ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.310320.04

Terapia komórkowa w schorzeniach zwyrodnieniowych siatkówki – nadzieje i zagrożenia

Cell therapy in degenerative retinal diseases: expectations and threats

Anna Machalińska
I Katedra i Klinika Okulistyki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska

NAJWAŻNIEJSZE
Terapia komórkowa jest obiecującą metodą leczenia chorób degeneracyjnych siatkówki, ale wymaga dalszych badań klinicznych z określeniem jej skuteczności i bezpieczeństwa w certyfikowanych ośrodkach badawczych.

HIGHLIGHTS
Cell therapy is a promising treatment method in degenerative retinal diseases but further clinical trials to establish its safety and efficacy in certified scientific centers are needed.

STRESZCZENIE

Obecnie brakuje skutecznego leczenia przyczynowego wielu chorób degeneracyjnych siatkówki. Za poprawę morfologii i funkcji degenerującej siatkówki odpowiadają czynniki neurotroficzne wydzielane przez aplikowane komórki, które wykazują dodatkowo wpływ immunomodulujący i redukują odpowiedź zapalną uszkodzonej tkanki. Najlepsze efekty uzyskuje się w początkowym stadium zaawansowania choroby. Pomimo obiecujących wstępnych wyników terapia komórkowa wymaga dalszych badań oceniających jej skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo. Ponadto powinna być prowadzona tylko w ramach bezpłatnych badań klinicznych w certyfikowanych ośrodkach naukowo-badawczych po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta na leczenie.

Słowa kluczowe: terapia komórkowa, komórki macierzyste, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki

ABSTRACT

Currently, for many retinal degenerative diseases there is no effective treatment based on disease etiology. Neurotrophic factors secreted by the applied cells are responsible for improved morphology and function of degenerative retina. Moreover, these cells present immunomodulatory effect and reduce the inflammatory response of the damaged tissue. The best effect is obtained at the initial stage of the disease. Despite promising preliminary results, cell therapy requires further investigation to evaluate its efficacy and long-term safety. It is worth to underline that cell therapy should be conducted only as part of free clinical trials in certified research centers after obtaining the patient's informed consent for treatment.

Key words: cell therapy, stem cells, retinitis pigmentosa

Copyright © Medical Education

WSTĘP

Choroby zwyrodnieniowe siatkówki są główną przyczyną trwałej utraty wzroku pacjentów na całym świecie. Stanowią one poważny problem kliniczny, ponieważ obecnie nie istnieje skuteczne i ogólnodostępne leczenie przyczynowe. Podejmowane są zatem liczne próby wprowadzenia nowych strategii terapeutycznych, opracowywanych w oparciu o coraz lepiej poznany patomechanizm tych chorób. Wśród nowatorskich metod należy wymienić terapie: komórkową, genową i cytokinową. Każda z nich ma punkt uchwytu w innym punkcie złożonego łańcucha zjawisk patofizjologicznych wywołanych chorobą. Pomimo wstępnych danych potwierdzających skuteczność stosowanych interwencji wymagają one długoterminowej obserwacji w kierunku współistniejącego ryzyka, działań niepożądanych i odległych efektów, zanim zostaną zatwierdzone do rutynowego stosowania u ludzi.

CZY KOMÓRKI REKLAMOWANE JAKO MACIERZYSTE TO RZECZYWIŚCIE KOMÓRKI MACIERZYSTE?

