

细胞外基质在年龄相关性黄斑变性中的研究进展

杨宁, 徐新荣

引用: 杨宁, 徐新荣. 细胞外基质在年龄相关性黄斑变性中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(7): 1073–1077.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 82074177, 82374214)

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学附属医院

作者简介: 杨宁, 南京中医药大学在读博士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 徐新荣, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. xinrong_xu@aliyun.com

收稿日期: 2023-10-21 修回日期: 2024-05-17

摘要

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是老年人失明的主要原因。研究表明, 细胞外基质 (ECM) 调节障碍作为 ARMD 疾病的重要特征之一, 它的损伤可贯穿于 ARMD 病程。此外, 参与 ARMD 发生发展过程的各种类型细胞可以在多种信号的控制下参与 ECM 的形成与异常沉积, 通过传递调节黏附、迁移、增殖、凋亡、存活或分化的信号, 从而导致视网膜、脉络膜微环境的破坏, 免疫功能障碍, 浸润性炎症细胞分化, 新生血管生成, 上皮-间充质转化, 最终导致晚期 ARMD 视网膜下纤维化和瘢痕形成及视力严重受损。因此, ECM 在 ARMD 中的作用逐渐引起重视。文章针对视网膜中 ECM 与 ARMD 的联系及 ARMD 中各类型细胞与 ECM 之间的作用做一综述, 以期治疗 ARMD 的研究方向提供指导意义。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 细胞外基质; 脉络膜新生血管; 视网膜下纤维化; 视网膜色素上皮细胞; 成纤维细胞; 小胶质细胞; 巨噬细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.7.12

Research progress of extracellular matrix in age-related macular degeneration

Yang Ning, Xu Xinrong

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82074177, 82374214)

Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xu Xinrong. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. xinrong_xu@aliyun.com

Received: 2023-10-21 Accepted: 2024-05-17

Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is the leading cause of blindness in the elderly. Studies have shown that the regulation disorder of extracellular matrix (ECM) is one of the important characteristics of ARMD, and its damage can be sustained throughout the disease course. Additionally, various cell types participate in the formation and abnormal deposition of ECM under the control of multiple signals. Subsequently, they transmit signals that regulate adhesion, migration, proliferation, apoptosis, survival or differentiation, which lead to the destruction of the retinal and choroidal microenvironment, immune dysfunction, infiltrative inflammatory cell differentiation, neovascularization and epithelial mesenchymal transformation, and ultimately lead to subretinal fibrosis, scarring and severe visual impairment in advanced ARMD. Therefore, increasing attention has been paid to the role of ECM in ARMD in recent years. This article reviews the relationship between retinal ECM and ARMD and the role between ECM and various types of cells in ARMD, hoping to provide guidance for the research direction of ARMD treatment.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; extracellular matrix; choroidal neovascularization; subretinal fibrosis; retinal pigment epithelium cell; fibroblast; microglia; macrophage

Citation: Yang N, Xu XR. Research progress of extracellular matrix in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(7): 1073–1077.

0 引言

在生理条件下, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 可形成视网膜细胞周围环境, 构成基底膜并提供结构和机械支持, 参与调节视网膜稳态和细胞信号的传导, 在视网膜中起着重要的功能作用^[1]。年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是随着年龄增长而导致视力丧失的最常见原因, 其特征是光感受器和视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 的变性以及 RPE 基础的 ECM 变化^[2]。本文将视网膜中的 ECM 与 ARMD 的联系及 ARMD 中的细胞与 ECM 之间的作用做一综述, 以期治疗 ARMD 的研究方向提供指导意义。

1 ECM 的概述

ECM 由基质和基底膜组成, 基底膜沿着基质和组织之间的边界 (上皮和内皮之间) 延伸, 为细胞提供了支撑框架和机械支持, 也为营养物质运输、产物代谢和信号的传导创造了内部环境^[3]。ECM 作为存在于所有组织和器官中的非细胞成分, 其主要成分为胶原蛋白、蛋白聚糖、糖

胺聚糖、弹性蛋白和弹性纤维、层黏连蛋白、纤连蛋白等其他蛋白质^[4]。ECM的次要成分包括细胞因子、趋化因子、生长因子、免疫介质、细胞外蛋白酶[如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)]以及允许重组ECM的调节因子^[5-6]。

