مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۸/هفته دوم دی ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۵/۱۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۸/۲۰

نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکامل چشم و گوش

شاهین روحی[۱]، دکتر حسین صالحی[۲]، دکتر نوشین امیرپور[۲]

مقاله مروری

چکیده

سلول‌های ستیغ عصبی، سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی، مهاجر و مختص مهره‌داران می‌باشند که نقش حیاتی در تکامل بسیاری از اندام‌های جنین دارند. این سلول‌ها از بخش پشتی لوله‌ی عصبی در حال تشکیل جدا شده، به نواحی مختلفی از بدن مهاجرت و در تشکیل ساختارهای مختلف شرکت می‌کنند. در مغز قدامی مهره‌داران، جمعیت مشخصی از سلول‌های ستیغ عصبی به قوس‌های حلقی و مزانشیم اطراف چشمی مهاجرت کرده، در تکوین گوش و چشم نقش مهمی را ایفا می‌کنند. دانستن نقش سلول‌های ستیغ عصبی در شکل‌گیری این اعضای حسی مهم در هر دو زمینه‌ی دانش علوم پایه و بالینی مفید است. با توجه به این که نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین گوش و چشم گردآوری نشده بود، هدف این مقاله‌ی مروری، جمع‌آوری مطالعاتی بود که نقش این سلول‌ها در تکوین ساختارهای گوش و چشم را نشان دهد.

واژگان کلیدی: سلول‌های ستیغ عصبی، گوش، چشم، تکامل

ارجاع: روحی شاهین، صالحی حسین، امیرپور نوشین. **نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکامل چشم و گوش.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۹۴۳-۱۹۵۲

مقدمه

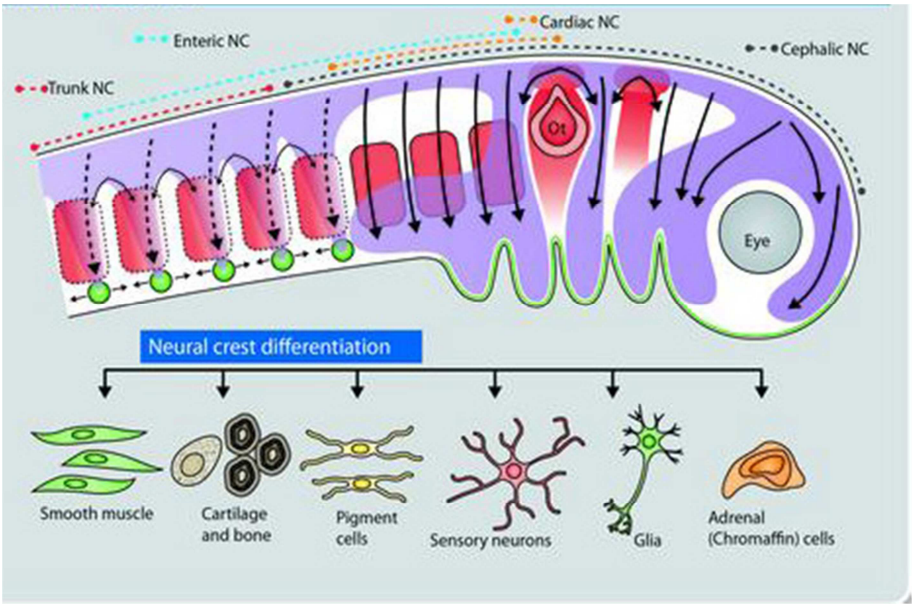
در هنگام برجسته شدن صفحه‌ی عصبی (Neural plate) و تشکیل چین‌های عصبی (Neural fold)، دسته‌ای از سلول‌ها در کناره‌ی جانبی یا ستیغ نورواکتودرم ظاهر می‌شوند. به این دسته از سلول‌ها، سلول‌های ستیغ عصبی (Neural crest) می‌گویند. ستیغ عصبی، ساختاری موقتی است؛ چرا که سلول‌های آن پس از بسته شدن لوله‌ی عصبی، سریع پراکنده می‌شوند. این سلول‌ها با مهاجرت فعال و جابه‌جایی، نورواکتودرم را ترک می‌کنند و وارد مزودرم زیرین می‌شوند و از اپی‌تلیوم به مزانشیم تغییر می‌یابند (۱). سلول‌های ستیغ عصبی، از پشتی‌ترین ناحیه‌ی لوله‌ی عصبی منشأ می‌گیرند و بنا بر موقعیت مکانی آن‌ها در راستای طولی لوله‌ی عصبی، می‌توان این سلول‌ها را به چهار ناحیه‌ی اصلی (البته با هم‌پوشانی) تقسیم کرد. این چهار ناحیه عبارت از سلول‌های ستیغ عصبی جمجمه‌ای، قلبی، روده‌ای و تنه‌ای می‌باشند. سلول‌های ستیغ عصبی، از هر یک از این نواحی مهاجرت می‌کنند و ساختارهای بسیار مهمی از بدن را در دوره‌ی رویانی تشکیل می‌دهند (شکل ۱) (۳-۲).

سلول‌های ستیغ عصبی که در ناحیه‌ی جمجمه‌ای قرار دارند، در تشکیل ساختارهای سر مهره‌داران شرکت می‌کنند. این سلول‌ها، علاوه بر تشکیل دادن غدد تیموس، پاراتیروئید، تیروئید، استخوان آرواره و ...، بخش‌های بسیار مهمی از گوش و چشم را نیز تشکیل می‌دهند (۵-۴). در منابع مختلف، اغلب بدون اشاره به نقش دقیق این سلول‌ها در تشکیل ساختارهای گوش و چشم، اشاره‌ای کلی به نقش آن‌ها شده است. از آن جایی که طبق بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ی جامعی که نقش این سلول‌ها را در تکوین گوش و چشم نشان دهد، وجود نداشت، هدف اصلی این مقاله بیان دقیق مناطق آناتومیک از گوش و چشم می‌باشد که در دوره‌ی جنینی از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق شده‌اند. بدون شک، چنانچه این نواحی مشخص شوند، امکان انتخاب منبع سلولی مناسب برای درمان مشکلات بالینی این نواحی نیز فراهم می‌گردد.