W Polsce i na świecie pojawiają się kolejne ośrodki okulistyczne, które odpłatnie oferują pacjentom „terapię komórkami macierzystymi". Według powszechnie przyjętych przez środowisko naukowe kryteriów komórki macierzyste charakteryzują się dwiema cechami: zdolnością do samoodnowy, czyli podziałów, w wyniku których odtwarzają się ponownie niezróżnicowane komórki macierzyste, oraz do różnicowania się w kierunku komórek dojrzałych. Biorąc pod uwagę potencjał do różnicowania, komórki macierzyste możemy podzielić na trzy grupy: komórki pluripotencjalne, multipotencjalne i unipotencjalne. Pluripotencjalne komórki macierzyste mają zdolność do różnicowania do niemal wszystkich typów komórek w organizmie (z wyjątkiem np. komórek łożyska). W przyrodzie komórki pluripotencjalne występują w zarodku. Z uwagi na to, że badania na zarodkowych komórkach macierzystych mogą budzić zastrzeżenia natury etycznej, wypracowano technikę uzyskiwania komórek pluripotencjalnych z dorosłych komórek organizmu. To tzw. indukowane komórki pluripotencjalne (IPSC, *induced pluripotent stem cells*). Za badania w tym obszarze Shinya Yamanaka otrzymał w 2012 r. Nagrodę Nobla. Proces ich otrzymywania jest jednak skomplikowany i czasochłonny. Pierwsze próby ich zastosowania w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) podjęto w Japonii, jednak nie uzyskano spektakularnych efektów terapeutycznych [1]. W Polsce indukowanych komórek macierzystych nie ma w ofercie leczenia.

Multipotencjalne komórki macierzyste różnicują się tylko do komórek wywodzących się z jednego z trzech listków zarodkowych. Przykładem komórek multipotencjalnych są np. hematopoetyczne komórki macierzyste w szpiku kostnym. Dają one początek komórkom krwi. Przeszczepy komórek macierzystych szpiku kostnego stosowane są z powodzeniem m.in. w leczeniu niedokrwistości, niedoborów immunologicznych, schorzeń hematoonkologicznych. Obok dominującej ilościowo puli komórek macierzystych hematopoetycznych w szpiku kostnym znajdują się też inne komórki o charakterze komórek multipotencjalnych, m.in. mezenchymalne komórki macierzyste (MSC, *mesenchymal stem cells*), które różnicują się w kierunku tkanki łącznej: kości, chrząstek, tłuszczu. Komórki te mogą być izolowane także z innych tkanek: ze sznura pępowinowego (galarety Whartona) czy tkanki tłuszczowej. Wykorzystywane są w leczeniu m.in. uszkodzeń stawów.

Z kolei unipotencjalne komórki macierzyste różnicują się do komórek jednej tkanki. Przykład stanowią rąbkowe komórki macierzyste stosowane w leczeniu uszkodzenia nabłonka rogówki czy komórki macierzyste pobrane ze skóry, które pomagają w leczeniu np. rozległych oparzeń czy owrzodzeń. Podsumowując, nie każda komórka macierzysta może się zróżnicować do dowolnego typu komórki, a intensywne podziały komórek same w sobie nie są żadnym dowodem na jej „macierzystość". Istnieją doniesienia sugerujące, że komórki multipotencjalne czy unipotencjalne wykształcają morfologiczne i fenotypowe cechy komórek nerwowych, glejowych i nabłonkowych. Jednak większość autorytetów jest zgodna i podaje w wątpliwość możliwość bezpośredniego różnicowania tych komórek w komórki siatkówki. Niezależne zespoły badaczy dowodzą, że markery różnicowania neuronalnego, wykrywane na powierzchni przeszczepionych komórek, stanowią w rzeczywistości artefakty będące wynikiem nadmiernej i nieprawidłowej reakcji z barwnikiem, a nie faktycznej ekspresji tych białek. Mezenchymalne komórki macierzyste, izolowane ze sznura pępowinowego, nie mają zatem potencjału do różnicowania się w kierunku komórek nerwowych siatkówki. Nie ma więc mowy o efekcie naprawy uszkodzonej tkanki siatkówki czy jej regeneracji. Teza ta niestety pojawia się w informacjach przekazywanych pacjentom kwalifikowanym do tzw. terapii komórkami macierzystymi z wykorzystaniem komórek pozyskanych z galarety Whartona. Jest to zatem świadome wprowadzanie w błąd osób chorych, żerowanie na ich niewiedzy i zaufaniu.

JAKI JEST RZECZYWISTY MECHANIZM DZIAŁANIA TERAPII KOMÓRKOWEJ W SCHORZENIACH SIATKÓWKI?

