

# RNA 干扰在白内障研究中的应用进展

黄婉荣, 张悦

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(No. 81500705)  
**作者单位:**(300022)中国天津市眼科医院 天津医科大学眼科临床学院  
**作者简介:**黄婉荣,毕业于天津医科大学,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障。  
**通讯作者:**黄婉荣. scarlethwang@aliyun.com  
**收稿日期:**2017-12-17 **修回日期:**2018-05-07

## Research and application of RNA interference in cataract

Wan-Rong Huang, Yue Zhang

**Foundation item:** National Natural Science Foundation (No. 81500705)

Tianjin Eye Hospital; Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300022, China

**Correspondence to:** Wan-Rong Huang. Tianjin Eye Hospital; Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300022, China. scarlethwang@aliyun.com

Received:2017-12-17 Accepted:2018-05-07

### Abstract

• RNA interference (RNAi) is the post-transcriptional gene silencing based on sequence-specific degradation of mRNA, and triggered by double-stranded RNA. RNAi technology is widely used in gene therapy and research of gene function and almost become a standardized technical tool with very broad prospect. The eyes with immune privilege are very suitable for the treatment of RNAi, which has been widely used for a variety of eye diseases, especially cataract. This paper briefly introduces the basic principle of RNAi technology and summarizes the recent research and application of this technology in cataract.

• **KEYWORDS:** RNA interference; siRNA; gene; cataract

**Citation:** Huang WR, Zhang Y. Research and application of RNA interference in cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1034-1037

### 摘要

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)是由双链 RNA 介导、在转录后水平诱导同源基因的 mRNA 降解来关闭其基因表达的过程。RNAi 技术投入少、周期短、操作简单,被广泛运用于基因治疗和基因功能的研究,几乎成为一种标准化技术工具,在生物医学的研究及应用领域具有广阔的前景。眼球相对密闭且免疫豁免,非常适合应用 RNAi 进行

治疗,尤其在白内障领域, RNAi 得到越来越广泛的应用。本文主要介绍 RNAi 技术的基本原理,并对该技术在白内障研究的应用进展进行综述。

**关键词:** RNA 干扰; siRNA; 基因; 白内障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.12

**引用:**黄婉荣,张悦. RNA 干扰在白内障研究中的应用进展. 国际眼科杂志 2018;18(6):1034-1037

### 0 引言

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)是一种利用双链 RNA 来诱导同源基因的 mRNA 高效特异性降解从而诱发转录后基因沉默的现象<sup>[1]</sup>。RNAi 广泛存在于动植物体内,是在进化上保守且具有核苷酸序列的特异性防御机制。RNAi 技术投入少、周期短、操作简单、用途广泛,在基因治疗领域发挥巨大的作用,研究者也能通过这种方法探索基因功能、研究细胞信号通路和生长分化的过程<sup>[2]</sup>。白内障是最常见的眼部疾病, RNAi 技术在白内障相关领域的研究包含了许多相关病理和生理过程的探讨与干预、多种白内障相关疾病的基因治疗。本文主要介绍 RNAi 技术的基本原理,并对该技术在白内障的研究应用进展进行综述。

### 1 RNAi 的作用机制

RNAi 是生物进化过程中为了抵御转基因或者外源性病毒的侵犯、维护细胞正常发育所形成的一种保护机制,属于转录后基因沉默机制的范畴。RNAi 技术是指人为导入与内源靶基因具有相同序列的双链 RNA。双链 RNA 进入细胞后,一方面与 RNA 核酸酶相结合,被酶切成很多被称之为小干扰 RNA(short interfering RNA, siRNA)的小片段,这一过程被称为干扰的启动阶段;另一方面和某些蛋白形成多聚核酸酶复合物,此复合物结合与 siRNA 互补的 mRNA,执行 RNAi 的效应功能。与此同时,多聚核酸酶复合物以 siRNA 作为引物, mRNA 作为模板,在 RNA 聚合酶的作用下自身扩增,再重复以上被酶切的过程,新生成的 siRNA 同样具有诱发 RNAi 的作用,通过这种聚合酶链式反应,细胞内 siRNA 大量增加,显著抑制了基因的表达<sup>[3]</sup>。