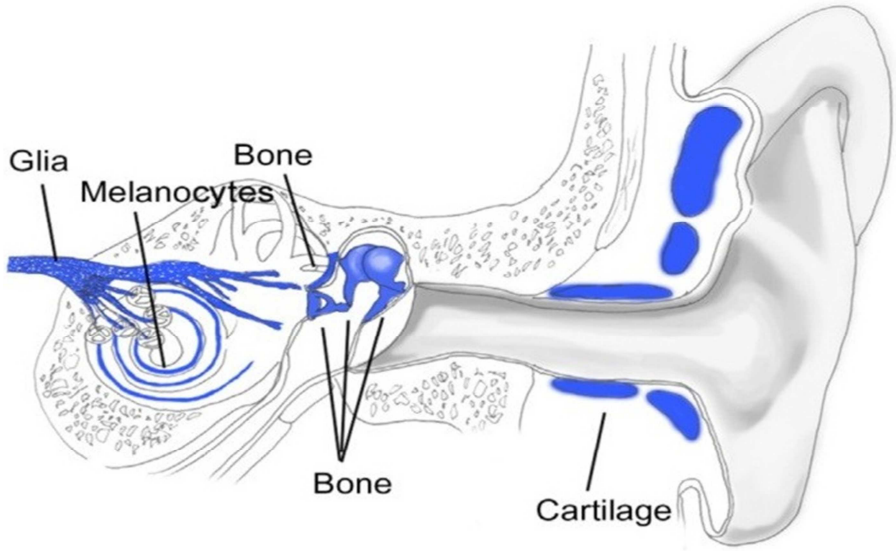
نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین گوش

در دوره‌ی جنینی، پس از مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه‌ی جمجمه‌ای، تعدادی از ساختارهای مهم گوش داخلی، میانی و خارجی تشکیل می‌شوند (۶). این ساختارها، به صورت شماتیک در شکل ۲ به نمایش در آمده است.

۱- کارشناس ارشد، گروه مهندسی بافت، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر نوشین امیرپور
Email: amirpour@med.mui.ac.ir



شکل ۱. تقسیم‌بندی نواحی مختلف سلول‌های ستیغ عصبی در راستای طولی لوله‌ی عصبی
این نواحی در شکل با نقطه‌چین مشخص شده‌اند (۵۴).



شکل ۲. بافت‌های مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی جمجمه‌ای در گوش
مناطقی که با رنگ آبی مشخص شده است. (۶)

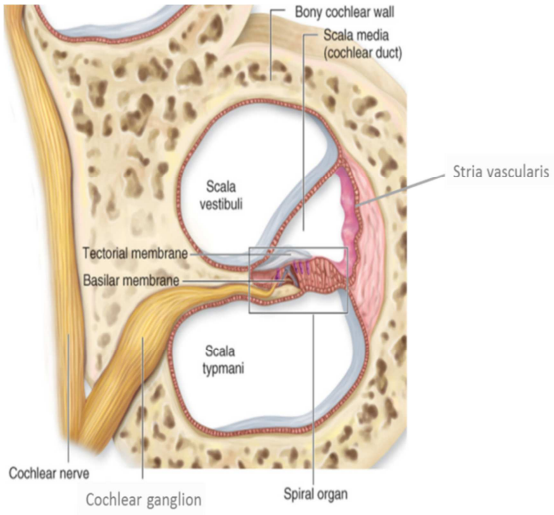
در ادامه، جزئیات ساختارهای مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی جمجمه‌ای و اهمیت هر یک از این ساختارها در عملکرد شنوایی بررسی می‌شود.

۱- ساختارهای گوش داخلی مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی جمجمه‌ای

به طور کلی، سلول‌های ستیغ عصبی در گوش داخلی به سلول‌های گلیالی اعصاب این ناحیه و سلول‌های ملانوسیتی تولید کننده‌ی مایع اندولنف در اپی‌تلیوم لایه‌ی عروقی (Stria vascularis) تبدیل می‌شوند (۶). داخل کپسول شنوایی، سلول‌های ستیغ عصبی به سلول‌های گلیالی تمایز می‌یابند و با جسم سلولی و آکسون نورون‌های گانگلیون مارپیچی Corti (Spiral ganglion of corti) و گانگلیون تعادلی (Vestibular ganglion of scarpa) ارتباط برقرار می‌کنند (۸-۶).

نورون‌های دو قطبی که جسم سلولی آن‌ها در گانگلیون مارپیچی

Corti واقع در ستونک حلزون قرار دارند، توسط سلول‌های مویی انـدام Corti تحریک می‌شوند. ایمپالس‌های عصبی ایجـاد شـده توسـط ایـن نورون‌ها در قسمت فوقانی بصـل‌النخـاع (هسـته‌هـای کوکلئـار) خاتمـه مـی‌یابـد. همچنـین، نـورون‌هـای دو قطبـی عصـب وسـتیبولار (Vestibular nerve) با سلول‌های مویی موجود در لکه‌های دیواره‌های ساکول و اتریکول و ستیغ‌های آمپول مجاری نیم‌دایـره‌ای ارتبـاط برقـرار می‌کنند و در حفظ تعادل و وضعیت نقش دارند. از این رو، سـلول‌هـای گلیال مربوط به این اعصاب، از جهت حفظ بقا و عملکرد صـحیح ایـن نورون‌ها، مهم تلقی می‌شوند (۱۰-۹). سلول‌هـای سـتیغ عصـبی خـارج کپسول شنوایی نیز به سلول‌هـای گلیـالی اقمـاری گـانگلیون دهلیـزی- حلزونی (Cochleovestibular) یا تعـادلی- شـنوایی تمـایز مـی‌یابنـد (۸-۶). همچنین، این سلول در تشکیل جمعیت کوچکی از سـلول هـای گانگلیون‌های تعادلی- شنوایی شرکت می‌کنند (شکل ۳) (۶).



شکل ۳. گانگلیون تعادلی- شنوایی (۹)

حلزون گوش داخلی از سه لوله‌ی مارپیچ تشـکیل مـی‌شـود کـه عبارت از مجرای دهلیـزی (Scala vestibuli or vestibular duct)، مجرای میانی (Scala media or cochlear duct) و مجرای صماخی (Scala tympani or tympanic duct) می‌باشند (شکل ۳). مجـرای دهلیـــزی و مجـــرای میـــانی توســـط غشـــای Reissners (Reissners membrane) یا غشـای دهلیـزی و مجـرای صـماخی و مجرای میانی نیز توسـط غشـای قاعـده‌ای (Basilar membrane) از یکـدیگر جـدا مـی‌گردنـد. بـر روی غشـای قاعـده‌ای، انـدام Corti (Organ of corti) قرار دارد که دارای دسته‌ای از سلول‌های حسـاس به محرک‌های الکترومکانیکی به نـام سـلول‌هـای مـویی (Hair cell) می‌باشد. این سلول‌ها، گیرنده‌هـای انتهـایی هسـتند کـه در پاسـخ بـه ارتعاشات صوتی، ایمپالس‌های عصبی تولید می‌کننـد. مجـرای میـانی توسط مایعی به نام اندولنف پر شده است که از نظر غلظـت یـونی بـا پری‌لنف موجود در مجرای دهلیزی و مجرای صـماخی تفـاوت دارد. اندولنف، دارای غلظت پتاسیم بالا و سدیم پایین است و دو وظیفـه‌ی مهم را در لابیرنت غشایی بر عهده دارد: ایجاد پتانسیل داخل حلزونی (Endocochlear potential)، جلـوگیری از روی هـم خوابیـدن لابیرنت غشایی (Collapse of membranous labyrinth) (۱۰-۹).