Zdefiniowanie mechanizmu działania terapii komórkowej w schorzeniach siatkówki jest przedmiotem licznych badań eksperymentalnych, w tym również mojego zespołu. Zanim podjęliśmy działania kliniczne, przeprowadziliśmy wiele doświadczeń przedklinicznych w modelu mysim. Opracowaliśmy dokładny protokół terapii doszklistkowej w oparciu o wyselekcjonowaną populację komórek

Copyright © Medical Education

szpiku kostnego. Badania naszego zespołu zaowocowały licznymi publikacjami w przewodnich czasopismach okulistycznych [2–11]. Wiele danych wskazuje, że za poprawę morfologii i funkcji degenerującej siatkówki odpowiadają czynniki neurotroficzne wydzielane przez aplikowane komórki. Neuroprotekcyjny efekt humoralny, związany z terapią komórkową, indukowany jest przez wysokie, miejscowe stężenie czynników wzrostu, umożliwiających przeżycie komórek siatkówki objętych uszkodzeniem [7, 9]. W warunkach ograniczonego stresu metabolicznego, jaki panuje w ciele szklistym oka, wydzielają one bowiem różne czynniki humoralne, w tym m.in. tzw. neurotrofiny, które pobudzają komórki glejowe i inicjują tworzenie nowych połączeń pomiędzy komórkami nerwowymi. W rezultacie skutkuje to stworzeniem sprzyjającego mikrośrodowiska promującego zachowanie dobrostanu komórek siatkówki oraz zwiększenie ich odporności na czynniki, które mogą powodować ich uszkodzenie [11]. W warunkach laboratoryjnych dowiedziono, że substancje uwalniane przez komórki liniowo ujemne w warunkach hodowli działają neuroprotekcyjnie i wspierają proliferację oraz przeżycie komórek nerwowych *in vitro* [10]. Co istotne, podanie wyizolowanego, biologicznie czynnego czynnika wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) skutkuje częściowym przywróceniem funkcji siatkówki w modelach zwierzęcych *in vivo* [12]. Wyniki otrzymane przez wiele zespołów badawczych potwierdzają bezpośredni, korzystny wpływ wydzielanych przez komórki szpikowe czynników wzrostu na poprawę funkcji siatkówki. Korzystny efekt terapii komórkowej wynika także z immunomodulującego wpływu przeszczepionych komórek. Dowiedziono, że pod wpływem mediatorów uwolnionych podczas degeneracji siatkówki podane komórki mogą się różnicować w makrofagi i fagocytować resztki komórkowe [9]. Wenzel i wsp. [13] dowodzą, iż eliminacja resztek komórkowych oraz ciałek apoptotycznych indukuje miejscową immunosupresję i zmniejsza odpowiedź zapalną. Mechanizm ten ogranicza obszar uszkodzenia w przylegających do miejsca urazu strukturach siatkówki oraz hamuje uwalnianie substancji proapoptotycznych. W konsekwencji zmniejszenia nasilenia reakcji zapalnej przewagę zyskuje neuroprotekcyjny wpływ syntetyzowanych lokalnie czynników wzrostu [13]. Przeciwnie – upośledzenie fagocytozy produktów rozpadu komórkowego i apoptozy prowadzi do rozwoju reakcji zapalnej powiększającej zakres uszkodzenia siatkówki.

CZY TERAPIA KOMÓRKOWA MOŻE BYĆ SKUTECZNA?

