

Peran Morfogen FGF Dan MITF Pada Proses Pembentukan Mata Sebagai Upaya Pencegahan Kerusakan Lensa Dan Retina Mata

Midratul Fardilla, Shallyy Azhara, Dinda Aprimonika, Lisa Safitri, Siska Alicia Farma
Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang
Jl. Prof. Dr. Hamka Air Tawar Barat, Kecamatan Padang Utara, Kota Padang
Email: dila140719@gmail.com

ABSTRAK

Pembentukan mata melibatkan sejumlah proses kompleks yang dikontrol oleh berbagai faktor, termasuk morfogen seperti FGF (Fibroblast Growth Factor) dan MITF (Microphthalmia-Associated Transcription Factor). Dalam konteks ini, peran FGF dan MITF dalam pencegahan kerusakan lensa dan retina mata menarik untuk dipertimbangkan. FGF memainkan peran penting dalam proliferasi sel dan diferensiasi, berpotensi mempengaruhi pembentukan lensa dan retina. MITF, di sisi lain, mengatur perkembangan melanosit dan terlibat dalam spesifikasi sel-sel pigmen retina. Pemahaman mendalam tentang regulasi dan interaksi keduanya dapat memberikan wawasan yang berharga dalam upaya pencegahan kerusakan mata, termasuk perlindungan terhadap lensa dan retina dari faktor-faktor yang dapat menyebabkan gangguan atau kerusakan. Penelitian lanjutan terfokus pada mekanisme interaksi FGF dan MITF dapat membuka jalan bagi pengembangan strategi pencegahan yang lebih efektif terhadap kerusakan mata.

Kata kunci: Fgf, Mitf, Lensa, Retina, Iris, Development

PENDAHULUAN

Kebutaan adalah suatu kondisi yang melemahkan yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Menurut American Foundation for the Blind di AS saja, terdapat lebih dari sepuluh juta kasus kebutaan. Sebagian besar kebutaan disebabkan oleh degenerasi retina. Degenerasi makula terkait usia adalah contoh utama di mana bagian tengah retina mengalami degenerasi yang menyebabkan hilangnya penglihatan dalam berbagai tingkat. Saat ini, terapi untuk degenerasi retina masih terbatas, namun kemungkinan penggunaan sel induk dewasa atau embrionik untuk menggantikan jaringan yang hilang atau rusak sedang diselidiki. Mekanisme ideal untuk mengganti jaringan retina yang hilang atau rusak adalah dengan mengaktifkan sel induk/progenitor yang berada di dalam mata. (Spence et al,2007).

Kebutaan dan gangguan penglihatan disebabkan oleh retinal degenerasi ditemukan pada 15 juta orang di seluruh dunia. Banyak penelitian diarahkan untuk memahami kursus dan cara degenerasi dan menjelaskan bagaimana upaya mata untuk memberikan kompensasi, seringkali tidak tepat, selama proses degeneratif. Teknik sedang dilakukan dikembangkan untuk penyelamatan sel retina (membantu regenerasi retina atau saraf optik) dan/atau perlindungan saraf melindungi mata dari perkembangan penyakit (Russell,2003).

FGF adalah penentu penting polaritas perkembangan lensa. Pertama, FGF adalah satu-satunya faktor pertumbuhan yang diketahui cukup untuk diferensiasi epitel menjadi serat pada sel hewan pengerat yang dikultur. FGF-2 yang dimurnikan

pada 10 ng/ml menginduksi diferensiasi serat pada eksplan epitel pusat. Kedua, FGF yang diturunkan dari mata (termasuk, namun tidak terbatas pada, FGF-1 dan FGF-2 yang diproduksi oleh retina) ditemukan dalam konsentrasi yang lebih tinggi di bagian posterior mata di badan vitreus dibandingkan di aqueous humor ruang anterior (Le & Musil,2001).