2 视网膜中ECM

视网膜和其他复杂组织一样,有自己的ECM结构,并在视网膜中特定的结构中富集,主要存在于神经纤维层、内外丛状层和光感受器间基质以及Bruch膜(Brach membrane, BM)中^[1]。BM是视网膜中主要的ECM组件,作为RPE和脉络膜毛细血管之间的选择性渗透膜^[7],可为RPE提供支撑基质^[8],为RPE的黏附和迁移提供分子和物理支持,并限制视网膜和脉络膜之间细胞的交叉迁移^[2]。从分布位置上,视网膜中的ECM分为两类:(1)位于RPE和光感受器外段之间,并延伸到整个视网膜下空间的感光器间质基质(interphotoreceptor matrix, IPM);(2)除IPM外的细胞外区域,称为视网膜ECM(retinal extracellular matrix, RECM)^[9-10]。RECM的主要来源是突触细胞、视网膜内和迁移的胶质细胞,而大部分IPM成分[硫酸软骨素蛋白聚糖、透明质酸(hyaluronic acid, HA)]由RPE或光感受器合成^[10]。此外,在功能上BM还可作为先天免疫和视网膜稳态的调节剂,限制分子量超过200 kDa的蛋白质从脉络膜血液供应到RPE的被动扩散^[11]。研究发现,虽然一些补体蛋白通过BM扩散,但其他补体成分如补体C3和C3b、补体因子B(complement factor B, CFB)、补体因子H(complement factor H, CFH)和补体因子I(complement factor I, CFI)通常均会被保留^[12],表明BM具有抑制炎症,维持视网膜微环境稳态的作用。

3 视网膜中ECM与ARMD

ECM的及时降解是发育、形态发生、组织修复和重塑的重要特征。其在正常的生理条件下被精准调节,但当失调时,则会成为许多疾病的原因,如慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化、阿尔茨海默病、帕金森病等^[13-14]。研究认为,视网膜中ECM的调节障碍同样也是ARMD疾病的重要特征^[3]。ARMD涉及的病理区域以光感受器、RPE、ECM(BM)为代表^[15-16]。BM的改变是ARMD疾病发展的前因事件,这些改变比RPE变化早1-2 a,并对RPE细胞产生有害影响^[17]。此外,BM会随着年龄的增长发生一系列的变化,如弹性纤维钙化、胶原纤维交联和糖胺聚糖增加,晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)和脂质也会在BM中积聚。这些与年龄相关的变化,不仅影响感光细胞正常生理功能的发挥,也影响ARMD等疾病的发生和进展^[18]。已有研究证明,ARMD的病理特征是由RPE细胞水平上代谢过程失调引发的,然而,黄斑紊乱的区域位于ECM内^[16]。

研究显示,在30岁以下的患者中已经可以检测到早期ARMD体征^[19],而早期ARMD最显著的病理变化是炎症沉积物的存在,即在BM和RPE之间形成玻璃膜疣。玻璃膜疣是正常衰老或ARMD发病的早期征兆^[20],它的存在表明进展为晚期ARMD的风险逐步增加,是ARMD进展的重要标志和风险因素^[21]。在长期随访的研究中发现,所有类型的玻璃膜疣最终都会进展为地图状萎缩(geographic atrophy, GA)或新生血管性ARMD(neovascular

age-related macular degeneration, nARMD)^[22]。多数晚期黄斑变性患者为干性ARMD,表现为覆盖感光细胞/RPE细胞/BM/脉络膜毛细血管复合体的中央视网膜的地图状萎缩^[23],而在所有晚期ARMD患者中,约10%-15%为湿性ARMD或新生血管形成(脉络膜新生血管, choroidal neovascularization, CNV)^[24],病理性血管生成的后果是,不成熟的新生血管穿过ECM边界后渗透到视网膜下,由于其自身脆弱的结构特性,导致血清和脂蛋白从血管壁渗漏以及大量出血的出现,整个过程最终会导致黄斑部的瘢痕形成和中心视力不可逆转的丧失^[3]。综上研究不难发现,ECM的损伤可能贯穿了ARMD的整个病程。而ARMD造成的不可逆视力损伤主要是与CNV的发生和黄斑瘢痕纤维化有关,视网膜ECM又与血管生成及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)密切相关,提示ARMD可能是视网膜中ECM损伤所导致的视网膜疾病。因此,减少ECM损伤可能是延缓ARMD进展的潜在治疗策略。

