Sahaboglu A., Farinelli P., van Veen T., Zrenner E., Ekström P., Paquet-Durand F., Arango-Gonzalez B. Calpain and PARP activation during photoreceptor cell death in P23H and S334ter rhodopsin mutant rats // *PLoS One*. – 2011. – V. 6, No 7. – Art. e2218, P. 1–11. – doi: 10.1371/journal.pone.0022181.

Поступила в редакцию
28.10.13

Сизова Ольга Сергеевна – аспирант кафедры зоологии беспозвоночных и функциональной гистологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: *sizova.olga@yahoo.com*

Голубев Анатолий Иванович – доктор биологических наук, профессор кафедры зоологии беспозвоночных и функциональной гистологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: *anatolii.golubev_1937@mail.ru*

* * *

AUTOSOMAL DOMINANT RETINITIS PIGMENTOSA: RECENT DATA ON THE MOLECULAR AND BIOLOGICAL ASPECTS OF THIS DISEASE

O.S. Sizova, A.I. Golubev

Abstract

In this article, we present an analysis of recent scientific findings relating to autosomal dominant retinitis pigmentosa. The mechanisms of the disease's development at the cellular and molecular-biological levels are currently poorly studied. For this reason, modern medicine does not have methods for efficient control of this disease. We make an attempt in this paper to collect and analyze the latest literature and our own data on the molecular and biological processes taking place in affected retina. Studying these processes will help suggest possible methods of its treatment. We also give information about the occurrence of this disease, its main symptoms and diagnostics.

Keywords: genetic disease, retinitis pigmentosa, autosomal-dominant inheritance, retina degeneration, rhodopsin, ER-stress, gene therapy.

References

1. Chinchore Y., Mitra A., Dolph P.J. Accumulation of rhodopsin in late endosomes triggers photoreceptor cell degeneration. *PLoS Genet.*, 2009, vol. 5, no. 2, Art. e1000377, pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pgen.1000377.
2. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J. Rare Des.*, 2006, vol. 1, Art. 40, pp. 1–10. doi: 10.1186/1750-1172.
3. Hartong D.T., Berson E.L., Dryja T.P. Retinitis pigmentosa. *Lancet*, 2006, vol. 368, no. 9549, pp. 1795–1809.
4. Cideciyan A.V., Hood D.C., Huang Y., Banin E., Li Z.Y., Stone E.M., Milam A.H., Jacobson S.G. Disease sequence from mutant rhodopsin allele to rod and cone photoreceptor degeneration in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, no. 12, pp. 103–108.
5. Bramall A.N., Wright A.F., Jacobson S.G., McInnes R.R. The genomic, biochemical, and cellular responses of the retina in inherited photoreceptor degenerations and prospects for the treatment of these disorders. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2010, vol. 33, pp. 441–472. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153227.
6. Jay M. On the heredity of retinitis pigmentosa. *Br. J. Ophthalmol.*, 1982, vol. 66, no. 7, pp. 405–416.