Lensa mata adalah jaringan di mana sinyal FGF mungkin terjadi untuk memainkan peran penting dalam perkembangan. Lapisan sel epitel kuboid yang tidak berdiferensiasi menutupi bagian anterior permukaan lensa normal sedangkan sisa massa lensa terdiri dari sel-sel serat lensa yang berdiferensiasi. Di ekuator lensa, sel epitel menarik diri dari siklus sel dan berdiferensiasi menjadi sel serat. Sel serat berbeda dari sel epitel lensa dalam hal bahwa mereka bersifat amitosis, memanjang dan mengekspresikan sel serat spesifik protein seperti β - dan γ -kristal. Faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) diperkirakan memulai respons biologis melalui aktivasi reseptor permukaan sel yang harus dimerisasi mengirimkan sinyal intraseluler. Epitel lensa mamalia sel merespons FGF ekstraseluler eksogen, baik dalam kultur jaringan maupun transgenik, dengan menginisiasi sel serat diferensiasi. Peran pensinyalan FGF pada lensa normal Perkembangan dievaluasi dengan sintesis spesifik lensa dari areseptor FGF tipe I (FGFR1) yang kekurangan kinase pada transgenik. Reseptor FGF yang terpotong ini diperkirakan bertindak sebagai protein negatif dominan melalui heterodimerisasi dengan reseptor FGF (Robinson et al,1995).

Sinyal Fgf telah terlibat dalam berbagai aspek perkembangan mata, termasuk pemisahan saraf dari retina berpigmen, induksi dan diferensiasi lensa, spesifikasi nasib sel retina, kelangsungan hidup fotoreseptor, pertumbuhan akson RGC dan panduan akson, dan dengan demikian merupakan kandidat yang baik untuk berperan dalam pola mata aksial. Lebih lanjut, diferensiasi retina yang bergantung pada Fgf dimediasi oleh sinyal gabungan Fgf8/Fgf3 (Picker&Brand,2005).

Selama diferensiasi lensa, ekspresi FGF yang berbeda dikaitkan dengan pemanjangan serat primer sel. Sejak embrio hari ke 20 dan seterusnya, lensa menunjukkan ekspresi mRNA FGF paling kuat di zona transisi, di mana sel epitel berdiferensiasi menjadi serat, dengan ekspresi yang lebih lemah pada epitel anterior. Messenger RNA untuk kedua FGF juga terlokalisasi di jaringan mata dekat lensa dan berbatasan media mata, khususnya kornea, badan siliaris, iris dan retina saraf. (Lovicu et al,2009).

FGF memainkan peran penting dalam perkembangan retina, dan dengan demikian, mungkin memainkan peran yang sama pentingnya selama regenerasi retina. FGF telah terbukti memberikan promosi regenerasi retina dan RPE. Penelitian-penelitian ini sudah jelas menunjukkan peran penting FGF asam atau basa (FGF-1 atau -2) dalam menginduksi RPE untuk meregenerasi saraf retina, termasuk sel neuroepitel dan berbagai macamnya fenotip saraf seperti sel ganglion, amakrin sel, dan fotoreseptor. (Sakaguchi et al,1997).

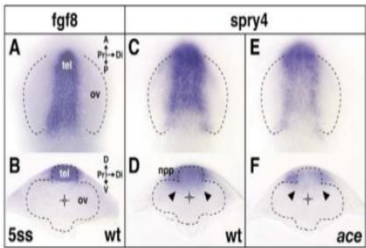
Perkembangan retina melibatkan jalur yang dimulai oleh sinyal ekstraseluler yang berasal dari permukaan ektoderm, terutama FGF1/2, dan termasuk faktor transkripsi homeodomain berpasangan CHX10 yang secara negatif mengatur ekspresi Mitf di retina. regulasi Mitf selama perkembangan mata tidak hanya bersifat global, mempengaruhi semua isoform transkripsional tanpa pandang bulu, namun pada kenyataannya bersifat selektif isoform (Bharti et al,2008).