4 ARMD中的细胞类型与ECM

嵌入ECM中的细胞可通过其表面受体(如整合素)和大分子网络相互作用。在这方面,各类型细胞(上皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞)通过整合来自ECM指示其功能和行为的信号,合成和分泌基质大分子参与ECM的形成与沉积,从而传递调节黏附、迁移、增殖、凋亡、存活或分化的信号^[5,25]。在一些病理条件下,细胞和ECM成分相互作用会发生改变,破坏视网膜的内稳态^[2]。鉴于ARMD的复杂发病机制,更好地了解ECM与ARMD中各类型细胞发生的作用以及带来何种改变,可为ARMD的治疗提供关键切入点与策略。

4.1 ARMD中的RPE细胞与ECM

RPE细胞位于神经视网膜和脉络膜之间,与BM和视网膜光感受器外段密切相关^[2],负责营养物质向光感受器转移、吞噬作用和清除脱落的光感受器外段的膜盘等^[26]。通常,RPE的顶端表面与IPM的ECM直接接触。高度特化的光感受器被IPM包围,与RPE相互作用。在基底外侧,RPE细胞形成视网膜外血液屏障(retinal blood barrier, RBB),通过分泌几种蛋白质维持顶端和基底侧微环境的结构和功能^[27]。而随着正常衰老,BM会经历许多变化,如厚度增加、脂质沉积、蛋白质交联以及AGEs的非酶促形成。这些变化和由ARMD引起的其他变化会降低ECM蛋白的生物利用度,导致ARMD中的RPE细胞相互作用有限,致使细胞存活和分化不良^[28]。研究发现,ECM的体外非酶亚硝酸盐交联会对RPE细胞的存活、分化、吞噬能力、CD46表达以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor, PEDF)、C3a分泌产生负面影响^[2]。另有研究表明,弹性蛋白是ECM(BM)的主要结构成分,A1AT(弹性蛋白酶抑制剂)可减少小鼠模型的CNV面积,抑制弹性蛋白酶诱导的VEGFA表达,恢复ARPE-19细胞中RPE单层的完整性^[29]。近年已有证据证明,RPE/BM/脉络膜毛细血管复合物参与ARMD的发病机制^[12,30]。在ARMD早期,ECM的改变可能会造成视网膜、RPE/BM和脉络膜微环境的失调与免疫功能障碍,最终导致视网膜/脉络膜稳态的破坏;而在ARMD晚期,BM的结构和功能发生变化,致

使 RPE 细胞丢失和进行性视网膜萎缩^[12]。故鉴于 BM 对于 RPE 功能的重要性,越来越多的研究者试图通过制造各种支架模拟天然的 BM 及体内 ECM 环境,促进 RPE 细胞成熟并形成极化和功能性的单层上皮,以此作为研究 ARMD 治疗方法的突破^[31-33]。然而需要面对的局限性是,虽然使用人造 BM 是 ARMD 的潜在治疗方法,但由于人造 BM 涉及的都是体外分析或体内生物材料的使用,天然 ECM(BM)的独特生物或物理特性很难合成复制,目前仍然缺乏对 ECM 机械顺应性在视网膜自然组织中特异性变化的深刻理解,因此人造 BM 对 RPE 细胞的具体功能影响仍有待发现。

