

# Autologiczna transplantacja nabłonka barwnikowego siatkówki i naczyniówki w leczeniu formy neowaskularnej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Autologous Transplantation of the Retinal Pigment Epithelium and Choroid in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Robert E. MacLaren, DPhil, FRCOphth, Gurmit S. Uppal, MRCOphth, Kamaljit S. Balaggan, MRCOphth, Adnan Tufail, MD, FRCOphth, Peter M. G. Munro, PhD, Andrew B. Milliken, FCOptom, Robin R. Ali, PhD, Gary S. Rubin, PhD, G. William Aylward, MD, FRCOphth, Lyndon da Cruz, PhD, FRCOphth

Ophthalmology, Volume 114, Number 3, March 2007, 561-570 / Ophthalmology, Tom 114, Numer 3, Marzec 2007, 561-570

## Streszczenie

**Cel pracy:** Ocena procedury usunięcia nowotworstwa naczyniowego naczyniówki (CNV) połączonego z autologiczną transplantacją nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) jako metody poprawy widzenia u pacjentów z formą neowaskularną zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD).

**Rodzaj pracy:** Badanie interwencyjne, o charakterze prospektywnym.

**Pacjenci:** Do badania zaakceptowanego przez komitet etyczny włączono 12 chorych od roku 2004 do 2005. U wszystkich pacjentów utrata widzenia spowodowana neowaskularnym AMD była krótsza niż 6 miesięcy. Chorzy nie zostali zakwalifikowani do terapii fotodynamicznej. **Metodyka:** U pacjentów usunięto CNV poprzez pojedynczą retinotomię. Pobrano pełnościenny przeszczep RPE, błony Brucha i naczyniówki z górnej części równikowej siatkówki i przeszczepiono do okolicy podplamkowej. Przeszczep rozłożono z użyciem ciężkich płynów przed wymianą na olej silikonowy. Po 3 miesiącach usunięto olej silikonowy i wykonano chirurgię zaćmy. U wszystkich chorych przed zabiegiem operacyjnym oraz w 6 miesięcy po zabiegu wykonano ocenę nasilenia zaćmy, pełne badanie refrakcji, koherentną tomografię optyczną, badanie autofluorescencji dna, angiografię fluoresceinową i indocyjaninową. Komórki nabłonka barwnikowego od 3 chorych poddano próbie transferu genów za pomocą wektorów lentiwirusowych.

**Kryteria oceny:** Wynik transplantacji oceniano 6 miesięcy po zabiegu, badając obecność autofluorescencji RPE i reperfuzję naczyniówki. Widzenie sprawdzano badając refrakcję i wykonując mikroperymetrię siatkówki nad przeszczepem. **Wyniki:** Przyjęcie się przeszczepu obserwowano u 11 pacjentów. U 3 chorych stwierdzono dobrą funkcję wzroku na przeszczepie ze średnią poprawą ostrości wzroku w skali LogMAR z 0,88 do 0,79 i utrzymywała się ona ponad 1 rok. Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 8 pacjentów, przy czym odwarstwienie siatkówki wystąpiło u 5 chorych, krwotok w obrębie przeszczepu u 4 pacjentów. Średnia ostrość wzroku w całej grupie pogorszyła się z 0,82 do 1,16. Wycięta część RPE z naczyniówką mogła być też modyfikowana genetycznie w czasie operacji poza okiem za pomocą wektorów wirusowych. **Wnioski:** Autologiczna transplantacja RPE może przywracać widzenie w neowaskularnym AMD, prawdopodobieństwo powikłań jest jednak wysokie. Możliwość wykonania transferu genów *ex vivo* w obręb uwolnionego przeszczepu poszerza zakres zastosowania tej procedury o terapię genową lub dodatkowe leczenie molekularne w AMD.

## Summary

**Purpose:** To assess excision of choroidal new vessels (CNV) combined with autologous transplantation of the equatorial retinal pigment epithelium (RPE) as a means of restoring vision for patients with acute neovascular age-related macular degeneration (AMD).

**Design:** Prospective interventional cohort study.

**Participants:** Twelve patients were recruited into an ethics committee approved trial with informed consent between 2004 and 2005. All had 6 months of acute visual loss owing to subfoveal neovascular AMD and were ineligible for photodynamic therapy.

**Methods:** Patients underwent submacular removal of CNV through a single retinotomy. A full-thickness patch graft of RPE, Bruch's membrane, and choroid was harvested from the superior equatorial retina

and transplanted into the subfoveal space. The graft was flattened under heavy liquid, before silicone oil exchange. Removal of silicone oil and cataract surgery were performed 3 months later. All patients underwent cataract grading, full refraction, optical coherence tomography, fundus autofluorescence, and fluorescein and indocyanine angiography preoperatively and again 6 months postoperatively. Retinal pigment epithelium samples from 3 patients were tested for ex vivo gene transfer using a recombinant lentiviral vector.

**Main Outcome Measures:** Six months after surgery, successful transplantation was determined by the presence of a pigmented subfoveal graft showing RPE autofluorescence and choroidal reperfusion. Visual outcome was assessed by subjective refraction and microperimetry of the retina overlying the graft.

**Results:** Successful viable grafts were seen in 11 patients. Three patients had good visual function on the grafts, with mean logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) improving from 0.88 to 0.79 and maintained beyond 1 year. Operative complications occurred in 8 patients, including retinal detachment in 5 patients and hemorrhage affecting the graft in 4 patients. The mean visual acuity over the whole cohort fell from logMAR 0.82 to 1.16. The excised RPE choroid could also be genetically modified outside the eye with a viral vector applied within the time frame of the operation.

**Conclusions:** Autologous RPE transplantation can in principle restore vision in neovascular AMD, but surgical complications remain high. The possibility for ex vivo gene transfer to the free graft of RPE may widen the scope of this procedure to include gene therapy or adjunctive molecular treatments for AMD.

*Ophthalmology 2007;114:561-570 © 2007 by the American Academy of Ophthalmology.*