### 2 RNAi 的特点

RNAi 技术被广泛应用于基因治疗和基因功能的研究,几乎已经成为一种标准化技术工具,在生物医学的研究和应用领域具有广阔的前景<sup>[4]</sup>。首先, RNAi 技术具有普遍性,几乎能设计出所有相应的 siRNA 以针对基因异常高表达的疾病,几乎所有的基因都能够通过 RNAi 被沉默;其次, RNAi 技术具有高效性,细胞内的 RNAi 途径一旦启动,反应信号就被迅速放大, siRNA 转染入细胞 4~6h 便开始降解目标的 mRNA,转染 24h 后即能检测到显著的

蛋白抑制,与传统基因沉默技术相比,RNAi的沉默效应强10~1000倍<sup>[2]</sup>。再次,RNAi技术具有高度特异性,RNAi特异地降解与之序列相应的单个内源基因的mRNA,而其他mRNA的表达则不受影响;此外,RNAi技术具有可遗传性,RNAi基因表达的效应可以跨越细胞界限,在不同细胞间甚至生物体内长距离传递、维持甚至传递给下一代。

### 3 RNAi在白内障中的研究应用

眼球相对密闭,且免疫豁免,非常适合应用RNAi进行局部治疗<sup>[5]</sup>,这种局部治疗可以靶向沉默相应的基因,又避免了对身体其他部位同种基因的干扰。因为RNAi序列的特异性以及眼球组织的相对独立性,RNAi技术得以大量应用于眼科基础和临床研究。而眼组织局部siRNA的应用,为研究其基因敲除提供了更多途径<sup>[6]</sup>。RNAi在眼病的研究集中在视网膜脉络膜新生血管的防治<sup>[7-8]</sup>、糖尿病性视网膜病变<sup>[9-10]</sup>、原发性开角型青光眼<sup>[11]</sup>、角膜及虹膜新生血管的治疗<sup>[12]</sup>等方面。近年来,在白内障相关领域的研究应用尤为广泛,并且取得了相当的成绩。目前,RNAi在白内障的研究方向主要集中在后发性白内障、糖尿病性白内障以及年龄相关性白内障。

**3.1 RNAi在后发性白内障的应用** 后发性白内障(posterior capsule opacification,PCO)是指白内障摘除术后,残留的前囊及赤道部的晶状体上皮细胞(lens epithelium cells,LECs)增殖、迁移至后囊膜,并且分泌胶原和基底膜样物质引起的晶状体后囊膜混浊。PCO的发生与LECs的增殖及上皮间质转分化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)密切相关,是外界刺激与细胞外基质(extracellular matrix,ECM)共同作用的结果。PCO是白内障摘除术后最常见的并发症,也是导致术后视力二次下降的主要原因,且发生率较高,在儿童可以达到100%。尽管临床的YAG激光治疗相对简单,但是对于PCO患儿,存在很大的局限性和并发症的可能。

从PCO发生的病理生理机制上看,LECs发生EMT的过程,其多种表现实质上就是PCO发生、发展的主要病理基础。而TGF- $\beta$ 是病理条件下晶状体上皮细胞特性改变的始动调节因子,可以诱导细胞EMT的全过程,对细胞的生长、活化、转分化、黏附、移行和凋亡及细胞周期等多方面进行调控。大量研究围绕着利用RNAi技术对LECs中EMT和TGF- $\beta$ 信号通路的阻断进行。靶向RNA干扰Snail基因可以抑制人LECs中由TGF- $\beta_2$ 诱导的EMT,这一发现为防治PCO药物靶点的确定提供新的思路和理论依据<sup>[13]</sup>。而LECs中沉默Smad3的表达阻断了TGF- $\beta_2$ 对纤维连接蛋白和I型胶原增殖的效果,沉默Smad2的表达阻断了TGF- $\beta_2$ 对 $\alpha$ -SMA细胞迁移和增殖的影响。有效的沉默Smad2和Smad3阻断了TGF- $\beta_2$ 对细胞增殖、迁移和ECM生成的影响。Smad2和Smad3均是TGF- $\beta_2$ 信号通路的关键因子,阻断TGF- $\beta_2$ /Smad2&3能预防白内障术后PCO的发展<sup>[14]</sup>。不仅如此,Smad4也参与调节TGF- $\beta$ 信号通路的过程,通过mir-204-5p靶向抑制Smad4同样干预了细胞EMT的进程,达到了抑制PCO的目的<sup>[15]</sup>。最近发现一种潜在的用于预防和治疗PCO的新靶点Bit1,实验中发现Bit1促进了 $\alpha$ -SMA诱导的TGF- $\beta_2$ 表达,并积极参与调控细胞EMT的发生过程,当利用