7. Rossmiller B., Mao H., Lewin A.S. Gene therapy in animal models of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol. Vis.*, 2012, vol. 18, pp. 2479–2496.
8. Dinculescu A., Glushakova L., Min S.H., Hauswirth W.W. Adeno-associated virus-vectored gene therapy for retinal disease. *Hum. Gene Ther.*, 2005, vol. 16, no. 6, pp. 649–663.
9. Liu X., Garriga P., Khorana H.G. Structure and function in rhodopsin: correct folding and misfolding in two point mutants in the intradiscal domain of rhodopsin identified in retinitis pigmentosa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, no. 10, pp. 4554–4559.
10. Roof D.J., Adamian M., Hayes A. Rhodopsin accumulation at abnormal sites in retinas of mice with a human P23H rhodopsin transgene. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1994, vol. 35, no. 12, pp. 4049–4062.
11. Humphries P., Kenna P., Farrar G.J. On the molecular genetics of retinitis pigmentosa. *Science*, 1992, vol. 256, pp. 804–808.
12. Mendes H.F., van der Spuy J., Chapple J.P., Cheetham M.E. Mechanisms of cell death in rhodopsin retinitis pigmentosa: implications for therapy. *Trends Mol. Med.*, 2005, vol. 11, no. 4, pp. 177–185.
13. Chuang J.-Z., Vega C., Jun W., Sung C.-H. Structural and functional impairment of endocytic pathways by retinitis pigmentosa mutant rhodopsin-arrestin complexes. *J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 114, no. 1, pp. 131–140.
14. Zhu L., Jang G.-F., Jastrzebska B., Filipek S., Pearce-Kelling S.E., Aguirre G.D., Stenkamp R.E., Acland G.M., Palczewski K. A naturally occurring mutation in the opsin gene (T4R) in dogs affects glycosylation and stability of the G protein-coupled receptor. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 51, pp. 53828–53839.
15. Andrés A., Garriga P., Manyosa J. Altered functionality in rhodopsin point mutants associated with retinitis pigmentosa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, vol. 303, no. 1, pp. 294–301.
16. Dryja T.P., McGee T.L., Reichel E., Hahn L.B., Cowley G.S., Yandell D.W., Sandberg M.A., Berson E.L. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature*, 1990, vol. 343, pp. 364–366.
17. Kaushal S., Khorana H.G. Structure and function in rhodopsin. 7. Point mutations associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Biochemistry*, 1994, vol. 33, no. 20, pp. 6121–6128.
18. Sung C.H., Schneider B.G., Agarwal N., Papermaster D.S., Nathans J. Functional heterogeneity of mutant rhodopsins responsible for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, no. 19, pp. 8840–8844.
19. Saliba R.S., Munro P.M.G., Luthert P.J., Cheetham M.E. The cellular fate of mutant rhodopsin: quality control, degradation and aggresome formation. *J. Cell Sci.*, 2002, vol. 115, pp. 2907–2918.
20. Oida Y., Izuta H., Oyagi A., Shimazawa M., Kudo T., Imaizumi K., Hara H. Induction of BiP, an ER-resident protein, prevents the neuronal death induced by transient forebrain ischemia in gerbil. *Brain Res.*, 2008, vol. 1208, pp. 217–224. doi: 10.1016/j.brainres.2008.02.068.
21. Frederick J.M., Krasnoperova N.V., Hoffmann K., Church-Kopish J., Rüther K., Howes K., Lem J., Baehr W. Mutant rhodopsin transgene expression on a null background. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001, vol. 42, no. 3, pp. 826–833.
22. Leonard K.C., Petrin D., Coupland S.G., Baker A.N., Leonard B.C., LaCasse E.C., Hauswirth W.W., Korneluk R.G., Tsilfidis C. XIAP protection of photoreceptors in animal models of retinitis pigmentosa. *PLoS One*, 2007, vol. 2, no. 3, Art. e314, pp. 1–8.
23. Lin J.H., Li H., Yasumura D., Cohen H.R., Zhang C., Panning B., Shokat K.M., Lavail M.M., Walter P. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science*, 2007, vol. 318, pp. 944–949.
24. Hagiwara M., Nagata K. Redox-dependent protein quality control in the endoplasmic reticulum: folding to degradation. *Antioxid. Redox Signal.*, 2012, vol. 16, no. 10, pp. 1119–1128. doi: 10.1089/ars.2011.4495.
25. Krebs J., Groenendyk J., Michalak M. Ca²⁺-signaling, alternative splicing and endoplasmic reticulum stress responses. *Neurochem. Res.*, 2011, vol. 36, no. 7, pp. 1198–1211. doi: 10.1007/s11064-011-0431-4.