مایع اندولنف توسط سلول‌های اپی‌تلیـوم لایـه‌ی عروقـی کـه در دیواره‌ی جـانبی مجـرای حلزونـی قـرار دارد، تولیـد مـی‌شـود (۱۰). سلول‌های ملانوسیتی مشتق از ستیغ عصبی کـه در اپـی‌تلیـوم لایـه‌ی عروقی قرار دارند، مسؤول تولید مایع انـدولنف هسـتند (۱۲-۱۱). بـا وجود ترشح ملانین توسـط ایـن سـلول‌هـا، ملانـین ترشـح شـده در عملکرد شنوایی نقش مهمی ندارد. به طور مثـال، در افـراد زال، عـدم تولید ملانین توسط این سلول‌ها در روند شنوایی تأثیری ندارد. به نظر می‌رسد ملانین تولید شـده توسـط ایـن سـلول‌هـا، ممکـن اسـت در طولانی مدت در حفظ شنوایی دخالت داشته باشد (۱۴-۱۳).

اهمیت سلول‌های ملانوسیتی مشتق از ستیغ عصبی، بـه انـدازه‌ای است که نقص یا غیبت این سلول‌ها با افزایش سن موجب تخریب در اپی‌تلیوم لایه‌ی عروقی می‌شود (۱۶-۱۵). عارضه‌ی مهـم دیگـری کـه در اثر تکوین غیر طبیعی سلول‌های ملانوسیتی مشتق از سـتیغ عصـبی به وجود می‌آید، سندرم Neurocristopathy است (۶). مثالی از ایـن سـندرم، انـواع ۱ تـا ۴ سـندرم Waardenburg (WS یـا Waardenburg syndrome) اسـت کـه بـا درجـاتی از فقـدان نورون‌های حسی شنوایی و نقایص پیگمانتاسیون در گـوش، چشـم و پوست همراه می‌باشد و موجب کری در بدو تولـد یـا از دسـت دادن تدریجی شنوایی بعد از سخن گفتن می‌شود (۱۹-۱۷).

عوامل رونویسی متعددی در تمایز و زنده نگه داشتن سلول‌هـای ملانوسیتی مشتق از ستیغ عصبی دخیـل هسـتند. بـرای مثـال، MITF (Microphthalmia-associated transcription factor) در تمـایز سلول‌های ستیغ عصبی به ملانوسیت‌ها و زنده نگه داشتن سلول‌هـای پیش‌ساز ملانوسیتی مشتق از ستیغ عصـبی مهـم مـی‌باشـد (۲۲-۲۰). عامل Pax3 با همکاری Sox10 باعث بیان MITF و القای سلول‌های ستیغ عصبی به ملانوسیت‌ها می‌شود (۲۳). نقص ژنتیکی در هریک از این عوامل و یا مسیرهای مرتبط با آن‌ها، باعث ایجاد اختلال در تمایز سلول‌های ستیغ عصبی به ملانوسیت‌ها، پیگمانتاسیون پوسـت و بقـای ماده‌ی اندولنف گوش داخلی مـی‌شـود کـه منجـر بـه بـروز درجـات مختلفی از سندرم WS می‌گردد (۲۹-۲۴).

۲- ساختارهای گوش میانی و خارجی مشتق از سلول‌هـای سـتیغ عصبی جمجمه‌ای

مغز خلفی در طول محور قدامی- خلفی به مناطقی به نام رومبومر (r)

تقسیم می‌شود. سلول‌های ستیغ عصبی جمجمه‌ای از نواحی قدامی رومبومرها در جهت شکمی به درون قوس‌های حلقی و زایده‌ی پیشانی- بینی مهاجرت می‌کنند. سلول‌های ستیغ عصبی مغز میانی و رومبومرهای ۱ و ۲ مغز خلفی به اولین قوس حلقی (قوس مانديبولار) مهاجرت می‌کنند، استخوان‌های آرواره، سندانی و چکشی گوش میانی را می‌سازند. استخوان رکابی نیز توسط سلول‌های ستیغ عصبی رومبومر ۴ که به دومین قوس حلقی مهاجرت کرده‌اند، ساخته می‌شود (۳۰، ۶). مسیر مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی برای تشکیل استخوان‌های گوش میانی در شکل ۴ نمایش داده شده است.

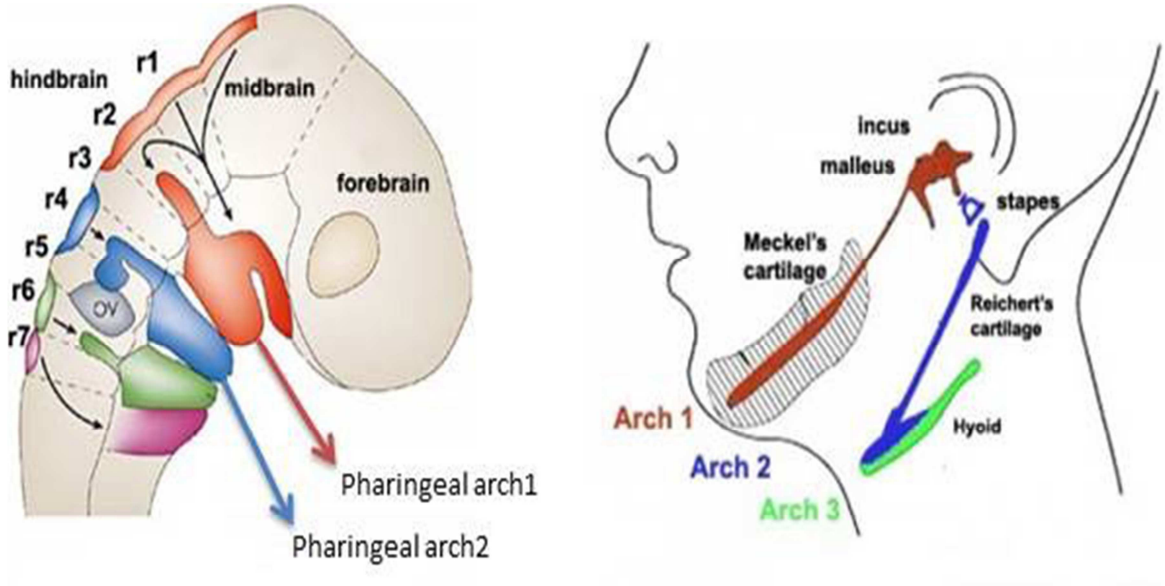
بنا بر این، هر گونه نقص در مهاجرت یا عدم توانایی در تمایز سلول‌های ستیغ عصبی به سلول‌های استخوانی گوش میانی، موجب عدم تشکیل استخوانچه‌های این ناحیه و در نتیجه ناشنوایی می‌گردد. در گوش خارجی نیز سلول‌های ستیغ عصبی مسؤول تشکیل غضروف و بافت فیبروز مجرای شنوایی خارجی و لاله‌ی گوش می‌باشند (۶).

نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین چشم

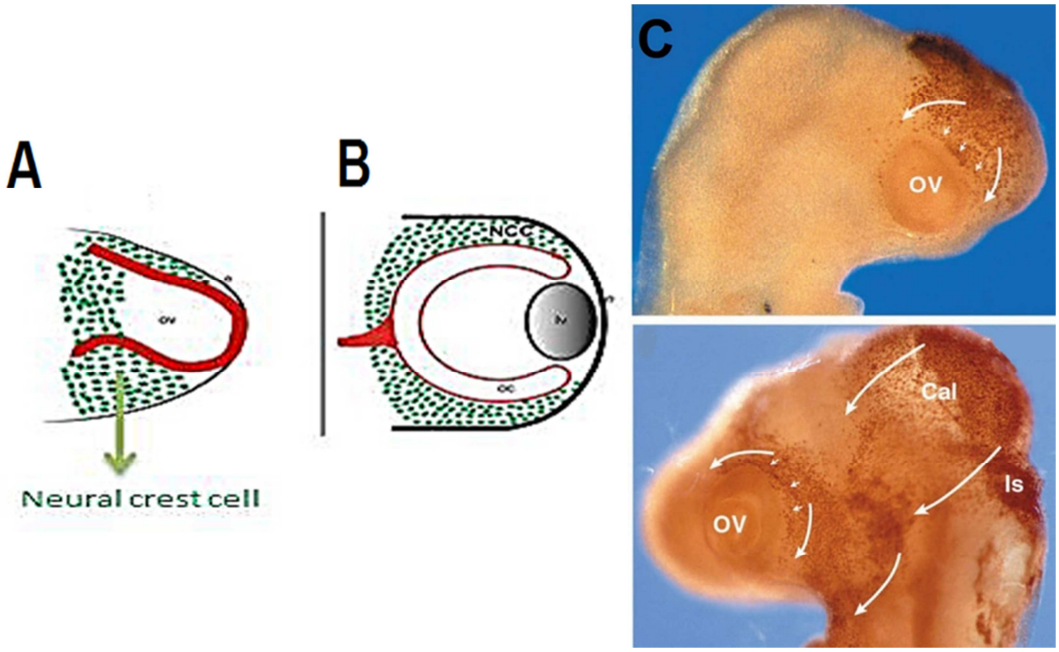
سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین ساختارهای مختلف چشم شرکت می‌کنند. نقش آن‌ها در تبدیل ناحیه‌ی چشمی آینده‌ی جنین، به چشم‌هایی با عملکرد مناسب بسیار مهم است. به منظور درک بهتر نقش تکوینی سلول‌های ستیغ عصبی در تکامل چشم، به طور مختصر مراحل تکامل اولیه‌ی چشم را در دوره‌ی جنینی بررسی می‌کنیم.

پس از تشکیل وزیکول بینایی از لوله‌ی عصبی، این وزیکول به سمت اکتودرم پوشاننده‌ی مغز قدامی گسترش می‌یابد. سپس وزیکول‌های بینایی فرو می‌روند و جام بینایی دو جداره را تشکیل می‌دهند. با القای وزیکول بینایی، اکتودرم مجاور ضخیم می‌شود و پلاکود عدسی (عدسی آینده) را به وجود می‌آورد. با گذشت زمان، پلاکود عدسی به سمت داخل فرو می‌رود و وزیکول عدسی را تشکیل می‌دهد و در دهانه‌ی جام بینایی قرار می‌گیرد. با تکامل بیشتر، دو جداره‌ی جام بینایی به دو لایه‌ی شبکیه تبدیل می‌شوند. لایه‌ی خارجی که همان اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار شبکیه (۳۳-۳۱) و لایه‌ی داخلی که شبکیه‌ی عصبی می‌باشد. هم‌زمان با تمایز لایه‌های شبکیه، عدسی اکتودرم روی خود را به قرنیه القا می‌کند (۳۴، ۱). سلول‌های ستیغ عصبی نیز در همان مراحل ابتدایی از مکان اولیه‌ی خود به منطقه‌ی چشمی آینده‌ی جنین مهاجرت می‌کنند و سراسر ناحیه‌ی پیرامون وزیکول بینایی و در آینده جام بینایی را می‌پوشانند.

سلول‌های ستیغ عصبی مهاجر به بخش قدامی جام بینایی به چند گروه تقسیم می‌شوند. یک دسته از این سلول‌ها در تماس مستقیم با اپی‌تلیوم خارجی شبکیه قرار می‌گیرند تا ناحیه‌ی لیمبوس (اتصال صلبیه- قرنیه) را بسازند. دسته‌ی دیگر به فضای بین اکتودرم سطحی و اپی‌تلیوم لنز مهاجرت می‌کنند و سطح داخلی اپی‌تلیوم قرنیه را می‌پوشانند و به اندوتلیوم قرنیه تمایز می‌یابند. دسته‌ی سوم بین اندوتلیوم قرنیه و اتاقک قدامی آینده تجمع می‌کنند و در تشکیل زاویه‌ی اتاقک قدامی (محل تشکیل شبکه‌ی ترابکولار) شرکت می‌کنند (شکل ۵) (۳۵).



شکل ۴. مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی از رومبومرها و تشکیل استخوان‌های سندانی، چکشی و رکابی گوش میانی (۳۰، ۶)



شکل ۵. (A و B): مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی به منطقه‌ی چشمی. (C): مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی بلدرچین در جنین جوجه. تصویر بالا: مهاجرت اولیه‌ی سلول‌ها به سمت وزیکول بینایی (OV یا Ocular vesicle). تصویر پایین: مهاجرت سلول از نواحی سر (Cal یا Calvarium) و تنگه (Is یا Isthmus) به اطراف وزیکول بینایی (۳۵)

الگوی پراکندگی سلول‌های ستیغ عصبی در اطراف وزیکول و جام بینایی اهمیت ویژه‌ای دارد. سلول‌های ستیغ عصبی با تولید TGFβ (Transforming growth factor beta) و فعال کردن پروتئین Smad3 موجب فعال شدن مسیر پیام‌رسانی Wnt می‌شود و در نتیجه، بیان Pax6 را در این مناطق مهار می‌کند. مهار بیان Pax6 تشکیل عدسی را تنها به ناحیه‌ی قدامی وزیکول بینایی محدود می‌کند (جایی که سلول‌های ستیغ عصبی حضور ندارند). به این ترتیب، یکی از نقش‌های مهم سلول‌های ستیغ عصبی محدود کردن تشکیل عدسی به ناحیه‌ی قدامی جام بینایی است.

