T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI:
Retinitis Pigmentosada kök hücre uygulaması

Proje No:5847

Proje Türü: Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Adı Soyadı: Ayşe Öner
Birimi/Bölümü: Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

Araştırmacının Adı Soyadı:Ayşe Öner
Birimi/Bölümü: Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

Haziran 2017
KAYSERİ

TEŞEKKÜR: Çalışma Erciyes Üniversitesi BAP Birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET:
Amaç: Bu prospektif klinik olgu serisinde ileri evre retinitis pigmentosa (RP) olgularında subretinal adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücre (AD-MKH) uygulamasının güvenilirliğini araştırmak amaçlanmaktadır.
Metod: Bu çalışmada 14 ileri evre RP olgusuna subretinal AD-MKH uygulanmıştır. Olguların tümünde totale yakın görme alanı kaybı mevcut olup 7 olguda sadece ışık algılama hissi mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen olgularda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) düzeyi 20/2000'dir. Tüm olgularda elektroretinografi (ERG) kayıtları siliktir. Olguların görme düzeyi daha düşük olan gözü opere edilmiş, 23 gauge ile total vitrektomi sonrasında subretinal olarak AD-MKH uygulanmıştır. Olgular uygulama sonrasında birinci günde, 1,2,3,4. haftalarda, 4.,6. ve 12. aylarda kontrol edilmiştir. Kontrollerde EİDGK, ön segment ve fundus muayenesi, renkli fundus fotoğrafı ve optik koherens tomografi (OKT) testleri yapılmıştır. Fundus floresein anjiografi (FFA) ve ERG testleri 6 ay ve 12 ay sonunda ve takipler sırasında gerek görüldüğünde uygulanmıştır.
Bulgular: 14 olgunun 12 aylık takiplerinde hiçbir olguda sistemik komplikasyon gelişmemiştir. Sekiz olguda hiçbir okuler komplikasyon gelişmemiştir. Olguların birinde implantasyon bölgesinde koroidal neovasküler membran (KNVM) gelişmiş, tek doz intravitreal enjeksiyonla tedavi edilmiştir. Beş olguda transplantasyon yeri etrafında ve periferde epiretinal membran (ERM) gelişmiş, olgulara vitrektomi ve silikon yağı enjeksiyonu uygulanmıştır. Başlangıçtaki EİDGK ve ERG kayıtlarında istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmamıştır. Sadece bir olguda belirgin görme keskinliği artışı görülmüştür (20/2000'den 20/200'e). Üç olgu renklerin ve ışıkların daha parlak görüldüğünü ve görme keskinliklerinde çok az bir iyileşme olduğunu belirtmişlerdir. Geriye kalan 10 olguda EİDGK'lerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Bu olguların 7'sinde cerrahi öncesinde sadece ışık hissi mevcuttur)
Sonuç: Subretinal AD-MKH uygulamasının birtakım tedavi edilebilir okuler yan etkileri olabilir. Yine de bu tedavi RP olgularında görme düzeyini arttırmada yardımcı olabilir. Tedavinin güvenilirliğini, etkinliğini, görme keskinliğine ve hayat kalitesine etkisini belirlemek için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

ABSTRACT:
AIMV: This prospective clinical case series aimed to investigate the safety of subretinal adipose tissue derived mesenchimal stem cell (ADMSC) implantation in advanced stage retinitis pigmentosa (RP).
METHODS: This study included 14 patients with end-stage RP who received subretinal implantation of ADMSCs. All patients had total visual field defect and 7 of them only had light perception. The best corrected visual acuity (BCVA) in the study was 20/2000. All patients had undetectable electroretinography (ERG). The worse eye of the patient was operated and after total vitrectomy with 23 gauge, ADMSCs were injected subretinally. Patients were evaluated on the first day, first week and every week of the first month, third, sixth and twelfth month postoperatively. BCVA, anterior segment and fundus examination, color photography and optical coherence tomography (OCT) were carried out at each visit. Fundus fluorescein angiography (FFA) and ERG recordings were performed at the end of the sixth month and anytime if necessary during the follow-up.
RESULTS: All 14 patients completed the twelve month follow-up. None of them

