



Retinal Repair and Engineering: Stem Cell Approaches and 3D Scaffolds to Combat Blindness

Moluk Aivazi*

Assistant Professor, Department of Biomedical
Engineering, Apadana Institute of Higher
Education, Shiraz, Iran.

Abstract

Retinal degenerative diseases, such as Age-related Macular Degeneration (AMD) and Retinitis Pigmentosa (RP), represent a leading cause of irreversible blindness globally. Current therapeutic options offer limited success in restoring lost visual function. Retinal tissue engineering has emerged as a transformative field dedicated to creating functional retinal substitutes using biomaterials, stem cell biology, and regenerative medicine principles. This review paper focuses on the synergistic interplay between advanced biomimetic scaffolds, next-generation human induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived retinal progenitor cells (RPCs), and complex 3D retinal organoid systems. Specific attention is paid to the engineering challenges, including achieving precise lamination, sufficient vascularization, and functional synaptic integration necessary for sight restoration. The advancements point towards a near-future where bioengineered retinal patches or full-thickness constructs offer viable clinical pathways to combat blinding retinopathies.

Keywords: retinal regeneration, cell transplantation, 3D constructs, biomaterial scaffolds

Received: 23/December/2025

Accepted: 19/February/2025

eISSN: 3115-7610

ISSN: 3115-7572

ترمیم و مهندسی شبکه: رویکردهای سلول بنیادی و ساختارهای سه‌بعدی برای مقابله با نابینایی

ملوک عیوضی* | استادیار گروه مهندسی پزشکی، موسسه آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران.

چکیده

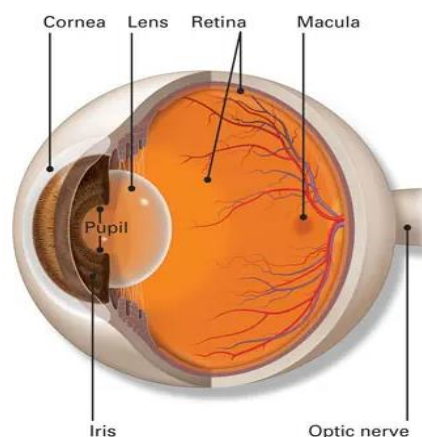
بیماری‌های تخریبی شبکه، مانند دژنراسیون ماکولا وابسته به سن و رتینیت پیگمنتوزا یکی از علل اصلی نابینایی برگشت‌ناپذیر در جهان هستند. گزینه‌های درمانی فعلی موفقیت محدودی در بازیابی عملکرد بینایی از دست رفته دارند. مهندسی بافت شبکه به عنوان یک حوزه تحول‌آفرین برای تولید جایگزین‌های عملکردی شبکه با استفاده از اصول بیومواد، زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی و پزشکی ترمیمی ظهور کرده است. این مقاله مروری بر جهش‌های کلیدی فناوری کسب شده و تعامل هم‌افزای بین داربست‌های بیومیمتیک پیشرفته، سلول‌های زاینده شبکه مشتق از سلول‌های بنیادی پر توان القایی انسانی نسل جدید و سیستم‌های ارگانوئید پیچیده سه‌بعدی شبکه تمرکز دارد. توجه ویژه‌ای به چالش‌های مهندسی، از جمله دستیابی به لایه‌بندی دقیق، رگ‌زایی کافی، و ادغام سیناپسی عملکردی مورد نیاز برای بازیابی بینایی مبذول شده است. این پیشرفت‌ها مسیرهای بالینی عملی را برای مقابله با شبکه‌زایی‌های نابینا کننده، از طریق وصله‌های مهندسی شده زیستی یا ساختارهای دارای ضخامت کامل، نشان می‌دهند.