از دیگر نقش‌های سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین چشم، می‌توان به تأثیر گذاری آن‌ها در تشکیل سلول‌های اپی‌تلیالی رنگدانه‌ای (RPE یا Retinal pigment epithelial) شبکیه اشاره کرد. هنگامی که وزیکول بینایی در غیاب سلول‌های مزانشیمی منطقه‌ی چشمی که شامل سلول‌های ستیغ عصبی می‌شوند کشت داده شد، بیان نشانگر سلول‌های RPE از جمله MITF دیده نشد، اما نشانگر شبکیه‌ی عصبی (Chx10) بیان گردید (۳۶). احتمال می‌رود سلول‌های ستیغ عصبی توسط پروتئین activinA که یکی از اعضای خانواده‌ی TGFβ است، در شکل‌گیری سلول‌های RPE نقش داشته باشد. در مطالعه‌ای پس از اضافه کردن activinA به محیط کشت سلول‌های وزیکول بینایی، RPE به صورت طبیعی و در غیاب مزانشیم ناحیه‌ی چشمی تشکیل شد (۳۶).

بنا بر این سلول‌های ستیغ عصبی به جز عدسی و شبکیه‌ی عصبی، در تکوین دیگر ساختارهای چشم شرکت می‌کنند. ساختارهای چشمی مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی را می‌توان در تقسیم‌بندی زیر معرفی کرد:

۱- اندوتلیوم و استرومای قرنیه

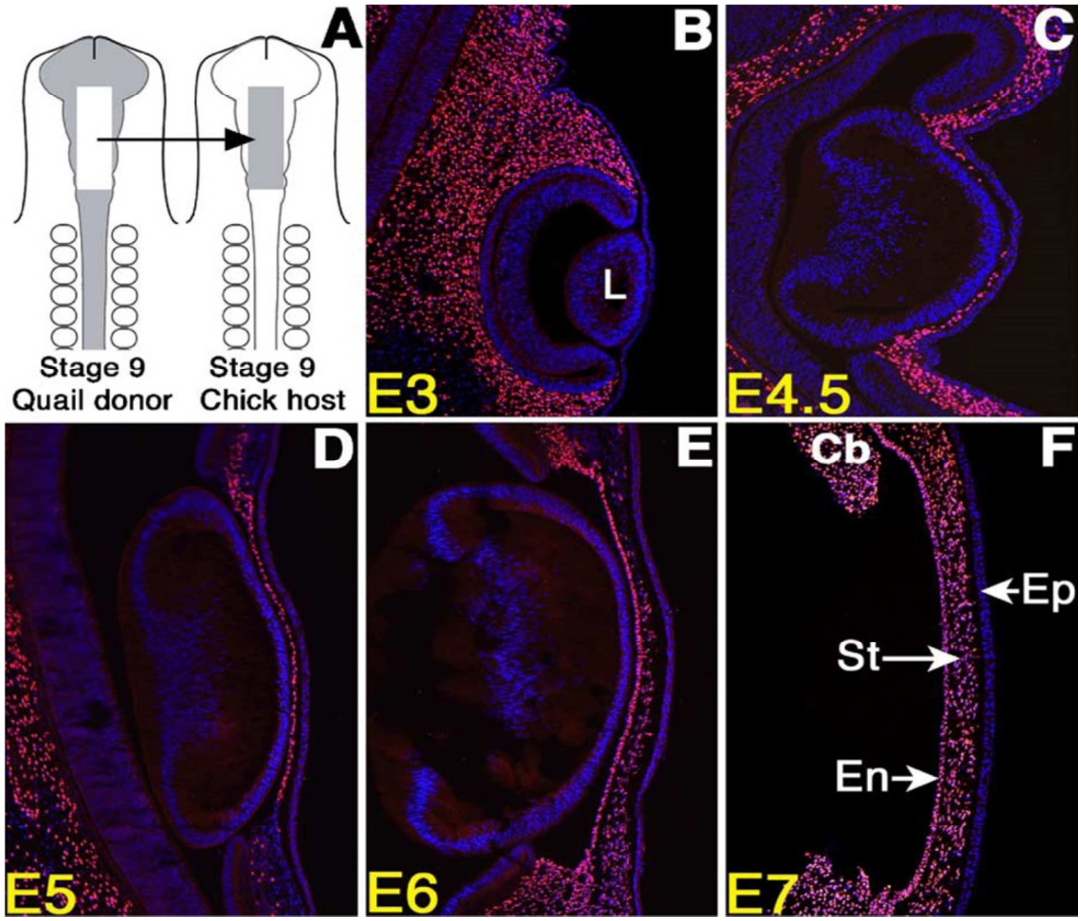
در دوره‌ی جنینی، اندوتلیوم و استرومای قرنیه از تمایز سلول‌های ستیغ عصبی به وجود می‌آیند. قرنیه در مقطع عرضی دارای ۵ لایه می‌باشد. این لایه‌ها به ترتیب از خارج به داخل شامل اپی‌تلیوم مطبق سنگفرشی خارجی، غشای پایه‌ی اپی‌تلیوم پیش‌گفته (غشای بومن)، استروما، غشای پایه‌ی اندوتلیوم و در نهایت، اندوتلیوم سنگفرشی ساده می‌باشند.

استرومای قرنیه و سلول‌های سازنده‌ی آن (کراتوسیت‌ها)، بخش اصلی قرنیه را که وظیفه‌ی انکسار نور را بر عهده دارند، تشکیل می‌دهند. سلول‌های اندوتلیوم قرنیه وظیفه‌ی آب‌گیری و تغذیه‌ی بافت استرومای قرنیه را دارند و باعث حداکثر شفافیت و انکسار مطلوب نور توسط استرومای قرنیه می‌شوند (۱۰). بعد از تشکیل عدسی چشم، عدسی اکتودرم مجاور خود را القا می‌کند تا ماتریکس خارج سلولی اولیه (استرومای اولیه) را تولید کند، ماتریکس تولید شده بستر مناسبی را برای مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی فراهم می‌سازد. سپس، سلول‌های مزانشیمی ستیغ عصبی به استرومای اولیه‌ی قرنیه مهاجرت می‌کنند تا اندوتلیوم و استرومای نهایی قرنیه را بسازند. در مطالعه‌ای بر روی جنین جوجه، نشان داده شد که موج

اول سلول‌های ستیغ عصبی مهاجرت کننده به استرومای اولیه، به لایه‌های داخلی قرنیه نظیر اندوتلیوم تمایز می‌یابند. دسته‌ی دوم سلول‌های مهاجرت کننده به کراتوسیت ای قرنیه تمایز می‌یابند و ماتریکس قرنیه‌ی بالغ را می‌سازند (۳۹-۳۷).

