

## ПРИМЕНЕНИЕ СТРОМАЛЬНЫХ/СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ (ОБЗОР)

Хайдаров А.М.<sup>1</sup>, Ашуров О.М.<sup>2</sup>, Ашуров Я.О.<sup>3</sup>, Жангаваров А.Ж.<sup>4,5</sup>

1. Доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Клиническая больница скорой медицинской неотложной помощи, г.Ташкент., Республика Узбекистан. Dr.Khaydarovartur@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5969-2572>
2. Врач офтальмохирург высшей категории, заведующий отделением микрохирургии глаза и травм, Клиническая больница скорой медицинской неотложной помощи, г.Ташкент., Республика Узбекистан, ashurovolim4@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7940-4911>
3. Ассистент врача, Ташкентская медицинская академия г.Ташкент., Республика Узбекистан. yaxyoa@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6475-4584>
4. Магистрант Белорусского государственного университета, г. Минск., Республика Беларусь
5. Научный сотрудник института иммунологии и геномики человека, г.Ташкент Республики Узбекистан, jangavorov.a@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0284-4074>

**Аннотация.** В данной статье были проанализированы более 36 статей, мы с коллегами дали основные понятия по применению стромальных/ стволовых клеток при возрастной макулярной дегенерации. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это дегенеративное заболевание глаз, которое поражает миллионы людей во всем мире, приводя к значительной потере зрения и инвалидности. Современные методы лечения ВМД, такие как терапия противосудорожным фактором роста эндотелия (анти-VEGF), направлены на замедление прогрессирования заболевания, но не способны полностью восстановить зрение. Следовательно, растет интерес к изучению потенциала стволовых клеток для лечения ВМД. Стволовые клетки обладают уникальной способностью дифференцироваться в различные типы клеток, включая клетки сетчатки, что делает их привлекательным кандидатом для регенеративной медицины в области офтальмологии. Были исследованы различные источники стволовых клеток, включая эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и взрослые стволовые клетки, полученные из различных тканей.

**Ключевые слова:** стромальные/стволовые клетки, ретинальные пигментные эпителии, возрастная макулярная дегенерация, с-реактивный белок.

### Для цитирования:

Хайдаров А.М., Ашуров О.М., Ашуров Я.О., Жангаваров А.Ж. Применение стромальных/стволовых клеток при возрастной макулярной дегенерации. Передовая офтальмология. 2024;8(2):116-122..

## USE OF STROMAL/STEM CELLS IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (REVIEW)

Khaydarov A.M.<sup>1</sup>, Ashurov O.M.<sup>2</sup>, Ashurov Y.O.<sup>3</sup>, Zhangavorov A.Zh.<sup>4,5</sup>

1. Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician of the Clinical Emergency Hospital, Tashkent, Republic of Uzbekistan. Dr.Khaydarovartur@mail.ru.; <https://orcid.org/0009-0000-5969-2572>
2. Ophthalmic surgeon of the highest category, head of the department of eye and herbal microsurgery of the Clinical Emergency Hospital, Tashkent, Republic of Uzbekistan. ashurovolim4@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7940-4911>.
3. Bachelor of the Tashkent Medical Academy, an assistant physician, Tashkent, Republic of Uzbekistan, yaxyoa@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6475-4584>.
4. Master's student at the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus
5. Researcher at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Republic of Uzbekistan, jangavorov.a@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0284-4074>.

**Annotation.** In this article, more than 36 articles were analyzed; my colleagues and I gave the basic concepts on the use of stromal/stem cells in age-related macular degeneration. Age-related macular degeneration (AMD) is a degenerative eye disease that affects millions of people worldwide, causing significant vision loss and disability. Current treatments for AMD, such as anticonvulsant endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy, aim to slow the progression of the disease but are not able to fully restore vision. Consequently, there is growing interest in exploring the potential of stem cells to treat AMD. Stem cells have the unique ability to differentiate into various cell types, including retinal cells, making them an attractive candidate for regenerative medicine in the field of ophthalmology. Various sources of stem cells have been investigated, including embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, and adult stem cells derived from various tissues.

**Keywords:** stromal/stem cells, retinal pigment epithelia, age-related macular degeneration, c-reactive protein.

### For citation:

Khaidarov A.M., Ashurov O.M., Ashurov Ya.O., Zhangavarov A.Zh. Application of stromal/stem cells in age-related macular degeneration. Advanced ophthalmology. 2024;8(2):116-122..

