

TRANSPLANTASI HUMAN EMBRYONIC STEM CELL RETINAL PIGMENT EPITHELIUM SUBRETINAL SEBAGAI TERAPI DEGENERASI MAKULA TERKAIT USIA TIPE KERING

Muhammad Thifan Satyagraha¹, Andhwika Afif Fahrezi², Rafi Annisa Ulum³, Gibran
Chandra Syarif Hidayatullah⁴

Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas
Diponegoro, Semarang

ABSTRAK

Korespondensi:

M. Thifan Satyagraha

Email Korespondensi:

thifansatya@student.undip.ac.id

Riwayat Artikel

Diterima: 15-08-2021
Selesai revisi: 05-03-2022

DOI :

10.53366/jimki.v9i3.463

Pendahuluan: *Age-related macular degeneration* (AMD) tipe kering disebabkan oleh kerusakan pada *retinal pigment epithelium* (RPE). Transplantasi kornea pada RPE masih memiliki hambatan seperti ketersediaan donor dan reaksi imunologis. Maka, transplantasi RPE derivat *human embryonic stem cell* (hESC-RPE) subretinal perlu dikembangkan.

Metode: Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan menggunakan mesin pencari berupa *Pubmed*, *Sciencedirect*, *Proquest*, dan *SpringerLink* dengan kata kunci: *regenerative medicine*, *stem cell*, dan *age-related macular degeneration*, berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Hasil: Berdasarkan tinjauan pustaka, 123 artikel ditemukan dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sebanyak 41 artikel memenuhi kriteria inklusi sedangkan sisanya tidak digunakan karena memenuhi kriteria eksklusi. Dari 41 artikel, 5 artikel dipilih karena termasuk dalam artikel riset dan/atau uji klinis.

Pembahasan: Transplantasi hESC-RPE subretinal dapat meningkatkan ketajaman mata pasien AMD tipe kering melalui peningkatan pigmentasi. Keamanan dan tolerabilitasnya telah terbukti dengan tidak ditemukannya proliferasi ataupun respon imun yang abnormal. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan kualitas hidup pada pasien AMD.

Simpulan: Transplantasi hESC-RPE subretinal dapat menjadi pengobatan alternatif yang efektif pada pasien AMD tipe kering.

Kata Kunci: Degenerasi makula terkait usia, sel punca, terapi regeneratif

SUBRETINAL HUMAN EMBRYONIC STEM CELL RETINAL PIGMENT EPITHELIUM TRANSPLANT AS THERAPY FOR DRY TYPE AGE MACULA DEGENERATION

ABSTRACT

Background: Dry type age-related macular degeneration (AMD) is caused by damage to the retinal pigment epithelium (RPE). Corneal transplantation in RPE still has obstacles such as donor availability and immunological reactions. Thus, subretinal human embryonic stem cell derived RPE (hESC-RPE) transplantation needs to be developed.

Method: This article is a literature review using search engines such as Pubmed, Sciencedirect, Proquest, and SpringerLink with the keywords: regenerative medicine, stem cell, and age-related macular degeneration, based on inclusion criteria and exclusion criteria.

Results: Based on the literature review, 123 articles were found and filtered based on inclusion criteria and exclusion criteria. A total of 41 articles met the inclusion criteria while the rest were not used because they met the exclusion criteria. Of the 41 articles, 5 articles were selected because they were included in research articles and/or clinical trials.

Discussion: Subretinal hESC-RPE transplantation can improve eye acuity in dry-type AMD patients through increased pigmentation. Its safety and tolerability have been proven with no abnormal proliferation or immune response found. This results in an increase in the quality of life in AMD patients.

Conclusion: Subretinal hESC-RPE transplantation can be an effective alternative treatment in patients with dry AMD.