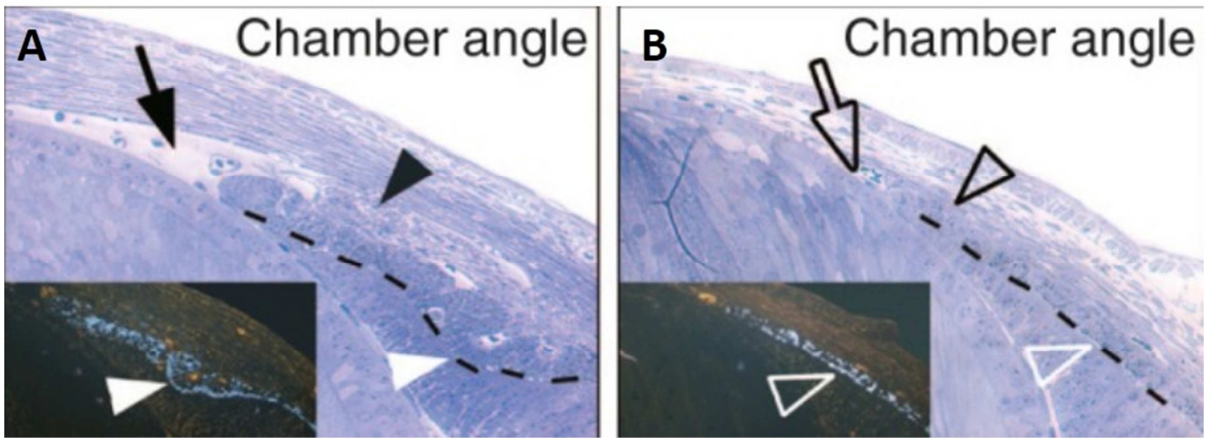
در مطالعه‌ی Lwigale و همکاران، بخش قدامی لوله‌ی عصبی حاوی سلول‌های ستیغ عصبی جنین بلدرچین، به همان ناحیه از لوله‌ی عصبی جنین جوجه پیوند زده شد (شکل ۶). در جنین کایمر حاصل، سلول‌های نشان‌دار ستیغ عصبی جنین بلدرچین، در طی دوره‌های زمانی مختلف از شروع تشکیل قرنیه (E3 تا E7)، بین اپی‌تلیوم سطحی تشکیل دهنده‌ی قرنیه (Ep یا Epithelium) و عدسی (L یا Lens) مهاجرت می‌کنند و اندوتلیوم قرنیه (En یا Endothelium) و لایه‌ی استرومای قرنیه (St یا Stroma) را تشکیل می‌دهند. در این مطالعه، به وضوح تمایز کراتوسیت‌های قرنیه از سلول‌های ستیغ عصبی اثبات شده است. پس از تزریق سلول‌های کراتوسیت قرنیه به محل سلول‌های ستیغ عصبی جنین جوجه، این سلول‌ها، تغییر شکل یافتند و تکثیر شدند. سپس به صورت شکمی مهاجرت کردند و در نهایت، جایگزین سلول‌های ستیغ عصبی جنین جوجه‌ی میزبان شدند. سلول‌های جایگزین شده در تشکیل ساختار استروما و اندوتلیوم قرنیه، عضلات مژگانی و عنبیه شرکت کردند (۴۰).

نقص عملکرد سلول‌های ستیغ عصبی تشکیل دهنده‌ی قرنیه، موجب نارسایی‌های متعددی در اندوتلیوم قرنیه می‌شود (۴۱). به طور مثال، نارسایی‌هایی مانند تک چشمی (Cyclopia)، ناهنجاری پیترز (Peters anomaly)، سندرم اندوتلیال قرنیه- عنبیه (Iridocorneal endothelial syndrome) و دیستروفی فاچ (Fuch dystrophy) که به ترتیب می‌توانند ناشی از نقص در عدم تشکیل طبیعی، مهاجرت، تکثیر و تمایز نهایی سلول‌های ستیغ عصبی باشند (۴۸-۴۲).



شکل ۶. (A): تصویر شماتیک پیوند لوله‌ی عصبی جنین بلدرچین به جنین جوجه. (B): سلول‌های ستیغ عصبی بلدرچین در ناحیه‌ی چشمی اولیه‌ی جنین جوجه تجمع یافته‌اند. (C) و (D): شروع مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی بلدرچین بین اپی‌تلیوم و عدسی جنین جوجه. (E): سلول‌های ستیغ عصبی مهاجرت کننده، اندوتلیوم قرنیه را تشکیل داده‌اند. (F): سلول‌های ستیغ عصبی بین اندوتلیوم تازه تشکیل شده و اپی‌تلیوم سطحی، مهاجرت و استرومای قرنیه را ایجاد می‌کنند (۴۰).

Ep: Epithelium; L: Lens; En: Endothelium; St: Stroma



شکل ۷. تأثیر پیام‌رسانی TGFβ (Transforming growth factor beta) در سلول‌های ستیغ عصبی بر روی تشکیل ساختارهای جسم مژگانی، شبکه‌ی ترابکولار و اتاقک قدامی (۴۹). گروه شاهد (A): تشکیل طبیعی شبکه‌ی ترابکولار (نوک پیکان سیاه توپر)، جسم مژگانی (نوک پیکان سفید توپر) و جدا شدن قرنیه از عدسی (پیکان سیاه توپر). گروه فاقد Tgfbr2 (B): عدم تشکیل طبیعی شبکه‌ی ترابکولار (نوک پیکان سیاه توخالی)، جسم مژگانی (نوک پیکان سفید توخالی) و عدم جدا شدن قرنیه از عدسی (پیکان سیاه توخالی)

۲- جسم مژگانی، اتاقک قدامی و شبکه‌ی ترابکولار (Trabecular meshwork)

چشم دارای دو حفره‌ی محتوی مایع زلالیه است: اتاقک قدامی (Anterior chamber) که فضای بین قرنیه و عنبیه می‌باشد و اتاقک خلفی (Posterior chamber) که بین عنبیه و زوایدِ مژگانی، رباط آویزان کننده‌ی عدسی و عدسی قرار گرفته است. زلالیه، پس از ترشح به داخل اتاقک خلفی، از طریق مردمک به اتاقک قدامی می‌رسد. سپس در اتاقک قدامی، زلالیه از طریق شبکه‌ی ترابکولار در ناحیه‌ی لیمبوس به سینوس وریدی صلبیه پمپ می‌شود (۱۰).

در صورت عدم تکامل طبیعی اتاقک قدامی و شبکه‌ی ترابکولار به علت جدا نشدن عدسی و قرنیه، مایع زلالیه تجمع می‌یابد و باعث افزایش فشار داخلی چشم و گلوکوم می‌شود (۴۹، ۱۰). Ittner و همکاران نشان داده‌اند که مسیر پیام‌رسانی TGFβ در تشکیل جسم مژگانی و شبکه‌ی ترابکولار از سلول‌های ستیغ عصبی نقش دارد. در این مطالعه، مهار بیان ژن گیرنده‌ی پروتئین TGFβ به نام Tgfbr2 در سلول‌های ستیغ عصبی، موجب عدم تکامل طبیعی اتاقک قدامی شد. در حالی که در گروه شاهد، قرنیه به طور کامل از عدسی جدا شد و اتاقک قدامی به شکل طبیعی تشکیل گردید (شکل ۷) (۴۹).