## YOSHGA BOG'LIQ MAKULA DEGENERATSIYASI UCHUN STROMAL/O'ZAK HUYAYRALARDAN FOYDALANISH (SHARHI)

Khaydarov A.M.<sup>1</sup>, Ashurov O.M.<sup>2</sup>, Ashurov Y.O.<sup>3</sup>, Jangavorov A.J.<sup>4,5</sup>

1. Tibbiyot fanlari doktori, shoshilinch tibbiy yordam klinik shifoxonasi bosh shifokori professori, sh. Toshkent, Dr.Xaydarovartur@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5969-2572>

2. Oliy toifali oftalmojarroh, ko'z va mikroxirurgiyasi kafedrasini mudiri. ashurovolim4@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7940-4911>.

3. Toshkent tibbiyot akademiyasining bakalavri, oftalmologiya klinikasida shifokor yordamchisi, yaxyoa@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6475-4584>.

4. Belarus davlat universiteti magistranti,

5. O'zbekiston Respublikasi Immunologlar va inson genomikasi instituti ilmiy xodimi, jangavorov.a@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0284-4074>.

**Annotatiya.** Ushbu maqolada 36 dan ortiq maqolalar tahlil qilindi va men yoshga bog'liq makula degeneratsiyasida stromal / o'zak hujayralaridan foydalanish bo'yicha asosiy tushunchalarni berdim; Yoshga bog'liq macular degeneratsiyasi (YMD) – bu butun dunyo bo'ylab millionlab odamlarga ta'sir qiluvchi degenerativ ko'z kasalligi bo'lib, ko'rishning sezilarli darajada yo'qolishiga va nogironlikka olib keladi. (YMD) uchun hozirgi davolash usullari, masalan, antikonvulsant endotelial o'sish omili (anti-VEGF) terapiyasi kasallikning rivojlanishini sekinlashtirishga qaratilgan, ammo ko'rishni to'liq tiklay olmaydi. Binobarin, AMDni davolash uchun o'zak hujayralarining imkoniyatlarini o'rganishga qiziqish ortib bormoqda. O'zaki hujayralari har xil turdagi hujayralarga, shu jumladan retinal hujayralarga ajralib turishning noyob qobiliyatiga ega, bu ularni oftalmologiyada regenerativ tibbiyot uchun jozibador nomzod qiladi. O'zak hujayralarining turli manbalari, jumladan, embrion ildiz hujayralari, induksiya qilingan pluripotent ildiz hujayralari va turli to'qimalardan olingan kattalar o'zak hujayralari o'rganildi.

**Kalit so'zlar:** stromal/o'zak hujayralar, retinal pigment epiteliyasi, yoshga bog'liq makula nasli, c-reaktiv oqsil.

### Iqtibos uchun:

Haydarov A.M., Ashurov O.M., Ashurov Y.O., Jangavorov A.J. Yoshga bog'liq makula degeneratsiyasida stromal / o'zak hujayralarini qo'llash. Ilg'or oftalmologiya. 2023;8(2):116-122.

**Актуальность.** Клинические испытания на ранних стадиях дали обнадеживающие результаты. У некоторых пациентов после трансплантации стволовых клеток улучшилась острота зрения и структура сетчатки. Однако по-прежнему существуют проблемы, которые необходимо преодолеть, включая оптимальный источник и тип стволовых клеток, методы доставки и необходимость долгосрочного мониторинга безопасности [9].

Также необходимо принимать во внимание этические соображения и экономическую эффективность терапии стволовыми клетками. Несмотря на эти проблемы, потенциал стволовых клеток для лечения ВМД дает надежду на более эффективный и длительный вариант лечения.

Существует два основных типа ВМД: (сухая) ВМД и (влажная) ВМД. Сухая ВМД является наиболее распространенной формой, на долю которой приходится около 90% случаев. Она характеризуется наличием небольших желтых отложений под сетчаткой и постепенным разрушением светочувствительных клеток в макуле. Это связано с ростом аномальных кровеносных сосудов под сетчаткой, из которых может вытекать кровь и жидкость и вызывать быструю и тяжелую потерю зрения, если их не лечить.