RNAi技术抑制Bit1的表达时,发现LECs的增殖、迁移和EMT均受到限制<sup>[16]</sup>。利用siRNA抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的表达,抑制了p70S6K和AKT信号通路,也可以有效抑制LECs的增殖、移行和EMT,这项研究认为雷帕霉素靶蛋白的siRNA可能是抑制LECs生长和EMT的有效药物,为PCO的治疗提供了一种替代治疗方法<sup>[17]</sup>。

其他的细胞因子和生长因子也是RNAi技术治疗PCO的热点。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)可能在PCO的发展过程中占重要位置,正常的LECs在TGF- $\beta$ 和FGF<sub>2</sub>联合作用下,其EMT过程中的迁移能力显著增强,FGF<sub>2</sub>诱导的ERK信号抑制了原肌球蛋白对TGF- $\beta$ 的异常调控,从而引起细胞迁移的异常表达<sup>[18]</sup>。EGFR的siRNA在蛋白和分子水平引起LECs内表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor,EGFR)表达的降低,有效抑制LECs的增长,调控细胞周期,从而达到预防PCO的作用<sup>[19]</sup>。此外,E-cadherin、N-cadherin和 $\beta$ -catenin在LECs转分化的EMT过程中扮演重要角色,E-cadherin的siRNA引起细胞中E-cadherin和N-cadherin的表达明显降低, $\beta$ -catenin的表达没有变化,证实E-cadherin参与LECs的转分化是通过影响N-cadherin的表达起作用的<sup>[20]</sup>。KLF6SV1的siRNA引起LECs中p27(kip)水平升高,PCNA表达减少,与对照组相比,KLF6SV1-siRNA转染的细胞存活能力较低,细胞增殖受到抑制<sup>[21]</sup>。

**3.2 RNAi在糖尿病性白内障中的应用** 糖尿病性白内障是非常重要的代谢型白内障,是糖尿病患者的最常见并发症之一。抗糖尿病性白内障药物的研发集中在醛糖还原酶抑制剂、抗氧化剂、糖基化抑制物、中草药制剂等方面。并不是所有的糖尿病患者都有眼部并发症(包括白内障和视网膜病变),矛盾的是,一些血糖控制不良的糖尿病患者似乎受到了保护,而其他有良好代谢控制记录的人群反而出现了严重的并发症。这些观察表明,一个或多个危险因素可能会影响糖尿病患者患白内障病变的可能性。醛糖还原酶基因表达水平的升高被认为是糖尿病性白内障发展的高危因素。醛糖还原酶在高血糖和胰岛素缺乏中的高表达改变了细胞增殖和凋亡的平衡,可能是构成晶状体混浊的主要原因,因此醛糖还原酶对于晶状体透明度和内稳态的维持至关重要<sup>[22]</sup>。RNAi技术对糖尿病性白内障的研究集中在对醛糖还原酶的干预上。有研究设计一段醛糖还原酶的siRNA转染入老鼠晶状体上皮细胞中,发现该质粒可以降低细胞中醛糖还原酶的表达,同醛糖还原酶抑制剂一起,均抑制了细胞内活性氧簇的增加、NF- $\kappa$ B的激活及高糖水平诱导的细胞凋亡,严重引起了鼠晶状体上皮细胞内高糖相关的改变,这项研究为糖尿病性白内障的防治提供新的思路<sup>[23]</sup>。有研究利用醛糖还原酶的siRNA构建醛糖还原酶敲除的大鼠,其基因分型分析显示,在同窝幼鼠中超过90%的醛糖还原酶被敲除,有趣的是,基因敲除后所有的雄性动物都出生,但是只有3只雌性老鼠存活了下来,并且这3只雌性动物都不能生育后代。体外实验的结果表明,与野生型大鼠晶状体相比,醛糖还原酶敲除鼠的晶状体更能抵抗高糖诱导凋亡和氧化应激反应,这一发现证实了醛糖还原酶对于高糖所诱导晶