کلیدواژه‌ها: بازسازی شبکه، پیوند سلولی، سازه‌های سه بعدی، داربست‌های زیست‌موادی

مقدمه

آناتومی و پاتوفیزیولوژی شبکیه

شبکیه ساختاری عصبی و حساس به نور است که در بخش خلفی کره چشم قرار دارد و وظیفه تبدیل انرژی نوری به سیگنال‌های الکتروشیمیایی قابل تفسیر توسط قشر بینایی مغز را بر عهده دارد [۱]. مطابق شکل ۱، شبکیه از نظر بافتی به ۱۰ لایه متمایز تقسیم می‌شود که از سمت داخل (به سمت زجاجیه) به سمت خارج (به سمت اپیتلیوم رنگدانه‌ای شبکیه) به شرح زیر هستند [۲]: لایه فیبرهای عصبی: شامل آکسون‌های نورون‌های گانگلیونی است که مسیر عصب بینایی را تشکیل می‌دهند. لایه نورون‌های گانگلیونی: محل قرارگیری جسم سلولی نورون‌های خروجی می‌باشد. لایه پلکسیفرم داخلی و لایه هسته‌ای داخلی: این نواحی شامل سیناپس‌ها و جسم سلولی نورون‌های واسطه مانند سلول‌های دو قطبی و آماکرین هستند. لایه پلکسیفرم خارجی و لایه هسته‌ای خارجی: محل سیناپس بین فوتورسپتورها و نورون‌های دو قطبی و همچنین محل قرارگیری هسته فوتورسپتورها (سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی) را شامل می‌شوند. لایه فوتورسپتورها: جایی که بخش‌های داخلی و خارجی سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی قرار دارند. لایه اپیتلیوم رنگدانه شبکیه: این لایه منفرد، حیاتی‌ترین ساختار حمایتی است که مسئول چرخه بینایی (مانند بازسازی رودوپسین)، فاگوسیتوز و تغذیه فوتورسپتورها از طریق غشای بروخ است [۳]. ناحیه مرکزی شبکیه، ماکولا نامیده می‌شود که مرکز آن فووا است؛ این ناحیه بالاترین تراکم مخروط‌ها و بیشترین وضوح بینایی را فراهم می‌کند [۴].



شکل ۱. آناتومی شبکه رتین چشم انسان [۲]

بسیاری از بیماری‌های شبکیه با آسیب به فوتورسپتورها یا اختلال در عملکرد RPE^۱ و سیستم عروقی همراه هستند. دژنراسیون ماکولا وابسته به سن یک علت اصلی نابینایی در جوامع مسن است. پاتوفیزیولوژی آن با تجمع مواد زائد متابولیک به نام دروزن در زیر RPE و غشای بروخ آغاز می‌شود. این تجمع عملکرد RPE را به شدت تحت تأثیر قرار داده و منجر به مرگ پیشرونده فوتورسپتورهای مرکزی می‌شود [۵]. نوع مرطوب دژنراسیون ماکولا وابسته به سن شامل رشد غیرطبیعی عروق خونی جدید از طریق RPE است که باعث نشت مایع و خونریزی زیر شبکیه می‌شود. رتینوپاتی دیابتی عارضه ثانویه به دیابت، با آسیب میکروواسکولار^۲ (ریزدیسک) ناشی از افزایش قند خون مزمن مشخص می‌شود. در ابتدا، انسداد مویرگ‌ها و افزایش نفوذپذیری باعث ادم شبکیه می‌شود. در مراحل پیشرفته، ایسکمی شبکیه منجر به تولید فاکتور رشد اندوتلیال عروقی شده و تکثیر عروق غیرطبیعی و شکننده روی سطح شبکیه را تحریک می‌کند که مستعد خونریزی و کندگی شبکیه هستند [۶]. گلوکوما گرچه عمدتاً یک بیماری عصب بینایی