Trzeba wyraźnie podkreślić, że do tej pory nie przeprowadzono obiektywnych, randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii komórkowej w schorzeniach okulistycznych. Badania publikowane w literaturze medycznej są przeprowadzane na bardzo małych grupach pacjentów. W dostępnej literaturze istnieją doniesienia opisujące korzystne działanie m.in. doszklistkowego podania frakcji szpikowych komórek CD34 dodatnich. U chorych z niedokrwiennym obrzękiem plamki w przebiegu cukrzycy i zakrzepem tętnicy środkowej siatkówki zaobserwowano zarówno poprawę funkcjonalną wyrażoną wzrostem ostrości wzroku, poprawą czułości siatkówki w badaniach mikroperymetrii i mfERG, jak i anatomiczną w badaniu optycznej koherentnej tomografii siatkówki [14]. Znaczącą poprawę ostrości wzroku i funkcji bioelektrycznej siatkówki w przebiegu redukcji grubości siatkówki opisano także w przypadku zwyrodnienia barwnikowego siatkówki (RP, *retinitis pigmentosa*) [15]. W czasie 6-miesięcznej obserwacji chorych po podaniu doszklistkowym szpikowych komórek CD34+ nie wykazano działań niepożądanych. Ponadto poprawa ostrości wzroku została potwierdzona stabilizacją lub poprawą funkcji bioelektrycznej siatkówki w badaniu mfERG [16]. Ważnym głosem w dyskusji nad bezpieczeństwem terapii komórkowej w chorobach degeneracyjnych siatkówki wydaje się być obserwacja Cotrim i wsp. [17]. Autorzy nie stwierdzili występowania działań niepożądanych doszklistkowej terapii szpikowymi komórkami CD34+, a jednocześnie wysunęli wniosek, że największą poprawę ostrości wzroku obserwowano u pacjentów ze stosunkowo niewielkim zaawansowaniem choroby. Podobne obserwacje zostały opisane przez Weisa i wsp. [18, 19]. Autorzy przedstawili przypadki dwóch chorych z choroidopatią pełzającą i nawrotowym zapaleniem nerwu wzrokowego, w których po podaniu autologicznych komórek szpikowych uzyskano pełną ostrość wzroku. Opisano także korzystne efekty podania podsiatkówkowego komórek mezenchymalnych izolowanych z tkanki tłuszczowej. Zabieg przeprowadzono w czasie operacji witrektomii 23G, wprowadzając komórki w obszar granicy pomiędzy uszkodzoną i względnie nieuszkodzoną siatkówkę [18]. U 4 z 5 chorych z diagnozą RP i dystrofią czopkową wykazano poprawę ostrości wzroku po podaniu doszklistkowym komórek mononuklearnych, nie obserwując przy tym działań niepożądanych [20]. Należy jednak podkreślić, że aby potwierdzić zasadność stosowania terapii komórkowej, potrzeba szeroko zakrojonych prób klinicznych prowadzonych z udziałem grup kontrolnych i ślepej próby (kiedy ani pacjent, ani lekarz nie wiedzą, czy podawany zastrzyk zawiera badany lek, w tym przypadku komórki, czy tylko sól fizjologiczną).

W I Katedrze i Klinice Okulistyki na przełomie lat 2018/2019 rozpoczęliśmy pierwszą w Polsce próbę kliniczną, która polegała na doszklistkowym podaniu wyselekcjonowanej populacji wczesnych komórek szpikowych u pacjentów z RP. Do badania klinicznego zakwalifikowaliśmy 30 dorosłych pacjentów z diagnozą RP, którzy spełniali przyjęte kryteria. Zespół badawczy, w skład którego weszli