۳- سایر ساختارها

ساختارهای دیگری نظیر پری‌سیت‌های عروق هیالوئید، مشیمیه، صلبیه، استرومای عنبیه و زجاجیه‌ی اولیه نیز از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق می‌شوند (۵۱-۴۹). علاوه بر این، سلول‌های ستیغ عصبی با همکاری سلول‌های مشتق شده از پلاکودها در تشکیل نورون‌های پاراسمپاتیک گانگلیون مژگانی (Ciliary ganglion) نیز شرکت می‌کنند (۵۳-۵۲).

با توجه به مطالب بیان شده، سلول‌های ستیغ عصبی نقش مؤثری در شکل‌گیری ساختارهای چشمی در مهره‌دارانی نظیر جوجه و موش دارد؛ هر چند که تفاوت‌هایی نیز بین این گونه‌ها دیده می‌شود. برای مثال، در هر دو گروه، عضلات مژگانی از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق می‌شوند. در حالی که در پستاندارانی نظیر موش، سلول‌های مزودرمی همزمان با سلول‌های ستیغ عصبی، در تشکیل تعدادی از ساختارهای قدامی چشم نظیر اندوتلیوم و استرومای قرنیه شرکت می‌کنند، در جوجه، مشارکت مزودرم در تشکیل هیچ یک از ساختارهای قدامی چشم دیده نشده است. البته ممکن است تعداد اندک این سلول‌ها امکان ردیابی آن‌ها را فراهم نکرده باشد (۵۰).

نتیجه‌گیری

آن چه گفته شد، بیانگر نقش بسیار مهم و پررنگ سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه‌ی جمجمه‌ای در تکوین قسمت‌های مختلف چشم و گوش است. می‌توان ادعا کرد که هر گونه نقص در مراحل مختلف تشکیل، مهاجرت، تکثیر و تمایز این سلول‌ها در طی دوره‌ی جنینی، منجر به بروز نقایص جدی ساختاری در گوش و چشم می‌شود. تا کنون به دلیل ملاحظات اخلاقی در انسان، تحقیقات بسیار اندکی روی تعیین عملکرد و نقش این سلول‌ها در تکوین ساختارهای چشم و گوش انسان انجام گرفته است. به طور تقریبی، تمامی نتایج به دست آمده در ارتباط با عملکرد تکوینی این سلول‌ها، حاصل مطالعات بر روی مهره‌دارانی غیر از انسان بوده است. از این رو، ضرورت طراحی آزمایش‌های نوآورانه و جدید که بتواند با حفظ

کامل مسایل اخلاقی، نقش تکوینی سلول‌های ستیغ عصبی انسانی را نشان دهد، احساس می‌شود. این گونه آزمایش‌ها، می‌تواند از طریق تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه‌ی جمجمه‌ای و بررسی آزمایشگاهی نحوه‌ی تکوین آن‌ها صورت گیرد.

References

1. Sadler TW. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 93, 407-24.
2. Mayor R, Theveneau E. The neural crest. Development 2013; 140(11): 2247-51.
3. Sperber GH. Book review: Neural crest cells: evolution, development and disease. Br Dent J 2014; 216(10): 551.
4. Noden DM. The role of the neural crest in patterning of avian cranial skeletal, connective, and muscle tissues. Dev Biol 1983; 96(1): 144-65.
5. Beauchamp GR, Knepper PA. Role of the neural crest in anterior segment development and disease. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1984; 21(6): 209-14.
6. Trainor P. Neural crest cells: Evolution, development and disease. 1st ed. London, UK: Academic Press; 2013.
7. D'Amico-Martel A, Noden DM. Contributions of placodal and neural crest cells to avian cranial peripheral ganglia. Am J Anat 1983; 166(4): 445-68.
8. Breuskin I, Bodson M, Thelen N, Thiry M, Borgs L, Nguyen L, et al. Glial but not neuronal development in the cochleo-vestibular ganglion requires Sox10. J Neurochem 2010; 114(6): 1827-39.
9. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2010. p. 637-8.
10. Mescher A. Junqueira's basic histology: Text and atlas. 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education / Medical; 2013. p. 498-510.
11. Delprat B, Irving S. Composition of the cochlear fluids [Online]. [cited 2014 Mar 3]; Available from: URL: http://www.cochlea.eu/en/cochlea/cochlear-fluids.
12. Steel KP, Barkway C. Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. Development 1989; 107(3): 453-63.
13. Epstein DJ, Vekemans M, Gros P. Splotch (Sp2H), a mutation affecting development of the mouse neural tube, shows a deletion within the paired homeodomain of Pax-3. Cell 1991; 67(4): 767-74.
14. Sanchez-Martin M, Rodriguez-Garcia A, Perez-Losada J, Sagrera A, Read AP, Sanchez-Garcia I. SLUG (SNAI2) deletions in patients with Waardenburg disease. Hum Mol Genet 2002; 11(25): 3231-6.
15. Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer R, Clarren SK, Baldwin CT. Mutations in the paired domain of the human PAX3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). Am J Hum Genet 1993; 52(3): 455-62.
16. Morell R, Friedman TB, Moeljopawiro S, Hartono, Soewito, Asher JH. A frameshift mutation in the HuP2 paired domain of the probable human homolog of murine Pax-3 is responsible for Waardenburg syndrome type 1 in an Indonesian family. Hum Mol Genet 1992; 1(4): 243-7.
17. Hughes MJ, Lingrel JB, Krakowsky JM, Anderson KP. A helix-loop-helix transcription factor-like gene is located at the mi locus. J Biol Chem 1993; 268(28): 20687-90.
18. Amiel J, Watkin PM, Tassabehji M, Read AP, Winter RM. Mutation of the MITF gene in albinism-deafness syndrome (Tietz syndrome). Clin Dysmorphol 1998; 7(1): 17-20.
19. Hodgkinson CA, Moore KJ, Nakayama A, Steingrimsson E, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Mutations at the mouse microphthalmia locus are associated with defects in a gene encoding a novel basic-helix-loop-helix-zipper protein. Cell 1993; 74(2): 395-404.
20. Southard-Smith EM, Kos L, Pavan WJ. Sox10 mutation disrupts neural crest development in Dom Hirschsprung mouse model. Nat Genet 1998; 18(1): 60-4.
21. Edery P, Attie T, Amiel J, Pelet A, Eng C, Hofstra RM, et al. Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). Nat Genet 1996; 12(4): 442-4.
22. Baynash AG, Hosoda K, Giaid A, Richardson JA, Emoto N, Hammer RE, et al. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. Cell 1994; 79(7): 1277-85.
23. Matsushima Y, Shinkai Y, Kobayashi Y, Sakamoto M, Kunieda T, Tachibana M. A mouse model of Waardenburg syndrome type 4 with a new spontaneous mutation of the endothelin-B receptor gene. Mamm Genome 2002; 13(1): 30-5.
24. Giebel LB, Spritz RA. Mutation of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88(19): 8696-9.
25. Pingault V, Ente D, Dastot-Le MF, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. Hum Mutat 2010; 31(4): 391-406.
26. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. J Med Genet 1997; 34(8): 656-65.
27. Black FO, Pesznecker SC, Allen K, Gianna C. A vestibular phenotype for Waardenburg syndrome? Otol Neurotol 2001; 22(2): 188-94.
28. Kaneaster SK, Saunders JE. Congenital vestibular disorders. In: Weber PC, editor. Vertigo and disequilibrium: a practical guide to diagnosis and management. New Yok, NY: Thieme Medical Publisher; 2008. p. 119-24.
29. Price ER, Fisher DE. Sensorineural deafness and pigmentation genes: melanocytes and the Mitf

transcriptional network. Neuron 2001; 30(1): 15-8.
30. Gilbert SF. Developmental biology. 6th ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2000. p. 383-5.
31. Amirpour N, Karamali F, Rabiee F, Rezaei L, Esfandiari E, Razavi S, et al. Differentiation of human embryonic stem cell-derived retinal progenitors into retinal cells by Sonic hedgehog and/or retinal pigmented epithelium and transplantation into the subretinal space of sodium iodate-injected rabbits. Stem Cells Dev 2012; 21(1): 42-53.
32. Amirpour N, Karamali F, Razavi S, Esfandiari E, Nasr-Esfahani MH. A proper protocol for isolation of retinal pigment epithelium from rabbit eyes. Adv Biomed Res 2014; 3: 4.
33. Amirpour N, Nasr-Esfahani MH, Esfandiari E, Razavi S, Karamali F. Comparing three methods of co-culture of retinal pigment epithelium with progenitor cells derived human embryonic stem cells. Int J Prev Med 2013; 4(11): 1243-50.
34. Chow RL, Lang RA. Early eye development in vertebrates. Annu Rev Cell Dev Biol 2001; 17: 255-96.
35. Creuzet S, Vincent C, Couly G. Neural crest derivatives in ocular and periocular structures. Int J Dev Biol 2005; 49(2-3): 161-71.
36. Fuhrmann S, Levine EM, Reh TA. Extraocular mesenchyme patterns the optic vesicle during early eye development in the embryonic chick. Development 2000; 127(21): 4599-609.
37. Fitch JM, Birk DE, Linsenmayer C, Linsenmayer TF. Stromal assemblies containing collagen types IV and VI and fibronectin in the developing embryonic avian cornea. Dev Biol 1991; 144(2): 379-91.
38. Hirsch M, Noske W, Prenant G, Renard G. Fine structure of the developing avian corneal stroma as revealed by quick-freeze, deep-etch electron microscopy. Exp Eye Res 1999; 69(3): 267-77.
39. Zak NB, Linsenmayer TF. Analysis of corneal development with monoclonal antibodies. I. Differentiation in isolated corneas. Dev Biol 1985; 108(2): 443-54.
40. Lwigale PY, Cressy PA, Bronner-Fraser M. Corneal keratocytes retain neural crest progenitor cell properties. Dev Biol 2005; 288(1): 284-93.
41. Bahn CF, Falls HF, Varley GA, Meyer RF, Edelhauser HF, Bourne WM. Classification of corneal endothelial disorders based on neural crest origin. Ophthalmology 1984; 91(6): 558-63.
42. Johnston MC. The neural crest in abnormalities of the face and brain. Birth Defects Orig Artic Ser 1975; 11(7): 1-18.
43. Oelberg DG, Dominguez R, Hebert AA. Neurocristopathy syndrome: review of four cases. Pediatr Dermatol 1990; 7(2): 87-92.
44. Kenyon KR. Mesenchymal dysgenesis in Peter's anomaly, sclerocornea and congenital endothelial dystrophy. Exp Eye Res 1975; 21(2): 125-42.
45. Waring GO, III, Rodrigues MM, Laibson PR. Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. Surv Ophthalmol 1975; 20(1): 3-27.
46. Campbell DG, Shields MB, Smith TR. The corneal endothelium and the spectrum of essential iris atrophy. Am J Ophthalmol 1978; 86(3): 317-24.
47. Shields MB. Progressive essential iris atrophy, Chandler's syndrome, and the iris nevus (Cogan-Reese) syndrome: a spectrum of disease. Surv Ophthalmol 1979; 24(1): 3-20.
48. Eagle RC, Jr., Font RL, Yanoff M, Fine BS. Proliferative endotheliopathy with iris abnormalities. The iridocorneal endothelial syndrome. Arch Ophthalmol 1979; 97(11): 2104-11.
49. Ittner LM, Wurdak H, Schwerdtfeger K, Kunz T, Ille F, Leveen P, et al. Compound developmental eye disorders following inactivation of TGFbeta signaling in neural-crest stem cells. J Biol 2005; 4(3): 11.
50. Gage PJ, Rhoades W, Prucka SK, Hjalt T. Fate maps of neural crest and mesoderm in the mammalian eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(11): 4200-8.
51. Foster CS, Sainz de la Maza M. The sclera. New York, NY: Springer; 2013.
52. Lee VM, Sechrist JW, Luetolf S, Bronner-Fraser M. Both neural crest and placode contribute to the ciliary ganglion and oculomotor nerve. Dev Biol 2003; 263(2): 176-90.
53. Rubenstein J, Rakic P. Patterning and cell type specification in the developing CNS and PNS: Comprehensive developmental neuroscience. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013. p. 992..

Journal of Isfahan Medical School
Received: 09.08.2015
Vol. 33, No. 358, 2nd Week, January 2016
Accepted: 11.11.2015

The Role of Neural Crest Cells in Development and Formation of Ear and Eye

Shahin Rouhi MSc[1], Hossein Salehi PhD[2], Noushin Amirpour PhD[2]

Review Article

Abstract

Neural crest cells, as vertebrate-specific multipotent migratory stem cells, play a vital role in development of many embryonic organs. These cells dispart from the dorsal part of developing neural tube and then, migrate to different parts of the body, contributing to the formation of verity structures. In the head region of vertebrate, a population of neural crest cells migrates to the pharyngeal arch and periocular mesenchyme and makes critical contribution to the developing ear and eye. Understanding the contribution of neural crest cells in formation of these important sense organs is relevant both for basic science knowledge and human clinical concern. As there was no comprehensive review on neural crest cells function in ear and eye developing, we aimed to review the studies on the role of neural crest cells in development and formation of ear and eye.

Keywords: Neural crest cells, Ear, Eye, Development

Citation: Rouhi Sh, Salehi H, Amirpour N. **The Role of Neural Crest Cells in Development and Formation of Ear and Eye.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(358): 1943-52

1- Department of Tissue Engineering, School of Basic Sciences, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Noushin Amirpour PhD, Email: amirpour@med.mui.ac.ir