1. retinal pigment epithelium
2. microvascular

است، اما پاتوفیزیولوژی آن شامل آسیب پیشرونده به نورون‌های گانگلیونی شبکه و از بین رفتن تدریجی فیبرهای عصبی به دلیل افزایش فشار داخل چشمی است که در نهایت منجر به کوری می‌شود [۷]. شبکه، لایه حساس به نور در قسمت پشتی چشم، مسئول پردازش اولیه اطلاعات بصری است. از دست رفتن نورون‌ها و سلول‌های گیرنده نوری در شبکه، ناشی از بیماری‌های پیشرونده مانند دژنراسیون ماکولا وابسته به سن و رتینیت پیگمنتوزا^۱، منجر به نابینایی غیرقابل برگشت می‌شود. در حال حاضر، درمان‌های موجود عمدتاً بر مدیریت پیشرفت بیماری یا جایگزینی لایه سلول‌های اپیتلیوم رنگدانه‌ای شبکه در مراحل اولیه تمرکز دارند، اما برای بازسازی کامل شبکه از دست رفته ناکارآمد هستند [۸]. مهندسی بافت شبکه به عنوان یک استراتژی چندوجهی، با هدف بازسازی ساختارهای چندلایه‌ای و پیچیده شبکه، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. این رویکرد ترکیبی از اصول مهندسی مواد، بیولوژی سلولی، و علوم اعصاب را به کار می‌گیرد تا داربست‌هایی با قابلیت حمایت از رشد، تمایز، و سازماندهی سلول‌ها فراهم آورد. هدف نهایی دستیابی به یک بافت شبکه جایگزین است که بتواند نه تنها از نظر ساختاری بلکه از نظر عملکردی نیز با شبکه میزبان ادغام شود. پیشرفت‌ها عمدتاً بر ایجاد محیط‌های سه بعدی بهتر، کنترل دقیق‌تر بر تمایز سلول‌های بنیادی، و ارتقاء ارگانوئیدها به سطحی نزدیک‌تر به بافت درون‌تنی متمرکز شده‌اند. این مقاله به تشریح تفصیلی این پیشرفت‌ها، با تمرکز بر داربست‌ها، سلول‌ها و ارگانوئیدها، و سپس بررسی چالش‌های باقی‌مانده در مهندسی بافت شبکه رتین می‌پردازد.

پیشینه تحقیق

پیشرفت‌های اخیر در مهندسی بافت شبکه بر سه ستون اصلی استوار است که باید به طور هماهنگ برای بازسازی موفقیت‌آمیز بافت عمل کنند: الف) داربست‌ها و بیومواد، ب) منابع سلولی و تمایز، و ج) ساختارهای پیچیده ارگانوئیدی. طراحی داربست و بیومواد: داربست‌ها به عنوان یک چارچوب مکانیکی و بیوشیمیایی برای هدایت رشد سلولی عمل می‌کنند. تحقیقات از داربست‌های ساده دو بعدی به سمت ساختارهای سه بعدی هوشمند با ویژگی‌های مکانیکی و شیمیایی قابل تنظیم تغییر جهت داده است. هیدروژل‌های با قابلیت تنظیم سختی و عملکردی‌سازی و شباهت مکانیکی به ماتریس خارج سلولی شبکه و آب‌دوستی بالا، کاندیدای اصلی هستند. پیشرفت‌های کلیدی شامل تنظیم سختی، عملکردی‌سازی بیوشیمیایی، هدایت توپوگرافی و هدایت ساختار می‌باشند. دانشمندان دریافته‌اند که داربست تأثیر مستقیمی بر سرنوشت سلول‌های پیش‌ساز شبکه دارد. به عنوان مثال، مطالعات نشان داده‌اند که سختی‌های شبیه به شبکه سالم در محدوده ۰٫۵-۳ برای حفظ پتانسیل تمایز عصبی و جلوگیری از تمایز به سلول‌های RPE (که اغلب در محیط‌های سخت تر رخ می‌دهد) حیاتی است [۹]. از روش‌هایی مانند فوتوپلیمریزاسیون با نور کم یا تغییر غلظت کراس‌لینکرها^۲ برای دستیابی به این تنظیمات استفاده شده است. در زمینه عملکردی‌سازی بیوشیمیایی الحاق پپتیدهای شناسایی سلولی مانند RGD^۳ و فاکتورهای رشد (مانند نوروتروفین‌ها) به ماتریس هیدروژل برای تقویت چسبندگی سلولی و سیگنال‌دهی ضروری است. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از هیدروژل‌های مبتنی بر ماتریکس‌ها^۴ که دارای شباهت به ماده ی زمینه ای خارج سلولی هستند، بقای سلول‌های بنیادی پیوندی را به طور چشمگیری بهبود بخشیده‌اند [۱۰]. از لحاظ هدایت توپوگرافی، پلیمرهایی مانند پلی‌کاپرولاکتون^۵ و پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید^۶ همچنان به دلیل قابلیت تجزیه‌پذیری زیستی و استحکام مکانیکی به ویژه در ساخت ورقه‌های شبکه