Точная причина ВМД до конца не изучена, но было выявлено несколько факторов риска, включая возраст, генетику, курение, ожирение и семейный анамнез заболевания [12, 13]. Кроме того, окислительный стресс и воспаление были вовлечены в развитие и прогрессирование

ВМД. Накопление окислительного стресса играет важную роль в патофизиологическом процессе ВМД [2, 3]. Кумулятивное окислительное повреждение ретинальных пигментных эпителии в основном вызвано дисбалансом между производством и удалением активных форм кислорода (АФК). Наличие высокого кислородного обмена, высокой концентрации полиненасыщенных жирных кислот и фотосенсибилизаторов может привести к избыточной продукции АФК в сетчатке [14, 15]. Липофусцин является основным источником активных форм кислорода, которые с возрастом накапливаются в РПЭ, еще больше усиливая окислительный стресс в сетчатке [17, 19]. Избыточный уровень липофусцина связан с ВМД. Кроме этого, есть еще один механизм развития возрастной макулярной дегенерации связанная с воспалительным процессом а именно с желтыми отложениями под сетчаткой ( друзы).

Друзы ВМД содержат множество провоспалительных факторов, [17, 18] что указывает на то, что местное воспаление является маркером ранней стадии ВМД. Система комплемента является компонентом врожденной иммунной системы, играющей важную роль в мониторинге и поддержании гомеостаза внутриглазного микроокружения. Установлено, что уровень СРБ (с-реактивный белок) был выше у больных ВМД [19]. СРБ может задействовать CFH для разрушения некротической ткани и предотвращения высвобождения провоспалительных цитокинов. Когда белок риска 402H сочетается с CRP, способность

связывания между 402H и CRP намного ниже, чем между 402Y в CFH и CRP, что приводит к активации комплемента и воспалению [20]. Большинство белков комплемента не диффундируют через BrM, но C5a, высвобождаемый после активации комплемента ВМД, проходит через BrM, что приводит к воспалению и ангиогенезу [21, 22]. Кроме того, (Calippe et al.), обнаружили, что комбинация CFH и мононуклеарных фагоцитов (МФ) ингибирует опосредованный CD47 клиренс МФ, в то время как МП поддерживают устойчивое состояние субретинального пространства [23, 24]. Таким образом, воспаление и иммунитет также тесно связаны с возникновением ВМД.

Стволовые клетки (СК) являются особым типом клеток в организме, который обладает способностью к самообновлению и дифференцировке в различные типы клеток. Они играют важную роль в процессе развития организма, регенерации тканей и поддержания нормальной функции органов [5].

Существует два вида классификации стволовых клеток.

1. По способности дифференцировки:

– Тотипотентные стволовые клетки, которые являются предшественниками всех типов клеток в эмбрионах. Они включают оплодотворенные ооциты и бластомеры в стадии 2-8 клеточек.

– Мультипотентные стволовые клетки, которые могут развиваться в специализированные клетки различных типов (например, клетки крови, печени, головного мозга).

– Унипотентные стволовые клетки, которые способны дифференцироваться только в специализированные клетки одного типа.

2. По источнику выделения:

– Эмбриональные стволовые клетки, получаемые из внутренней клеточной массы бластоцисты, образующейся 4-7 день после оплодотворения.

– Фетальные стволовые клетки, получаемые из абортного материала на 9-12 неделе беременности.

– Тканеспецифические стволовые клетки, которые находятся в различных тканях и участвуют в их обновлении и регенерации.

– Индуцированные плюрипотентные стромальные/стволовые клетки с интеграции вирусных частиц [17].

– Применение индуцированных плюрипотентных стромальных/стволовых клеток.

Потенциально перспективным источником клеток для регенерации и замены поврежденных ретинальных пигментных эпителиальных (RPE) клеток являются плюрипотентные стволовые клетки человека (hPSCs). hPSCs обладают способностью неограниченного размножения *in vitro* в недифференцированном состоянии и могут дифференцироваться в любой тип клеток [20,22]. Эти клетки могут быть получены из внутренней клеточной массы эмбриональных стволовых клеток человека (hESC) или путем генетического перепрограммирования соматических клеток в

индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (hiPSCs).

С момента их первоначального выделения в 1998 году hPSCs были успешно дифференцированы *in vitro* практически в любой тип клеток, от гепатоцитов до нейронов, часто по сложным протоколам. Однако, благодаря внутренней природе и стандартным путям развития hPSCs, дифференцировка в клетки RPE была почти случайным процессом. Действительно, hPSCs спонтанно дифференцируются в пигментированный RPE *in vitro* после удаления основного фактора роста фибробластов (bFGF) из самообновляющейся питательной среды [19]. Возможно, неудивительно, что клетки RPE были одними из первых типов клеток, которые будут получены из hPSCs и которые в настоящее время лидируют в клинических испытаниях с вариациями протокола спонтанной дифференцировки. Спонтанная дифференцировка в функциональные RPE инициируется извлечением bFGF из среды конфлюэнтной 2D-культуры hESC или hiPSCs. Разновидностью этого этапа является формирование полученных из hESCs трехмерных эмбрионидных телец, которые за тем помещаются в чашку перед дифференцировкой [17, 19]. Пигментированные очаги клеток RPE появляются среди других дифференцированных клеток через 3-5 недель (рис. 1) [25, 26].