Keywords: Age-related macular degeneration (AMD), regenerative medicine, stem cell

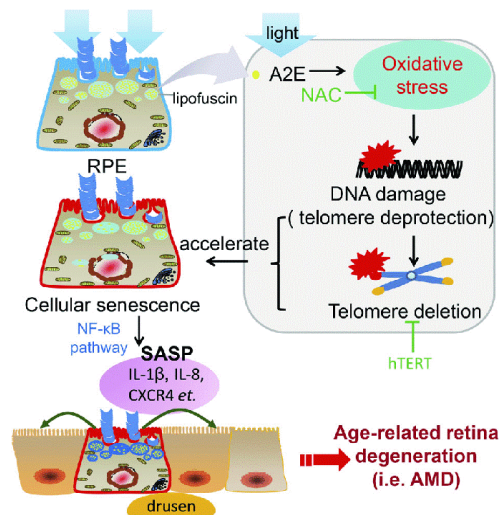
1. PENDAHULUAN

Pendekatan terapi baru guna menghadapi peningkatan kejadian penyakit neurodegeneratif perlu dikembangkan. Transplantasi kornea untuk cedera mata adalah salah satu terapi jaringan dan sel yang banyak digunakan. Namun, strategi terapi saat ini dibatasi oleh ketersediaan donor dan hambatan imunologi. Salah satu penyakit degeneratif yang berkaitan dengan alat indera adalah *Age-related Macular Degeneration* (AMD).^[1] Maka, pengobatan inovatif dengan teknik jaringan dan terapi sel baru derivat *human embryonic stem cell* (hESC) menjadi inovasi dalam mengatasi penyakit ini.^[2]

Secara epidemiologi, AMD tingkat awal lebih sering dialami oleh orang eropa daripada orang Asia ataupun Afrika.^[3] Menurut dua studi meta analisis yang membandingkan populasi usia antara 40–79 tahun di Asia dengan Eropa, prevalensi

AMD tingkat akhir menunjukkan hasil yang mirip antara Asia (0,56%) dan Eropa (0,59%). Namun, prevalensi AMD tingkat awal di Asia (6,8%) lebih rendah daripada di Eropa (8,8%).^[4,5] Pada tahun 2015, AMD berada pada urutan ke-4 penyebab kebutaan global sekitar 5,8% setelah katarak, kelainan retraktif, dan glaukoma.^[3] Secara global, angka kejadian AMD diperkirakan meningkat hingga 196 juta orang pada 2020 dan 288 juta orang pada 2040.^[3,6] Jika tidak ditindaklanjuti, angka kejadian AMD akan berisiko meningkat. AMD adalah suatu penyakit kronis progresif pada retina sentral dan menjadi salah satu penyebab kebutaan seseorang di dunia.^[5] Sebagian besar kebutaan terjadi pada tahap akhir penyakit ini karena salah satu dari dua proses, yaitu AMD neovaskuler dan atrofi geografis.^[7,8] AMD neovaskuler terjadi melalui neovaskularisasi koroid yang menembus retina saraf sehingga cairan, lipid, dan

darah mengalami kebocoran, dan menyebabkan fibrosis jaringan parut, sedangkan atrofi progresif berasal dari epitel pigmen retina, koriokapilaris, dan fotoreseptor.^[9]



Gambar 1 A2E dalam proses patogenesis AMD^[10]

AMD tipe kering disebabkan oleh kerusakan pada *retinal epithelial pigment* (RPE), yang merupakan lapisan penting untuk menunjang metabolisme dan fungsi lapisan fotoreseptor retina serta memiliki fungsi fagositosis. Salah satu penyebab kerusakan pada RPE adalah stressor fisiologis yang merupakan komponen utama lipofuscin A2E (*bis – retinoid – N – retinyl – N – retinylidene ethanolamine*).^[9,11] Fotosentitisasi A2E dapat mempercepat proses penuaan RPE dengan menambah jumlah kerusakan DNA terutama melalui deproteksi dan delesi *telomere* yang dapat memicu terjadinya AMD tipe kering seperti pada Gambar 1.^[10]

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Growth factor* (GF) mempunyai peranan terapeutik pada atrofi retina. Stroma adiposa yang berasal dari lemak orbital, trombosit yang berasal dari plasma kaya platelet, dan adiposa derivat sel

punca yang termasuk dalam fraksi vaskular stroma dari jaringan adiposa merupakan sumber penghasil GF *autolog*.^[12]

Tujuan dari ulasan sistematis ini adalah untuk mengidentifikasi patogenesis AMD yang berfokus pada tipe kering dan pengaruh transplantasi hESC-RPE terhadap ketajaman penglihatan terkoreksi pada AMD, serta menunjukkan efek terapeutik, keamanan dan tolerabilitasnya menurut literatur yang dikutip.

