مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۱/هفته سوم آبان ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۴/۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۶/۲۷

نقش عوامل رونویسی در تنظیم توسعه و تمایز سلول‌های شبکیه‌ی عصبی

راضیه حیدری[۱]، فاطمه ناظم رعایا[۱]، دکتر مجید خیراللهی[۲]

مقاله مروری

چکیده

شبکیه‌ی عصبی بخشی از Diencephalon است که به دلیل ساختار به نسبت ساده، به عنوان یک مدل مناسب برای مطالعه‌ی مکانیسم‌های ملکولی توسعه‌ی سیستم عصبی مرکزی کاربرد دارد. حس بینایی، حاصل عملکرد شش نوع نورون است که در ساختار شبکیه‌ی عصبی سازمان‌دهی شده است. پیدایش شبکیه‌ی عصبی، حاصل تکثیر یک سلول پیش‌ساز مشترک در لایه‌ی داخلی جام بینایی است که تحت عوامل متفاوت در یک شیوه‌ی وابسته به زمان و حفاظت شده در پستانداران، صلاحیت تمایز به سرنوشت‌های مختلف سلولی را کسب می‌کند. تخریب و فقدان عملکرد سلول‌های شبکیه در بیماری‌های مختلف شبکیه ایجاد می‌شود و فرایند بینایی را در انسان دچار اختلال می‌سازد. عدم بازسازی سلول‌های عصبی آسیب دیده‌ی شبکیه در پستانداران از جمله انسان، یک مشکل شناخته شده است؛ در دهه‌های اخیر، طیف وسیعی از تحقیقات در زمینه‌ی چشم به بررسی امکان جایگزینی سلول‌های شبکیه اختصاص داده شده و تلاش‌های زیادی برای درمان این بیماری‌ها انجام شده است. مطالعه و شناسایی عوامل رونویسی دخیل در تمایز نورونی، می‌تواند ابزار سودمندی در ژن درمانی با هدف بازسازی نورون‌های شبکیه در آینده‌ی نزدیک فراهم سازد.

واژگان کلیدی: عامل رونویسی، شبکیه‌ی عصبی، سلول‌های پیش‌ساز شبکیه

ارجاع: حیدری راضیه، ناظم رعایا فاطمه، خیراللهی مجید. **نقش عوامل رونویسی در تنظیم توسعه و تمایز سلول‌های شبکیه‌ی عصبی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۱): ۱۵۹۶-۱۵۸۴

مقدمه

شبکیه، یک ساختار لایه‌ای از جنس بافت عصبی است که در ناحیه‌ی پشتی چشم قرار دارد. این ساختار از سیستم عصبی مرکزی مشتق شده است و ساختاری مشابه در بین پستانداران دارد. شبکیه‌ی عصبی، متشکل از شش نوع اصلی نورون و یک نوع اصلی Glia به نام Muller glia می‌باشد. نورون‌های گانگلیونی در لایه‌ی داخلی، نورون‌های دوقطبی، افقی و آماکرین در لایه‌ی میانی و گیرنده‌های نوری استوانه‌ای و مخروطی در لایه‌ی خارجی شبکیه قرار دارند. بعضی از انواع اصلی نورون، خود به زیرنوع‌هایی تقسیم می‌شوند که از نظر مورفولوژی، بیوشیمیایی و عملکرد در شبکیه متفاوت هستند. شبکیه‌ی غیر عصبی، با رنگدانه‌های کوچک، لایه‌ی پوششی رنگدانه‌ای شبکیه است که در خارجی‌ترین بخش شبکیه قرار دارد (۳-۱).

مطالعه‌ی شبکیه و چگونگی شکل‌گیری نورون‌های آن، مدل بسیار مناسبی را برای فهم

۱- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان و پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان و پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خیراللهی

Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

چگونگی تمایز نورون‌ها در پیدایش سیستم عصبی مرکزی فراهم می‌کند. در توسعه‌ی شبکیه، عوامل رونویسی، محیط و سیگنال‌هایی که از سلول‌های مجاور دریافت می‌شوند، دخیل هستند. تخصصی شدن هر نوع از سلول‌های شبکیه با بیان یک سری عوامل خاص در طی یک فرایند وابسته به زمان صورت می‌گیرد؛ به طوری که سلول‌های گانگلیونی در ابتدای پیدایش شبکیه و سلول‌های Muller glia در مراحل نهایی شکل می‌گیرند (۵-۴).در این مطالعه، نقش عوامل رونویسی مختلف در تمایز سلول‌های شبکیه‌ی عصبی بررسی شده است.

عملکرد شبکیه‌ی عصبی

نور پس از ورود به داخل چشم و عبور از همه‌ی لایه‌های عصبی شبکیه، به گیرنده‌های نوری مخروطی و استوانه‌ای می‌رسد و توسط آن‌ها جذب می‌شود. در این سلول‌ها، در طی جذب نور، یک سری فعل و انفعالات شیمیایی رخ می‌دهد که منجر به تولید سیگنال‌های عصبی می‌شوند.

این سیگنال، از طریق محل سیناپس گیرنده‌های نوری با سلول‌های دو قطبی و افقی، به این سلول‌ها منتقل می‌شوند و از آن‌ها به سلول‌های آماکرین و گانگلیون ارسال می‌گردند. در طی این مسیر، تغییراتی در سیگنال‌های ارسالی از طرف گیرنده‌های نوری توسط نورون‌های میانی صورت می‌گیرد.

در نهایت، این نورون‌ها در محل آکسون‌های خود، پتانسیل عمل تولید می‌کنند و در نتیجه‌ی آن، سیگنال‌های تولید شده از طریق عصب بینایی از چشم خارج می‌شوند و به مرکز بینایی در بخش پس سری مغز ارسال می‌گردند. در مغز این سیگنال‌ها پردازش می‌شوند و تصویر نهایی را تشکیل می‌دهند (۶).