状体混浊的调解作用,并指出醛糖还原酶的抑制在预防糖尿病性白内障中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。在另外的相似研究中,利用 siRNA 技术来抑制 LECs 醛糖还原酶的表达,达到与醛糖还原酶抑制剂相同的效果,二者均通过干扰 TGF- $\beta_2$ /Smad 信号通路抑制 LECs 的 EMT 过程<sup>[25]</sup>。在大鼠糖尿病性白内障形成过程中,醛糖还原酶的活性不仅与山梨糖醇或者半乳糖醇的产生有关,还与信号转导变化、细胞毒性信号和凋亡的激活有关。糖尿病性白内障的形成过程中可以看到晶状体对渗透压力的生物物理反应,导致晶状体内 bFGF 和 TGF- $\beta$  产生的增加,以及细胞毒性信号通路的改变<sup>[26]</sup>。

**3.3 RNAi 在年龄相关性白内障的应用** 年龄相关性白内障也被称为“老年性白内障”,是多种因素综合作用引起晶状体老化,从透明状态变成混浊的一种退行性病变。晶状体上皮细胞的凋亡被认为是其发生的主要原因,也有研究认为代谢综合征及其组成部分,如腹部肥胖、高血压和空腹血糖受损,都与年龄相关性白内障的形成有关<sup>[27]</sup>。RNAi 对年龄相关性白内障的研究集中在白内障发生机制的探讨和对凋亡相关因子的抑制。分别构建外源性过氧化亚硝酸盐和 MsrB1 基因的 siRNA 均导致 LECs 内氧化应激反应和内质网压力的增加、Caspase-3 的活化和细胞凋亡的增加,由此推论, MsrB1 在 LECs 的调节氧化还原平衡和减轻应激反应中发挥重要作用,并通过抑制 Caspase-3 的活性和在病理条件下氧化损伤的反应来保护 LECs 的凋亡,其活性的丧失是导致年龄相关性白内障的原因<sup>[28]</sup>。在年龄相关性白内障中, Bcl2L2 因子上调及 mir-133b 的下调抑制了 LECs 的凋亡, mir-133b 增强细胞的活性,而 Bcl2L2 则抑制细胞的活性, mir-133b 抑制了细胞凋亡, Bcl2L2 加速细胞凋亡,因此 Bcl2L2 是 mir-133b 的靶基因, mir-133b 和 Bcl2L2 之间存在负调控关系, mir-133b 和 Bcl2L2 共同干扰 LECs 的存活和凋亡<sup>[29]</sup>。TUG1 和凋亡因子 Caspase-3 在年龄相关性白内障中的前囊膜上的表达均明显增高,而 mir-421 的表达则明显降低,在使用 UV 照射治疗的 LECs 中, TUG1 和 Caspase-3 以及细胞凋亡率的表达水平显著高于对照。TUG1 负性调控 mir-421 的表达,促使 UV 照射诱导的 LECs 凋亡。然而, mir-421 抑制剂和 PCDNA-caspase-3 可以逆转 TUG1 的 siRNA 引起的细胞凋亡作用,这提示 TUG1 通过下调 mir-421 的表达促进紫外线诱导的凋亡。TUG1 和 Caspase-3 都是 mir-421 的直接靶基因<sup>[30]</sup>。另外,在关于 siRNA 抑制钙蛋白酶的研究中发现,高水平的内源性蛋白酶抑素确实抑制了正常 LECs 的钙蛋白酶活性,年龄相关的氧化可能会导致 LECs 的钙蛋白酶活性的丧失,随之而来的是长期休眠的钙蛋白酶 2 被激活、关键细胞骨架蛋白的蛋白酶解以及白内障的形成<sup>[31]</sup>。有研究分别对 D-半乳糖和 SelR 进行基因沉默,发现 SelR 可能会保护 LECs 细胞线粒体,减轻由 D-半乳糖引起的氧化应激和内质网应激反应,由此推断硒作为微量元素在 LECs 中发挥重要作用,为年龄相关性白内障的研究提供了新思路<sup>[32]</sup>。