had systemic complications. Five patients had no ocular complications. One of the patients experienced choroidal neovascular membrane (CNM) at the implantation site and received intravitreal anti-VEGF drug for once. Five patients had epiretinal membrane around the transplantation area and at the periphery and received second vitrectomy and silicon oil injection. There was no statistically significant difference in BCVA and ERG recordings from baseline. Only one patient experienced visual acuity improvement (From 20/2000 to 20/200). Three patients mentioned that the light and some colors are brighter than before and there was a slight improvement in BCVA. The remaining ten patients had no BCVA improvement (7 of them only had light perception before surgery).
CONCLUSIONS: Stem cell treatment with subretinal implantation of ADMSCs seems to have some ocular complications which are manageable. This therapy may also be helpful in improving vision of patients with RP. A larger number of cases will be necessary to evaluate the safety and efficacy of this therapy on visual acuity and the quality of life of these patients.

GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM

GENEL BİLGİLER

Retinitis Pigmentosa (RP) kalıtsal özellik gösteren bir hastalıktır ve farklı kalıtsal geçişlerle kendini gösterebilir. Temel olarak OD ya da OR gen geçişlidir. Toplumun yaklaşık %1'inin RP taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir. RP'nın toplumda görülme sıklığı yaklaşık 4000 kişide 1'dir. OD geçişlilerde hastalık genellikle 40'lı yaşlarda ortaya çıkarken, OR geçişlilerde 20'li yaşlarda ortaya çıkar. RP'da temel olarak alacakaranlıkta görmeden sorumlu olan retina fotoreseptör hücreleri (rodlar) bozulur. Bu nedenle hastanın gece görmesi azalmaya başlar. Çok daha ileri evrelerde, sadece dar bir merkezi görme alanı kalır. Ne kadar zaman içinde ne kadar görme alanı kaybı olacağını söylemek imkansızdır.

RP'da retina muayenesinde göze çarpan bulgular öncelikle perifer retinada kemik spekülleri tarzında koyu renkteki pigmentasyondur. Hastalık ilerledikçe bu pigmentasyon görme merkezine doğru yaklaşır. Ayrıca görme sinirinde solukluk ve retina damarlarında incelme ve katarakt da görülebilir.

RP hastalığının dünya yüzeyinde henüz bilinen bir tedavisi yoktur.

Mezenkimal kök hücreler (MKH), erişkin kök hücre tipidir. Stromal kökenli olmaları nedeniyle genel anlamda "destek hücresi" özelliği taşırlar. Birçok dokudan elde edilebilen, sayıca çoğaltılmaya elverişli, dayanıklı hücrelerdir. MKH'ler, özellikle rejeneratif tıp uygulamalarında, uygun mikro çevre koşullarında çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilme potansiyeli ve immunsupresif özelliğinden dolayı tercih edilmektedir. RP hastalığında mezenkimal kök hücre uygulamaları ile ilgili az sayıda faz II çalışma başlatılmış durumdadır. Yayınlanan bazı olgu sunumlarında kök hücre uygulamalarının RP tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir.

Araştırmada amacımız tek doz uygulanan intravitreal ya da subretinal adipoz

doku kaynaklı mezenkimal kök hücre tedavisinin kısa dönemde etkinliğini ve güvenliğini belirlemektir. Bu tedavinin RP hastalarında görme keskinliğine ve görme kalitesine etkisi araştırılacaktır. Bu araştırma dünya literatürüne önemli katkı sağlayacaktır. Ayrıca RP hastalığında kök hücre çalışmaları için öncü olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimizde takip edilen ve RP tanısı konmuş görme düzeyi 0.05 düzeyinden daha düşük olan (legal körlük düzeyinde) 14 gönüllü dahil edilmiştir.