Эти очаги RPE видны невооруженным глазом и может быть выделен с помощью ручного вскрытия и посеян в сосуд меньшего размера поверх субстрата внеклеточного матрикса.

В течение следующих нескольких недель в соответствии с протоколом такие очищенные клетки достигают сливающегося монослоя с типичным фенотипом RPE: наличием морфологии эпителия типа булыжника, плотных соединений, апикальной полярности, микроворсинок, пигментации, метаболической зрелости с секрецией PEDF/VEGF и положительности к RPES-специфическим маркерам [35, 36]. На этом этапе, в зависимости от специфической стратегии трансплантации, созревшие клетки RPE подвергаются дальнейшему выращиванию на выбранном каркасе или субстрате перед выделением для инъекции. Хотя оригинальный спонтанный метод остается золотым стандартом и одобрен для производства RPE клинического уровня, проблемы низкой эффективности и расширенной культуры привели к поиску более целенаправленных методов, которые могли бы быть полезны в клиническом производстве. Действительно, в настоящее время существует множество исследовательских протоколов для поэтапной и управляемой развитием дифференцировки RPE, полученной из hPSCs. Дифференцировка RPE была улучшено за счет комбинаторных манипуляций с TGF, BMP, FGF/MAPK и сигнальные пути Wnt [30]. Кроме того, было показано, что ингибирование Rho-ассоциированной киназы (которая играет решающую роль в аноиксе, межклеточном контакте и других клеточных функциях) повышает эффективность

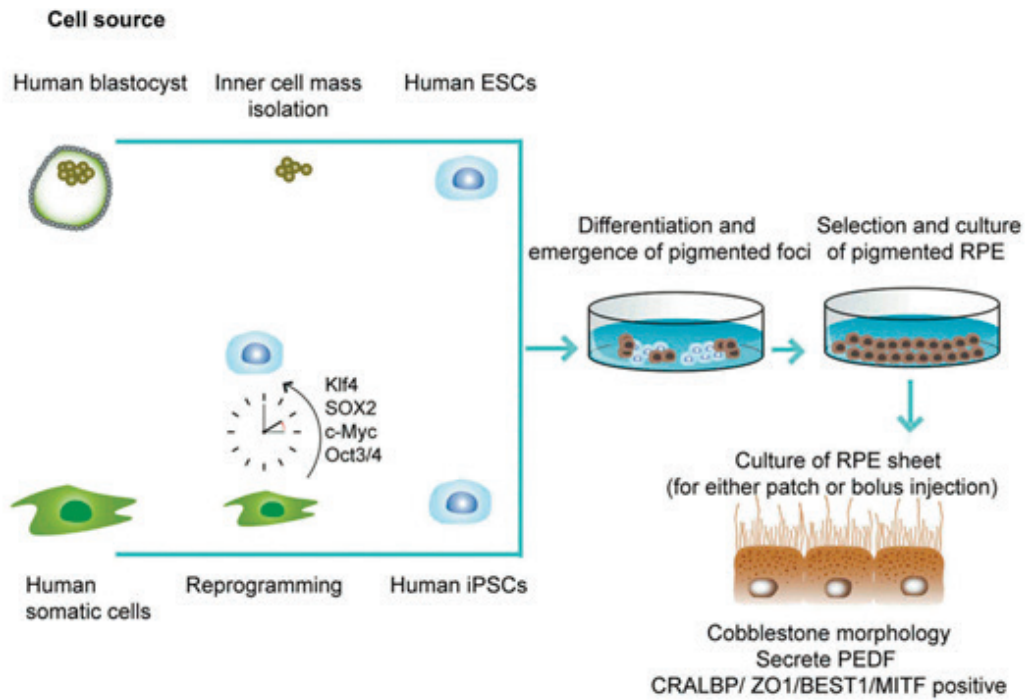


Рис 1. Процесс выделения и культивации плюрипотентных стромальных/стволовых клеток (iPSCs– индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; RPE-пигментный эпителий сетчатки) [29].