تکامل ملکولی شبکیه

چشم در مرحله‌ی رویانی از هر دو لایه‌ی اکتودرم و مزودرم منشأ می‌گیرد و شبکیه به طور خاص از اکتودرمی که از لوله‌ی عصبی مشتق می‌شود، شکل می‌گیرد. قسمت انتهایی وزیکول بینایی، در تماس با سطح اکتودرم است، در حالی که قسمت پشتی آن با مزانشیم دور چشم در تماس است. به نظر می‌رسد سیگنال‌های خارجی که از این بافت‌ها می‌آیند، نقش اساسی در تقسیم‌بندی اولیه‌ی نواحی وزیکول بینایی به لایه‌ی پوششی رنگدانه‌دار چشم و شبکیه‌ی عصبی دارند (۳).

بخش پشتی وزیکول بینایی که توسط بافت مزانشیمی احاطه شده است، لایه‌ی پوششی رنگدانه‌دار چشم را تشکیل می‌دهد. سیگنال‌های القایی مانند Transforming growth factor beta (TGF-β) که از بافت مزانشیمی به این قسمت می‌رسد، در القای اولین مراحل تخصصی شدن لایه‌ی پوششی رنگدانه‌دار چشم اثر می‌گذارد. این مسیر پیام‌رسانی، شکل‌گیری هویت شبکیه‌ی عصبی را در این منطقه از وزیکول بینایی مهار می‌سازد.

ActivinA یک عضو از خانواده‌ی TGF-β است که گیرنده‌ی آن در قسمت تشکیل دهنده‌ی لایه‌ی پوششی رنگدانه‌دار چشم از وزیکول بینایی وجود دارد. بخش شکمی وزیکول بینایی، در تماس با سطح اکتودرم است و مسیرهای سیگنالینگ FGF (Fibroblast growth factors) را از این ناحیه دریافت می‌کند که به طور معمول، مانع از شکل‌گیری لایه‌ی پوششی رنگدانه‌دار چشم می‌شود و تخصصی

شدن سلول‌های شبکیه‌ی عصبی را هدایت می‌کند. مسیرهای سیگنالینگ اثر خود را با فعال و غیر فعال کردن یک شبکه از عوامل رونویسی انجام می‌دهند. اگر چه عملکرد ملکولی این مسیرهای سیگنالینگ، تا حد زیادی ناشناخته مانده است (۹-۷).

تکثیر و نگهداری سلول‌های پیش‌ساز شبکیه

عوامل رونویسی متعددی در تأمین ذخیره‌ی سلول‌های پیش‌ساز شبکیه شناسایی شده‌اند. عوامل رونویسی RAX، Notch، Hes1 و Hes5 نقش دوگانه بسته به مراحل تکوین شبکیه بر عهده دارند. در مراحل ابتدایی تکوین شبکیه، نقش این عوامل نگهداری منبع سلولی پیش‌ساز شبکیه (سلول‌های پیش‌ساز شبکیه) با تنظیم تکثیر سلول‌های پیش‌ساز شبکیه صورت می‌گیرد. پس از تکثیر مناسب از پیش‌سازها، تمایز نورونی شروع می‌گردد و تمایز موفق نورون‌ها با تأمین و ذخیره‌ی پیوسته‌ی پیش‌سازها صورت می‌گیرد. تکثیر تا بعد از تولد ادامه می‌یابد؛ چرا که برای سازمان‌دهی تعداد صحیح نورون‌ها ضروری است. در مراحل آخر تکوین شبکیه، این عوامل در تمایز و ایجاد Glia cellها نقش دارند (۱۰).

در مسیر Notch، اتصال لیگاند دلتا به گیرنده‌ی اثر القایی مثبت در بیان عوامل رونویسی Hes1 و Hes5 دارد. این مسیر، همچنین در سرکوب بیان ژن‌های مرتبط با تمایز نورونی همانند Mash1 و Math5 فعالیت دارد. فعالیت این مسیر، باعث حفظ خاصیت سلول بنیادی و ممانعت از تمایز سلول‌هایی که این مسیر در آن‌ها فعال است، به نورون‌ها می‌گردد.

بنا بر این، مسیر Notch در حفظ حالت طبیعی در سلول‌های پیش‌ساز شرکت می‌کند و برای القای چنین اثری قادر است سیگنال‌های خارجی را با سیگنال‌های داخلی برای تنظیم تکثیر و تمایز سلولی مرتبط کند. Effectorهای پایین‌دستی مسیر Notch یعنی Hes1 و Hes5 با اتصال به نواحی Promoter ژن‌های ویژه‌ی تمایز نورون، مانع از بیان این ژن‌ها می‌گردند. این دو عامل رونویسی از خانواده‌ی عامل رونویسی Helix-loop-helix بازی می‌باشند.

Hes1، عامل رونویسی و تنظیم کننده‌ی کلیدی فرایند تکثیر سلولی در شبکیه همچنین در سایر قسمت‌های سیستم عصبی است. موتاسیون در این ژن درتکثیر سلول‌های پیش‌ساز شبکیه اختلال ایجاد می‌کند و باعث می‌شود که بیان عوامل رونویسی که در تمایز نورون‌ها دیده می‌شود، خیلی زودتر از زمان مقرر صورت گیرد و در نتیجه، نورون‌زایی زودهنگام در شبکیه رخ دهد. Hes5 دیگر عامل مؤثر در تکثیر سلولی وحفظ منبع سلول‌های پیش‌ساز شبکیه است. در موش‌های فاقد فعالیت Hes5 و Hes1، عدم تشکیل وزیکول بینایی مشاهده شده است که نشان دهنده‌ی این است که این دو عامل، اثر تعاونی در تکثیر و حفظ حالت غیر تمایزی سلول‌های پیش‌ساز شبکیه دارند.

مکانیسم دقیقی که عوامل رونویسی پرونورال در طی تمایز نورونی عوامل رونویسی منفی را سرکوب می‌نمایند، نامشخص است، اما عامل Hes6 در این مورد شناخته شده است که با واکنش مستقیم با Hes1 آن را غیر فعال می‌سازد و باعث بیان ژن‌های پرونورال می‌گردد و از تمایز نورونی حمایت می‌کند (۱۱-۱۰).

