

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623310>

Молекулярно-генетические предпосылки развития ранних нейродегенеративных процессов в сетчатке

Д.В. Телегина*, О.С. Кожевникова, Н.Г. Колосова

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В основе всех нейродегенеративных заболеваний сетчатки лежат снижение метаболических и восстановительных процессов, нарушение микроциркуляции и структурной организации сетчатки. Возраст — ведущий фактор риска возрастной макулярной дегенерации (ВМД), основной причины необратимой потери зрения людьми в возрасте старше 60 лет. Эффективных способов лечения ВМД нет, что обусловлено неполнотой знаний патогенеза. В его основе лежат характерные для старения изменения сетчатки, но механизмы, запускающие переход обычных возрастных изменений в патологический процесс, остаются неясными. Закономерно, что манифестации клинических проявлений заболеваний предшествуют и сопутствуют события, происходящие на молекулярном уровне, изучать которые на людях проблематично. Сетчатка имеет общую базовую организацию среди всех видов позвоночных, что позволяет использовать животных для изучения механизмов, лежащих в основе поддержания нормального физиологического строения сетчатки и патогенеза многих заболеваний, применять полученные знания для разработки новых лечения этих заболеваний у людей [1].

Настоящее исследование выполнено на уникальной модели преждевременного старения — линии крыс OXYS, у которых развивается ретинопатия, по всем ключевым признакам соответствующая «сухой» форме ВМД у людей.

Цель работы. Исследовать вклад изменений постнатального нейрогенеза сетчатки в развитие ВМД-подобной ретинопатии у крыс OXYS. Как показали наши исследования, у крыс OXYS патологическим изменениям подвержены все структурные компоненты сетчатки: сосуды (хориоидальные и интратретинальные), мембрана Бруха, фоторецепторы, ганглионарные нейроны, интернейроны и РПЭ [2, 3]. Уже к возрасту ~3–4 мес. у 100% крыс OXYS развиваются клинические проявления ретинопатии, с возрастом патологические изменения нарастают и сопровождаются гибелью фоторецепторов, нарушением аутофагии и активным глиозом [3–5]. Сетчатка млекопитающих во взрослом состоянии почти не способна к нейрогенезу *de novo*, в связи с чем заложенные в период её формирования структурно-функциональные особенности могут иметь отдаленные эффекты в онтогенезе.

Мы обнаружили, что крысы OXYS рождаются со значительно сниженной популяцией амакриновых и компенсаторно повышенными популяциями ганглионарных и горизонтальных нейронов в сетчатке. Постнатальное развитие сетчатки крыс завершается к 20 дню жизни и характеризуется у крыс OXYS сдвигом хронологии дифференцировки биполярных клеток и фоторецепторов и, как следствие, более поздним формированием наружного сетчатого слоя, состоящего из синапсов между фоторецепторами, биполярными и горизонтальными клетками. Задержка начала синаптогенеза в сетчатке крыс OXYS становится причиной повышенного уровня апоптоза и усиленной редукции нейронов. Таким образом, у крыс OXYS к моменту открытия глаз процессы дифференцировки фоторецепторов и синаптогенез не завершены, что может приводить в дальнейшем к существенному изменению структуры и функций сетчатки. Полученные результаты позволили предположить, что задержка формирования сетчатки может быть предиктором развития признаков ВМД у крыс OXYS и, возможно, этого заболевания у людей.

Ключевые слова: сетчатка; старение; нейродегенерация; возрастная макулярная дегенерация; крысы OXYS.

Как цитировать:

Телегина Д.В., Кожевникова О.С., Колосова Н.Г. Молекулярно-генетические предпосылки развития ранних нейродегенеративных процессов в сетчатке // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 574–577. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623310>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 21-15-00047.

Рукопись получена: 14.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Antonenko A.K., Kolosova N.G. Features of retinal neurogenesis as a key factor of age-related neurodegeneration: Myth or reality? // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N 14. P. 7373. doi: 10.3390/ijms22147373
2. Kolosova N.G., Kozhevnikova O.S., Muraleva N.A., et al. SkQ1 as a Tool for Controlling Accelerated Senescence Program: Experiments with OXYS Rats // *Biochemistry*. 2022. Vol. 87, N 12. P. 1552–1562. doi: 10.1134/S0006297922120124
3. Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Bayborodin S.I., Kolosova N.G. Contributions of age-related alterations of the retinal pigment epithelium and of glia to the AMD-like pathology in OXYS rats // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 41533. doi: 10.1038/srep41533
4. Kozhevnikova O.S., Telegina D.V., Devyatkin V.A., Kolosova N.G. Involvement of the autophagic pathway in the progression of AMD-like retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats // *Biogerontology*. 2018. Vol. 19, N 3–4. P. 223–235. doi: 10.1007/s10522-018-9751-y
5. Kozhevnikova O.S., Telegina D.V., Tyumentsev M.A., Kolosova N.G. Disruptions of autophagy in the rat retina with age during the development of age-related-macular-degeneration-like retinopathy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, N 19. P. 4804. doi: 10.3390/ijms20194804

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* Д.В. Телегина; адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10; e-mail: telegina@bionet.nsc.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623310>

Molecular genetic background for the development of early neurodegenerative processes in retina

D.V. Telegina*, O.S. Kozhevnikova, N.G. Kolosova

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

All neurodegenerative retinal diseases are characterized by decreased metabolic and regenerative processes, impaired microcirculation, and structural abnormalities of the retina. Age is a significant risk factor for age-related macular degeneration (AMD), which is the primary cause of irreversible vision loss in individuals aged over 60 years. Since its pathogenesis is not completely understood, there is currently no effective treatment for AMD. The pathogenesis of age-related retinal changes is still uncertain, despite being grounded on alterations in characteristic features of the retina due to aging. The molecular events preceding and accompanying clinical disease manifestations pose a challenge for human study. The retina shares a uniform basic structure throughout all vertebrate species, enabling the use of animals in exploring the mechanisms responsible for maintaining a healthy physiological structure of the retina and for the pathogenesis of numerous diseases. With the knowledge acquired, novel remedies for these ailments can be developed for humans [1]. The study analyzed the OXYS rat line, known for its premature aging and retinopathy which mimics the dry form of AMD in humans. The aim was to examine how postnatal retinal neurogenesis changes contribute to the development of AMD-like retinopathy in these rats. By approximately 3–4 months of age, all structural components of the retina in OXYS rats demonstrate pathological changes, including vessels (both choroidal and intraretinal), Bruch's membrane, photoreceptors, ganglion neurons, interneurons, and RPE. This is supported by our research findings [2, 3]. By approximately 3–4 months of age, all structural components of the retina in OXYS rats demonstrate pathological changes, including vessels (both choroidal and intraretinal), Bruch's membrane, photoreceptors, ganglion neurons, interneurons, and RPE. One hundred percent of OXYS rats exhibit clinical symptoms of retinopathy. As they age, pathological changes intensify and coincide with photoreceptor death, hindered autophagy, and active gliosis [3–5]. Due to its limited capacity for neurogenesis, the adult mammalian retina's structural and functional properties during its development can exert lasting impacts on ontogeny. We discovered that OXYS rats exhibited a notable reduction in the population of amacrine neurons during birth, along with an increment in the populations of ganglion and horizontal neurons in the retina as a form of compensation. The postnatal development of the rat retina is finished by the 20th day of life. In OXYS rats, this development is distinct in that it causes a shift in the timing of differentiation of bipolar cells and photoreceptors, leading to the later formation of the outer retinal layer. This layer is composed of synapses between photoreceptors, bipolar cells, and horizontal cells. The delayed onset of synaptogenesis in the OXYS rat retina results in elevated apoptosis levels and a heightened reduction of neurons. Consequently, the processes of photoreceptor differentiation and synaptogenesis remain incomplete by the time of eye opening in OXYS rats. This incomplete development can significantly impact the retina's structure and functions. These findings indicate that a delay in retinal formation could serve as a predictor of the development of AMD in OXYS rats, and potentially this disease in humans.

Keywords: retina; aging; neurodegeneration; age-related macular degeneration; OXYS rats.

To cite this article:

Telegina DV, Kozhevnikova OS, Kolosova NG. Molecular genetic background for the development of early neurodegenerative processes in retina. *Genes & Cells*. 2023;18(4):574–577. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623310>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 21-15-00047.

REFERENCES

1. Telegina DV, Kozhevnikova OS, Antonenko AK, Kolosova NG. Features of retinal neurogenesis as a key factor of age-related neurodegeneration: Myth or reality? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7373. doi: 10.3390/ijms22147373

Received: 14.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

2. Kolosova NG, Kozhevnikova OS, Muraleva NA, et al. SkQ1 as a Tool for Controlling Accelerated Senescence Program: Experiments with OXYS Rats. *Biochemistry*. 2022;87(12):1552–1562. doi: 10.1134/S0006297922120124
3. Telegina DV, Kozhevnikova OS, Bayborodin SI, Kolosova NG. Contributions of age-related alterations of the retinal pigment epithelium and of glia to the AMD-like pathology in OXYS rats. *Scientific Reports*. 2017;7:41533. doi: 10.1038/srep41533
4. Kozhevnikova OS, Telegina DV, Devyatkin VA, Kolosova NG. Involvement of the autophagic pathway in the progression of AMD-like retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats. *Biogerontology*. 2018;19(3-4):223–235. doi: 10.1007/s10522-018-9751-y
5. Kozhevnikova OS, Telegina DV, Tyumentsev MA, Kolosova NG. Disruptions of autophagy in the rat retina with age during the development of age-related-macular-degeneration-like retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(19):4804. doi: 10.3390/ijms20194804

AUTHORS' CONTACT INFO

* D.V. Telegina; address: 10 Lavrentiev avenue, 630090 Novosibirsk, Russian Federation; e-mail: telegina@bionet.nsc.ru