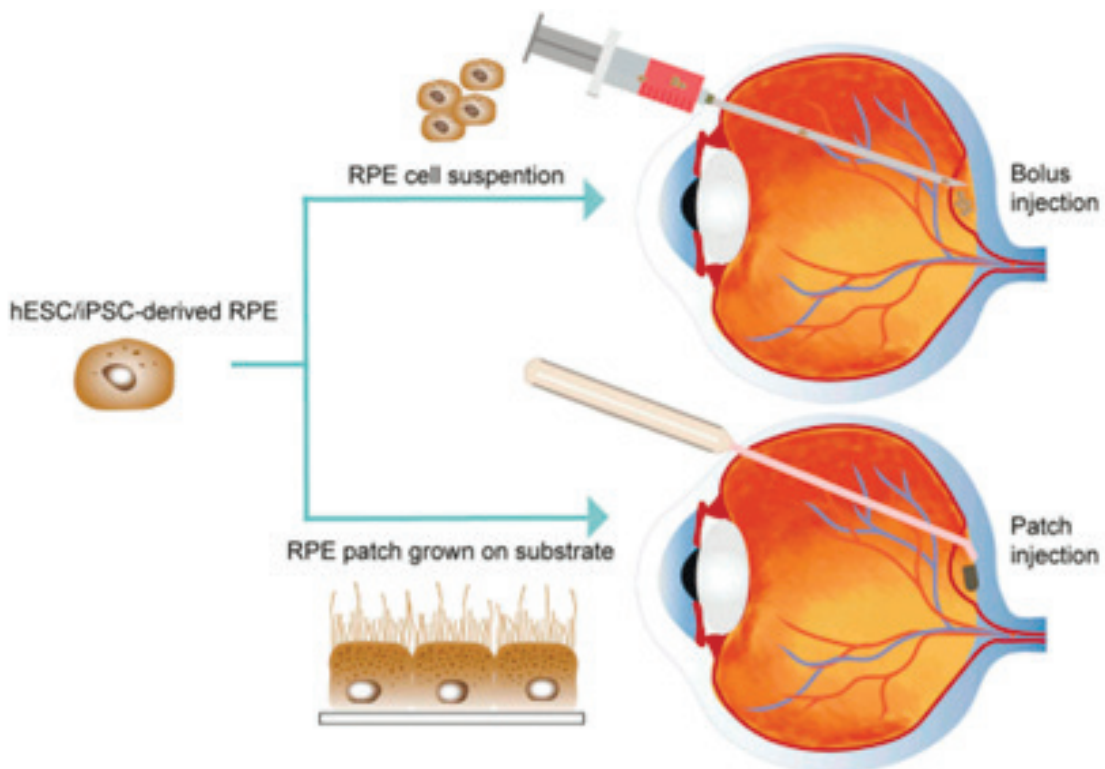


Рис 2. Методы трансплантации дифференцированных (RPE-пигментный эпителий сетчатки) [21]

RPE за счет увеличения выживаемости и поддержания фенотипа эпителия RPE [31, 32].

В контексте лечения возрастной макулярной дегенерации (ВМД) клетками пигментного эпителия сетчатки (RPE), полученными из плюрипотентных стволовых клеток, изучаются различные методы трансплантации. Двумя

основными системами доставки для аллогенной трансплантации RPE в клинических испытаниях являются системы инъекций «болус» и «пластырь».

1. Болусная инъекция

При методе болусной инъекции созревшие клетки RPE, выращенные in vitro, отделяют,

Таблица 1. Источники стволовых клеток и их применение в регенеративной офтальмологии