سلول‌های گانگلیونی

سلول‌های گانگلیونی اولین نورون‌هایی می‌باشند که در شبکیه شکل می‌گیرند. پروژنیتورهایی که از چرخه‌ی سلولی خارج می‌شوند و شروع به بیان نشانگرهای گانگلیونی می‌کنند، داخلی‌ترین لایه‌ی شبکیه را ایجاد می‌نمایند. سلول‌های گانگلیونی، پیام بینایی را از گیرنده‌های نوری که در خارجی‌ترین لایه‌ی شبکیه قرار دارند، به واسطه‌ی نورون‌های دو قطبی و آماکرین دریافت می‌نمایند. حدود ۱/۵ میلیون سلول گانگلیونی در شبکیه‌ی انسان وجود دارد که با وجود تنوع در مورفولوژی، ارتباطات سلولی و پاسخ به تحریکات، همگی در داشتن یک آکسون بلند که تا مغز کشیده شده و عصب بینایی را تشکیل می‌دهد، مشترک هستند. در روند شناسایی عوامل رونویسی ضروری برای تمایز سلول گانگلیونی، دو عامل اصلی نقش عمده دارند که مشخص شده است در شبکه‌ی تنظیمی ژنی مسؤول شکل‌گیری سلول گانگلیونی، نقش مرکزی دارند.

بیان عامل رونویسی Helix-loop-helix بازی Math5 رخدادی است که برای آغاز نورون‌زایی در شبکیه‌ی پستانداران و شکل‌گیری سلول‌های گانگلیونی حیاتی است (۱۳-۱۱). عناصر تنظیمی بیان این عامل ناشناخته است، اما مطالعات بیوانفورماتیک موش دست‌ورزی شده نشان داده است، یک ناحیه‌ی تنظیمی در ژن Math5 وجود دارد که افزاینده است. بیان این ژن نیاز به واکنش با Homeobox عامل رونویسی Pax6 به این توالی دارد. چنین جایگاه مشابهی در انسان مشاهده شده است و با توجه به این که Pax6 در همه‌ی سلول‌های جام بینایی بیان می‌گردد، عوامل دیگری نیازند که به طور مستقیم زمان و مکان دقیق فعال‌سازی Math5 را کنترل کنند. به نظر می‌رسد Pax6 در یک کمپلکس پروتئینی عمل می‌کند که مجموعه‌ای از سلول‌های پیش‌ساز شبکیه را از چرخه‌ی سلولی خارج می‌سازد و بیان Math5 را القا و به ناحیه‌ی شکل‌گیری سلول‌های گانگلیونی محدود می‌کند (۱۵-۱۴، ۱۰).

عملکرد مهم Math5 در تنظیم بیان Brn3b است. دیگر عامل رونویسی Helix-loop-helix بازی، فرایند شکل‌گیری سلول‌های گانگلیونی است؛ توسط مطالعات انجام گرفته، اکثر مسیرهای مولکولی تمایز سلول‌های گانگلیونی شناسایی شده است (۱۶).

حذف Brn3b منجر به حذف به طور تقریبی کامل سلول‌های گانگلیون و افزایش سایر انواع نورون‌ها مثل سلول‌های آماکرین و مخروطی می‌شود. Brn3b که توسط سلول های‌گانگلیونی در حال مهاجرت، طی تمایز و بلوغ بیان می‌شود، بیان ژن‌های درگیر در مورفوژنز، توسعه‌ی سیستم نورونی وزیکول‌های سیناپسی، نوروفیلامنت‌ها، پیام‌آوران عصبی و ... را در سلول‌های گانگلیونی تنظیم می‌نماید (۱۷).

سلول‌های دوقطبی

نورون‌هایی که در لایه‌ی میانی شبکیه بین گیرنده‌های نوری و سلول‌های گانگلیون قرار می‌گیرند و انتقال پیام‌های عصبی دریافتی از گیرنده‌های نوری را به صورت مستقیم یا غیر مستقیم به سلول‌های گانگلیون انجام می‌دهند.

سلول‌های دوقطبی را بر اساس نوع گیرنده‌ی نوری که با آن سیناپس می‌دهد، به دو گروه سلول‌های دوقطبی مخروطی و استوانه‌ای تقسیم

می‌کنند. مطالعات نشان داده است که تمایز و شکل‌گیری سلول‌های دو قطبی، نیاز به فعالیت چندین عامل رونویسی دارد که ترکیب Homeobox ژن CHX10 و Helix-loop-helixهای Mash1 یا Math3 برای این امر ضرورند (۱۱-۱۰).

نقص در تکثیر سلول‌های پیش‌ساز شبکیه در مراحل ابتدایی شکل‌گیری شبکیه در غیاب CHX10، نیاز این ژن را برای تنظیم ژن‌های درگیر در فرایند تکثیر سلولی نشان می‌دهد. حذف کامل این ژن در مرحله‌ی Postnatal در موش، مانع از تمایز سلول‌های پیش‌ساز شبکیه به سلول‌های دوقطبی و در نتیجه، فقدان این نورون‌ها در شبکیه بدون اثر بر روی تکثیر سلول‌های پیش‌ساز شبکیه می‌گردد. از دست رفتن سلول‌های دوقطبی در شبکیه، با افزایش در تعداد سلول‌های استوانه‌ای جبران می‌گردد. از آن جایی که سلول‌های استوانه‌ای و دوقطبی، ژن‌های مشابه زیادی را کد می‌کنند، CHX10 می‌تواند عاملی باشد که شاخص‌های بی‌همتای نورون‌های دوقطبی را به وسیله‌ی مهار ژن‌های ویژه‌ی سلول‌های استوانه‌ای تعیین کند. در انسان نیز چنین حالت مشابهی دیده می‌شود (۲۰-۱۸).

برای تعیین ویژگی‌های تخصصی‌تر سلول‌های دو قطبی، عوامل رونویسی دیگری شناسایی شده‌اند که این عوامل در مراحل بعدی بیان می‌گردند و در بلوغ و تخصصی‌تر شدن سلول اهمیت دارند. بسته به نوع عامل رونویسی، سلول‌های دوقطبی با عملکردهای متفاوت ایجاد می‌گردد. به عنوان مثال، ترکیب Homeobox عامل Vsx1 و Helix-loop-helix مربوط به Bhlhb5، گروه Bipolar cell off-cone و Helix-loop-helix مربوط به Bhlhb4، گروه rod bipolar cell را ایجاد می‌کنند (۲۲-۲۱).