Gönüllülerin araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

1-Oftalmolojik olarak ve elektrofizyolojik olarak RP tanısının doğrulanmış olması.

2- 18 yaşının üzerinde olması

3-ERG'de retina yanıtlarının bozulmuş olması

4-Görme düzeyinin 0.05 ve altında olması, görme düzeyi daha düşük olan olgular daha öncelikli olarak tercih edilecektir.

5- Olgunun ek oftalmolojik problemi olmaması (kornea bozukluğu, katarakt, glokom, üveit ve başka retina hastalığı)

6-Yapılacak tetkiklere uyum gösterebilecek ve takiplere gelebilecek bir olgu olması

7- Tedaviye yanıtı etkileyecek ek sistemik hastalığının olmaması (Behçet hastalığı, romatizmal hastalık, vaskülit gibi)

Uygulama: Hastanın tek gözü (daha az gören gözü) çalışmaya alınmış diğer gözü kontrol olarak kullanılmıştır. Gönüllüler bilgilendirildikten ve onayı alındıktan sonra tedavi öncesi tetkikleri yapılmıştır. Tedavi öncesinde yapılan testler rutin oftalmolojik testler (görme düzeyi tespiti, biyomikroskobik muayene, göz içi basıncı tespiti ve fundus muayenesi) renkli fundus fotoğrafı ve fundus floresein anjiografi (FFA), optik kohorens tomografi (OKT), periferik görme alanı testi (PGA) ve elektroretinografi (ERG) testleridir. Bunlar tamamlandıktan sonra ameliyathane şartlarında steril bir şekilde intravitreal olarak tek göze (daha az gören göz tercih edilecektir) 0.1 ml 'de tek doz 3.pasajda, $10X10^6$ adipoz doku kaynaklı MKH uygulaması yapılmıştır.

Adipoz doku kaynaklı MKH eldesi: Hastadan gelen adipoz doku aspiratı; Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök hücre Merkezi (GENKÖK) lab'na taşınmıştır. Bu proje kapsamında öncelikle gelen ürün kontaminasyonunu değerlendirmek için kalite

kontrol testlerine tabi tutulmuştur. Ardından MKH üretim talimatına göre pasajlar gerçekleştirilerek her hasta için aynı pasaj ve sayıda (3.pasajda, 10X106 sayıda hücre) her hastaya gönderilmek üzere hazırlanmıştır. Hücrelerin MKH olduğu; MKH belirteçleri ile flow sitometri ile karakterizasyonları ve farklılaştırma testleri ile doğrulanmıştır. Gönderilecek son ürününden kalite kontrol testleri (mikrobiyolojik/canlılık/saflık/hücre sayısı/endodotoksin) yapıldıktan sonra hasta uygulaması için gönderilmiştir. MKH'ler alıcıda immun yanıt oluşturmayan hücreler olduğundan allojenik kullanıma uygundur. 'Üçüncü parti ' ürün olarak farklı alıcılarda da kullanılabilmektedir.

Uygulama sonrasında 1.gün, 1. Hafta, 1. Ay, 3.ay, 6. ay ve 12. ay kontrolleri yapılmıştır. Her kontrolde rutin oftalmolojik tetkiklerin yanında OKT ve renkli fundus muayenesi yapılmıştır. Adı geçen testlerin hepsi EÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde yapılmaktadır.

Araştırmanın gerçekleştirilmesinde yapılacak testler/laboratuar tetkikleri ve müdahaleler: Tedavi öncesinde yapılacak testler rutin oftalmolojik testler (görme düzeyi tespiti, biyomikroskobik muayene, göz içi basıncı tespiti ve fundus muayenesi) renkli fundus fotoğrafı ve fundus floresein anjiografi (FFA), optik kohorens tomografi (OKT), periferik görme alanı testi (PGA) ve elektroretinografi (ERG) testleridir. Bunlar tamamlandıktan sonra ameliyathane şartlarında steril bir şekilde subretinal olarak tek göze (daha az gören göz tercih edilecektir) 0.1 ml ve 10X10 (6) adipoz doku kaynaklı mononukleer kök hücre uygulaması yapılmıştır. Uygulama sonrasında 1.gün, 1. Hafta, 1. Ay, 3.ay, 6. Ayve 1. yıl kontrolleri yapılmıştır.