Тип клетки	Источник (образца)	Преимущества	Недостатки	Исследования
Эмбриональные стволовые клетки	Выделенные из внутренней клеточной массы эмбриона	Плюрипотентные. Могут дифференцироваться во все виды клеток	Этические и иммунные вопросы. Образование опухолей	<b>Subretinal applications of RPE derived from embryonic cells:</b> Astellas Institute for Regenerative Medicine, USA, Schwartz et al. (21, 22), (NCT02941991/NCT02445612) (25,26) Regenerative Patch Technologies, USA, clinical trial (NCT02590692) [27] Southwest Hospital, China, NCT02749734)[28] The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, China
Индукцированные стволовые клетки (ИПС)	Соматические клетки, которые окончательно дифференцируются в ткани кожи (фибробласты), генетически перепрограммируются путем ретровирусной трансдукции	Плюрипотентный. Отсутствие этических проблем. Низкая потребность в применении иммунодепрессивных препаратов	Более высокая стоимость. Мутации в процессе клеточного перепрограммирования	<b>Subretinal application of RPE derived from iPSCs:</b> Takahashi, RIKEN Institute, Japan. [31,38,39]
Гемопозитические стволовые клетки выделенные из красного костного мозга (ГСК)	Гемопозитические стволовые клетки (HSCs) из костного мозга взрослых, пуповины и плаценты	Мультипотентный. Нет необходимости в системной иммуносупрессии	Эти клетки не обладают таким же потенциалом трансформации, как другие клетки, кроме ЭСК	<b>Intravitreal Injection:</b> Department of Ophthalmology and Vision Science, University of California-Davis Eye Center, EUA, Park et al. (45), (NCT01736059) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, (USP), Brazil, Siqueira et al.(7,8,46,47) (NCT01068561/ NCT01518127/ NCT01518842)
Клетки-предшественники сетчатки (RPC)	Популяция незрелых клеток, ответственных за выработку клеток сетчатки во время эмбрионального развития; получена из тканей глаза абортированных плодов на сроке от 12 до 16 недель	Мультипотентные	Эти клетки не обладают таким же потенциалом трансформации, как другие клетки, кроме ЭСК	<b>Subretinal application:</b> Liu et al.(46) <b>Intravitreal injection:</b> jCyte e o California Institute for Regenerative Medicine (CIRM)(49), Barruch Kuppermann(48), (CT0307373)

собирают в виде клеточной суспензии и хранят в замороженных флаконах для трансплантации.

Хирург выполняет витрэктомия pars plana с последующей ретиномией над макулой пациента. Затем суспензия клеток RPE вводится в виде болюса клеток с помощью хирургической канюли в субретинальное пространство макулы [28].

Этот метод относительно прост по сравнению с другими типами трансплантаций, но имеет недостатки, такие как риск инфекций, потеря зрения, отток клеток и повреждение клеток при стрессе.

## 2. Инъекция пластыря:

При методе инъекции пластыря на макулу пересаживается участок клеток RPE. Этот подход предполагает трансплантацию листа клеток RPE, а не болюсную инъекцию клеток.

Пластырь может обеспечить более организованную и стабильную структуру для трансплантированных клеток, потенциально улучшая интеграцию и функционирование [30]. Отличие методов по методу трансплантации иллюстрирован на (рис 2.).

Оба метода доставки имеют свои преимущества и проблемы, и текущие исследования направлены на оптимизацию этих методов трансплантации для эффективной и безопасной замены поврежденных клеток RPE у пациентов с ВМД. Дальнейшие достижения в методах и технологиях трансплантации имеют решающее значение для успеха терапии на основе стволовых клеток при лечении ВМД и других заболеваний сетчатки [33, 34].

Дегенерация желтого пятна в настоящее время признана заболеванием, хорошо поддающимся терапии стволовыми клетками. Введение клеток RPE, полученных из hpSC, в субретинальное пространство обеспечивает замену поврежденного пигментного эпителия сетчатки. В нескольких странах было начато множество небольших клинических испытаний с использованием клеток RPE, полученных из hESC. Подробная информация об этих испытаниях обобщена в (таблице 1).

В них участвовали как влажные, так и сухие формы ВМД, характеризующиеся географической атрофией или неоваскуляризацией сосудистой оболочки. Они использовали клетки RPE, полученные как из hESC, так и из hiPSC. Большинство клеток было получено путем спонтанной дифференцировки, которая является медленной и длительной процедурой. Только в одном исследовании были задействованы клетки, полученные по протоколу, включающему направленную дифференцировку [9]. Японское исследование представляет собой первую имплантацию аутологичных клеток RPE, полученных из hiPSC, пациенту с неоваскулярной или влажной ВМД [4]. Комбинированные исследования включали имплантацию либо клеточных суспензий, монослойного листа клеток, выращенных на коллагене, либо клеток, выращенных в виде монослоя на подложке для имплантации. Полимерные подложки, протестированные на сегодняшний день, включают полиэтилен терефталат (ПЭТ) и парилен С [2, 3]. Безопасность имплантации клеток hESC-RPE в субретинальное пространство у людей была впервые продемонстрирована Ocata Therapeutics (США) [24, 25] и было подтверждено корейским исследованием [26]. Эти исследования включали имплантацию суспензий аллогенных клеток пациентам либо с мышечной дистрофией Штаргардта, либо с сухой ВМД и проводились в течение года в корейском исследовании [10] и в

течение 2 лет в американском исследовании [24], без неблагоприятной пролиферации клеток, без отторжения или серьезных глазных эффектов, а также без серьезных системных эффектов. Оба исследования сообщали либо об улучшении, либо об отсутствии потери остроты зрения. Однако, когда клетки трансплантировались в виде суспензии, клеткам было труднее локализоваться и интегрироваться в существующий пигментный эпителий сетчатки [27]. В недавнем клиническом исследовании с участием 12 пациентов с болезнью Штаргардта, которым субретинально вводили суспензию клеток hESC-RPE, сообщалось о очаговых зонах гиперпигментации в субретинальной области, соответствующих выживаемости трансплантированных клеток, но без существенного улучшения зрения у этих пациентов [18].