مطالعات نشان داده‌اند که بیان Vsx1 محدود به گروهی از سلول‌های دو قطبی در حال تمایز و بلوغ به نام سلول‌های دوقطبی مخروطی است و عملکرد آن در تخصصی کردن مسیرهای سیگنالینگ بین نورونی و تمایز نهایی این سلول‌ها می‌باشد (۲۵-۲۳).

سلول‌های آماکرین و سلول‌های افقی

نورون‌های آماکرین در لایه‌ی میانی شبکیه‌ی عصبی قرار دارند و با آکسون‌های سلول‌های دوقطبی و دندریت‌های سلول‌های گانگلیون سیناپس می‌دهند. حدود ۷۰ درصد پیام‌های عصبی دریافتی توسط سلول‌های گانگلیون، از طریق این نورون‌ها فرستاده می‌شود. سلول‌های آماکرین، متنوع‌ترین سلول ها از نظر مورفولوژی، بیوشیمیایی، عملکرد و پراکندگی در شبکیه هستند (۲۶). سلول‌های افقی نیز در لایه‌ی میانی شبکیه قرار می‌گیرند و بسیاری از عوامل رونویسی در مسیر تنظیمی تمایز و شکل‌گیری این سلول‌ها با سلول‌های آماکرین مشترک هستند. انواع متفاوت از عوامل رونویسی Math3، NeroD1 و Foxn4 در این مسیر مورد نیازند (۲۷).

Foxn4 یک عامل رونویسی است که به وسیله‌ی یک دومین اتصال به DNA با ۱۱۰ اسید امینه، شناخته می‌شود (۲۸). بیان Foxn4 در زیر مجموعه‌ای از سلول‌های پیش‌ساز شبکیه که سلول‌های آماکرین و افقی را ایجاد می‌کنند، به وسیله‌ی کنترل بیان عوامل درگیر در تعیین سرنوشت این سلول‌ها صورت می‌گیرد که بیان آن، به طور منحصر در پیش‌سازهای میتوتیک است و پس از تولد و بلوغ در شبکیه دیده نمی‌شود.

Foxn4 تولید آماکرین‌ها و سلول‌های افقی را با تنظیم بیان عوامل رونویسی Math3، Ptf1a و NeroD1 در سلول‌های پیش‌ساز شبکیه کنترل می‌کند (۲۹). همراه با Foxn4، Homeobox عامل Pax6 نقش مهم در شکل‌گیری سلول‌های آماکرین و افقی دارد. برای تولید سلول‌های افقی فعالیت هر دو عامل رونویسی Pax6 و Foxn4 نیاز است؛ به طوری که در غیاب هر کدام از این ژن‌ها، هیچ سلول افقی تولید نمی‌شود، اما جمعیت اندکی از سلول‌های آماکرین تولید می‌شود. فعال‌سازی عوامل رونویسی Math3 و NeroD1 توسط عامل Foxn4 که در تولید آماکرین‌ها وجود دارد، در غیاب Foxn4 توسط یک مسیر جبرانی دیگر نیز صورت می‌گیرد که عامل تنظیمی آن ناشناخته است (۳۰-۲۹).

Math3 در تولید سلول‌های دوقطبی نیز نقش دارد و در سلول‌های آماکرین و افقی بیان می‌گردد. Math3 و NeuroD1 دو عامل رونویسی Helix-loop-helix بازی می‌باشند که در توسعه‌ی سلول‌های آماکرین نقش دارند. بیان هر کدام از عوامل رونویسی Math3 و NeuroD1 به همراه یکی از Homeobox ژن‌های Pax6 و یا Six3، باعث ایجاد سلول‌های آماکرین می‌شود (۱۱).

ترکیب Math3 با هر یک از این دو عامل Homeobox، سلول‌های آماکرین و افقی را تولید می‌نماید، اما ترکیب NeroD1 با هر یک از این دو عامل Homeobox، تنها سلول‌های آماکرین را تولید می‌نماید که نشان می‌دهد نقش Math3 و NeuroD1 به صورت مجزا می‌باشد و به طور کامل یکسان نیست (۲۷).

در سطح ملکولی، Ptf1a اولین هدف پایین‌دست Foxn4 است که در غیاب Foxn4 بیان آن ناپدید می‌شود. سلول‌های بیان کننده‌ی Ptf1a به طور منحصر سلول‌های آماکرین یا افقی را تولید می‌نمایند و غیر فعال‌سازی این عامل رونویسی، موجب حذف کامل سلول‌های افقی و کاهش شدید در تعداد سلول‌های آماکرین می‌شود. عامل رونویسی Ptf1a که به صورت گذرا در پیش‌سازهای پس میتوزی در شبکیه‌ی در حال تکوین موش بیان می‌گردد، به طور مثبتی بیان Prox1 را در سلول‌هایی که مسیر تمایزی سلول‌های افقی را دنبال می‌کنند، تنظیم می‌نماید. Homeobox Prox1، عامل اصلی و ذاتی برای شکل‌گیری سلول‌های افقی است (۳۱-۳۰، ۱۰).

گیرنده‌های نوری

شبکیه‌ی مهرداران محتوی میلیون‌ها گیرنده‌ی نوری متشکل از نورون‌های استوانه‌ای و مخروطی است که برای پدیده‌ی Phototransduction تخصص یافته‌اند. نور پس از عبور از سلول‌های مختلف به گیرنده‌های نوری می‌رسد. نور این سلول‌ها را فعال می‌سازد تا نور را به سیگنال عصبی تبدیل کنند.

در شبکیه‌ی انسان حدود ۱۲۰ میلیون سلول استوانه‌ای و ۷-۶ میلیون سلول مخروطی وجود دارد. این سلول‌ها، ژن‌های اختصاصی برای عملکرد خود بیان می‌کنند. فتوپیگمان اختصاصی در سلول‌های استوانه‌ای ردوپسین است و مسؤول دید در تاریکی می‌باشد. این سلول‌ها بیشتر در قسمت‌های حاشیه‌ای شبکیه قرار گرفته‌اند. سلول‌های مخروطی که مسؤول دید رنگی می‌باشند، در قسمت مرکزی ماکولا متمرکز شده‌اند. سیستم دید رنگی در اغلب پستانداران با حضور ۲ نوع فتوپیگمان اپسین با حساسیت به طول موج کوتاه (S یا Short) و متوسط (M یا Medium)

همراه است، اما در انسان پیگمان سومی در سلول‌های مخروطی برای طول موج‌های بلندتر (L یا Long) حضور دارد که در طول تکامل، از مضاعف شدگی‌هایی که در ژن M- اپسین بر روی کروموزوم x رخ داده است، ایجاد می‌گردد. فهم شکل‌گیری دید رنگی نیاز به شناسایی عوامل رونویسی دارد که شروع بیان نوع اپسین را تنظیم می‌کنند (۳۳-۳۲).