1. retinitis pigmentosa
2. crosslinkers
3. Arginine - Glycine - Aspartic acid
4. Matrixin-based hydrogels
5. polycaprolacton
6. polylactic -co-Glycolic acid

مورد استفاده قرار می‌گیرند. اهمیت هدایت ساختار بعنوان یکی از بزرگترین چالش‌ها، سازماندهی لایه‌ای سلول‌های شبکه‌ای است. پیشرفت‌های قابل توجهی در استفاده از نانوفیبرهای الکتروریسی شده با آرایش موازی برای تقلید از ساختار الیاف کلاژن و هدایت رشد آکسون‌ها به دست آمده است [۱۱]. این هدایت توپوگرافی به ویژه برای اطمینان از تراز مناسب سلول‌های گانگلیون شبکه‌ای و نورون‌های دو قطبی حیاتی است

منابع سلولی و پروتکل‌های تمایز

منبع سلولی حیاتی‌ترین عنصر در مهندسی بافت شبکه‌ای است. تمرکز اصلی در این دوره بر روی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی بوده است، زیرا آن‌ها پتانسیل نامحدودی برای تولید انواع سلول‌های شبکه‌ای با ریسک ایمنی کمتر نسبت به سلول‌های بنیادی جنینی دارند. دستیابی به تمایز با خلوص بالا، به ویژه برای نورون‌های فوتورسپتور (گیرنده نوری)، در جهت عملکرد بافت پیوندی ضروری است. شکل ۲، نمایی از داربست هاوسلول‌های بنیادی در بازسازی شبکه‌ای را نشان می‌دهد (طراحی شده با هوش مصنوعی).



شکل ۲. این تصویر ساختار داربست سه‌بعدی (احتمالاً هیدروژل یا پلیمر زیست‌سازگار و متخلخل) و سلول‌های بنیادی پرتوان که در حال تمایز به سلول‌های کلیدی شبکه‌ای مانند گیرنده‌های نوری (رودها و مخروط‌ها)، سلول‌های دو قطبی و سلول‌های اپیتلیال رنگدانه‌ای شبکه‌ای (RPE) هستند، را نشان می‌دهد، مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی یا سازوکارهای تحویل فاکتورهای رشد به طور ظرفی در ماتریکس داربست ادغام شده‌اند. نورپردازی بر درخشش زیستی یا شفافیت سلول‌های مهندسی شده در برابر شبکه ساختاریافته و پیچیده داربست تأکید دارد. (طراحی شده با هوش مصنوعی).

پروتکل‌های نسل جدید در باسازی شبکه‌ای

پروتکل‌های سنتی اغلب به محیط‌های کشت پیچیده و متغیر وابسته بودند. پروتکل‌های شیمیایی-تعریف شده که وابستگی به فاکتورهای سرم حیوانی را به حداقل می‌رسانند، بیشتر مورد توجه می‌باشند. این پروتکل‌ها بر استفاده متوالی از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های خاص مسیرهای سیگنالینگ مانند WNT^۱ و BMP^۲ تمرکز دارند تا سرنوشت سلول را به سمت سلول‌های پیش‌ساز شبکه‌ای هدایت کنند. مشکل اصلی، تبدیل RPCها به سلول‌های فوتورسپتور بالغ و عملکردی (به ویژه استوانه‌ها و مخروط‌ها) است. تحقیقات اخیر با افزودن عوامل نوروتروفیک خاص مانند CNTF^۳ و SAG و قرار دادن سلول‌ها در معرض نور آبی کنترل‌شده در مراحل پایانی، توانستند بخش‌هایی از بلوغ سگمان خارجی فوتورسپتورها را در شرایط آزمایشگاهی شبیه‌سازی کنند [۱۲]. این بهینه‌سازی تمایز فوتورسپتور منجر به تولید تعداد قابل توجهی سلول‌های فوتورسپتور با بیومارکرهای مانند Rhodopsin و Recoverin شده است. سلول‌های بنیادی بالغ مشتق از بافت‌های محیطی یا شبکه‌ای نوزادی به خصوص برای ایجاد سلول‌های RPE