4.2 ARMD 中的成纤维细胞与 ECM 正常生理条件下,组织完整性由细胞和 ECM 相互作用维持。视网膜发生损伤后会自发进行修复,不断重塑以恢复视网膜的正常结构和功能。然而在病理过程中,损伤视网膜组织产生的炎症、细胞因子、纤维化生长因子或纤维细胞可导致组织重塑失败,或由于 ECM 的过度沉积和收缩导致组织功能障碍^[34]。成纤维细胞和肌成纤维细胞是 nARMD 终末期视网膜下纤维化斑块或盘状瘢痕形成的主要效应细胞^[35]。而肌成纤维细胞来源于活化的成纤维细胞,其在促进 ECM 的合成,上调促炎细胞因子、趋化因子和血管生成相关细胞因子中发挥着重要作用^[36]。在 nARMD 终末期视网膜中,RPE 细胞会经历 EMT,分离的极化细胞失去上皮特征,RPE 细胞的可塑性使其在 EMT 期间转化为肌成纤维细胞样细胞。而分化后的肌成纤维细胞具有高分泌 ECM 能力^[37],是 ECM 形成的主要来源,一旦 RPE 细胞分化为肌成纤维细胞样细胞,便会迅速产生过量的 ECM,并在 ECM 上施加牵引力,致使组织收缩或功能受损,最终导致视网膜纤维化的产生^[35],并在纤维化过程中持续存在,导致过量的 ECM 异常沉积。目前已有研究表明,成纤维细胞和 ECM 可成为纤维化疾病的治疗方向^[37],Kalluri 等^[38]研究发现,ECM(BM)降解和重塑,可赋予新形成的间充质细胞从完整的上皮起源层迁移的能力,导致纤维化视网膜挛缩,提示抑制成纤维细胞的活化可成为治疗 nARMD 晚期导致的视网膜纤维化潜在的治疗方向。研究发现,抗成纤维细胞生长因子 2(FGF2)适配体-RBM-007 能够抑制 FGF2 诱导的血管生成、激光诱导的 CNV 和伴有纤维化的 CNV^[39]。然而,也有研究表明,成纤维细胞生长因子 21(FGF-21)通过其抗炎和抗氧化生物活性,可以在几种小鼠模型中防止视网膜和脉络膜的病理性新生血管形成,保护糖尿病小鼠的感光功能,并抑制视网膜血管渗漏^[40],同时也可以减轻干性 ARMD 模型小鼠视网膜病理改变^[41]。所以就目前的研究来看,仅能表明成纤维细胞参与 ARMD 的发生发展,但具体机制仍不能明确,其能否成为 ARMD 的治疗靶点仍需进一步研究。

4.3 ARMD 中的小胶质细胞与 ECM ECM 可通过各种机制参与免疫反应的调节^[42]。小胶质细胞是视网膜的常驻免疫细胞,分布在成人视网膜的外丛状层、外核层、内丛状层、神经节细胞层和神经纤维层,在防御、免疫调节和组织修复方面发挥着重要作用。虽然 ARMD 的病因尚不清楚,但先天免疫应答已被证明在发病机制中起核心作用^[43]。研究表明,视网膜小胶质细胞可能与 ARMD 有关^[44]。早期 ARMD 的特点是不溶性细胞外沉积物

(ECM)积聚,称为玻璃膜疣。玻璃膜疣中含有免疫原性修饰脂蛋白以及补体因子,可激活视网膜小胶质细胞和巨噬细胞^[45]。活化后的小胶质细胞聚集到玻璃膜疣和萎缩性病变的结构中,进一步促进了视网膜变性或 CNV 的形成^[46]。此外,ECM 的异常沉积亦可触发促炎微环境,进而导致瘢痕形成和视网膜纤维化,这些变化均加重了 ARMD 的进展。研究证明,小胶质细胞可以通过合成、分泌、吞噬和降解 ECM 成分,对 ECM 重塑方面具有重要意义^[47-48],调节视网膜 ECM 重塑可以缓解神经胶质瘢痕的形成,有利于移植干细胞的整合、迁移和分化^[49]。另有研究发现,ECM 成分可与小胶质细胞和 Müller 胶质细胞(Müller glial cells, MGCS)调节 ECM 重塑,促进 MGCS 重编程,保护光感受器并改善视觉功能^[50]。这些发现可能意味着调节视网膜下小胶质细胞的活性可作为 ARMD 的潜在治疗方法。