Copyright © Medical Education

lekarze specjaliści okulistyki, transplantologii klinicznej, hematologii i chorób wewnętrznych, przeanalizował stan ogólny i stan narządu wzroku wszystkich chorych. Udział w badaniu był dla pacjentów całkowicie bezpłatny. Wykluczono z niego osoby z chorobą nowotworową, cukrzycą i ze stanem zapalnym. Ostrość wzroku w oku z bardziej zaawansowaną chorobą wynosiła minimalnie 0,1 na tablicy Snellena, a na podstawie analizy dokumentacji medycznej i badań dodatkowych wykluczono towarzyszące choroby oczu. Pacjenci, którzy przeszli pozytywnie proces kwalifikacji do udziału w badaniu klinicznym, otrzymali iniekcję doszklistkową specjalnie przygotowanej zawiesiny własnych szpikowych komórek liniowo ujemnych (Lin-) do oka z bardziej zaawansowanym stadium choroby. Komórki izolowane były w Banku Komórek i Tkanek Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego akredytowanym przez Krajowe Centrum Bankowania Tkanek i Komórek, który posiada zgodę na działalność wydaną przez Ministra Zdrowia. Protokół badania klinicznego obejmował: szczegółowe badania okulistyczne uwzględniające ostrość wzroku do dali i bliży, pole widzenia, badanie OCT, szczegółową diagnostykę elektrofizjologiczną oraz angiografię fluoresceinową zgodnie z założonym schematem w 7. i 28. dobie oraz po 3, 6, 9 i 12 miesiącach, po zastosowanej terapii komórkowej. To pierwszy tego rodzaju projekt badawczy realizowany w Polsce i na świecie, a udział w nim jest dla pacjentów bezpłatny. Obecnie prowadzone są badania kontrolne włączonych do eksperymentu pacjentów. Trzeba jednak wyraźnie powiedzieć, że sukces terapeutyczny w przypadku terapii komórkowej u chorych z diagnozą RP to spowolnienie progresji choroby, przejściowe jej zahamowanie lub poprawa funkcji oka poddanego leczeniu. Dlatego z badania wykluczyliśmy pacjentów w bardzo zaawansowanym stadium choroby, niską ostrością wzroku wynikającą z rozległego zaniku zewnętrznych warstw siatkówki.

CZY TERAPIA KOMÓRKOWA JEST BEZPIECZNA?

Niezwykle istotną kwestią jest bezpieczeństwo samego zabiegu podania komórek. Z tych powodów w pierwszej kolejności preferuje się procedury mało inwazyjne, takie jak podanie doszklistkowe, które pozwala na zmniejszenie ryzyka bezpośredniego uszkodzenia siatkówki. Dotychczasowe doświadczenia potwierdzają, że terapia komórkowa w modelu autologicznym wykazuje istotną przewagę nad transplantacją alogeniczną. Eliminuje ona bowiem ryzyko immunologicznej niezgodności. Niestety, terapia komórkowa wiąże się z potencjalnym wystąpieniem powikłań. W literaturze medycznej opisano powikłania stosowania terapii komórkowej, takie jak: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, powstanie błony nasiatkówkowej lub trakcyjne odwarstwienie siatkówki [5, 9, 21]. Przyczyną powstania powikłań mogą być uszkodzenie siatkówki, miejscowa reakcja zapalna lub niedokrwienna siatkówki [5]. Szczególnie duże ryzyko wiąże się z podawaniem alogenicznych komórek mezenchymalnych. Są to komórki o silnych właściwościach adherentnych i proliferacyjnych, a w sytuacji ograniczonego stresu w środowisku wewnątrzgałkowym mogą przejść transformację do komórek miofibroblastów, wywołując witreoretinopatię proliferacyjną [22]. Po podsiatkówkowym podaniu tych komórek zaobserwowano obecność neowaskularyzacji potwierdzonej badaniami optycznej koherentnej tomografii, angiografii fluoresceinowej i indocyjaninowej. Co więcej, wykazano sekrecję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) przez przeszczepione komórki [23].

Temat katastrofalnych skutków odpłatnego stosowania terapii komórkowej w ośrodkach bez odpowiedniego przygotowania odbił się niedawno głośnym echem na całym świecie [22]. U pacjentów po doszklistkowym podaniu komórek mezenchymalnych izolowanych z tkanki tłuszczowej zaobserwowano następujące liczne powikłania, m.in.: skok ciśnienia wewnątrzgałkowego i rozwój jaskry, krwotok do ciała szklistego, przestrzeni śród- i podsiatkówkowej, trakcyjno-przedarciowe odwarstwienie siatkówki, proliferacje szklistkowo-siatkówkowe, błonę nasiatkówkową, jak również przemieszczenie soczewki. Na skutek tak złożonych działań ubocznych doszło u trzech pacjentów do trwałej utraty wzroku. Z opublikowanego doniesienia wynika, że pomimo braku badań bezpieczeństwa procedury przygotowania zawiesiny poprzedzających podanie komórek u każdego z pacjentów wykonano jednocześnie iniekcje do obojga oczu [22]. Zarówno proces przygotowania zawiesiny komórek, jak i ich objętość/liczba powinny przejść wcześniej proces oceny i standaryzacji. Pozostałości roztworów używanych do izolacji komórek mogą prowadzić do procesów wewnątrzgałkowego nowotworzenia lub wiotkości więzadełek soczewki [22]. Dlatego ważne jest, aby ośrodek, w którym prowadzi się terapię komórkową, brał pełną odpowiedzialność za pacjenta. Chory musi być objęty stałą kontrolą, żeby adekwatnie zareagować w sytuacji pojawienia się powikłań.