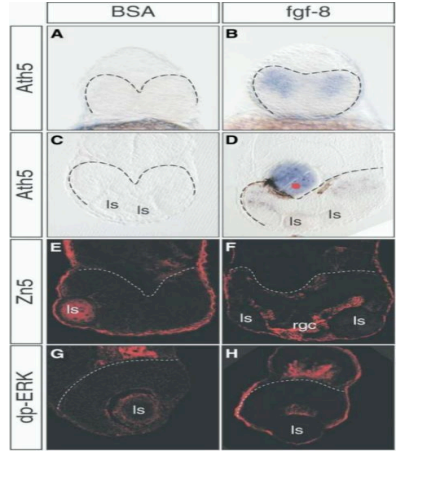
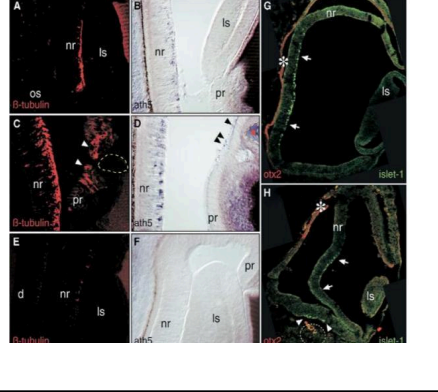
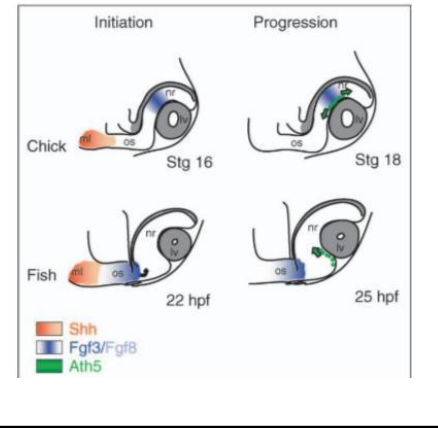
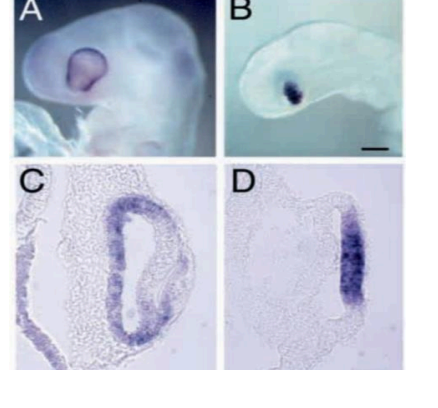
Mitf dinyatakan sebagai beberapa isoform, Mitf-M terbatas pada melanosit yang berasal dari puncak saraf, sedangkan Mitf-A, Mitf-H, dan Mitf-D lazim terdapat pada sel RPE. Mitf diekspresikan sepanjang pengembangan RPE. Mitf pertama kali diekspresikan di seluruh vesikel optik dan kemudian terbatas pada daerah distal sesuai dengan dugaan RPE, ekspresi Mitf terlokalisasi pada dugaan RPE dari ekspresi pertamanya (Ramon et al,2004).

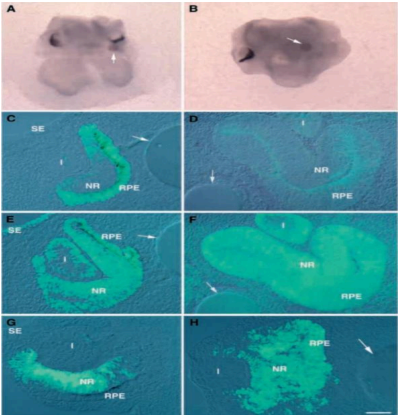
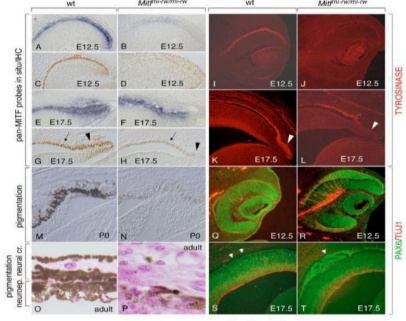
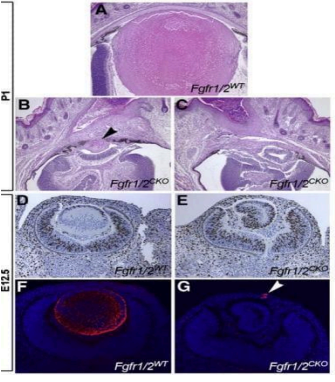
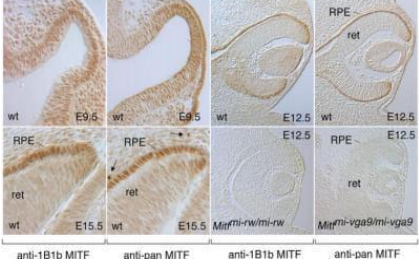
METODE PENELITIAN