2. METODE

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan menggunakan mesin pencari berupa *Pubmed*, *Sciencedirect*, *Proquest*, dan *SpringerLink* dengan kata kunci: *age-related macular degeneration*, *regenerative medicine*, dan *stem cell*, berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi sumber literatur diterbitkan antara tahun 2010 – 2020, studi berupa artikel riset, uji klinis, *systematic review*, dan/atau *meta-analysis* serta terfokus pada peran terapi regeneratif pasien AMD. Kriteria eksklusinya adalah literatur yang diterbitkan sebelum tahun 2010.

3. HASIL

Berdasarkan tinjauan pustaka, 123 artikel (*Pubmed*: 16; *ScienceDirect*: 26; *Proquest*: 76; *Researchgate*: 3; *SpringerLink*: 2) ditemukan dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sebanyak 41 artikel memenuhi kriteria inklusi sedangkan sisanya tidak digunakan karena memenuhi kriteria eksklusi. Dari 41 artikel, 5 artikel penelitian dipilih karena termasuk dalam artikel riset dan/atau uji klinis. Penjelasan dari artikel tersebut dirangkum dalam tabel 1.

Tabel 1 Hasil studi literatur transplantasi hESC-RPE

Penulis	Tahun	Tujuan	Jenis Penulisan	Hasil	Kesimpulan
Cruz et Al. ^[13]	2018	Menganalisis kelayakan dan	Artikel Riset	Hasil menunjukkan kemanjuran awal, stabilitas, dan keamanan	Penelitian ini mendukung kelayakan dan keamanan

		keamanan transplantasi RPE ⁴ derivat hESC ³	<i>Phase 1 Clinical Trial</i>	<i>patch RPE⁴ hingga 12 bulan pada dua pasien dengan kehilangan penglihatan yang parah dari AMD¹ tipe Wet.</i>	transplantasi RPE derivat hESC ³ sebagai strategi regeneratif untuk AMD ¹
Kashani et Al. ^[14]	2018	Menilai keamanan dan efikasi komposit <i>subretinal implant</i> dalam hal ini adalah CPCB-RPE1 ² pada penderita AMD ¹ non-neovaskuler.	Artikel Riset <i>phase ½ studies</i>	Berdasarkan hasil pencitraan tomografi koherensi optik, subjek yang diberi komposit <i>subretinal implant</i> menunjukkan perubahan dan integrasi <i>fotoreseptor host</i> yang konsisten. Tidak ada mata yang menunjukkan kehilangan penglihatan.	CPCB-RPE1 ⁴ dapat memperbaiki fungsi penglihatan dalam jangka pendek pada penderita AMD ¹ non-neovaskuler.
Schwartz et Al. ^[15]	2015	Menyelidiki keamanan dan tolerabilitas epitel pigmen retina derivat hESC ³ pada pasien AMD ¹	Artikel Riset <i>Two prospective phase ½ studies</i>	Tidak ada bukti terjadinya proliferasi abnormal, penolakan, masalah keamanan mata atau sistemik yang serius terkait jaringan yang ditransplantasikan. Ukuran kualitas penglihatan meningkat untuk penglihatan umum, perifer, dan aktivitas jarak dekat sebanyak 16–25 poin pada 3–12 bulan setelah transplantasi pada pasien.	hESC ³ dapat berpotensi menyediakan sumber sel baru yang aman untuk pengobatan berbagai gangguan medis yang membutuhkan perbaikan atau penggantian jaringan.
Song et Al. ^[16]	2015	Menganalisis keamanan dan tolerabilitas transplantasi subretinal RPE ⁴ derivat hESC ⁵ pada 4 pasien AMD ¹ di Asia.	Artikel Riset <i>Preliminary results</i>	Tidak ada bukti proliferasi yang merugikan, tumorigenitas, pembentukan jaringan ektopik, atau masalah keamanan serius lainnya yang terkait dengan sel yang ditransplantasikan. Ketajaman visual meningkat 9-19 huruf pada tiga pasien dan tetap stabil (+1 huruf) pada satu pasien.	hESC ⁵ dapat berfungsi sebagai sumber baru yang berpotensi aman untuk terapi regeneratif.
Parmar et Al. ^[17]	2018	Mengisolasi sel mononuklear darah tepi dari individu sehat lalu mengubah dan mendiferensiasi sel tersebut menjadi iPSCs ⁷ dan sel RPE ⁶ untuk mengetahui efek yang timbul saat dilakukan dikultur bersama dengan A2E ⁸ .	Artikel Riset	Sel hiPSC-RPE ⁷ terbukti dapat mengekspresikan RPE- <i>specific genes</i> , formasi <i>tight junction</i> , dan memiliki kemampuan fagositosis. hiPSC-RPE ⁹ menggambarkan sel yang rusak dan produksi VEGF-A ⁸ pada waktu ketika mereka dikultur bersama dengan 10µM dari A2E ⁸ .	Sel darah dapat dikonversi menjadi iPSCs ⁷ yang dapat diprogram dan diturunkan menjadi sel RPE ⁶ dengan struktural dan kemampuan fungsional seperti sel RPE ⁶ yang sesungguhnya.