**3.4 其他** RNAi 技术也被应用于白内障手术中 LECs 的愈合过程的研究。众所周知,波形蛋白对于细胞修复的功能至关重要,并主导了伤口愈合的全过程,有研究设计模

拟白内障手术的模型以研究 LECs 的创伤愈合过程,波形蛋白的 siRNA 组同波形蛋白抑制药物组均阻碍了在伤口边缘的修复细胞向外延展的进程,减慢了伤口愈合。这些研究显示波形蛋白作为修复细胞功能中关键的细胞骨架媒介,参与了模拟白内障手术中 LECs 的愈合过程<sup>[33]</sup>。

#### 4 小结和展望

RNAi 作为一种高效的基因剔除技术,在白内障相关领域发展极为迅速,并具有广阔的前景。然而,与其他基因治疗一样, RNAi 技术在治疗疾病方面的问题也很明显:如果几个基因的序列相同或者近似, RNAi 会出现非特异性基因沉默;表达载体系统效率欠缺,有待改进; RNAi 效应维持的时间难以满足实际应用的需要,难以在体内准确调控导入基因表达的时间性和空间性; RNAi 技术多在体外培养细胞以及动物实验中进行,离临床应用还有相当的距离等。但是, RNAi 仍不失为一种研究基因功能的有力工具,也必将成为一种新的基因治疗的途径和策略,从而给白内障基因功能的研究和基因治疗带来新的飞跃。

#### 参考文献

- 1 Fukuhara T, Urayama S, Okada R, et al. Detection of long and short double-stranded RNAs. *Methods Mol Biol* 2011;744:129-144
- 2 Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev* 2001;15(2):188-200
- 3 Nykanen A, Haley B, Zamore PD. ATP requirements and small interfering RNA structure in the RNA interference pathway. *Cell* 2001;107(3):309-321
- 4 Kim DH, Rossi JJ. Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nat Rev Genet* 2007;8(3):173-184
- 5 Silva JM, Mizuno H, Brady A, et al. RNA interference microarrays: high-throughput loss-of-function genetics in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(17):6548-6552
- 6 Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(2):129-138
- 7 Yuan MK, Tao Y, Yu WZ, et al. Lentivirus-mediated RNA interference of vascular endothelial growth factor in monkey eyes with iris neovascularization. *Mol Vis* 2010;16:1743-1753
- 8 Jiang J, Xia XB, Xu HZ, et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1 $\alpha$  and VEGF. *J Cell Physiol* 2009;218(1):66-74
- 9 Perrone L, Devi TS, Hosoya KI, et al. Inhibition of TXNIP expression in vivo blocks early pathologies of diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2010;1: e65
- 10 Yang H, Liu R, Cui Z, et al. Functional characterization of 58-kilodalton inhibitor of protein kinase in protecting against diabetic retinopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway. *Mol Vis* 2011;17:78-84
- 11 Li M, Xu J, Chen X, et al. RNA interference as a gene silencing therapy for mutant MYOC protein in primary open angle glaucoma. *Diagn Pathol* 2009;4:46
- 12 Fei CM, Zhou SB. VEGF short hairpin RNA expression plasmid blocks VEGF expression in rat vascular endothelial cell and inhibits rat corneal neovascularization. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2010;46(12):1115-1121
- 13 Li P, Jing J, Hu J, et al. RNA Interference Targeting Snail Inhibits the Transforming Growth Factor beta 2-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Lens Epithelial Cells. *J Ophthalmol* 2013;2013:869101