26. Csala M., Kereszturi É., Mandl J., Bánhegyi G. The endoplasmic reticulum as the extracellular space inside the cell: role in protein folding and glycosylation. *Antioxid. Redox Signal.*, 2012, vol. 16, no. 10, pp. 1100–1108. doi: 10.1089/ars.2011.4227.
27. Anukantl A., Khorana H.G. Structure and function in rhodopsin. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, no. 31, pp. 19738–19744.
28. Shinde V.M., Sizova O.S., Lin J.H., LaVail M.M., Gorbatyuk M.S. ER stress in retinal degeneration in S334ter Rho rats. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 3, Art. e33266, pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0033266.
29. Kunte M.M., Choudhury S., Manheim J.F., Shinde V.M., Miura M., Chiodo V.A., Hauswirth W.W., Gorbatyuk O.S., Gorbatyuk M.S. ER stress is involved in T17M rhodopsin-induced retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2012, vol. 53, no. 7, pp. 3792–3800. doi: 10.1167/iovs.11-9235.
30. Rutkowski D.T., Kaufman R.J. That which does not kill me makes me stronger: adapting to chronic ER stress. *Trends Biochem. Sci.*, 2007, vol. 32, no. 10, pp. 469–476.
31. Schönthal A.H. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress signaling in cancer. *Biochem. Pharmacol.*, 2013, vol. 85, no. 5, pp. 653–666. doi: 10.1016/j.bcp.2012.09.012.
32. Lippincott-Schwartz J., Bonifacino J.S., Yuan L.C., Klausner R.D. Degradation from the endoplasmic reticulum: disposing of newly synthesized proteins. *Cell*, 1988, vol. 54, no. 2, pp. 209–220.
33. Illing M.E., Rajan R.S., Bence N.F., Kopito R.R. A rhodopsin mutant linked to autosomal dominant retinitis pigmentosa is prone to aggregate and interacts with the ubiquitin proteasome system. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, no. 37, pp. 34150–34160.
34. Gorbatyuk M., Gorbatyuk O. Review: retinal degeneration: focus on the unfolded protein response. *Mol. Vis.*, 2013, vol. 19, pp. 1985–1998.
35. Shimazawa M., Inokuchi Y., Ito Y., Murata H., Aihara M., Miura M., Araie M., Hara H. Involvement of ER stress in retinal cell death. *Mol. Vis.*, 2007, vol. 13, pp. 578–587.
36. Gorbatyuk M.S., Knox T., LaVail M., Gorbatyuk O.S., Noorwez S.M., Hauswirth W.W., Lind J.H., Muzyczka N., Lewin A.S. Restoration of visual function in P23H rhodopsin transgenic rats by gene delivery of BiP/Grp78. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 107, no. 13, pp. 5961–5966. doi: 10.1073/pnas.0911991107.
37. Berson E.L. Nutrition and retinal degenerations. Vitamin A, taurine, ornithine, and phytanic acid. *Retina*, 1982, vol. 2, no. 4, pp. 236–255.
38. Adrian W., Everson R.W., Schmidt I. Protection against photic damage in retinitis pigmentosa. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1977, vol. 77, pp. 233–247.
39. Berson E.L., Rosner B., Sandberg M.A., Hayes K.C., Nicholson B.W., Weigel-DiFranco C., Willett W. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalmol.*, 1993, vol. 111, no. 6, pp. 761–772.
40. Cleary T.S., Reichel E. Electrophysiology. Yanoff M., Duker J.S. (eds.) *Ophthalmology*, St. Louis, Mo, Mosby Elsevier, 2008, Ch. 6.9.
41. Kiang A.S., Palfi A., Ader M., Kenna P.F., Millington-Ward S., Clark G., Kennan A., O'Reilly M., Tam L.C., Aherne A., McNally N., Humphries P., Farrar G.J. Toward a gene therapy for dominant disease: validation of an RNA interference-based mutation-independent approach. *Mol. Ther.*, 2005, vol. 12, no. 3, pp. 555–561.
42. O'Reilly M., Palfi A., Chadderton N., Millington-Ward S., Ader M., Cronin T., Tuohy T., Auricchio A., Hildinger M., Tivnan A., McNally N., Humphries M.M., Kiang A.S., Humphries P., Kenna P.F., Farrar G.J. RNA interference-mediated suppression and replacement of human rhodopsin in vivo. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 81, no. 1, pp. 127–135.
43. Mao H., Gorbatyuk M.S., Rossmiller B., Hauswirth W.W., Lewin A.S. Long-term rescue of retinal structure and function by rhodopsin RNA replacement with a single adeno-associated viral vector in P23H RHO transgenic mice. *Hum. Gene Ther.*, 2012, vol. 23, no. 4, pp. 356–366. doi: 10.1089/hum.2011.213.
44. Mussolino C., Sanges D., Marrocco E., Bonetti C., Di Vicino U., Marigo V., Auricchio A., Meroni G., Surace E.M. Zinc-finger-based transcriptional repression of rhodopsin in a model of dominant retinitis pigmentosa. *EMBO Mol. Med.*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 118–128. doi: 10.1002/emmm.201000119.