4.4 ARMD 中的巨噬细胞与 ECM ECM 的过度沉积是 ARMD 终末期视网膜纤维化的主要病理特征之一。研究表明,巨噬细胞可以通过多种机制(如 JAK-STAT 和 Notch 信号通路)促进 ECM 沉积,从而加速纤维化的进展^[36]。视网膜下纤维化病变中包含了多种细胞类型,包括巨噬细胞和肌成纤维细胞。肌成纤维细胞是纤维化的关键细胞,然而,黄斑并没有肌成纤维细胞。目前已有的一些研究表明,黄斑纤维化中的肌成纤维细胞可能来源于浸润性炎症细胞(如巨噬细胞)的分化^[51-52],这种现象在视网膜下纤维化中称为巨噬细胞到肌成纤维细胞的转变(macrophage-myofibroblast transition, MMT)。据此,很多研究试图通过巨噬细胞和 ECM 之间的作用逆转纤维化的发生,其中, MMPs 受到了很大的关注。MMPs 可以降解几乎所有的 ECM 成分,而巨噬细胞是 MMPs 的重要来源。研究发现, MMP147、MMP3 和 MMP14 上调可使 CAR-5 巨噬细胞降解肿瘤周围致密的基质^[53],通过吞噬 ECM 片段和抑制 MMPs 的组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)的表达逆转纤维化^[36]。此外,巨噬细胞浸润和补体活化,对 nARMD 的进展也至关重要。目前,抑制 CNV 的形成是湿性 ARMD 的主要治疗方向。已有大量文献证明,巨噬细胞参与了病理性新生血管的形成^[54-55],但 ECM 在 CNV 中的作用研究较少,有研究表明,ECM 蛋白可以调节促血管生成分子和抗血管生成因子的活性,在 CNV 中起着关键作用^[56]。细胞和 ECM 之间的相互作用已被证明是由整合素介导的^[57]。研究发现,巨噬细胞可能可以通过整合素的介导与 ECM 作用,抑制 CNV 的发展^[58]。整合素是细胞皮层中连接 ECM 分子和肌动蛋白的多功能细胞黏附分子家族,作为细胞黏附和细胞信号传导受体^[59],其表达改变可能引起或促进人眼部新生血管形成^[60],故基于整合素与巨噬细胞所产生的 ECM 蛋白(如 FN1)之间的相互作用研究可能可以作为治疗 ARMD 的新思路。

5 小结与展望

探索 ECM 与 ARMD 的关系及 ARMD 中的各类型细胞与 ECM 的相互作用,通过减少 ECM 的过度沉积,恢复视网膜微环境稳态,对减少早期 ARMD 玻璃膜疣的形成,抑制晚期 ARMD 导致的 CNV 的形成及减轻甚至逆转视网膜下纤维化和瘢痕形成具有一定指导意义。虽然本文综

述了各类型细胞和 ECM 的变化,但要清楚的是,所有细胞并不会孤立地发挥作用,相反,RPE 细胞、肌成纤维细胞、小胶质细胞和巨噬细胞等各类细胞的相互作用对于视网膜细胞功能的正常运作也至关重要。此外,也可以借助代谢组学、蛋白组学、单细胞测序、空间转录组学等技术,进一步分析 ARMD 中各细胞类型和 ECM 之间的分子机制,为 ARMD 的病理生理学提供新的见解,并产生新的治疗靶点。

参考文献

[1] Reinhard J, Joachim SC, Faissner A. Extracellular matrix remodeling during retinal development. *Exp Eye Res*, 2015, 133: 132-140.

[2] Eamegdool SS, Sitiwin EI, Cioanca AV, et al. Extracellular matrix and oxidative stress regulate human retinal pigment epithelium growth. *Free Radic Biol Med*, 2020,146:357-371.

[3] Nita M, Strzałka-Mrozik B, Grzybowski A, et al. Age-related macular degeneration and changes in the extracellular matrix. *Med Sci Monit*, 2014,20:1003-1016.

[4] Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS J*, 2021,288 (24):6850-6912.

[5] Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016,97:4-27.

[6] Sutherland TE, Dyer DP, Allen JE. The extracellular matrix and the immune system: a mutually dependent relationship. *Science*, 2023,379 (6633):eabp8964.

[7] Blasiak J, Sobczuk P, Pawlowska E, et al. Interplay between aging and other factors of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Ageing Res Rev*, 2022,81:101735.

[8] Meng LH, Chen YX. Lipid accumulation and protein modifications of Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(5):766-773.

[9] Ishikawa M, Sawada Y, Yoshitomi T. Structure and function of the interphotoreceptor matrix surrounding retinal photoreceptor cells. *Exp Eye Res*, 2015,133:3-18.

[10] Pouw AE, Greiner MA, Coussa RG, et al. Cell-matrix interactions in the eye: from cornea to choroid. *Cells*, 2021,10(3):687.

[11] Clark SJ, Bishop PN. The eye as a complement dysregulation hotspot. *Semin Immunopathol*, 2018,40(1):65-74.