4. PEMBAHASAN

4.1 Patogenesis terjadinya AMD

RPE merupakan suatu lapisan tunggal polar padat berpigmen yang terletak di antara saraf retina dan

choriocapillaris sehingga membentuk sebuah sawar darah retina.^[18] RPE berperan penting dalam menjaga homeostasis dari saraf retina termasuk transportasi nutrisi dan zat metabolit

¹ *Age-related Macular Degeneration*

² *California Project to Cure Blindness-Retinal Pigment Epithelium 1*

³ *Human embryonic stem cells*

⁴ *Retinal Pigment Epithelium*

⁵ *Induced Pluripotent Stem Cells*

⁶ *Bis-retinoid N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine*

⁷ *Human induced pluripotent stem cell-derived Retinal Pigment Epithelium*

⁸ *Vascular Endothelial Growth Factor-A*

menuju segmen terluar dari fotoreseptor. Kegagalan fungsi dan kematian sel RPE berpengaruh signifikan terhadap terjadinya AMD, yang merupakan penyebab utama penurunan fungsi penglihatan pada orang-orang lanjut usia di dunia.^[3]

AMD dipengaruhi oleh akumulasi *drusen* (deposit kuning) di ruang antara membran *Bruch* dan lapisan RPE sehingga menyebabkan elevasi RPE dari membran *Bruch* dan memicu kematian sel *anoikic*.^[19]

A2E, fluorofor utama dalam lipofuscin, disimpan dalam RPE seiring bertambahnya usia. Telah terbukti beracun bagi sel-sel RPE *in vitro*, dan dapat menimbulkan kerusakan oksidatif dan aktivasi sistem komplemen. Kedua hal itu terlibat dalam patogenesis AMD.^[20] Selain itu, A2E berhubungan dengan kematian sel dan aktivasi sistem imun pada RPE.^[11] Saat terpapar cahaya, sistem penglihatan manusia mengalami fotoisomerisasi yaitu perubahan *11-cis-retinal* menjadi *all-trans-retinal* yang mengaktivasi *G-protein coupled receptor* (rhodopsin) sehingga cahaya akan ditransformasikan menjadi sinyal listrik yang dapat menyampaikan rangsang visual ke otak.^[21]

J. Wang et al., dalam studinya,^[10] menjelaskan bahwa fotosensitisasi A2E dapat mempercepat proses penuaan RPE dengan menambah jumlah kerusakan DNA, terutama melalui deproteksi dan delesi *telomere*. Pembersihan sisa-sisa dari *all-trans-retinal* di fotoreseptor terjadi secara cepat pada kondisi fisiologis, namun lambat saat kondisi patologis. Penundaan reaksi ini dapat menyebabkan penumpukan konsentrasi dari *all-trans-retinal* sehingga dapat menghasilkan produk samping berupa A2E, dan *all-trans-retinal dimer* (RALdi) dalam RPE.^[10] Maka, A2E merupakan pemicu kerusakan sel retina yang dapat menyebabkan AMD tipe kering.