BULGULAR:

Tüm olgular 12 aylık takip süresini tamamlamıştır. Olguların ortalama yaşı 38.2 yıldır (26-57 yıl arasında). Tüm olgularda cerrahi öncesinde ileri derecede görme alanı kaybı saptanmıştır. Tüm olgularda ERG'de dalgalar silik olarak bulunmuştur. 7 olguda cerrahi öncesinde sadece ışık hissi mevcuttur.

14 olgunun 12 aylık takiplerinde hiçbir olguda sistemik komplikasyon gelişmemiştir. Sekiz olguda hiçbir okuler komplikasyon gelişmemiştir. Olguların birinde implantasyon bölgesinde koroidal neovasküler membran (KNVM) gelişmiş, tek doz intravitreal enjeksiyonla tedavi edilmiştir. Beş olguda transplantasyon yeri etrafında ve periferde epiretinal membran (ERM) gelişmiş, olgulara vitrektomi ve silikon yağı enjeksiyonu uygulanmıştır. Başlangıçtaki EİDGK ve ERG kayıtlarında istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmamıştır. Sadece bir olguda belirgin görme keskinliği artışı görülmüştür (20/2000'den 20/200'e). Üç olgu renklerin ve ışıkların daha parlak görüldüğünü ve görme keskinliklerinde çok az bir iyileşme olduğunu belirtmişlerdir. Geriye kalan 10 olguda EİDGK'lerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Bu olguların 7'sinde cerrahi öncesinde sadece ışık hissi mevcuttur)

TARTIŞMA VE SONUÇ:

Mezenkimal kök hücrelerin çoğalma kapasitesileri yüksektir ve mezodermal, ektodermal ve endodermal kaynaklı hücrelere dönüşebilirler. Adipoz doku lokal anestezi altında oldukça kolay elde edilen bir dokudur ve bu doku içinde MKH sayısı oldukça fazladır. Elde edilen hücreler kültür ortamında kolayca çoğaltılabilir ve pek çok pasaj sonrasında bile kök hücre özelliklerini korumaya devam ederler. Bu özellikler adipoz dokuyu kök hücre kaynağı olarak cazip bir hale getirmektedir. [1-3]

Pek çok çalışmada MKH'lerin nöron benzeri hücrelere dönüşebildiği gösterilmiştir. Ayrıca MKH'ler parakrin etki ile hasarlı hücreleri tamir edebilirler. Bu hücreler nörotrofik faktörler gibi yaşam destekleyici büyüme faktörleri salgılar, sinaptik bağlantıları onarırlar ve fonksiyonel bağlantıların oluşmasına yardımcı olurlar. [1-3] Ratlarda yapılan deneysel oküler hipertansiyon modelinde intravitreal uygulama sonrasında MKH'lerin nöroprotektif etki oluşturduğu saptanmıştır. [4] Ayrıca MKH'lerin güçlü immunosupresif etkisi vardır ve proinflamatuar sitokin salınımını inhibe ederler. Bu nedenle otolog naklin yanında allojenik nakil de mümkündür. Ayrıca tümör oluşumu görülmez ve etik tartışmalara yol açmaz.[5] Bu avantajları nedeniyle MKH'ler öncelikle deneysel olarak uygulanmış daha sonra da insanlarda değişik hastalık gruplarında klinik çalışmalar başlatılmıştır.