PODSUMOWANIE

Obecnie coraz więcej ośrodków okulistycznych oferuje pacjentom leczenie tzw. komórkami macierzystymi. Terapia ta jest prowadzona w centrach prywatnych, nastawionych na zysk. Warto sobie jednak uświadomić, że jest ona wykonywana przez lekarzy bez przygotowania merytorycznego, elementarnej wiedzy na temat fizjologii podawanych komórek, bez znaczącego dorobku publikacyjnego w tym obszarze medycyny. Pacjenci nierzadko są wprowadzani w błąd, nie uzyskują pełnej informacji o możliwych zagrożeniach i powikłaniach. Chorzy nie podlegają właściwej kontroli w perspektywie średnio- i długoterminowej. Nie ma to nic

Copyright © Medical Education

wspólnego z eksperymentem medycznym i, co istotne, nierzadko skutkuje wystąpieniem nieodwracalnych, ciężkich powikłań ocznych, z całkowitą utratą widzenia włącznie. Warunkiem prowadzenia terapii eksperymentalnej jest zgoda komisji bioetycznej. Niestety, komisje bioetyczne często podejmują decyzje w sposób niefrasobliwy, nie mając wiedzy, na czym polega terapia i czy dany ośrodek spełnia podstawowe kryteria jej prowadzenia. Czerwona lampka powinna się zapalić, jeśli za udział w eksperymentalnej terapii komórkowej pobierane są od pacjentów opłaty. W rzetelnych badaniach naukowych pacjenci nie muszą płacić za udział w terapii, o której nie wiadomo, jaki przyniesie skutek. Takie badania finansowane są w ramach grantów i projektów naukowych. Terapia komórkowa powinna być prowadzona zatem tylko w ramach badań klinicznych lub eksperymentów medycznych w certyfikowanych ośrodkach naukowo-badawczych, a pacjent musi być rzetelnie poinformowany, jakich efektów może się spodziewać, jaki jest mechanizm działania podanych komórek i jakie są potencjalne skutki uboczne. Biorąc pod uwagę mechanizm działania podanych komórek, istnieje zasadność jej proponowania pacjentom w początkowym stadium zaawansowania choroby, a nie na jej schyłkowym etapie.

ADRES DO KORESPONDENCJI
prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska
I Katedra i Klinika Okulistyki,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
70-111 Szczecin, al. Powstańców Wielkopolskich 72
tel.: (+48 91) 483-86-00, faks: (+48 91) 466-13-47
e-mail: oko1@pum.edu.pl