1. Wntless/Integrin-1
2. bone morphogenic protein
3. ciliary neurotrophic factor

مورد بررسی قرار گرفته‌اند، به ویژه برای ایجاد سلول‌های در این زمینه، استفاده از عوامل رونویسی جهت برنامه‌ریزی مجدد و تبدیل مستقیم سلول‌های سوماتیک (مانند فیروبلاست‌ها) به سلول‌های RPE کارآمدتر معرفی شده است [۱۳]. ارگانوئیدهای شبکه مورد استفاده در مدل‌سازی و پیوند شامل ساختارهای سه بعدی خودسازمان‌یافته‌ای هستند که hiPSC‌های مشتق شده و بخش‌هایی از سازماندهی لایه‌ای شبکه درون‌تنی را تقلید می‌کنند چالش اصلی ارگانوئیدها، رسیدن به لایه‌بندی مشابه بافت واقعی و بلوغ عملکردی در راستای پیشرفت‌ها در سازماندهی لایه‌ای و بلوغ می‌باشد. برای بهبود تبادل مواد مغذی و اکسیژن در هسته ارگانوئیدهای بزرگتر، استفاده از بیوراکتورهای پرفیوژن که امکان گردش مداوم محیط کشت را فراهم می‌آورند، به طور قابل ملاحظه‌ای اندازه و کیفیت بافت را بهبود خواهد بخشید. محققان بر اساس تکنیک‌های لایه‌سازی و استفاده از داربست‌های خاص توسط دستکاری برهم کنش‌های سلول-سلول در مراحل اولیه، موفق به ایجاد ساختارهایی شده‌اند که شامل لایه فوتورسپتور، لایه نورون‌های دو قطبی و گانگلیونی بوده است. برخی تحقیقات موفق به ساخت "ارگانوئیدهای دوبلکس" شده‌اند که در آن لایه RPE در زیر لایه عصبی سازماندهی شده است [۱۴]. ارگانوئیدها به دلیل سازماندهی سه بعدی، به عنوان جایگزین‌های پیوندی برتر نسبت به سوسپانسیون‌های سلولی در نظر گرفته شده‌اند. در مدل‌های حیوانی، پیوند تکه‌هایی از ارگانوئید شبکه بالغ‌تر توانسته است بقای نسبتاً خوبی را نشان دهد و در برخی موارد، سیگنال‌دهی اپتیکی اولیه را پس از اتصال به شبکه میزبان گزارش کرده‌اند [۱۵].