Homeodomain عامل otx2، از عوامل تعیین کننده در شکل‌گیری چشم است که برای تعیین سرنوشت گیرنده‌های نوری ضروری است. عملکرد ملکولی otx2 تا حد زیادی ناشناخته است، اما مطالعات مختلف نشان داده است که otx2 رونویسی ژن‌های زیادی از گیرنده‌های نوری از جمله Crx را از طریق اتصال مستقیم به Promoter فعال می‌سازد. این امر، منجر به شکل‌گیری و تمایز نهایی و حفظ و نگهداری گیرنده‌های نوری می‌گردد. حذف این ژن در دوران جنینی، منجر به مرگ جنین و در دوران بلوغ در موش تا حذف کامل گیرنده‌های نوری،کوچک شدن و کاهش در تعداد ملانوزوم در سلول‌های رنگدانه‌ای چشم همراه است، اما سایر سلول‌های شبکیه از این جهش متأثر نمی‌شوند. بیان otx2 در سلول‌های بنیادی مشتق شده از اجسام مژکی و عنبیه در رت، کفایت می‌کند تا این سلول‌ها به سلول‌های شبه گیرنده‌های نوری تمایز یابند که اثبات می‌کند بیان otx2، یک ویژگی اساسی در تخصصی شدن گیرنده‌های نوری است (۳۵-۳۴).

Crx دیگر عامل رونویسی کلیدی برای تمایز گیرنده‌های نوری است که با otx2 همولوژی دارد. این دو ژن، برای اتصال به توالی‌های خاصی که در Promoter و افزاینده‌ی بسیاری از ژن‌های گیرنده‌های نوری است، تمایل بالایی دارند. بنابراین، Crx ژن‌های زیادی را از طریق اتصال به این نواحی به طور مستقیم فعال می‌سازد، از جمله ژن‌های تنظیم کننده‌ی Phototransduction، متابولیسم، شکل‌گیری قطعه‌ی خارجی، اپسین، عوامل رونویسی عمومی و اختصاصی ویژه‌ی گیرنده‌های نوری. موتاسیون در Crx با بیماری‌های Degenerative شبکیه مانند Cone-rod dystrophy-2، Retinitis pigmentosa (RP) و Leber congenital amaurosis (LCA) همراه است. بیان crx در سلول‌های بنیادی مشتق شده از اجسام مژکی و عنبیه در رت، با قدرت همانند otx2 باعث شکل‌گیری سلول‌های بیان کننده‌ی اپسین می‌گردد (۳۸-۳۵).

عوامل تعیین کننده‌ی رده‌ی سلول‌های استوانه‌ای

Nrl یک عامل رونویسی ذاتی برای توسعه و عملکرد سلول‌های استوانه‌ای است و بیان ژن‌های زیادی از جمله عامل رونویسی Nr2e3، ردوپسین، زیرواحد بتای cGMP فسفو دی‌استراز پروتئین‌های مسیرهای سیگنالینگ و ... را در سینرژی با عوامل رونویسی دیگر از جمله crx تنظیم می‌نماید (۳۹). موتاسیون در این ژن، با بیماری‌های Degenerative شبکیه و رتینیت پیگمنتوزا همراه است. حذف Nrl در موش با فقدان گیرنده‌های نوری مخروطی همراه است، اما شکل‌گیری سلول استوانه‌ای به ویژه S-cone افزایش می‌یابد که نشان می‌دهد Nrl، تعیین سرنوشت سلول‌های استوانه‌ای را با مهار ژن‌های ویژه‌ی سلول‌های مخروطی در سلول‌های استوانه‌ای انجام می‌دهد (۳۵).

Nr2e3، گیرنده‌ی هسته‌ای ویژه‌ی گیرنده‌ی نوری با لیگاند ناشناخته می‌باشد. اوج بیان Nr2e3 در زمان

بلوغ سلول‌های استوانه ای دیده شده است و در بزرگسالان حفظ می‌شود، اما سطح آن کاهش می‌یابد. ماندگاری بیان در پستانداران پیشنهاد می‌دهد که این عامل، نقش مهم در تمایز و نگهداری سلول‌های استوانه‌ای دارد. عملکرد Nr2e3 از طریق غیر فعال ساختن و عدم بیان ژن‌های ویژه سلول‌های مخروطی و فعال‌سازی ژن‌های سلول‌های استوانه‌ای از طریق واکنش با crx-Nrl می‌باشد. شواهد بسیار زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد Nr2e3 از اهداف پایین‌دست ژن Nrl است. موتاسیون Nr2e3 در انسان با بیماری اتوزومی مغلوب سندرم افزایش S-cone (ESCS) و نقص در عملکرد سلول‌های استوانه‌ای و کوری در میانسالی همراه است. در ESCS وجود سلول‌هایی که همزمان دو نوع اپسین S و M را بیان می‌نمایند نیز غیر معمول است (۴۱-۴۰، ۳۵).

عوامل تعیین کننده‌ی سلول‌های مخروطی

$ROR\beta_2$ یک گیرنده‌ی هسته‌ای با لیگاند ناشناخته است. وجود توالی حفاظت شده در بالادست ژن S-اپسین در انسان و موش، جایگاه هدف عامل $ROR\beta_2$ است که بیان ژن S- اپسین را به تنهایی القا می‌نماید، اما اثر تعاونی با Crx در فعال‌سازی بیشتر این ژن دارد. مطالعات نشان می‌دهد، $ROR\beta_2$ ممکن است دارای یک نقش اضافی در تمایز هر دو نوع سلول مخروطی و استوانه‌ای باشد (۴۲، ۳۵، ۳۳). عامل دیگر -RXR- گیرنده‌ی مرتبط به رتینوئیک اسید است که نقش مهاری در القای بیان ژن S- اپسین دارد (۳۵).