ORCID:
Anna Machalińska – ID – http://orcid.org/0000-0003-1190-717X

Piśmiennictwo

1. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. N Engl J Med. 2017; 376(11): 1038-46.
2. Machalińska A, Karczewicz D, Machaliński B. Stem cells – new perspectives in the treatment of retinal disorders. Klin Oczna. 2006; 108(10-12): 471-4.
3. Machalińska A, Baumert B, Kuprjanowicz L et al. Potential application of adult stem cells in retinal repair – challenge for regenerative medicine. Curr Eye Res. 2009; 34(9): 748-60.
4. Machalińska A, Zuba-Surma EK. Stem cells in adult retina – current state of research, future therapeutic prospects. Klin Oczna. 2009; 111(7-9): 253-7.
5. Machalińska A, Kłos P, Baumert B et al. Stem cells are mobilized from the bone marrow into the peripheral circulation in response to retinal pigment epithelium damage – a pathophysiological attempt to induce endogenousregeneration. Curr Eye Res. 2011; 36(7): 663-72.
6. Machalińska A, Lubiński W, Penkala K et al. Functional improvement of injured retina following the adjuvant stem cell-based therapy. Preliminary report. Klin Oczna. 2011; 113(4-6): 117-21.
7. Machalińska A, Kawa M, Pius-Sadowska E et al. Long-term neuroprotective effects of NT-4-engineered mesenchymal stem cells injectedintravitreally in a mouse model of acute retinal injury. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54(13): 8292-305.
8. Sobieniecki A, Machalińska A, Rogińska D et al. Slow retinal degeneration in a mouse model: morphological and functional aspects. Pomeranian J Life Sci. 2015; 61(1): 81-9.
9. Machalińska A, Rogińska D, Pius-Sadowska E et al. Neuroprotective and antiapoptotic activity of lineage-negative bone marrow cells after intravitrealinjection in a mouse model of acute retinal injury. Stem Cells Int. 2015; 2015: 620364.
10. Paczkowska E, Kaczyńska K, Pius-Sadowska E et al. Humoral activity of cord blood-derived stem/progenitor cells: implications for stem cell-based adjuvant therapy of neurodegenerative disorders. PLoS One. 2013; 8: e83833.
11. Lejkowska R, Kawa MP, Pius-Sadowska E et al. Preclinical Evaluation of Long-Term Neuroprotective Effects of BDNF-Engineered MesenchymalStromal Cells as Intravitreal Therapy for Chronic Retinal Degeneration in Rd6 Mutant Mice. Int J Mol Sci. 2019; 20(3): 777.
12. Kerschensteiner M. Neuroprotective approaches in the animal model. Drug Res (Stuttg). 2013; 63(suppl 1): S7.
13. Wenzel A, Grimm C, Samardzija M et al. Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration. Prog Retin Eye Res. 2005; 24(2): 275-306.
14. Siqueira RC, Messias A, Gurgel VP et al. Improvement of ischaemic macular oedema after intravitreal injection of autologous bone marrow-derived haematopoietic stem cells. Acta Ophthalmol. 2015; 93(2): e174-6.
15. Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC et al. Resolution of macular oedema associated with retinitis pigmentosa after intravitreal use of autologous BM-derived hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(4): 612-3.

Copyright © Medical Education

16. Park SS, Bauer G, Abedi M et al. Intravitreal autologous bone marrow cd34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders: Preliminary phase 1 clinical trial findings. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(1): 81-9.
17. Cotrim CC, Toscano L, Messias A et al. Intravitreal use of bone marrow mononuclear fraction containing CD34+stem cells in patients with atrophic age-related macular degeneration. Clin Ophthalmol. 2017; 11: 931-8.
18. Weiss JN, Levy S. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study: bone marrow derived stem cells in the treatment of Retinitis Pigmentosa. Stem Cell Investig. 2018; 5: 18.
19. Weiss JN, Levy S. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS): bone marrow derived stem cells in the treatment of Usher syndrome. Stem Cell Investig. 2019; 6: 31.
20. Kim JY, You YS, Kim SH et al. Epiretinal Membrane Formation After Intravitreal Autologous Stem Cell Implantation in a Retinitis Pigmentosa Patient. Retin Cases Brief Rep. 2017; 11(3): 227-31.
21. Boudreault K, Justus S, Lee W et al. Complication of Autologous Stem Cell Transplantation in Retinitis Pigmentosa. JAMA Ophthalmol. 2016; 134(6): 711-2.
22. Kuriyan AE, Albini TA, Townsend JH et al. Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous "Stem Cells" for AMD. N Engl J Med. 2017; 376(11): 1047-53.
23. Souied E, Pulido J, Staurenghi G. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. N Engl J Med. 2017; 377(8): 792.

Konflikt interesów:
Nie występuje.

Finansowanie:
Nie występuje.

Etyka:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Conflict of interest:
None.

Financial support:
None.

Ethics:
The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.