[12] Clark SJ, McHarg S, Tilakaratna V, et al. Bruch's membrane compartmentalizes complement regulation in the eye with implications for therapeutic design in age-related macular degeneration. *Front Immunol*, 2017,8:1778.

[13] Hoffman ET, Uhl FE, Asarian L, et al. Regional and disease specific human lung extracellular matrix composition. *Biomaterials*, 2023,293:121960.

[14] Soles A, Selimovic A, Sbrocco K, et al. Extracellular matrix regulation in physiology and in brain disease. *Int J Mol Sci*, 2023,24 (8):7049.

[15] Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. *Lancet*, 2023,401(10386):1459-1472.

[16] Galindo-Camacho RM, Blanco-Llamero C, da Ana R, et al. Therapeutic approaches for age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci*, 2022,23(19):11769.

[17] Fields MA, Bowrey HE, Gong J, et al. Extracellular matrix nitration alters growth factor release and activates bioactive complement in

human retinal pigment epithelial cells. *PLoS One*, 2017, 12 (5):e0177763.

[18] Hammadi S, Tzoumas N, Ferrara M, et al. Bruch's membrane: a key consideration with complement-based therapies for age-related macular degeneration. *J Clin Med*, 2023,12(8):2870.

[19] Savastano MC, Falsini B, Ferrara S, et al. Subretinal pigment epithelium illumination combined with focal electroretinogram and visual acuity for early diagnosis and prognosis of non-exudative age-related macular degeneration: new insights for personalized medicine. *Transl Vis Sci Technol*, 2022,11(1):35.

[20] Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, et al. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. *Prog Retin Eye Res*, 2016,53:70-106.

[21] Notomi S, Shiose S, Ishikawa K, et al. Drusen and pigment abnormality predict the development of neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *PLoS One*, 2021,16(7):e0255213.

[22] Jhingan M, Singh SR, Samanta A, et al. Drusen ooze: Predictor for progression of dry age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021,259(9):2687-2694.

[23] Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020,40(2):140-170.

[24] Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2004,122(4):598-614.

[25] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15 (12): 786-801.

[26] Millington-Ward S, Chadderton N, Finnegan LK, et al. RPE-directed gene therapy improves mitochondrial function in murine dry AMD models. *Int J Mol Sci*, 2023,24(4):3847.

[27] Paraoan L, Sharif U, Carlsson E, et al. Secretory proteostasis of the retinal pigmented epithelium: Impairment links to age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2020,79:100859.

[28] Sugino IK, Gullapalli VK, Sun Q, et al. Cell-deposited matrix improves retinal pigment epithelium survival on aged submacular human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (3): 1345-1358.

[29] Navneet S, Brandon C, Simpson K, et al. Exploring the therapeutic potential of elastase inhibition in age-related macular degeneration in mouse and human. *Cells*, 2023,12(9):1308.

[30] Kim SY. Retinal phagocytes in age-related macular degeneration. *Macrophage (Houst)*, 2015,2(1):e698.

[31] Khodamoradi M, Eskandari M, Keshvari H, et al. An electro-conductive hybrid scaffold as an artificial Bruch's membrane. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021,126:112180.

[32] Liu H, Wu F, Chen RW, et al. Electrohydrodynamic jet-printed ultrathin polycaprolactone scaffolds mimicking Bruch's membrane for retinal pigment epithelial tissue engineering. *Int J Bioprint*, 2022, 8 (3):550.

[33] Warnke PH, Alamein M, Skabo S, et al. Primordium of an artificial Bruch's membrane made of nanofibers for engineering of retinal pigment epithelium cell monolayers. *Acta Biomater*, 2013, 9 (12): 9414-9422.

[34] Zhang Y, Liao DY, Wang JM, et al. Inhibitory effect on subretinal fibrosis by anti-placental growth factor treatment in a laser-induced

choroidal neovascularization model in mice. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(2):189–196.

[35] Shu DY, Lovicu FJ. Myofibroblast transdifferentiation: The dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 60:44–65.

[36] Gao CC, Bai J, Han H, et al. The versatility of macrophage heterogeneity in liver fibrosis. *Front Immunol*, 2022, 13:968879.

[37] Prakash J, Pinzani M. Fibroblasts and extracellular matrix: Targeting and therapeutic tools in fibrosis and cancer. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121:1–2.