45. Millington-Ward S., Chadderton N., O'Reilly M., Palfi A., Goldmann T., Kilty C., Humphries M., Wolfrum U., Bennett J., Humphries P., Kenna P.F., Farrar G.J. Suppression and replacement gene therapy for autosomal dominant disease in a murine model of dominant retinitis pigmentosa. *Mol. Ther.*, 2011, vol. 19, no. 4, pp. 642–649. doi: 10.1038/mt.2010.293.
46. Mendes H.F., Zaccarini R., Cheetham M.E. Pharmacological manipulation of rhodopsin retinitis pigmentosa. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, vol. 664, pp. 317–323. doi: 10.1007/978-1-4419-1399-9_36.
47. Komeima K., Rogers B.S., Campochiaro P.A. Antioxidants slow photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *J. Cell Physiol.*, 2007, vol. 213, no. 3, pp. 809–815.
48. Obolensky A., Berenshtein E., Lederman M., Bulvik B., Alper-Pinus R., Yaul R., Deleon E., Chowers I., Chevion M., Banin E. Zinc-desferrioxamine attenuates retinal degeneration in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011, vol. 51, no. 8, pp. 1482–1491. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.07.014.
49. Faktorovich E.G., Steinberg R.H., Yasumura D., Matthes M.T., LaVail M.M. Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature*, 1990, vol. 347, pp. 83–86.
50. Tombran-Tink J., Shivaram S.M., Chader G.J., Johnson L.V., Bok D. Expression, secretion, and age-related downregulation of pigment epithelium-derived factor, a serpin with neurotrophic activity. *J. Neurosci.*, 1995, vol. 15, no. 7, pp. 4992–5003.
51. Noorwez S.M., Ostrov D.A., McDowell J.H., Krebs M.P., Kaushal S. A high-throughput screening method for small-molecule pharmacologic chaperones of misfolded rhodopsin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008, vol. 59, no. 7, pp. 3224–3230.
52. Antonsson B., Martinou J.C. The Bcl-2 protein family. *Exp. Cell Res.*, 2000, vol. 256, no. 1, pp. 50–57.
53. Kaur J., Mencl S., Sahaboglu A., Farinelli P., van Veen T., Zrenner E., Ekström P., Paquet-Durand F., Arango-Gonzalez B. Calpain and PARP activation during photoreceptor cell death in P23H and S334ter rhodopsin mutant rats. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 7, Art. e2218, pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0022181.

Received
October 28, 2013

Sizova Olga Sergeevna – PhD Student, Department of Invertebrate Zoology and Functional Histology, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: sizova.olga@yahoo.com

Golubev Anatolii Ivanovich – Doctor of Biology, Professor, Department of Invertebrate Zoology and Functional Histology, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: anatolii.golubev_1937@mail.ru