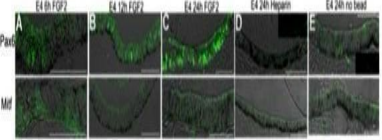
Metode yang digunakan dalam menyusun penelitian review adalah metode studi literatur dan tinjauan pustaka. Dilakukan dengan mengumpulkan beberapa literatur atau sumber berupa jurnal. Data awal yang didapat dari berbagai sumber dapat dijadikan langkah awal dalam membuat kerangka penelitian, dan data yang didapat akan dianalisis lebih mendalam. Penulisan artikel review ini berfokus pada Peran morfogen FGF dan MITF pada proses pembentukan mata sebagai upaya pencegahan kerusakan lensa dan retina mata

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Author	Gambar	Hasil
Picker&Brand,2005		Ekspresi fgf8 dan gen target Fgf spry4, selama perkembangan awal mata. Pada tahap 5 somit, fgf8 dan spry4 diekspresikan bersama di telencephalon dorsal ke zona evaginasi diencephalic dari vesikel optik (AD) pada embrio tipe liar.

<p>(Sakaguchi <i>et al</i>,1997)</p>	 <p>Figure showing expression of Ath5, Zn5, and dp-ERK in BSA and fgf-8 mutant retinas. Panels A-D show Ath5 expression, E-F show Zn5 expression, and G-H show dp-ERK expression. Labels include 'Is' for inner surface and 'rgc' for retinal ganglion cells.</p>	<p>Fgf8 Menyelamatkan Diferensiasi Retina pada Mutan oep.</p>
<p>(Ramon <i>et al</i>, 2004</p>	 <p>Figure showing B-tubulin and p22 expression in chick and fish retinas. Panels A-F show B-tubulin expression, and G-H show p22 expression. Labels include 'nr', 'ls', 'pr', 'os', and 'ath5'.</p>	<p>Paparan Lokal terhadap Fgf8 Memicu Fokus Baru Diferensiasi RGC di Mata</p>
<p>Esteve and Bovolenta,2006</p>	 <p>Diagram illustrating the initiation and progression of chick and fish eye development. Chick: Stg 16 and Stg 18. Fish: 22 hpf and 25 hpf. Legend: Shh (orange), Fgf3/Fgf8 (blue), Ath5 (green).</p>	<p>Fgf8 dan Fgf3 yang diekspresikan dalam domain terbatas di retina pusat memicu gelombang diferensiasi RGC.</p>
<p>(Nguyen <i>et al</i>, 2000)</p>	 <p>Figure showing Mitf and Chx10 expression in chick eye development. Panels A-D show expression patterns in different stages of eye development.</p>	<p>Ekspresi Mitf dan Chx10 selama perkembangan mata dianalisis dengan hibridisasi in situ secara keseluruhan.</p>

<p>(Fuhrmann et al, 2000)</p>		<p>FGF menurunkan regulasi MITF di RPE dan mengganggu pigmentasi</p>
<p>(Bharti et al, 2006)</p>		<p>Alel Mitfmi-rw memungkinkan ekspresi Mitf dan gen targetnya tirosinase di RPE anterior serta pigmentasi sisa di iris tetapi menyebabkan RPE abnormal di bagian punggung.</p>
<p>(Garcia et al, 2011)</p>		<p>Pengaruh penghapusan reseptor FGF pada morfologi lensa dan α-kristalin ekspresi.</p>
<p>(Bharti et al, 2008)</p>		<p>Ekspresi RNA Mitf dan protein yang mengandung ekson 1B1b</p> <ol style="list-style-type: none"> bagian mata yang sedang berkembang pada titik waktu yang ditunjukkan. Karakterisasi antibodi dan ekspresi Mitf di