[38] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial–mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1420–1428.

[39] Matsuda Y, Nonaka Y, Futakawa S, et al. Anti–angiogenic and anti–scarring dual action of an anti–fibroblast growth factor 2 aptamer in animal models of retinal disease. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17:819–828.

[40] Tomita Y, Fu ZJ, Wang ZX, et al. Long–acting FGF21 inhibits retinal vascular leakage in *in vivo* and *in vitro* models. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1188.

[41] Zhao TT, Wang WF, Gao K, et al. Fibroblast growth factor–21 alleviates phenotypic characteristics of dry age – related macular degeneration in mice. *Exp Eye Res*, 2022, 218:109014.

[42] Biasella F, Plössl K, Baird PN, et al. The extracellular microenvironment in immune dysregulation and inflammation in retinal disorders. *Front Immunol*, 2023, 14:1147037.

[43] Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age – related macular degeneration. *Neuron*, 2012, 75(1):26–39.

[44] Karg MM, Moorefield M, Hoffmann E, et al. Microglia preserve visual function loss in the aging retina by supporting retinal pigment epithelial health. *Immun Ageing*, 2023, 20(1):53.

[45] Hata M, Hata M, Andriessen EM, et al. Early–life peripheral infections reprogram retinal microglia and aggravate neovascular age – related macular degeneration in later life. *J Clin Invest*, 2023, 133(4):e159757.

[46] Alves CH, Fernandes R, Santiago AR, et al. Microglia contribution to the regulation of the retinal and choroidal vasculature in age–related macular degeneration. *Cells*, 2020, 9(5):1217.

[47] Simões FC, Cahill TJ, Kenyon A, et al. Macrophages directly contribute collagen to scar formation during zebrafish heart regeneration and mouse heart repair. *Nat Commun*, 2020, 11(1):600.

[48] Nguyen PT, Dorman LC, Pan S, et al. Microglial remodeling of

the extracellular matrix promotes synapse plasticity. *Cell*, 2020, 182(2):388–403.e15.

[49] Singhal S, Bhatia B, Jayaram H, et al. Human Müller glia with stem cell characteristics differentiate into retinal ganglion cell (RGC) precursors *in vitro* and partially restore RGC function *in vivo* following transplantation. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(3):188–199.

[50] Cheng X, Gao H, Tao Z, et al. Repopulated retinal microglia promote Müller glia reprogramming and preserve visual function in retinal degenerative mice. *Theranostics*, 2023, 13(5):1698–1715.

[51] Little K, Ma JH, Yang N, et al. Myofibroblasts in macular fibrosis secondary to neovascular age – related macular degeneration – the potential sources and molecular cues for their recruitment and activation. *EBioMedicine*, 2018, 38:283–291.

[52] Little K, Llorián–Salvador M, Tang M, et al. Macrophage to myofibroblast transition contributes to subretinal fibrosis secondary to neovascular age – related macular degeneration. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):355.

[53] Zhang WL, Liu L, Su HF, et al. Chimeric antigen receptor macrophage therapy for breast tumours mediated by targeting the tumour extracellular matrix. *Br J Cancer*, 2019, 121(10):837–845.

[54] Droho S, Rajesh A, Cuda CM, et al. CD11c+ macrophages are proangiogenic and necessary for experimental choroidal neovascularization. *JCI Insight*, 2023, 8(7):e168142.

[55] Wang CX, Ma JX, Xu M, et al. mTORC1 signaling pathway regulates macrophages in choroidal neovascularization. *Mol Immunol*, 2020, 121:72–80.

[56] Marchand M, Monnot C, Muller L, et al. Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 89:147–156.

[57] Wu WC, Chang YC, Wu KY, et al. Pharmacological implications from the adhesion–induced signaling profiles in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(1):1–11.

[58] Barbariga M, Vallone F, Mosca E, et al. The role of extracellular matrix in mouse and human corneal neovascularization. *Sci Rep*, 2019, 9(1):14272.

[59] Bhatwadekar AD, Kansara V, Luo Q, et al. Anti–integrin therapy for retinovascular diseases. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(9):935–945.

[60] Mrugacz M, Bryl A, Falkowski M, et al. Integrins: an important link between angiogenesis, inflammation and eye diseases. *Cells*, 2021, 10(7):1703.