Ratlarda retinal dejenerasyon modellerinde MKH'lerin subretinal alana uygulanması sonrasında dejeneratif retinanın tamir olduğu bildirilmiştir.[6-8] Bir deneysel çalışmada kültürle elde edilen rat MKH'lerinin büyüme faktörleri salgılayarak parakrin etki gösterdiği ve Müller hücre diferansiasyonunu aktive ettiği gösterilmiştir. İnsan MKH'lerinden salgılanan faktörlerin ışıkla indüklenmiş retina hasarını önlediği deneysel çalışmalarda bildirilmiştir. [8,9]

Yapılan çalışmalar MKH'lerin değişik retinal hücre tiplerine dönüşebildiğini göstermiştir. Huang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada MKH'lerin RPE benzeri hücrelere dönüştüğü ve benzer morfolojik özellikler gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca hasarlı retinaya uygulandığında hasar gören hücrelerin yerine geçtiği gösterilmiştir. [10] Castanheira ve ark.'nın yaptığı bir deneysel çalışmada lazerle hasarlanmış bir retina modelinde MKH'ler vitreus boşluğuna enjekte edilmiştir. 8 hafta sonunda MKH'lerin büyük çoğunluğunun ganglion hücre tabakasına, iç nükleer ve dış nükleer tabakaya göç ettiği, ayrıca fotoreseptör, bipolar hücre, amakrin hücre ve Müller glial hücre belirteçlerini gösterdiği saptanmıştır. [11] MKH'lerinin rat vitreusunda 90 gün, diğer retina dokularında 6 ay süreyle yaşamını devam ettirmesi bu hücrelerin dejeneratif retinal hastalıkların tedavisinde umut verici bir seçenek olmasına neden olmuştur. [12]

Deneysel çalışmaların olumlu sonuçlanması klinik çalışmaların planlanması için cesaret vermiştir. Prospektif bir faz I çalışmada, 3 RP olgusu ve 2 kon-rod distrofi olgusuna tek doz intravitreal otolog kemik iliği kaynaklı MKH uygulanmış ve 10 aylık takip sonuçlarında retinada belirgin yapısal ve fonksiyonel toksisite izlenmemiştir. Siqueira ve ark.'nın çalışmalarında olguların 4'ünde enjeksiyondan 1 hafta sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) 1 sıra artış olmuş ve bu artış takiplerde korunmuştur.[13] Bu çalışmanın devamında 20 olguya intravitreal MKH uygulaması yapılmış ve olguların 1 yıllık takipleri sonuçlanmıştır. Bu olgularda görme ile ilişkili hayat kalitesi sorgulandığında, 3. ayda görme ile ilişkili hayat kalitesi skorunda istatistiksel anlamlı iyileşme olurken, 12. Ayda bu

skorların başlangıç değerlerine döndüğü belirtilmiştir. Dolayısıyla bu iyileşme bir süre sonra ortadan kalkmaktadır.[14]

Park ve ark.[15] tarafından yapılan başka bir çalışmada geri dönüşümsüz görme kaybı olan 6 göze (retinal vasküler hastalıklar, herediter ya da noneksüdatif YBMD, RP) 3.4 milyon intravitreal kemik iliği kaynaklı MKH enjekte edilmiştir. Bu tedavi iyi tolere edilmiş, intraokuler inflamasyon ya da proliferasyona rastlanmamış, 6 aylık takip sonrasında ERG ve EİDGK'de herhangi bir bozulma görülmemiştir.

Adipoz doku kaynaklı MKH uygulaması ile ilgili yaptığımız bu güvenilirlik çalışmasında herhangi bir sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. 14 olguluk serimizde 5 olguda enjeksiyon sahasının üzerinde, makulaya doğru uzanan epiretinal membran gelişimi görülmüş, perifer retinada membran gelişimine bağlı lokalize traksiyonel dekolman gelişmiş ve bu olgulara tekrar vitrektomi uygulanması gerekmiştir. Bir olguda koroidal neovasküler membran oluşmuş ve tek doz anti-VEGF ile tedavi edilmiştir.