- 14 Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF- $\beta$ 2/Smad2 and TGF- $\beta$ 2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line. *Exp Eye Res* 2011;92(3):173-179
- 15 Wang Y, Li W, Zang X, et al. MicroRNA - 204 - 5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1):323-332
- 16 Wu X, Ruan J, Ma B, et al. Bit1-a potential positive regulator of epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp* 2016;254:1311-1318
- 17 Zhang C, Liu J, Jin N, et al. SiRNA Targeting mTOR Effectively Prevents the Proliferation and Migration of Human Lens Epithelial Cells. *PLoS One* 2016;254(7):1311-1318
- 18 Eri Kubo, Shinsuke Shibata, Tepei Shibata, et al. FGF2 antagonizes aberrant TGF $\beta$  regulation of tropomyosin: role for posterior capsule opacity. *J Cell Mol Med* 2017;21(5):916-928
- 19 Huang WR, Fan XX, Tang X. SiRNA targeting EGFR effectively prevents posterior capsular opacification after cataract surgery. *Mol Vis* 2011;17:2349-2355
- 20 Huang L, Jiang J, Guo Q, et al. Ecadherin involvement in human lens epithelial cell transdifferentiation may be associated with Ncadherin. *Mol Med Rep* 2017;16(4):5031-5035
- 21 Su Y, Qu Y, Jiang C, et al. KLF6SV1 siRNA inhibits proliferation of human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18:601-605
- 22 Snow A, Shieh B, Chang KC, et al. Aldose reductase expression as a risk factor for cataract. *Chem Biol Interact* 2015;234:247-253
- 23 Nambu H, Kubo E, Takamura Y, et al. Attenuation of aldose reductase gene suppresses high-glucose-induced apoptosis and oxidative stress in rat lens epithelial cells. *Chem Biol Interact* 2008;82(1):18-24
- 24 Reddy AB, Tammali R, Mishra R, et al. Aldose reductase deficiency protects sugar-induced lens opacification in rats. *Chem Biol Interact* 2011;191(1-3):346-350
- 25 Chang KC, Petrash JM. Aldose Reductase Mediates Transforming Growth Factor b2 (TGF-b2)-Induced Migration and Epithelial-To-Mesenchymal Transition of Lens-Derived Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):4198-4210
- 26 Zhang P, Xing K, Randazzo J, et al. Osmotic stress, not aldose reductase activity, directly induces growth factors and MAPK signaling changes during sugar cataract formation. *Exp Eye Res* 2012;101:36-43
- 27 Park S, Lee EH. Association between metabolic syndrome and age-related cataract. *Int J Ophthalmol* 2015;8(4):804-811
- 28 Jia Y, Li Y, Du S, et al. Involvement of MsrB1 in the regulation of redox balance and inhibition of peroxynitrite-induced apoptosis in human lens epithelial cells. *Exp Eye Res* 2012;7:1007-1016
- 29 Zhang F, Meng W, Tong B. Down-Regulation of MicroRNA-133b Suppresses Apoptosis of Lens Epithelial Cell by Up-Regulating BCL2L2 in Age-Related Cataracts. *Med Sci Monit* 2016;22(11):4139-4145
- 30 Li G, Song H, Chen L, et al. TUG1 promotes lens epithelial cell apoptosis by regulating miR-421/caspase-3 axis in age-related cataract. *Exp Cell Res* 2017;356(1):20-27
- 31 Nakajima T, Shearer TR, Azuma M. Loss of calpastatin leads to activation of calpain in human lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5278-5283
- 32 Jie Dai, Hongmei Liu, Jun Zhou, et al. Selenoprotein R Protects Human Lens Epithelial Cells against d-Galactose-Induced Apoptosis by Regulating Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress. *Int J Mol Sci* 2016;17(2):231
- 33 Menko AS, Bleaken BM, Libowitz AA, et al. A central role for vimentin in regulating repair function during healing of the lens epithelium. *Mol Biol Cell* 2014;25(6):776-790