		RPE/koroid dan retina.
(Spence <i>et al</i> , 2007)		Mitf yang diekspresikan dalam RPE menghilang setelah pengangkatan retina

FGF merupakan salah satu dari sejumlah faktor pertumbuhan yang penting dalam perkembangan mata. FGF berperan dalam regulasi pertumbuhan sel, diferensiasi, dan perkembangan jaringan dalam embrio, termasuk pembentukan lensa dan retina. FGF memainkan peran penting dalam mengatur proliferasi sel-sel lensa dan sel-sel retina, serta pembentukan struktur mata secara keseluruhan.

FGF (faktor pertumbuhan fibroblas) diketahui memainkan peran penting dalam perkembangan mata. Ini terlibat dalam berbagai proses, termasuk induksi lensa dan perkembangan retina. Sinyal FGF sangat penting untuk pembentukan plakode lensa, yang merupakan langkah pertama dalam pengembangan lensa. Selain itu, FGF terlibat dalam perkembangan retina, di mana mereka berkontribusi pada regulasi proliferasi sel, diferensiasi, dan kelangsungan hidup.

Faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) 8 dan FGF3 adalah morfogen yang memainkan peran penting dalam proses pembentukan mata pada embrio. Mereka berperan dalam mengatur sejumlah proses perkembangan, termasuk pembentukan retina, lensa, dan struktur mata lainnya. FGF8 dan FGF3 berkontribusi pada pembentukan mata melalui regulasi berbagai tahap perkembangan, termasuk induksi lensa, diferensiasi sel-sel retina, dan pembentukan struktur mata lainnya. Mereka membantu mengatur proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel-sel yang diperlukan untuk membentuk bagian-bagian mata dengan tepat. FGF8 dan FGF3 terlibat dalam pembentukan lapisan retina. Mereka mempengaruhi diferensiasi dan penempatan sel-sel yang membentuk lapisan ganglion, sel-sel bipolar, dan sel-sel fotoreseptor di retina. Aktivitas morfogen ini penting dalam mengatur struktur lapisan retina yang kritis untuk fungsi penglihatan yang sehat. Meskipun peran spesifik dalam pencegahan kerusakan retina tidak selalu dijelaskan, pemahaman tentang mekanisme aksi FGF8 dan FGF3 dalam perkembangan normal retina dapat memberikan wawasan tentang cara potensial untuk mencegah kerusakan atau mempromosikan penyembuhan pada retina yang terluka atau terganggu.

Sementara MITF adalah faktor transkripsi yang berperan dalam pengaturan ekspresi gen-gen yang terlibat dalam pembentukan mata, khususnya pada proses pembentukan pigmen pada mata. MITF memainkan peran penting dalam perkembangan melanosit, sel-sel yang menghasilkan pigmen, yang juga hadir dalam retina untuk membantu melindungi mata dari kerusakan sinar UV dan mempengaruhi perkembangan fungsional retina.

MITF (microphthalmia-associated transcription factor) adalah faktor transkripsi kunci yang penting untuk pengembangan epitel pigmen retina (RPE) dan saluran uveal. Di mata, MITF terlibat dalam diferensiasi dan fungsi sel RPE, yang sangat penting untuk mendukung sel fotoreseptor di retina. MITF juga berperan dalam perkembangan saluran uveal, yang meliputi iris, tubuh siliaris, dan koroid.

MITF berkontribusi pada pembentukan mata melalui regulasi berbagai tahap perkembangan, termasuk pembentukan struktur sel-sel pigmen melanosit yang esensial untuk pigmentasi mata. MITF juga terlibat dalam pengaturan perkembangan lapisan pigmen epitel retina yang penting bagi kesehatan mata. MITF memainkan peran penting dalam regulasi perkembangan sel-sel dalam retina. Ini termasuk pengaturan diferensiasi sel-sel fotoreseptor dan sel-sel ganglion yang penting untuk fungsi visual yang sehat. MITF juga terlibat dalam pembentukan lapisan epitel pigmen retina yang mendukung struktur dan fungsi retina.

Proses pembentukan mata melibatkan banyak faktor, termasuk peran morfogen FGF dan faktor transkripsi MITF. FGF (Fibroblast Growth Factor) berperan dalam pembentukan lensa mata dan pengaturan pertumbuhan sel-sel retina. Sedangkan MITF (Microphthalmia-Associated Transcription Factor) berperan dalam diferensiasi sel-sel pigmen retina dan pembentukan sel-sel fotoreseptor. Kerusakan pada lensa dan retina mata dapat menyebabkan gangguan penglihatan dan bahkan kebutaan. Oleh karena itu, upaya pencegahan kerusakan tersebut perlu dilakukan. Salah satu upaya pencegahan adalah dengan memperhatikan asupan nutrisi yang cukup untuk menjaga kesehatan mata. Selain itu, penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan terapi dan pengobatan yang dapat memperbaiki kerusakan pada mata.

PENUTUP

Faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) 8 dan FGF3, bersama dengan faktor transkripsi mikroftalmia (MITF), memainkan peran penting dalam proses pembentukan mata, termasuk retina dan lensa mata. fgf3 dan fgf8 memiliki peran signifikan dalam regulasi pembentukan struktur mata pada tahap embrio, termasuk pengaturan proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel-sel yang membangun mata dengan benar, termasuk retina dan lensa. MITF, sebagai faktor transkripsi, memengaruhi diferensiasi, proliferasi, dan perkembangan sel-sel pigmen melanosit, yang penting untuk pigmentasi dan lapisan epitel pigmen pada retina dan lensa mata.

REFERENSI

Atkinson-Leadbetter, K., Hehr, C. L., & McFarlane, S. (2014). Fgfr signaling is required as the early eye field forms to promote later patterning and morphogenesis of the eye. *Developmental Dynamics*, 243(5), 663-675.

Bailey, A. P., Bhattacharyya, S., Bronner-Fraser, M., & Streit, A. (2006). Lens

- specification is the ground state of all sensory placodes, from which FGF promotes olfactory identity. *Developmental cell*, 11(4), 505-517.
- Bharti, K., Liu, W., Csermely, T., Bertuzzi, S., & Arnheiter, H. (2008). Alternative promoter use in eye development: the complex role and regulation of the transcription factor MITF.
- Bharti, K., Nguyen, M. T. T., Skuntz, S., Bertuzzi, S., & Arnheiter, H. (2006). The other pigment cell: specification and development of the pigmented epithelium of the vertebrate eye. *Pigment cell research*, 19(5), 380-394.
- Chaffee, B. R., Hoang, T. V., Leonard, M. R., Bruney, D. G., Wagner, B. D., Dowd, J. R., ... & Robinson, M. L. (2016). FGFR and PTEN signaling interact during lens development to regulate cell survival. *Developmental biology*, 410(2), 150-163.
- Cvekl, A., & Mitton, K. P. (2010). Epigenetic regulatory mechanisms in vertebrate eye development and disease. *Heredity*, 105(1), 135-151.
- Esteve, P., & Bovolenta, P. (2006). Secreted inducers in vertebrate eye development: more functions for old morphogens. *Current opinion in neurobiology*, 16(1), 13-19.
- Faber, S. C., Dimanlig, P., Makarenkova, H. P., Shirke, S., Ko, K., & Lang, R. A. (2001). Fgf receptor signaling plays a role in lens induction.
- Fuhrmann, S., Levine, E. M., & Reh, T. A. (2000). Extraocular mesenchyme patterns the optic vesicle during early eye development in the embryonic chick. *Development*, 127(21), 4599-4609.
- Garcia, C. M., Huang, J., Madakashira, B. P., Liu, Y., Rajagopal, R., Dattilo, L., ... & Beebe, D. C. (2011). The function of FGF signaling in the lens placode. *Developmental biology*, 351(1), 176-185.
- Heavner, W., & Pevny, L. (2012). Eye development and retinogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(12)
- Kurose, H., Bito, T., Adachi, T., Shimizu, M., Noji, S., & Ohuchi, H. (2004). Expression of Fibroblast growth factor 19 (Fgf19) during chicken embryogenesis and eye development, compared with Fgf15 expression in the mouse. *Gene Expression Patterns*, 4(6), 687-693.
- Le, A. C. N., & Musil, L. S. (2001). FGF signaling in chick lens development. *Developmental biology*, 233(2), 394-411.
- Lillien, L., & Cepko, C. (1992). Control of proliferation in the retina: temporal changes in responsiveness to FGF and TGF α . *Development*, 115(1), 253-266.
- Lovicu, F. J., de Iongh, R. U., & McAvoy, J. W. (1997). Expression of FGF-1 and

FGF-2 mRNA during lens morphogenesis, differentiation and growth. *Current eye research*, 16(3), 222-230.

- Lovicu, F. J., McAvoy, J. W., & De Iongh, R. U. (2011). Understanding the role of growth factors in embryonic development: insights from the lens. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1568), 1204-1218.
- Martinez-Morales, J. R., Del Bene, F., Nica, G., Hammerschmidt, M., Bovolenta, P., & Wittbrodt, J. (2005). Differentiation of the vertebrate retina is coordinated by an FGF signaling center. *Developmental cell*, 8(4), 565-574.
- Moore, K. B., Mood, K., Daar, I. O., & Moody, S. A. (2004). Morphogenetic movements underlying eye field formation require interactions between the FGF and ephrinB1 signaling pathways. *Developmental cell*, 6(1), 55-67.
- Nguyen, M. T. T., & Arnheiter, H. (2000). Signaling and transcriptional regulation in early mammalian eye development: a link between FGF and MITF. *Development*, 127(16), 3581-3591.
- Picker, A., & Brand, M. (2005). Fgf signals from a novel signaling center determine axial patterning of the prospective neural retina.
- Pittack, C., Grunwald, G. B., & Reh, T. A. (1997). Fibroblast growth factors are necessary for neural retina but not pigmented epithelium differentiation in chick embryos. *Development*, 124(4), 805-816.
- Ramón Martínez-Morales, J., Rodrigo, I., & Bovolenta, P. (2004). Eye development: a view from the retina pigmented epithelium. *Bioessays*, 26(7), 766-777.
- Robinson, M. L., MacMillan-Crow, L. A., Thompson, J. A., & Overbeek, P. A. (1995). Expression of a truncated FGF receptor results in defective lens development in transgenic mice. *Development*, 121(12), 3959-3967.
- Russell, C. (2003). The roles of Hedgehogs and Fibroblast Growth Factors in eye development and retinal cell rescue. *Vision research*, 43(8), 899-912.
- Sakaguchi, D. S., Janick, L. M., & Reh, T. A. (1997). Basic fibroblast growth factor (FGF-2) induced transdifferentiation of retinal pigment epithelium: generation of retinal neurons and glia. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 209(4), 387-398.
- Sapieha, P. S., Peltier, M., Rendahl, K. G., Manning, W. C., & Di Polo, A. (2003). Fibroblast growth factor-2 gene delivery stimulates axon growth by adult retinal ganglion cells after acute optic nerve injury. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 24(3), 656-672.
- Spence, J. R., Gutierrez, C., & Del Rio-Tsonis, K. (2007). Retina regeneration in the embryonic chick. *Strat. Retin. Tissue Repair Regen. Vertebr. Fish Hum*, 661, 97-112.

- Thisse, B., & Thisse, C. (2005). Functions and regulations of fibroblast growth factor signaling during embryonic development. *Developmental biology*, 287(2), 390-402.
- Vogel-Höpker, A., Momose, T., Rohrer, H., Yasuda, K., Ishihara, L., & Rapaport, D. H. (2000). Multiple functions of fibroblast growth factor-8 (FGF-8) in chick eye development. *Mechanisms of development*, 94(1-2), 25-36.
- Wanaka, A., Milbrandt, J., & Johnson Jr, E. M. (1991). Expression of FGF receptor gene in rat development. *Development*, 111(2), 455-468.