4.2 Transplantasi hESC-RPE Subretinal

Transplantasi jaringan berbasis sel punca adalah strategi perawatan yang berpotensi efektif untuk penyakit degeneratif maupun penyakit lain yang

berkaitan dengan kehilangan fungsi sel secara irreguler. Sebuah penelitian terkait dengan teknik, manufaktur, dan pemberian hESC-RPE tingkat klinis yang mengarah pada stabilisasi dan peningkatan visi selama 12 bulan pada dua subjek AMD dengan kehilangan penglihatan yang parah, telah dilakukan.^[13] Temuan ini mendukung penyelidikan lebih lanjut sebagai strategi pengobatan alternatif untuk AMD.

Sel-sel hESC-RPE menunjukkan sifat fungsional yang sangat mirip dengan RPE asli.^[22] Ada bukti bahwa transplantasi subretinal dari hESC-RPE dapat melindungi fotoreseptor dan mencegah kebutaan pada degenerasi makula.^[23–25] RPE menjaga fotoreseptor dengan mendaur ulang fotopigmen, memetabolisme dan menyimpan salah satu komponen fotopigmen, yakni vitamin A.^[21]

Salah satu strategi pengobatan AMD yang paling menjanjikan pada masa yang akan datang adalah penggantian RPE disfungsi menggunakan terapi transplantasi berbasis sel punca.^[26] hESC memiliki karakteristik pembaharuan diri yang tidak terbatas,^[27] dan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel RPE fungsional.^[13,15,28] Kelayakan pendekatan baru ini telah dipelajari secara luas.^[2,16,25] Berdasarkan penelitian da Cruz et Al, temuan penting dari penelitiannya adalah bahwa sel RPE derivat hESC yang ditransplantasikan bertahan setidaknya 12 bulan dengan hanya imunosupresi lokal.^[13] Meskipun imunosupresi lokal dapat diberikan pada mata tanpa efek samping sistemik, risiko morbiditas okular jangka panjang tetap ada. Dua pasien dalam penelitian tersebut tidak mengalami peningkatan tekanan intraokular maupun kebutuhan untuk obat penurunan tekanan.^[13]

Transplantasi RPE pada manusia telah dilaporkan menggunakan *patch choroid membran RPE-Bruch autologus* yang dipanen dari mata yang sama.^[29] dan *induced pluripotent stem cell* (iPSC) - yang berasal dari *patch RPE*.^[30] Keuntungan utama dari sistem ini adalah penanganan mekanis yang mudah. Alat yang dikembangkan juga memungkinkan

pengiriman tambalan yang konsisten dengan retina lokal di atas makula.^[31]

Penelitian di California oleh Kashani et Al telah mengembangkan pendekatan untuk pengobatan atrofi geografis (GA) yang terkait dengan AMD *non-neovaskular* dengan menanamkan lapisan tunggal hESC-RPE melalui pembedahan pada substrat *parylene* sintesis yang tidak dapat didegradasi, untuk selanjutnya disebut *California Project to Cure Blindness-Retina Pigment Epithelium 1* (CPCB-RPE1),^[14] ke dalam area GA. Substrat sintesis ini dirancang untuk meniru sifat struktural dan fungsional membran *Bruch* dengan menyediakan substrat untuk adhesi RPE dalam lapisan terpolarisasi dan penghalang difusi yang mirip dengan membran *Bruch*.^[32] Penelitian tersebut melaporkan hasil dari lima subjek yang terdaftar dalam fase *1/2a trial* subjek manusia pertama untuk menilai keamanan dan kemanjuran implan subretinal komposit ini untuk mengobati AMD *non-neovaskular* tingkat lanjut. Hasilnya mendukung keamanan, integrasi anatomi mata, dan aktivitas fungsional implan ini sebagai pengobatan potensial untuk AMD *non-neovaskular*.^[14] Selain itu, studi hewan coba telah membuktikan mengenai keselamatan, kelangsungan hidup, dan fungsionalitas dari lapisan tunggal hESC-RPE yang dibiakkan pada substrat sintesis dengan sampel tikus yang mengalami degenerasi retina.^[33] dan kelayakan implantasi subretinal hESC-RPE yang dikultur pada substrat sintesis ini dengan anak babi.^[34]

4.3 Efek terapeutik, keamanan dan tolerabilitas hESC-RPE

Studi untuk menilai keamanan dan tolerabilitas transplantasi hESC-RPE pada 9 pasien *Stargardt's macular dystrophy* (SMD) dan 9 pasien AMD telah dilakukan di Amerika Serikat.^[15] Setelah operasi, 13 (72%) dari 18 pasien mengalami peningkatan pigmentasi subretinal dengan RPE yang ditransplantasikan. Untuk AMD dan SMD, jaringan berpigmen ditemukan di perbatasan lesi atrofi serta terjadi peningkatan kepadatan dan ukuran pasca

operasi. Pencitraan tomografi koherensi optik pada area yang ditransplantasikan ini menunjukkan temuan yang konsisten dengan lapisan sel yang melapisi membran *Bruch*.^[15]

Secara spesifik, tidak ada enkapsulasi sel yang ditransplantasikan dan tidak ada pemutihan retina atau subretinal di daerah yang ditransplantasikan. Selain itu, tidak ada kejadian proliferasi abnormal, pertumbuhan jaringan yang ditransplantasikan di tempat injeksi yang menunjukkan adanya teratoma, jaringan ektopik atau epitel pigmen non-retina,^[35] maupun masalah keamanan mata yang signifikan lainnya terkait dengan hESC-RPE pada setiap pasien selama pengamatan.^[13,35,36] Tidak ada mata yang mengalami pelepasan retina, vitreoretinopati proliferasi, atau oklusi mikrovaskular. Hal penting lainnya yaitu tidak ada perubahan angiografi yang terlihat dalam pola sirkulasi vaskular dari retina atau koroid hingga 1 tahun setelah operasi.^[15,35]

5. KESIMPULAN

Transplantasi hESC-RPE subretinal dapat meningkatkan ketajaman mata pasien AMD tipe kering melalui peningkatan pigmentasi RPE guna melindungi dan menunjang sel-sel fotoreseptor. Keamanan dan tolerabilitasnya terbukti tidak ditemukan proliferasi ataupun respon imun yang abnormal. Hal tersebut berdampak pada peningkatan kualitas hidup pasien AMD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147–59.
2. Gavrilo S, Papaioannou VE, Landry DW. Alternative Sources of Human Embryonic Stem Cells. 2011.
3. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pacific J Ophthalmol* [Internet] 2017;6(6). Available from: <https://journals.lww.com/apjoo/Fulltext>

- t/2017/11000/Updates_on_the_Epidemiology_of_Age_Related_Macular.5.aspx
4. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology* [Internet] 2012;119(3):571–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.027>
5. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen S-J, Jonas JB, Wang JJ, et al. The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* [Internet] 2010;117(5):921–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.10.007>
6. Wong W, su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* 2014;2:e106–e116.
7. Ferris III FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(4):844–51.
8. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* (London, England) 2012;379(9827):1728–38.
9. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012;75(1):26–39.
10. Wang J, Feng Y, Han P, Wang F, Luo X, Liang J, et al. Photosensitization of A2E triggers telomere dysfunction and accelerates retinal pigment epithelium senescence. *Cell Death Dis* 2018;9:178.
11. Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. A2E induces IL-1ss production in retinal pigment epithelial cells via the NLRP3 inflammasome. *PLoS One* 2013;8(6):e67263.
12. Limoli PG, Vingolo EM, Limoli C, Scalinci SZ, Nebbioso M. Regenerative Therapy by Suprachoroidal Cell Autograft in Dry Age-related Macular Degeneration: Preliminary In Vivo Report. *J Vis Exp* 2018;(132).
13. da Cruz L, Fynes K, Georgiadis O, Kerby J, Luo YH, Ahmado A, et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nat Biotechnol* 2018;36(4):328–37.
14. Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM, Avery RL, Salehi-Had H, Dang W, et al. A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci Transl Med* [Internet] 2018;10(435):eaao4097. Available from: <http://stm.sciencemag.org/content/10/435/eaao4097.abstract>
15. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* [Internet] 2015;385(9967):509–16. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614613763>
16. Song WK, Park K-M, Kim H-J, Lee JH, Choi J, Chong SY, et al. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. *Stem cell reports* 2015;4(5):860–72.
17. Parmar VM, Parmar T, Arai E, Perusek L, Maeda A. A2E-associated cell death and inflammation in retinal pigmented epithelial cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res* 2018;27:95–104.
18. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med* 2010;10(9):802–23.

19. Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld PJ. Age related macular degeneration. *BMJ* 2010;340(7745):526–30.
20. Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. A2E Induces IL-1 β Production in Retinal Pigment Epithelial Cells via the NLRP3 Inflammasome. *PLoS One* [Internet] 2013 [cited 2020 Apr 5];8(6):e67263. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23840644>
21. Barret KE. Vision. In: Ganong's Review of Medical Physiology Edition 26. New York: Mc Graw Hills Education; 2019. page 193.
22. Zhu D, Deng X, Spee C, Sonoda S, Hsieh CL, Barron E, et al. Polarized secretion of PEDF from human embryonic stem cell-derived RPE promotes retinal progenitor cell survival. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet] 2011 [cited 2020 Apr 11];52(3):1573–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087957>
23. Plaza Reyes A, Petrus-Reurer S, Antonsson L, Stenfelt S, Bartuma H, Panula S, et al. Xeno-Free and Defined Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells Functionally Integrate in a Large-Eyed Preclinical Model. *Stem Cell Reports* 2016;6(1):9–17.
24. Carido M, Zhu Y, Postel K, Benkner B, Cimalla P, Karl MO, et al. Characterization of a mouse model with complete RPE loss and its use for RPE cell transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5431–44.
25. Li Y, Tsai YT, Hsu CW, Erol D, Yang J, Wu WH, et al. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPS) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Mol Med* [Internet] 2012 [cited 2020 Apr 11];18(9):1312–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895806>
26. Szatmári-Tóth M, Ilmarinen T, Mikhailova A, Skottman H, Kauppinen A, Kaarniranta K, et al. Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium-Role in Dead Cell Clearance and Inflammation. *Int J Mol Sci* [Internet] 2019;20(4):926. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791639>
27. Schwartz SD, Hubschman J-P, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* (London, England) 2012;379(9817):713–20.
28. Koss MJ, Falabella P, Stefanini FR, Pfister M, Thomas BB, Kashani AH, et al. Subretinal implantation of a monolayer of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: a feasibility and safety study in Yucatán minipigs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet] 2016;254(8):1553–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3386-y>
29. Cereda MG, Parolini B, Bellesini E, Pertile G. Surgery for CNV and autologous choroidal RPE patch transplantation: exposing the submacular space. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet] 2010;248(1):37–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1201-8>
30. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med* [Internet] 2017;376(11):1038–46. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608368>
31. van Romunde SHM, Polito A, Peroglio Deiro A, Guerriero M, Pertile G. Retinal pigment epithelium–choroid graft with a peripheral retinotomy for exudative age-related macular degeneration: long-term outcome. *RETINA* [Internet] 2019;39(2). Available from: https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2019/02000/RETINAL_PIGM

- ENT_EPITHELIUM_CHOROID_GRA
FT_WITH_A.9.aspx
32. Lu B, Tai Y-C, Humayun MS. Microdevice-based cell therapy for age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol* 2014;53:155–66.
 33. Thomas BB, Zhu D, Zhang L, Thomas PB, Hu Y, Nazari H, et al. Survival and Functionality of hESC-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells Cultured as a Monolayer on Polymer Substrates Transplanted in RCS Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet] 2016;57(6):2877–87. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19238>
 34. Fernandes RAB, Stefanini FR, Falabella P, Koss MJ, Wells T, Diniz B, et al. Development of a new tissue injector for subretinal transplantation of human embryonic stem cell derived retinal pigmented epithelium. *Int J Retin Vitr* [Internet] 2017;3:41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093829>
 35. Mehat MS, Sundaram V, Ripamonti C, Robson AG, Smith AJ, Borooah S, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells in Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet] 2018;125(11):1765–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884405>
 36. Diniz B, Thomas P, Thomas B, Ribeiro R, Hu Y, Brant R, et al. Subretinal Implantation of Retinal Pigment Epithelial Cells Derived From Human Embryonic Stem Cells: Improved Survival When Implanted as a Monolayer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet] 2013;54(7):5087–96. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.12-11239>