MKH uygulamalarının sayısı arttıkça bu tedavi ile ilgili okuler komplikasyonlar da bildirilmektedir. Kuriyan ve ark'nın [16] yayınladığı 3 olguda otolog adipoz doku kaynaklı MKH'nin intravitreal olarak uygulanması sonrasında göz içi basıncında artış, hemorajik retinopati ve vitreus hemorajisi gelişmiştir. Olguların takibinde kombine traksiyonel ve yırtıklı retina dekolmanı oluştuğu ve olguların görmelerini kaybettikleri bildirilmiştir. Başka bir olgu sunumunda da otolog kemik iliği kaynaklı MKH kullanılan ileri evre RP'li 3 olgunun ikisinde görme fonksiyonlarında iyileşme bildirilirken; bir olguda ikinci haftada başlayan preretinal ve vitreal fibröz doku gelişimi, ön kamarada sığlaşma ve siklitik membran oluşumunu takiben okuler hipotoni görülmüştür. Sonrasında gelişen total traksiyonel retina dekolmanını takiben 3 ay içinde görmenin kaybedildiği bildirilmiştir. [17]

Limoli ve ark.[18] tanımladığı suprakoroidal uygulama, intravitreal ve subretinal uygulamalar sonrası bildirilen vitreoretinal komplikasyonların oluşmasını engelleyebilir gibi gözükmektedir. Suprakoroidal alanda hazırlanan derin bir skleral flebin altına adipoz doku kaynaklı MKH uygulanan 25 kuru tip YBMD olgusunun 36 gözünde 6 aylık takip sonrasında hiçbir komplikasyona rastlanmamış ve görsel fonksiyonlarda artış gözlenmiştir.

SONUÇ: Çalışmamızda hiçbir sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. Ayrıca tümör oluşumu, kontrolsüz proliferasyon gibi ciddi okuler yan etkiler görülmemiştir. Görsel fonksiyonlarda elde edilen iyileşmeler kısıtlı olmakla birlikte cesaret ve umut vericidir. Ancak intravitreal ve subretinal uygulamalar sonrasında görme kaybına yol açacak vitreoretinal komplikasyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu tedavinin gelecekteki yerini belirlemek için daha çok olgu içeren daha uzun süreli takip sonuçları olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde kök hücrenin farklı retinal hastalıklarda kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma devam etmekte ve sonuçları büyük bir merakla beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1- Harasymiak-Krzyżanowska I, Niedojadło A, Karwat J, Kotuła L, Gil-Kulik P, Sawiuk M, Kocki J. Adipose tissue-derived stem cells show considerable promise for regenerative medicine applications. Cell Mol Biol Lett. 2013;18:479-493. doi: 10. 2478/s11658-013-0101-4. Epub 2013 Aug 14.

2-Huo DM, Dong FT, Yu WH, Gao F. Differentiation of mesenchymal stem cell in the microenviroment of retinitis pigmentosa. Int J Ophthalmol 2010;3:216-219.

3-Konno M, Hamabe A, Hasegawa S, Ogawa H, Fukusumi T, Nishikawa S, Ohta K, Kano Y, Ozaki M, Noguchi Y, Sakai D, Kudoh T, Kawamoto K, Eguchi H, Satoh T, Tanemura M, Nagano H, Doki Y, Mori M, Ishii H. Adipose-derived mesenchymal stem cells and regenerative medicine. Dev Growth Differ. 2013;55:309-318. doi: 10.1111/dgd.12049. Epub 2013 Mar 3.

4-Emre E, Yüksel N, Duruksu G, Pirhan D, Subaşi C, Erman G, Karaöz E. Neuroprotective effects of intravitreally transplanted adipose tissue and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an experimental ocular hypertension model. Cytotherapy. 2015;17:543-559. doi: 10.1016/j.jcyt.2014.12.005.

5-Chen PM, Yen ML, Liu KJ, Sytwu HK, Yen BL. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. J Biomed Sci 2011;18:49 DOI: 10.1186/1423-0127-18-49.

6-Sugitani S, Tsuruma K, Ohno Y, Kuse Y, Yamauchi M, Egashira Y, Yoshimura S, Shimazawa M, Iwama T, Hara H. The potential neuroprotective effect of human adipose stem cells conditioned medium against light-induced retinal damage. Exp Eye Res. 2013;116:254-64. doi: 10.1016 /j.exer.2013.09.013. Epub 2013 Sep 26.

7-Guan Y, Cui L, Qu Z, Lu L, Wang F, Wu Y, Zhang J, Gao F, Tian H, Xu L, Xu G, Li W, Jin Y, Xu GT. Subretinal transplantation of rat MSCs and erythropoietin gene modified rat MSCs for protecting and rescuing degenerative retina in rats. Curr Mol Med 2013; 13: 1419-1431. DOI: 10.2174/15665240113139990071.

8- Jian Q, Li Y, Yin ZQ. Rat BMSCs initiate retinal endogenous repair through NGF/TrkA signaling. Exp Eye Res. 2015;132:34-47. doi: 10.1016/j.exer.2015.01.008.

9- Tsuruma K, Yamauchi M, Sugitani S, Otsuka T, Ohno Y, Nagahara Y, Ikegame Y,Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. Progranulin, a major secreted protein of mouse adipose-derived stem cells, inhibits light-induced retinal degeneration. Stem Cells Transl Med. 2014;3:42-53. doi: 10.5966/sctm.2013-0020.

10- Huang C, Zhang J, Ao M, Li Y, Zhang C, Xu Y, Li X, Wang W. Combination of retinal pigment epithelium cell-conditioned medium and photoreceptor outer segments stimulate mesenchymal stem cell differentiation toward a functional retinal pigment epithelium cell phenotype. J Cell Biochem 2012; 113: 590-598.

11-Castanheira P, Torquetti L, Nehemy MB, Goes AM. Retinal incorporation and differentiation of mesenchymal stem cells intravitreally injected in the injured retina of rats. Arq Bras Oftalmol 2008; 71: 644-650.

12- Haddad-Mashadrizeh A, Bahrami AR, Matin MM, Edalatmanesh MA, Zomorodipour

A, Gardaneh M, Farshchian M, Momeni-Moghaddam M. Human adipose-derived mesenchymal stem cells can survive and integrate into the adult rat eye following xenotransplantation. Xenotransplantation. 2013;20:165-76. doi: 10.1111/xen.12033.

13- Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy: a phase I trial. Retina. 2011;31:1207–14. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181f9c242.

14-Siqueira RC, Messias A, Messias K, Arcieri RS, Ruiz MA, Souza NF, Martins LC, Jorge R. Reticell 2014. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell -clinical trial) Stem Cell Research & Therapy 2015; 6:29 DOI 10.1186/s13287-015-0020-6.

15- Park SS, Bauer G, Abedi M, Pontow S, Panorgias A, Jonnal R, Zawadzki RJ, Werner JS, Nolta J. Intravitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders: preliminary phase 1 clinical trial findings. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;56:81–89. DOI:10.1167/iovs. 14-15415

16-Kuriyan AE, Albini TA, Townsend JH, Rodriguez M, Pandya HK, Leonard RE 2nd, Parrot MB, Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, Goldberg JL. Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous "Stem Cells" for AMD. N Engl J Med 2017;376:1047-53.

17-Satarian L, Nourinia R, Safi S, Kanavi MR, Jarughi N, Daftarian N, Arab L, Aghdami N, Ahmadieh H, Baharvand H. Intravitreal Injection of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa; a Safety Study. J Ophthalmic Vis Res 2017;12:58-64.

18-Limoli PG, Limoli C, Vingolo EM, Scalinci SZ, Nebbioso M. Cell surgery and growth factors in dry age-related macular degeneration: visual prognosis and morphological study. Oncotarget. 2016; 7: 46913–46923.