**Закключение.** Стволовые клетки представляют собой потенциальный искусственный источник клеток для регенерации поврежденной макулярной области. Использование стволовых клеток при лечении ВМД показало перспективные результаты в преклинических и некоторых клинических исследованиях. Они обладают способностью к дифференциации в ретинальные пигментные эпителиальные клетки (RPE), которые играют важную роль в поддержании здоровья макулярной области.

Однако, несмотря на потенциальные преимущества стволовых клеток, их применение в лечении ВМД еще находится в стадии исследований. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы понять оптимальные методы получения и использования стволовых клеток, а также преодолеть вызовы, связанные с их трансплантацией и интеграцией в макулярную ткань.

В целом, использование стволовых клеток представляет обещающую перспективу для разработки новых методов лечения ВМД и возможности восстановления потерянной функции зрения. Однако, перед внедрением стволовых клеток в клиническую практику, необходимо провести дополнительные исследования и клинические испытания, чтобы оценить их безопасность и эффективность.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014 Feb;2(2):e106–16.
2. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *British Journal of Ophthalmology*. 2012 Feb 13;96(5):752–6.
3. Pezzullo L, Streatfeild J, Simkiss P, Shickle D. The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population. *BMC Health Services Research* [Internet]. 2018 Jan 30;18(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791217/>
4. Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011 Sep;30(5):296–323.

5. Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiological Reviews*. 2005 Jul;85(3):845–81.
6. Kapil Bharti, Nguyen MTT, Skuntz S, Bertuzzi S, Heinz Arnheiter. The other pigment cell: specification and development of the pigmented epithelium of the vertebrate eye. *The Nature*. 2006 Oct 1;19(5):380–94.
7. Marshall J. The ageing retina: Physiology or pathology. *Eye*. 2016 Mar;1(2):282–95.
8. Kinnunen K, Petrovski G, Moe MC, Berta A, Kaarniranta K. Molecular mechanisms of retinal pigment epithelium damage and development of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica*. 2017 Nov 23;90(4):299–309.
9. Moreira-Neto CA, Moulton EM, Fujimoto JG, Waheed NK, Ferrara D. Choriocapillaris Loss in Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Journal of ophthalmology*. 2018 Jan 1;2018(2365-321):1–6.
10. Sadda SR, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Wiedemann P, K. Bailey Freund, et al. *Ryan's Retina E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2022.
11. Pons M, Cousins SW, Csaky KG, Striker GE, Marin-Castaño ME. Cigarette Smoke-Related Hydroquinone Induces Filamentous Actin Reorganization and Heat Shock Protein 27 Phosphorylation through p38 and Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 in Retinal Pigment Epithelium. *American Journal of Pathology*. 2018 Sep 1;177(3):1198–213.
12. Chong NV, Keonin J, Luthert P, Frennesson C, Weingeist D, Wolf RC, et al. Decreased Thickness and Integrity of the Macular Elastic Layer of Bruch's Membrane Correspond to the Distribution of Lesions Associated with Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Pathology*. 2016 Jan 1;166(1):241–51.
13. Braunger BM, Bahar Ademoglu, Koschade SE, Fuchshofer R, Gabelt BT, Kiland JA, et al. Identification of Adult Stem Cells in Schwalbe's Line Region of the Primate Eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017 Nov 21;55(11):7499–9.
14. Acott TS, Samples JR, Bradley JM, Bacon DR, Bylsma SS, Van Buskirk EM. Trabecular repopulation by anterior trabecular meshwork cells after laser trabeculoplasty. *American Journal of Ophthalmology [Internet]*. 2017 Jan 15 [cited 2022 Jan 26];107(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2912110/>
15. Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, Rathschuler F, Saccà SC. Trabecular Meshwork Gene Expression after Selective Laser Trabeculoplasty. Schönbach C, editor. *PLoS ONE*. 2011 Jul 1;6(7):e20110.
16. Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, Rathschuler F, Saccà SC. Trabecular Meshwork Gene Expression after Selective Laser Trabeculoplasty. Schönbach C, editor. *PLoS ONE*. 2016 Jul 1;6(7):e20110.
17. Tay CY, Padmapriya Sathiyathan, Chu SWL, Stanton LW, Wong TT. Identification and Characterization of Mesenchymal Stem Cells Derived from the Trabecular Meshwork of the Human Eye. *Stem cells and development*. 2012 Jun 10;21(9):1381–90.
18. Du Y, Roh DS, Mann MM, Funderburgh ML, Funderburgh JL, Schuman JS. Multipotent Stem Cells from Trabecular Meshwork Become Phagocytic TM Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016 Mar 21;53(3):1566.
19. Du Y, Yun H, Yang E, Schuman JS. Stem Cells from Trabecular Meshwork Home to TM Tissue In Vivo. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 Feb 19;54(2):1450.
20. Manuguerra-Gagné R, Boulos PR, Ammar A, Leblond FA, Krosi G, Pichette V, et al. Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Promotes Tissue Regeneration in a Glaucoma Model Through Laser-Induced Paracrine Factor Secretion and Progenitor Cell Recruitment. *STEM CELLS*. 2015 May 22;31(6):1136–48.
21. Ding Q, Zhu W, Cook AC, Anfinson KR, Tucker BA, Kuehn MH. Induction of Trabecular Meshwork Cells From Induced Pluripotent Stem Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 Nov 7;55(11):7065–5.
22. Crigler L, Robey RC, Asawachaicharn A, Gaupp D, Phinney DG. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuro-regulatory molecules and promote neuronal cell survival and neurogenesis. *Experimental Neurology*. 2013 Mar;198(1):54–64.
23. Xiao JH, Zhang MN. Neuroprotection of retinal ganglion cells with GDNF-Loaded biodegradable microspheres in experimental glaucoma. *PubMed*. 2014 Jan 1;24(875-431).
24. Ma J, Guo C, Guo C, Sun Y, Tiffany Min-Tzu Liao, Beattie U, et al. Transplantation of Human Neural Progenitor Cells Expressing IGF-1 Enhances Retinal Ganglion Cell Survival. *The Lancet*. 2015 Apr 29;10(4):e0125695–5.
25. Davis D, Dyer MA. *Retinal Progenitor Cells, Differentiation, and Barriers to Cell Cycle Reentry*. Elsevier eBooks. 2010 Jan 1;3(222-412-33):175–88.
26. Nguyen-Ba-Charvet KT, Rebsam A. *Neurogenesis and Specification of Retinal Ganglion Cells*. Elsevier. 2020 Jan 10;21(2):451–1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014133/>
27. Gill KP, Hewitt AW, Davidson KC, Pébay A, Wong RCB. *Methods of Retinal Ganglion Cell Differentiation From Pluripotent Stem Cells*. *Translational Vision Science & Technology*. 2014 May;3(3):7.
28. Pan CK, Heilweil G, Lanza R, Schwartz SD. Embryonic stem cells as a treatment for macular degeneration. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015 May 25;13(8):1125–33.
29. Mead B, Berry M, Logan A, Scott RAH, Leadbeater W, Scheven BA. *Stem Cell Treatment of Degenerative Eye Disease*. *Stem Cell Research*. 2015 May;14(3):243–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506115000306>
30. Blenkinsop TA, Corneo B, Temple S, Stern JH. *Ophthalmologic Stem Cell Transplantation Therapies*. *Regenerative Medicine*. 2015 Nov;7(6s):32–9.
31. Lath YV, Thool AR, Jadhav I. *Regeneration of the Retina Using Pluripotent Stem Cells: a Comprehensive Review*. *Curēus*. 2024 Feb 2;3(674-431-23).
32. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CFL, et al. The Prevalence of Age-related Maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):205–10.
33. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. Age-Period-Cohort Effect on the Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2008 Sep;115(9):1460–7.
34. Klein R, Klein BEK, Lee KE, Cruickshanks KJ, Gangnon RE. Changes in Visual Acuity in a Population over a 15-year Period: the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2014 Oct;142(4):539-549.e2.
35. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incurvaia C, D'Angelo S, et al. Mechanism of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. 2012 Jan 1;2012(4):1–16.
36. Haruta M, Sasai Y, Kawasaki H, Amemiya K, Ooto S, Kitada M, et al. In Vitro and In Vivo Characterization of Pigment Epithelial Cells Differentiated from Primate Embryonic Stem Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science [Internet]*. 2015 Mar 1;45(3):1020–5. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2182150>