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد سلول‌های مخروطی نابالغ مسیر پیش‌زمینه‌ای سلول‌های مخروطی نوع S را دنبال می‌کنند. هورمون تیروئید و گیرنده‌ی آن TRβ2، شکل‌گیری سلول‌های مخروطی نوع M یا L و سرکوب شکل‌گیری سلول‌های مخروطی نوع S را دنبال می‌کنند (۴۴-۴۳، ۳۵).

سلول Muller glia

Glia اصلی در چشم، Muller glia می‌باشد. جسم سلولی این سلول‌ها در لایه‌ی میانی شبکیه قرار گرفته است، اما خود سلول در سراسر ضخامت شبکیه کشیده شده و نقش محافظتی برای نورون‌های موجود در شبکیه و انسجام ساختار آن بر عهده دارد. با وجود این که بیشتر مطالعات در شبکیه بر روی نورون‌ها تمرکز دارند، مطالعات اخیر بر روی Glia cellها در سیستم اعصاب مرکزی و در چشم، یک دید عمیق‌تر از عملکرد Glia cellها فراهم کرده است و اهمیت آن‌ها را در حمایت متابولیکی و نگهداری سلامت محیط و بافتی که در آن فعالیت دارند، اثبات کرده است. سلول‌های Muller glia، بسیار مشابه سلول‌های پیش‌ساز شبکیه هستند. زمانی که از نظر مورفولوژیکی و نشانگرهای ملکولی مقایسه می‌شوند، این سلول‌ها Late stage retinal progenitor cell می‌باشند که برخی از عملکردهای اصلی Glia را کسب کرده‌اند، اما به طور غیر قابل برگشت، حالت پیش‌سازی را ترک نمی‌کنند. مطالعات نشان داده است که در پی آسیب‌های شدید به شبکیه، سلول‌های Muller glia، قابلیت تکثیر و تمایز به نورون‌های شبکیه را همانند سلول‌های پیش‌ساز شبکیه دارند (۴۶-۴۵).

بیان مسیر سیگنالینگ Notch در پیش‌سازهای پس میتوزی شبکیه، باعث شکل‌گیری ویژگی Glia و

غیاب خاصیت سلول‌های بنیادی می‌گردد. بنا بر این، انتخاب سرنوشت سلول Glia در طی یا بعد از تقسیم نهایی سلول‌های پیش‌ساز شبکیه، صورت می‌گیرد. این که دریافت سیگنال‌های خارجی توسط پیش‌سازهای پس میتوزی و یا خروج سلول از چرخه‌ی سلولی باعث شکل‌گیری Glia می‌شود، هنوز نامعلوم است. علاوه بر عوامل رونویسی Sox2، Hes1، Hes5 و Hers2 که در توسعه‌ی Muller glia نقش دارد، افزایش بیان Homeobox عوامل Rax و Chx10 در مراحل پایانی تکوین شبکیه، با افزایش گلیکوژنز همراه است. در واقع، در مرحله‌ی پایانی تکوین شبکیه، افزایش بیان Chx10 از شکل‌گیری گیرنده‌های نوری استوانه‌ای ممانعت می‌کند و افزایش بیان Rax با افزایش بیان عوامل رونویسی Hes1 و Notch همراه است که این افزایش بیان، با اتصال Rax به ناحیه‌ی Promoter این ژن‌ها صورت می‌گیرد (۱۱).

فعالیت مجموعه‌ای از عوامل رونویسی و مسیرهای سیگنالینگ همچون RAX، Notch، Hes1 و Hes5 اجازه می‌دهد سلول‌های پیش‌ساز شبکیه در مراحل ابتدایی تکوین شبکیه، تکثیر شوند و مجموعه‌ای از آن‌ها تا زمان مناسب برای شکل‌گیری Glia غیر متعهد باقی بمانند. این که «چرا سلول‌های Muller glia در مراحل نهایی تکوین شبکیه شکل می‌گیرند و نه در مراحل ابتدایی؟»، نامعلوم است. شاید عوامل ناشناخته‌ی تعیین سرنوشت Glia، تا مراحل آخر توسعه بیان نمی‌شوند.

نتیجه‌گیری

شکل‌گیری شبکیه‌ی عصبی شامل سه مرحله‌ی تکثیر سلول‌های پیش‌ساز، تمایز نورونی و تمایز سلول‌های Glia است که به طور عمده توسط عوامل رونویسی Helix-loop-helix کنترل می‌شود. تکثیر سلول‌های پیش‌ساز شبکیه و حفظ حالت تمایز نیافته در سلول‌های پیش‌ساز، به منظور تأمین منبع کافی از سلول‌های پیش‌ساز شبکیه برای مراحل بعدی تمایز نورونی و سپس سلول‌های Glia ضروری است که به طور عمده توسط Hes1 و Hes5 صورت می‌گیرد.

در مراحل بعد، سلول‌های پیش‌ساز شبکیه در یک فرایند وابسته به زمان، صلاحیت کسب سرنوشت سلولی مناسب را به دست می‌آورد؛ به طوری که گانگلیون و آماکرین در مراحل ابتدایی پیدایش شبکیه و سلول‌های دوقطبی و Glia، در مراحل انتهایی شکل می‌گیرند. در این فرایند، ترکیب مناسب عوامل رونویسی Helix-loop-helix و عوامل Homeobox، نقش اساسی دارد.

اگر چه نقش عوامل رونویسی در تخصصی شدن سلول‌های شبکیه مشخص شده است و تغییر بیان مجموعه‌ای از عوامل رونویسی با گذشت زمان در این فرایند رخ می‌دهد، اما مکانیسمی که این تغییرات و کسب سرنوشت‌های مختلف سلولی را با گذشت زمان تنظیم می‌نماید، ناشناخته است.

تخریب و فقدان عملکرد سلول‌های شبکیه که در بیماری‌های مختلف شبکیه از جمله Degeneration ماکولا وابسته به سن (AMD یا Age-related macular degeneration) و رتینیت پیگمنتوزا (RP یا Retinitis pigmentosa) ایجاد می‌شود، فرایند بینایی را در انسان دچار اختلال می‌سازد (۴۸-۴۷).