بحث و چالش‌ها

علی‌رغم موفقیت‌های چشمگیر در طراحی داربست‌های زیست‌سازگار و تولید سلول‌های بنیادی تخصصی، مسیر مهندسی بافت شبکه با چالش‌های ساختاری و فیزیولوژیکی عمده‌ای روبروست. مهمترین چالشی که شبکه بعنوان یکی از پرمصرف‌ترین بافت‌های بدن از نظر اکسیژن با آن روبرو است چالش خون‌رسانی و محیط متابولیک می‌باشد. هر بافت مهندسی شده‌ای که قرار است ضخامتی بیش از چند صد میکرومتر داشته باشد، نیازمند خون‌رسانی داخل است. اغلب داربست‌ها و ارگانوئیدها در کشت فاقد سیستم عروقی هستند. برای رفع مشکل عدم وجود عروق عملکردی، تلاش‌هایی جهت القای رگ‌زایی با استفاده از فاکتورهای رشد عروقی مانند VEGF^۲ در داربست‌های هیدروژل منجر به تشکیل عروق نامنظم و نشت‌کننده شده است که با شبکه طبیعی تفاوت دارند [۱۶]. تحقیقات نشان داده‌اند که هم کشت سلول‌های شبکه با سلول‌های اندوتلیال و پری‌سایت‌ها^۳ در محیط‌های بیوراکتور پیچیده، تنها راه برای القای تشکیل سد خونی شبکه‌ای^۴ عملکردی است. این امر پیچیدگی پروتکل‌های ساخت بافت را به شدت افزایش می‌دهد مهم‌ترین چالش علمی، اطمینان از برقراری ارتباط سیناپسی صحیح بین سلول‌های پیوندی (مانند فوتورسپتورها) و سلول‌های عصبی میزبان (مانند سلول‌های دو قطبی و گانگلیون) در شبکه دریافت‌کننده است بنابراین ادغام عملکردی و اتصالات سیناپسی یکی دیگر از چالش‌های اصلی بازسازی شبکه می‌باشد زیرا بازسازی ساختار بدون عملکرد، بی‌فایده است. فوتورسپتورهای مشتق از hiPSC^۵ اغلب در مرحله پیش سیناپسی متوقف می‌شوند و به ندرت سیناپس‌های فعال^۶ با سلول‌های میزبان برقرار می‌کنند [۱۷-۱۹]. این امر نیازمند درک عمیق‌تر از سیگنال‌های شیمیایی و مکانیکی است که در زمان تشکیل سیناپس در شبکه جنینی ارسال می‌شود پس بلوغ سیناپسی ناکامل یکی دیگر از مشکلات بازسازی شبکه است. برای تشخیص عملکردی، روش‌های فعلی مانند الکتروفیزیولوژی یا

1. duplex organoids
2. vascular endothelial growth factor
3. pericytes
4. blood-retinal barrier
5. human induced pluripotent stem cells
6. outer plexiform layer

الکترورتینوگرافی به سختی می‌توانند عملکرد یکپارچه یک بافت پیوندی کوچک را با دقت کافی ارزیابی کنند. بنابراین نیاز به کاشتنی‌های پیشرفته جهت مانیتورینگ عملکردی درجا احساس می‌شود. یک داربست بیومواد وقتی وارد محیط چشم می‌شود، باید در برابر نیروهای مکانیکی ناشی از حرکت کره چشم، فشارهای مایع زجاجیه و دما ثبات مکانیکی داشته باشد. از آنجایی که بسیاری از هیدروژل‌ها یا به سرعت تجزیه می‌شوند یا پاسخ التهابی شدیدی را تحریک می‌کنند که منجر به تشکیل بافت اسکار و از بین رفتن سلول‌های پیوندی می‌شود. لذا با انتخاب مناسب بیومواد باید تعادلی بین تخریب زیستی بدون ایجاد التهاب در بازه زمانی مورد نظر و ثبات پایداری مکانیکی کافی برقرار کند، سازماندهی سلولی به دست آمده در محیط آزمایشگاهی می‌تواند در طول زمان در محیط چشمی متغیر میزبان، تغییر شکل دهد، که این امر منجر به اختلال در تراز لایه‌ای و عملکرد می‌شود [۲۰-۲۱].

نتیجه‌گیری

دوره زمانی چند سال اخیر (۲۰۱۸-۲۰۲۵) شاهد جهش‌های تکنولوژیکی مهمی در مهندسی بافت شبکه بوده است. توسعه داربست‌های سه‌بعدی هوشمند با قابلیت تنظیم سختی و بیومواد عملکردی، همراه با پروتکل‌های تمایز iPSC که خلوص سلول‌های پیش‌ساز را افزایش می‌دهند، مسیر را برای ساختن شبکه‌های جایگزین هموار کرده است. ارگانوئیدهای شبکه، با رسیدن به سطوح بالاتری از سازماندهی لایه‌ای، به عنوان قوی‌ترین کاندیداها برای مدل‌سازی بیماری و پیوند بافتی مطرح شده‌اند. با این وجود، دستیابی به شبکه‌های عروقی کارآمد و پایدار، و مهم‌تر از آن، تضمین ادغام سیناپسی کامل نوروهای پیوندی با سیستم عصبی بینایی میزبان، همچنان موانع اصلی هستند. تحقیقات آینده باید بر رویکردهای ترکیبی همانند مهندسی بافت با بیونیک و رابط‌های عصبی پیشرفته و همچنین توسعه بیومواد نسل جدیدی تمرکز کنند که بتوانند یک محیط زیستی درون‌تنی پایدار و فعال از نظر سیگنال‌دهی ایجاد نمایند. موفقیت در این حوزه‌ها نویدبخش بازگرداندن بینایی به میلیون‌ها بیمار مبتلا به دژنراسیون شبکه خواهد بود.

منابع

1. Smith AB, Johnson CD. Retinal anatomy and light transduction pathways. *Journal of Ophthalmology*. 2023;1-10.
2. Rovesti M, Bianchi P. Microscopic organization of the human retina. *Archives of Histology and Cytology*. 2021;84(1):15-28.
3. Miller JW. The role of the RPE in visual cycle maintenance. *Experimental Eye Research*. 2022;215:108870.
4. Wangore A. Visual acuity and the foveal pit. *Clinical Science Ophthalmology*. 2024;10(3):45-52.
5. Henderson F, Brown L. Pathogenesis of drusen formation in dry AMD. *Retina*. 2021;41(8):1501-10.
6. Diabetic Retinopathy Consensus G. VEGF signaling in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 2):140-7.
7. Wang L, Zhang X, Zhou P. Stiffness-dependent differentiation of iPSC-derived retinal progenitor cells on injectable hydrogels for ocular repair. *Advanced Functional Materials*. 2021;31(15):2008901.
8. Li Y, Chen G, Huo R. Bioactive peptide functionalization of hyaluronic acid hydrogels enhances survival and neurite outgrowth of transplanted retinal cells. *Biomaterials*. 2022;280.
9. Chen S, Hu M, Zhang J. Electrospun nanofibrous scaffolds with aligned topography for guiding retinal ganglion cell axon regeneration. *Acta Biomaterialia*. 2020;108:161-72.
10. Jang YH, Kim TH, Park HJ. Optimized light exposure protocol enhances outer segment development in iPSC-derived photoreceptors. *Stem Cell Reports*. 2023;18(4):789-803.
11. Liu Y, Zhang Y, Li F. Direct reprogramming of human fibroblasts into functional retinal pigment epithelium cells using synthetic transcription factor combinations. *Cell and Molecular Life Sciences*. 2020;77(19):3857-70.

12. Fischer MD, Eder C, Laufenberg M. Perfusion bioreactors improve viability and layered organization in large-scale human retinal organoid culture. *Nature Protocols*. 2019;14(8):2261-78.
13. Kosaka T, Sato T, Hirayama Y. Engineering of duplex retinal organoids with integrated RPE layers for enhanced phototransduction in vitro. *Developmental Cell*. 2021;56(11):1640-53.
14. Bhattacharya A, Gupta S, Sharma V. Transplantation of pre-patterned retinal organoid patches restores partial visual function in a rat model of retinitis pigmentosa. *Science Translational Medicine*. 2024;16(735).
15. Simoes M, Costa J, Silva R. Challenges in vascularization of thick retinal tissues: lessons learned from VEGF delivery in bioengineered constructs. *Journal of Controlled Release*. 2020;320:322-34.
16. Meyer J, Schulte D, Reuner F. Synaptic maturation deficiencies in iPSC-derived photoreceptors: molecular mechanisms and potential interventions. *Glia*. 2021;69(10):2311-25.
17. Lee HJ, Kim SY. Biomechanical stability and inflammatory response of injectable scaffolds in the posterior segment of the eye. *Tissue Engineering Part A*. 2022;28(17-18):958-70.
18. Smith PJ, Johnson RK, Miller DA. Review of current therapeutic strategies for age-related macular degeneration: limitations and future directions in regenerative medicine. *Ophthalmology*. 2019;126(5):721-35.
19. Zhou Y, Wang H, Sun X. Integration of optogenetic tools into iPSC-derived retinal neurons for enhanced light sensitivity in transplanted tissue. *Nature Biomedical Engineering*. 2024;8(3):311-25.
20. Garcia M, Lopez A, Hernandez R. Optogenetics-assisted differentiation of retinal progenitors: guiding neuronal connectivity in vitro. *Neuron*. 2020;105(6):1055-69.
21. Kim DS, Park JW, