

· 专家述评 ·

# 视网膜 Müller 细胞重编程为内源性神经干细胞研究进展及存在的问题

阴正勤

400038 重庆,陆军军医大学西南医院 全军眼科中心 视觉损伤与修复重庆市重点实验室

通信作者:阴正勤,Email:qinzyin@aliyun.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.11.001

**【摘要】** 视网膜变性疾病可引起视网膜神经细胞死亡,最终可致盲。对于罹患视网膜神经细胞损伤相关疾病的患者,我们必须找到一种安全、有效地替换这些细胞的方法进行治疗。神经干细胞(NSCs)是一类能向神经细胞和胶质细胞分化的特殊干细胞,作为视网膜主要的内源性 NSCs, Müller 细胞具有在视网膜损伤后进入细胞周期增生并分化为神经细胞的能力。在脊椎动物中,视网膜 Müller 细胞自发的再生效率很高,而哺乳动物中这一能力几乎消失。随着研究的深入,发现一些转录因子,如 *Ascl1*、*sox2*、*lin28* 和 *atoh7* 等具有促进 Müller 细胞增生并分化为神经细胞的功能,其中 *Ascl1* 联合组蛋白脱乙酰酶抑制剂能使小鼠 Müller 细胞分化的神经细胞整合进入视网膜并能对光做出反应。此外,外源性干细胞的移植也可以诱导 Müller 细胞重编程。虽然这些研究结果极有应用前景,但与斑马鱼相比,哺乳动物 Müller 细胞增生再生的能力仍十分有限,可能有某种尚不明确的反向机制抑制了 Müller 细胞的重编程能力。寻找更多能增强 Müller 细胞重编程能力的新因子将成为亟待解决的重要问题。

**【关键词】** Müller 细胞;神经干细胞;视网膜再生;斑马鱼;哺乳动物

**基金项目:** 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2013CB967002)

## Research progress and problems of endogenous neural stem cell properties of retinal Müller cells Yin Zhengqin

Department of Ophthalmology, Key Laboratory of Visual Damage and Regeneration & Restoration of Chongqing, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China  
Corresponding author: Yin Zhengqin, Email: qinzyin@aliyun.com

**【Abstract】** Retinal degeneration is an incurable and irreversible blinding disease caused by the retinal neural cell death. An effective and safe strategy to substitute these injured cells is necessary for retinal recovery. Neural stem cells (NSCs) can differentiate into neural and glial cells. While Müller cells, the main endogenous NSCs in retina, have the features to reentry into the cell cycle and differentiate into neural cells after retinal damage. Although it is highly effective for retinal Müller cell differentiation spontaneously after retinal injury in vertebrates, this feature is rigorously restricted in mammals. Recently, some transcription factors, such as *Ascl1*, *sox2*, *lin28* and *atoh7*, can drive quiescent Müller cells back into proliferation to generate new retinal neurons. Moreover, combining *Ascl1* expression with a histone deacetylase inhibitor can bypass the limitation and increase the generation of new neurons in adult retina. These regenerated neurons integrate the existing neuronal network and are able to respond to light, indicating that they can likely be used to restore vision. In addition, transplantation of exogenous stem cells can induce Müller cell reprogramming. While these results are extremely promising, the regenerative response is still limited, likely because the proliferative capacity of mammalian Müller cells is low in comparison to their zebrafish counterparts. There may be some kinds of unclear reverse mechanism that suppresses the reprogramming of Müller cells. It is indeed necessary to identify new factors increasing the efficiency of regenerative response.

**【Key words】** Müller cells; Neural stem cells; Retina regeneration; Zebrafish; Mammals

**Fund program:** National Basic Research Program of China (973 Program) (2013CB967002)

视网膜变性疾病是一类引起人不可逆盲的主要眼病,广义而言包括年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性、糖尿病视网膜病变和青光眼等,干细胞移植为这类疾病的治疗带来了希望。视网膜再生研究的干细胞类型主要包括内源性神经干细胞(neural stem cells,

NSCs),如 Müller 细胞,来自睫状体边缘区的视网膜干细胞,外源性干细胞则包括成体干细胞,如骨髓间充质干细胞、脂肪干细胞等;胚胎干细胞分化的治疗细胞,如胚胎干细胞和诱导多能干细胞分化的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞、视网膜前体

细胞等<sup>[1-2]</sup>。干细胞的长时间自我更新和多向分化能力是实现神经细胞再生的关键。干细胞疗法为我们提供了一种全新的神经再生方法,运用干细胞分化的外源性神经细胞可替代受损的神经细胞,从而挽救视网膜变性患者的视功能。但是,这种替代治疗是一个复杂的过程,它需要再生细胞整合进入原有视网膜视神经网络并与其产生有效的突触连接。此外,外源性细胞移植还可能会激活宿主的免疫反应,从而产生排斥反应。研究发现,外源性干细胞亦可激活 Müller 细胞,使其逆分化为视网膜祖细胞并去分化为视网膜神经元而延缓视网膜变性,进而改善视功能。所以,采用不同的途径动员内源性 NSCs 重新进入增生周期并向神经细胞分化是干细胞治疗的机制之一。NSCs 是一类能向神经细胞和胶质细胞分化的特殊干细胞<sup>[3]</sup>。Müller 细胞是视网膜主要的内源性 NSCs,其分布于从视网膜内界膜到视网膜下腔的视网膜全层,适合作为视网膜再生的储备细胞。Müller 细胞具有在视网膜损伤后进入细胞周期进行增生,并重编程分化为神经细胞的能力,利用 Müller 细胞重编程治疗视网膜变性疾病是目前干细胞临床转化研究的热点。

## 1 Müller 细胞在斑马鱼视网膜再生中的重编程过程

在一些非哺乳动物,如鱼、鸡、蛙类中,视网膜损伤后的自发再生率很高<sup>[4-6]</sup>,其中最具有代表性的动物是斑马鱼。斑马鱼视网膜严重损伤 60 d 后视网膜即能完全恢复内核层、外核层和神经节细胞层的结构,同时光感受器细胞也逐渐恢复到正常形态<sup>[7]</sup>。斑马鱼中视网膜 NSCs 主要是 Müller 胶质细胞,它是一种放射状胶质细胞,能表达胶质纤维酸性蛋白和谷氨酰胺合成酶,重新进入细胞增生周期再分化为神经前体细胞,并能向视网膜所有神经细胞分化,最终挽救其视功能<sup>[8]</sup>。一项中枢神经系统前体细胞的研究中观察到,放射状胶质细胞是大脑和视网膜的内源性 NSCs,为了避免其过早损耗,其通常处于相对静止状态。因此,内源性 NSCs 在进行神经细胞再生时会先从静止状态进入细胞增生周期,再进行分化<sup>[9]</sup>。在斑马鱼的研究中证实,少量的细胞因子能控制 Müller 细胞的增生和分化。在视网膜受伤后 NSCs 的重编程过程中,具有螺旋结构的转录因子 *Ascl1a* 和多潜能 mRNA 结合蛋白 *Lin28* 在激活视网膜再生相关的信号通路中发挥关键作用,包括 Wnt 和 Notch 信号通路。早期研究显示,斑马鱼视网膜损伤后 6 h *Ascl1a* 表达上调,在损伤 36 h 内持续升高,可持续至损伤后 7 d,*Ascl1a* 基因表达的下调则抑制视网膜损伤后的增生和再生能力<sup>[10-12]</sup>。

*Ascl1a* 能直接结合到多潜能因子 *Lin28* 的启动子上,因而能通过 *Lin28* 抑制剂间接调节 miRNA *let-7*<sup>[13]</sup>。但 *Ascl1a* 和 *Lin28* 的体内调节机制仍然需要进一步研究。*Lin28* 基因下调不影响 *Ascl1a* 的转录水平,但在光感受器细胞再生时 *Lin28* 基因下调可以阻止 *Ascl1a* 蛋白的生成,这表明可能还有其他细胞因子参与视网膜再生过程<sup>[13-14]</sup>。最近发现 2 种新的转录因子 *Sox2* 和 *Atoh7* 在受损视网膜的 Müller 细胞中重新表达。光损伤后 1 个月的斑马鱼视网膜中 *Sox2* 在 Müller 细胞中呈高表达并刺激 Müller 细胞增生,而 *Sox2* 基因敲除后 Müller 细胞增生能力大幅下降<sup>[15]</sup>。在受损伤的青鳉鱼视网膜发现,*Atoh7* 在增生期的 Müller 细胞和神经前体细胞中表达,并通过激活 Notch 信号通路提高 Müller 细胞有丝分裂效率<sup>[16]</sup>。此外,*Sox2* 和 *Atoh7* 还能使静止状态的 Müller 细胞重新进入细胞周期并分化为神经细胞。有趣的是,*Sox2* 能诱导 *Ascl1a* 和 *Atoh7* 表达,且 *Ascl1a* 先于 *Atoh7* 表达并最终激活 *Lin28* 转录。然而,*Atoh* 表达是在 *Ascl1a* 下游还是两者沿 2 条平行通路分别表达来调控 *Lin28* 仍不清楚。这揭示了 *Sox2-Ascl1a/Atoh7-Lin28* 是控制斑马鱼视网膜损伤后 NSCs 重编程和神经细胞再生的关键转录级联反应。

## 2 哺乳动物 Müller 细胞再生能力受到限制

Müller 细胞在所有脊椎动物视网膜损伤再生中都扮演重要角色,而哺乳动物中 Müller 细胞的再生能力几乎消失。哺乳动物视网膜严重损伤主要引发胶质细胞反应性增生,并引起细胞反应性肥大,Müller 细胞转分化为成纤维细胞并最终在视网膜下形成胶质瘢痕<sup>[8]</sup>。Müller 细胞这种胶质增生反应既具有神经保护的有利作用,也有细胞损伤的有害作用。神经保护作用主要阻止组织损伤和神经细胞死亡,包括平衡钾离子,摄取谷氨酸,释放抗氧化剂、NO 和神经营养因子,而有害作用则增加感光细胞和神经细胞死亡所导致的胶质瘢痕形成,包括释放炎症因子肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF),过度产生 NO,阻碍 RPE 对感光细胞的视色素再循环和吞噬感光细胞外节等。值得关注的是,相同的胶质反应或因子依据反应的持续时间和幅度的不同能同时产生有益和有害的效果,慢性的过度刺激或胶质增生的异常调节通常会引起有害反应<sup>[17]</sup>。然而,鱼视网膜损伤后 Müller 细胞既能表达胶质增生相关蛋白又不会形成胶质瘢痕,这是因为鱼视网膜损伤后胶质细胞增生受到精确调控,它们保留了上皮特性且不发生上皮-间充质转化。斑马鱼 Müller 细胞具有多潜能干细胞特性,同时也是视杆细

胞前体细胞,因而能同时表达静止体细胞相关蛋白和干细胞不对称有丝分裂标志物。因此,鱼 Müller 细胞可以通过对体内稳态信号的反应不对称分裂产生视杆细胞的前体细胞或多潜能神经前体细胞。迄今为止,对哺乳动物视网膜再生的研究主要集中于损伤后 Müller 细胞的改变,这是一个合理的探索方向。但大部分研究显示,损伤后 Müller 细胞在基因表达和信号通路上的改变(如 Stat3、HB-EGF 和 TNF $\alpha$ )所导致的胶质细胞增生多于神经细胞再生行为。从中我们可以得出神经源性转录因子和神经细胞再生必需的因子,如 Acs11a、Pax6、Six3 和 NeuroD,必须能驱使 Müller 细胞来源的视网膜前体细胞,而不是 Müller 细胞本身发生增生和分化<sup>[8]</sup>。尽管如此,体外实验中也发现哺乳动物 Müller 细胞具有潜在感光细胞前体细胞和双极神经细胞特征<sup>[18-19]</sup>,从而揭示其也具有 NSCs 特性。

本课题组研究发现,视网膜变性模型 RCS 大鼠在疾病发生的早期 Müller 细胞就发生活化,表现在形态改变的同时,其电生理功能,如缓冲组织间钾离子的能力也发生改变,这在疾病早期起到了一定的神经保护作用,然而随着疾病进展,Müller 细胞逐渐发生胶质化,在视网膜神经上皮层与色素上皮层之间形成胶质瘢痕,从而加速了视网膜神经细胞的凋亡<sup>[20]</sup>。因此,我们进一步研究了 Müller 细胞重编程、胶质化的机制,发现正常大鼠视网膜 Müller 细胞中 Lin28B 过表达可促进 Müller 细胞重编程并抑制其胶质化,将重编程的 Müller 细胞注射到视网膜变性大鼠(RCS 大鼠)的视网膜下腔后可见 RCS 大鼠视网膜外核层增厚,视网膜电图 b 波升高,但这种视网膜的修复作用仅能维持 4 周<sup>[21]</sup>。同时 RCS 大鼠的研究证实,变性的视网膜中 Lin28B 的表达量减少;若在视网膜变性过程中上调 Lin28B 则可以促进 Müller 细胞重编程,抑制其胶质化,并改善 RCS 大鼠的视功能<sup>[22]</sup>,但视功能改善也仅能维持 4 周,此后 Müller 细胞就又进入胶质化过程。在正常大鼠和变性大鼠中的这 2 项研究均提示,Ascl1 下游 Lin28B 过表达可促进哺乳动物视网膜 Müller 细胞重编程,抑制其胶质化,修复变性视网膜功能,但无法持续,可能有某种尚不明确的反向机制抑制 Ascl1-Lin28 通路,进而抑制 Müller 细胞的重编程能力。我们在急性视网膜变性大鼠中发现,Müller 细胞在变性早期即被激活,引起短暂的逆分化和神经元发生。该过程中 Müller 细胞中神经生长因子(nerve growth factor,NGF)表达增加,p27Kip1 表达降低,这可能是促进 Müller 重新进入细胞周期和重编程的原因,而 Notch 1 信号的减少则可能是促进重编程的 Müller 向

神经元分化及抑制其胶质化的关键<sup>[23]</sup>。Notch 信号在哺乳动物 Müller 重编程的后期可能起到抑制作用。进一步研究表明,受损伤的小鼠视网膜中外源性神经前转录因子 Ascl1 的高表达具有提高 Müller 细胞增生并再生为无长突细胞、双极细胞和感光细胞的能力<sup>[24]</sup>。但是 Müller 细胞这种增生能力仅限于幼鼠中,因为外源基因进入染色体的能力在成年小鼠中受到限制。最近的研究表明,采取视网膜 Müller 细胞中 Ascl1 的过表达联合组蛋白脱乙酰酶抑制剂的方法能绕开这些限制,促进成年小鼠视网膜损伤后神经细胞再生<sup>[25]</sup>。这些再生的神经细胞能整合到已有的神经网络,并能对光做出反应,从而可挽救视力。最新一项实验发现,激活正常小鼠 Müller 细胞的  $\beta$ -catenin 蛋白可促进其重编程形成视杆细胞,这些细胞能形成新突触,可能具有正常细胞的生理功能。Yao 等<sup>[26]</sup>在先天性盲的小鼠中使用相同的方法进行进一步的研究,同样发现了新视杆细胞的形成,证实这些细胞可以和正常视网膜神经元连接并产生功能,使这些先天性盲的小鼠对光发生反应。

### 3 外源性干细胞移植可诱导 Müller 细胞重编程

研究表明,将大鼠嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)移植到 RCS 大鼠视网膜下腔可抑制 Müller 细胞胶质增生<sup>[27]</sup>,移植组的外核层厚度、感光细胞和双极细胞的数量均多于对照组。移植的 OECs 迁徙到外丛状层、内核层、内丛状层,与 Müller 细胞直接相互作用,OECs 表达 Delta 样配体(delta-like ligand, DLL),Müller 细胞表达的 Notch3 是 DLL 的受体。OECs 移植后 2 周,Notch 信号相关成分表达水平明显降低,如 Notch3 和 Notch4 等,并可持续 2 周,提示移植 OECs 促进 Müller 细胞胶质活化可能是通过抑制 Notch 实现的<sup>[28]</sup>。大鼠骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植到 RCS 大鼠视网膜下腔可保护外核层,促进 Müller 细胞重编程。体外培养的大鼠 BMSCs 可分泌 NGF,NGF 在体内或者体外均可激活 Müller 细胞逆分化。在移植大鼠 BMSCs 后,视网膜中的 NGF 受体 TrkA 表达水平升高,NGF/TrkA 的下游成分 p-PI3K、p-Akt 和 p-CREB 表达也升高。Müller 细胞和 大鼠 BMSCs 体外共培养也可以得到相同的结果。TrkA 受到抑制后,逆分化的 Müller 细胞数量减少,NGF/TrkA 通路表达减少。因此,rBMSCs 可能通过 NGF/TrkA 启动 Müller 细胞的内源性再生<sup>[29]</sup>。Tian 等<sup>[30]</sup>将视网膜干细胞移植到 RCS 大鼠视网膜下腔,视网膜前体细胞标志物 Chx10 表达明显增加,表达的

Chx10 多数来源于活化的 Müller 细胞,这些细胞部分表达 recoverin,说明其具有神经元发生特性。

虽然这些研究结果极有应用前景,但与斑马鱼相比,哺乳动物 Müller 细胞的再生能力还十分有限,我们还需要寻找更多的、能够增强视网膜 Müller 细胞有丝分裂能力的新因子促进完整的哺乳动物视网膜的再生。

#### 4 微小 RNA 与 Müller 细胞再生

研究表明,微小 RNA-9 (microRNA-9, miR-9) 在斑马鱼 Müller 细胞中的表达能调控视网膜 NSCs 的增生和分化,miR-9 的耗损能增加斑马鱼视网膜神经前体细胞和神经细胞的数量,而 miR-9 下游目的基因 *TLX* 和 *ONECUT* 的过表达能增强斑马鱼 NSCs 向神经细胞分化的能力<sup>[31]</sup>。有趣的是,能提高视网膜 NSCs 增生能力的 *Lin28* 是 miR-9 的靶因子<sup>[32]</sup>。miR-9 的表达能抑制视网膜前体细胞的生成,表明 miR-9 作为 Sox2-Ascl1a/Atoh7-Lin28 信号通路的负调节成分阻止了 Müller 细胞增生,而 miR-9 下游的目的基因能促进 NSCs 的增生和分化。在哺乳动物中,miRlet-7 和 miR-9 是小鼠视网膜前体细胞晚期发育成熟的关键调节因子,可加速整个视网膜的发育,而这些 miR 的靶基因,如 *Prtg* (*Protogenin*) 和 *Lin28* 表达的升高能抑制视网膜前体细胞的进一步发育<sup>[32]</sup>。以上研究证实,miRlet-7 和 miR-9 作为 Sox2-Ascl1a/Atoh7-Lin-28 信号通路的负调节单元,同样能阻止小鼠 Müller 细胞的增生。在转染的 HEK293 细胞中,miRlet-7 能抑制再生相关基因 *Ascl1a*、*Hspdl*、*Lin-28*、*Pax6b* 和 *Oct4* 的表达<sup>[13]</sup>。在小鼠 NSCs 中,miRlet-7b (let-7 miRNA 家族成员) 能作用于干细胞调节因子 *TLX* 和细胞周期调节因子 *CyclinD*,抑制 NSCs 的增生<sup>[33]</sup>。总之,这一发现支持 miR-9/miRlet-7-TLX-ONECUT 通路参与内源性 Müller 细胞重编程分化为有功能的视网膜神经细胞过程并发挥重要作用。这些发现很有前景,但用于临床治疗还需要精确控制细胞增生和神经细胞转归,所以明确 miR-9/miRlet-7-TLX-ONECUT 通路如何与 Sox2-Ascl1a/Atoh7-Lin-28 通路进行整合已成为亟待解决的问题。

#### 5 展望

目前,NSCs 移植的局限性主要在于 NSCs 分化效率不高,寻找新的能提高 NSCs 分化效率的因子是研究的重中之重,比如 *Ascl1* 对小鼠 Müller 细胞重编程过程只诱导了中等程度的双极细胞再生<sup>[25]</sup>,这表明还有其他不受 *Ascl1* 调节的并能控制 Müller 细胞增生和分化的因子。然而,有研究确认,斑马鱼视网膜损伤后

少部分细胞因子能提高 Müller 细胞的再生能力<sup>[34]</sup>。由于哺乳动物 Müller 细胞再生和分化能力有限,我们需要找出哪种因子能高效地促进 Müller 细胞在斑马鱼视网膜中的再生,并将其应用到人视网膜移植再生过程中。怎样把位于上游或平行于 *ASCL1* 的不同转录因子联合起来并促进神经细胞增生和分化将成为一个重要的、亟待解决的问题。未来几年,高通量测序技术的进步有望将促进 Müller 细胞再生和分化的候选基因筛出,如果能找到这样的基因,并整合各个转录因子,将大大提高 Müller 细胞分化为神经细胞的能力。同时,不同外源性干细胞诱导 Müller 细胞重编程机制的研究将为视网膜再生和干细胞的临床应用带来希望。

志谢 感谢霍殊佳、赵同涛、陶醉对本文写作的贡献

#### 参考文献

- [1] Lin TC, Hsu CC, Chien KH, et al. Retinal stem cells and potential cell transplantation treatments [J]. J Chin Med Assoc, 2014, 77 (11): 556-561. DOI:10.1016/j.jcma.2014.08.001.
- [2] 朱瑞琳,杨柳. 视网膜内源性干细胞研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(9): 855-859. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.09.017.
- [3] Zhu RL, Yang L. Advances of research on endogenous retina stem cells [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(9): 855-859. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.09.017.
- [4] Gage FH. Mammalian neural stem cells [J]. Science, 2000, 287(5457): 1433-1438.
- [5] Fimbel SM, Montgomery JE, Burket CT, et al. Regeneration of inner retinal neurons after intravitreal injection of ouabain in zebrafish [J]. J Neurosci, 2007, 27(7): 1712-1724. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5317-06.2007.
- [6] Fischer AJ, Reh TA. Müller glia are a potential source of neural regeneration in the postnatal chicken retina [J]. Nat Neurosci, 2001, 4(3): 247-252. DOI:10.1038/85090.
- [7] Langhe R, Chesneau A, Colozza G, et al. Müller glial cell reactivation in Xenopus models of retinal degeneration [J]. Glia, 2017, 65(8): 1333-1349. DOI:10.1002/glia.23165.
- [8] Fimbel SM, Montgomery JE, Burket CT, et al. Regeneration of inner retinal neurons after intravitreal injection of ouabain in zebrafish [J]. J Neurosci, 2007, 27(7): 1712-1724. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5317-06.2007.
- [9] Lenkowski JR, Raymond PA. Müller glia: Stem cells for generation and regeneration of retinal neurons in teleost fish [J]. Prog Retin Eye Res, 2014, 40: 94-123. DOI:10.1016/j.preteyeres.2013.12.007.
- [10] Malatesta P, Götz M. Radial glia—from boring cables to stem cell stars [J]. Development, 2013, 140(3): 483-486. DOI:10.1242/dev.085852.
- [11] Fausett BV, Gumerson JD, Goldman D. The proneural basic helix-loop-helix gene *ascl1a* is required for retina regeneration [J]. J Neurosci, 2008, 28(5): 1109-1117. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4853-07.2008.
- [12] Qin Z, Barthel LK, Raymond PA. Genetic evidence for shared mechanisms of epimorphic regeneration in zebrafish [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(23): 9310-9315. DOI:10.1073/pnas.0811186106.
- [13] Cameron DA, Gentile KL, Middleton FA, et al. Gene expression profiles of intact and regenerating zebrafish retina [J]. Mol Vis, 2005, 11: 775-791.
- [14] Ramachandran R, Fausett BV, Goldman D. *Ascl1a* regulates Müller glia dedifferentiation and retinal regeneration through a Lin-28-dependent, let-7 microRNA signalling pathway [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(11): 1101-1107. DOI:10.1038/ncb2115.
- [15] Nelson CM, Gorsuch RA, Bailey TJ, et al. Stat3 defines three populations of Müller glia and is required for initiating maximal müller glia proliferation in the regenerating zebrafish retina [J]. J Comp Neurol, 2012, 520(18): 4294-4311. DOI:10.1002/cne.23213.
- [16] Gorsuch RA, Lahne M, Yarka CE, et al. Sox2 regulates Müller glia reprogramming and proliferation in the regenerating zebrafish retina via *Lin28* and *Ascl1a* [J]. Exp Eye Res, 2017, 161: 174-192. DOI:10.1016/j.exer.2017.05.012.

- [16] Lust K, Sinn R, Pérez SA, et al. De novo neurogenesis by targeted expression of atoh7 to Müller glia cells [J]. *Development*, 2016, 143(11): 1874-1883. DOI:10.1242/dev.135905.
- [17] Bringmann A, Iandiev I, Pannicke T, et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(6): 423-451. DOI:10.1016/j.preteyeres.2009.07.001.
- [18] Giannelli SG, Demontis GC, Pertile G, et al. Adult human Müller glia cells are a highly efficient source of rod photoreceptors [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(2): 344-356. DOI:10.1002/stem.579.
- [19] Pollak J, Wilken MS, Ueki Y, et al. ASCL1 reprograms mouse Müller glia into neurogenic retinal progenitors [J]. *Development*, 2013, 140(12): 2619-2631. DOI:10.1242/dev.091355.
- [20] Zhao T, Li Y, Weng C, et al. The changes of potassium currents in RCS rat Müller cell during retinal degeneration [J]. *Brain Res*, 2012, 1427: 78-87. DOI:10.1016/j.brainres.2011.10.011.
- [21] Zhao C, Tao Z, Xue L, et al. Lin28b stimulates the reprogramming of rat Müller glia to retinal progenitors [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 164-174. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.02.010.
- [22] Tao Z, Zhao C, Jian Q, et al. Lin28B promotes Müller glial cell de-differentiation and proliferation in the regenerative rat retinas [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49368-49383. DOI:10.18632/oncotarget.10343.
- [23] Jian Q, Tao Z, Li Y, et al. Acute retinal injury and the relationship between nerve growth factor, Notch1 transcription and short-lived dedifferentiation transient changes of mammalian Müller cells [J]. *Vision Res*, 2015, 110(Pt A): 107-117. DOI:10.1016/j.visres.2015.01.030.
- [24] Ueki Y, Wilken MS, Cox KE, et al. Transgenic expression of the proneural transcription factor Ascl1 in Müller glia stimulates retinal regeneration in young mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(44): 13717-13722. DOI:10.1073/pnas.1510595112.
- [25] Jorstad NL, Wilken MS, Grimes WN, et al. Stimulation of functional neuronal regeneration from Müller glia in adult mice [J]. *Nature*, 2017, 548(7665): 103-107. DOI:10.1038/nature23283.
- [26] Yao K, Qiu S, Wang YV, et al. Restoration of vision after de novo genesis of rod photoreceptors in mammalian retinas [J]. *Nature*, 2018, 560(7719): 484-488. DOI:10.1038/s41586-018-0425-3.
- [27] Huo SJ, Li Y, Raisman G, et al. Transplanted olfactory ensheathing cells reduce the gliotic injury response of Müller cells in a rat model of retinitis pigmentosa [J]. *Brain Res*, 2011, 1382: 238-244. DOI:10.1016/j.brainres.2010.12.079.
- [28] Xie J, Huo S, Li Y, et al. Olfactory ensheathing cells inhibit gliosis in retinal degeneration by downregulation of the Müller cell notch signaling pathway [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(6): 967-982. DOI:10.3727/096368917X694994.
- [29] Jian Q, Li Y, Yin ZQ. Rat BMSCs initiate retinal endogenous repair through NGF/TrkA signaling [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 132: 34-47. DOI:10.1016/j.exer.2015.01.008.
- [30] Tian C, Zhao T, Zeng Y, et al. Increased Müller cell de-differentiation after grafting of retinal stem cell in the sub-retinal space of Royal College of Surgeons rats [J]. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(19-20): 2523-2532. DOI:10.1089/ten.TEA.2010.0649.
- [31] Madelaine R, Mourrain P. Endogenous retinal neural stem cell reprogramming for neuronal regeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(11): 1765-1767. DOI:10.4103/1673-5374.219028.
- [32] La Torre A, Georgi S, Reh TA. Conserved microRNA pathway regulates developmental timing of retinal neurogenesis [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(26): E2362-2370 [2018-09-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696811/>. DOI:10.1073/pnas.1301837110.
- [33] Zhao C, Sun G, Li S, et al. MicroRNA let-7b regulates neural stem cell proliferation and differentiation by targeting nuclear receptor TLX signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(5): 1876-1881. DOI:10.1073/pnas.0908750107.
- [34] Wan J, Zhao XF, Vojtek A, et al. Retinal injury, growth factors, and cytokines converge on  $\beta$ -catenin and pStat3 signaling to stimulate retina regeneration [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 285-297. DOI:10.1016/j.celrep.2014.08.048.

(收稿日期:2018-09-30)

(本文编辑:刘艳)

## 消息

## 第十九届国际眼科学学术会议暨第十九届国际视光学学术会议通知

由中国十二省市医学会眼科分会、中国研究型医院学会眼科学与视觉科学专委会、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、温州医科大学眼视光医院和上海赛诺瑞会展有限公司共同主办,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院和上海赛诺瑞会展有限公司共同承办的第十九届国际眼科学学术会议暨第十九届国际视光学学术会议将于2019年3月22-24日在上海跨国采购会展中心(上海市普陀区光复西路2739号)举行。届时,来自中国、美国以及其他亚欧部分国家的眼科学领域和视光学领域的医生、专家、学者和知名厂商将云集上海出席本届会议。注册本届会议并符合相关要求的参会代表可获得国家级 I 类继续教育学分 8 分,参加眼科继续教育学习班者可获得国家级 I 类继续教育学分 10 分。同期将举行第六届国际角膜塑形学术论坛和中国研究性医院学会眼科学会与视觉科学专委会 2019 学术年会。

论文投稿截止日期为 2019 年 2 月 24 日。论文投稿只需论文摘要,摘要要求:(1)500 字以内规范格式书写;(2)四段式基本形式(包括目的、方法、结果、结论);(3)投稿方式:在线投稿。

注册费用标准如下:

缴费日期	费用标准		
	常规代表	团体(同一单位 5 人以上)	全日制在读学生(凭有效学生证)
2018 年 12 月 31 日前	800 元/人	640 元/人	400 元/人
2019 年 1 月 1 日至 3 月 14 日	900 元/人	720 元/人	450 元/人
2019 年 3 月 14 日以后及现场	1 200 元/人	1 000 元/人	600 元/人

参会联络:汤老师;联系电话:021-52665618;Email:realexp@cooc.org.cn

参展联络:陈小姐(021-52665938)、黄先生(021-52662368);Email:realexp@sh163.net

更多大会信息,欢迎浏览大会官方网站:PC 端:<http://www.cooc.org.cn>;手机端:<http://cooc2018.medmeeting.org/>



(会务组)

(大会微信公众平台)