عدم بازسازی سلول‌های عصبی آسیب دیده‌ی شبکیه در پستانداران، از جمله انسان در دهه‌های

اخیر، طیف وسیعی از تحقیقات در زمینه‌ی چشم را به بررسی امکان جایگزینی سلول‌های شبکیه اختصاص داده است و تلاش‌های زیادی برای درمان این بیماری‌ها انجام شده است (۵۰-۴۹).

مطالعه و شناسایی عوامل رونویسی دخیل در تمایز نورون از سلول‌های پیش‌ساز، امکان بازسازی نورون‌های شبکیه را فراهم می‌کند؛ به طوری که در پژوهش‌های مختلف، با به کارگیری منابع متفاوت از سلول‌های بنیادی و عوامل رونویسی مناسب، ایجاد نورون‌های شبکیه گزارش شده است.

References

1. Martinez-Morales JR, Rodrigo I, Bovolenta P. Eye development: a view from the retina pigmented epithelium. Bioessays 2004; 26(7): 766-77.
2. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. Physiol Rev 2005; 85(3): 845-81.
3. Harada T, Harada C, Parada LF. Molecular regulation of visual system development: more than meets the eye. Genes Dev 2007; 21(4): 367-78.
4. Marquardt T, Gruss P. Generating neuronal diversity in the retina: one for nearly all. Trends Neurosci 2002; 25(1): 32-8.
5. Wang JC, Harris WA. The role of combinational coding by homeodomain and bHLH transcription factors in retinal cell fate specification. Dev Biol 2005; 285(1): 101-15.
6. Graven SN, Browne JV. Visual development in the human fetus, infant, and young child. Newborn Infant Nurs Rev 8(4): 194-201.
7. Byerly MS, Blackshaw S. Vertebrate retina and hypothalamus development. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 2009; 1(3): 380-9.
8. Martinez-Morales JR, Del BF, Nica G, Hammerschmidt M, Bovolenta P, Wittbrodt J. Differentiation of the vertebrate retina is coordinated by an FGF signaling center. Dev Cell 2005; 8(4): 565-74.
9. Nguyen M, Arnheiter H. Signaling and transcriptional regulation in early mammalian eye development: a link between FGF and MITF. Development 2000; 127(16): 3581-91.
10. Ohsawa R, Kageyama R. Regulation of retinal cell fate specification by multiple transcription factors. Brain Res 2008; 1192: 90-8.
11. Hatakeyama J, Kageyama R. Retinal cell fate determination and bHLH factors. Semin Cell Dev Biol 2004; 15(1): 83-9.
12. Brown NL, Kanekar S, Vetter ML, Tucker PK, Gemza DL, Glaser T. Math5 encodes a murine basic helix-loop-helix transcription factor expressed during early stages of retinal neurogenesis. Development 1998; 125(23): 4821-33.
13. Yang Z, Ding K, Pan L, Deng M, Gan L. Math5 determines the competence state of retinal ganglion cell progenitors. Dev Biol 2003; 264(1): 240-54.
14. Isenmann S, Kretz A, Cellerino A. Molecular determinants of retinal ganglion cell development, survival, and regeneration. Prog Retin Eye Res 2003; 22(4): 483-543.
15. Riesenberg AN, Le TT, Willardsen MI, Blackburn DC, Vetter ML, Brown NL. Pax6 regulation of Math5 during mouse retinal neurogenesis. Genesis 2009; 47(3): 175-87.
16. Wang SW, Kim BS, Ding K, Wang H, Sun D, Johnson RL, et al. Requirement for math5 in the development of retinal ganglion cells. Genes Dev 2001; 15(1): 24-9.
17. Qiu F, Jiang H, Xiang M. A comprehensive negative regulatory program controlled by Brn3b to ensure ganglion cell specification from multipotential retinal precursors. J Neurosci 2008; 28(13): 3392-403.
18. Rowan S, Chen CM, Young TL, Fisher DE, Cepko CL. Transdifferentiation of the retina into pigmented cells in ocular retardation mice defines a new function of the homeodomain gene Chx10. Development 2004; 131(20): 5139-52.
19. Dorval KM, Bobechko BP, Ahmad KF, Bremner R. Transcriptional activity of the paired-like homeodomain proteins CHX10 and VSX1. J Biol Chem 2005; 280(11): 10100-8.
20. Livne-Bar I, Pacal M, Cheung MC, Hankin M, Trogadis J, Chen D, et al. Chx10 is required to block photoreceptor differentiation but is dispensable for progenitor proliferation in the postnatal retina. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(13): 4988-93.
21. Kim DS, Ross SE, Trimarchi JM, Aach J, Greenberg ME, Cepko CL. Identification of molecular markers of bipolar cells in the murine retina. J Comp Neurol 2008; 507(5): 1795-810.
22. Bramblett DE, Pennesi ME, Wu SM, Tsai MJ. The transcription factor Bhlhb4 is required for

rod bipolar cell maturation. Neuron 2004; 43(6): 779-93.
23. Chow RL, Volgyi B, Szilard RK, Ng D, McKerlie C, Bloomfield SA, et al. Control of late off-center cone bipolar cell differentiation and visual signaling by the homeobox gene Vsx1. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(6): 1754-9.
24. Hayashi T, Huang J, Deeb SS. Expression of rinx/vsx1 during postnatal eye development in cone-bipolar, differentiating ganglion, and lens fiber cells. Jpn J Ophthalmol 2005; 49(2): 93-105.
25. Ohtoshi A, Wang SW, Maeda H, Saszik SM, Frishman LJ, Klein WH, et al. Regulation of retinal cone bipolar cell differentiation and photopic vision by the CVC homeobox gene Vsx1. Curr Biol 2004; 14(6): 530-6.
26. Cherry TJ, Trimarchi JM, Stadler MB, Cepko CL. Development and diversification of retinal amacrine interneurons at single cell resolution. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(23): 9495-500.
27. Inoue T, Hojo M, Bessho Y, Tano Y, Lee JE, Kageyama R. Math3 and NeuroD regulate amacrine cell fate specification in the retina. Development 2002; 129(4): 831-42.
28. Gouge A, Holt J, Hardy AP, Sowden JC, Smith HK. Foxn4--a new member of the forkhead gene family is expressed in the retina. Mech Dev 2001; 107(1-2): 203-6.
29. Li S, Mo Z, Yang X, Price SM, Shen MM, Xiang M. Foxn4 controls the genesis of amacrine and horizontal cells by retinal progenitors. Neuron 2004; 43(6): 795-807.
30. Fujitani Y, Fujitani S, Luo H, Qiu F, Burlison J, Long Q, et al. Ptf1a determines horizontal and amacrine cell fates during mouse retinal development. Development 2006; 133(22): 4439-50.
31. Nakhai H, Sel S, Favor J, Mendoza-Torres L, Paulsen F, Duncker GI, et al. Ptf1a is essential for the differentiation of GABAergic and glycinergic amacrine cells and horizontal cells in the mouse retina. Development 2007; 134(6): 1151-60.
32. Deeb SS. Genetics of variation in human color vision and the retinal cone mosaic. Curr Opin Genet Dev 2006; 16(3): 301-7.
33. Roberts MR, Hendrickson A, McGuire CR, Reh TA. Retinoid X receptor (gamma) is necessary to establish the S-opsin gradient in cone photoreceptors of the developing mouse retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(8): 2897-904.
34. Henderson RH, Williamson KA, Kennedy JS, Webster AR, Holder GE, Robson AG, et al. A rare de novo nonsense mutation in OTX2 causes early onset retinal dystrophy and pituitary dysfunction. Mol Vis 2009; 15: 2442-7.
35. Swaroop A, Kim D, Forrest D. Transcriptional regulation of photoreceptor development and homeostasis in the mammalian retina. Nat Rev Neurosci 2010; 11(8): 563-76.
36. Hennig AK, Peng GH, Chen S. Regulation of photoreceptor gene expression by Crx-associated transcription factor network. Brain Res 2008; 1192: 114-33.
37. Furukawa T, Morrow EM, Cepko CL. Crx, a novel otx-like homeobox gene, shows photoreceptor-specific expression and regulates photoreceptor differentiation. Cell 1997; 91(4): 531-41.
38. Peng GH, Chen S. Crx activates opsin transcription by recruiting HAT-containing co-activators and promoting histone acetylation. Hum Mol Genet 2007; 16(20): 2433-52.
39. Oh EC, Cheng H, Hao H, Jia L, Khan NW, Swaroop A. Rod differentiation factor NRL activates the expression of nuclear receptor NR2E3 to suppress the development of cone photoreceptors. Brain Res 2008; 1236: 16-29.
40. Cheng H, Khanna H, Oh EC, Hicks D, Mitton KP, Swaroop A. Photoreceptor-specific nuclear receptor NR2E3 functions as a transcriptional activator in rod photoreceptors. Hum Mol Genet 2004; 13(15): 1563-75.
41. Haider NB, Mollema N, Gaule M, Yuan Y, Sachs AJ, Nystuen AM, et al. Nr2e3-directed transcriptional regulation of genes involved in photoreceptor development and cell-type specific phototransduction. Exp Eye Res 2009; 89(3): 365-72.
42. Srinivas M, Ng L, Liu H, Jia L, Forrest D. Activation of the blue opsin gene in cone photoreceptor development by retinoid-related orphan receptor beta. Mol Endocrinol 2006; 20(8): 1728-41.
43. Liu H, Etter P, Hayes S, Jones I, Nelson B, Hartman B, et al. NeuroD1 regulates expression of thyroid hormone receptor 2 and cone opsins in the developing mouse retina. J Neurosci 2008; 28(3): 749-56.
44. Ng L, Hurley JB, Dierks B, Srinivas M, Salto C, Vennstrom B, et al. A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors. Nat Genet 2001; 27(1): 94-8.
45. Fischer AJ, Reh TA. Potential of Muller glia to become neurogenic retinal progenitor cells. Glia 2003; 43(1): 70-6.
46. Jadhav AP, Roesch K, Cepko CL. Development and neurogenic potential of Muller glial cells in the vertebrate retina. Prog Retin Eye Res 2009; 28(4): 249-62.

47. Liang FQ, Godley BF. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. Exp Eye Res 2003; 76(4): 397-403.
48. Radtke ND, Seiler MJ, Aramant RB, Petry HM, Pidwell DJ. Transplantation of intact sheets of fetal neural retina with its retinal pigment epithelium in retinitis pigmentosa patients. Am J Ophthalmol 2002; 133(4): 544-50.
49. Meyer JS, Shearer RL, Capowski EE, Wright LS, Wallace KA, McMillan EL, et al. Modeling early retinal development with human embryonic and induced pluripotent stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(39): 16698-703.
50. Bi YY, Feng DF, Pan DC. Stem/progenitor cells: a potential source of retina-specific cells for retinal repair. Neurosci Res 2009; 65(3): 215-21.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 26.06.2015
Vol. 33, No. 351, 3rd Week, November 2015
Accepted: 18.09.2015

The Role of Transcription Factors in Regulating the Development and Differentiation of Neural Retina Cells

Razeih Heidari MSc[1], Fatemeh Nazemroaya MSc[1], Majid Kheirollahi PhD[2]

Review Article

Abstract

Neural retina is the part of the diencephalon and because of the relatively simple structure in known as a suitable model for studying the molecular mechanisms of the central nervous system. Visual perception is the result of the function of six types of neurons organized in the structure of the neural retina. Neural retina develops via the proliferation of a common precursor cell in the inner layer of the optic cup. Retinal progenitor cell acquires the competent to differentiate into different cell fates by different factors in a time-dependent and protected manner in the mammals. Destruction and loss of these cells in the retina occurs in various retinal diseases and impairs the process of human vision. Lack of reconstruction of damaged nerve cells in the retina of mammals, including humans is a noted problem; and in recent decades, a wide range of research in the eye field allocated the possibility of replacing the retinal cells and many efforts is made to treat these diseases. Study and identifying the transcription factors involved in neuronal differentiation can provide a useful tool for gene therapy aiming to regenerate retinal neurons in the near future.

Keywords: Transcription factor, Neural retina, Retinal progenitor cells

Citation: Heidari R, Nazemroaya F, Kheirollahi M. **The Role of Transcription Factors in Regulating the Development and Differentiation of Neural Retina Cells.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(351): 1584-96

1- Pediatrics Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Pediatrics Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Kheirollahi PhD, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir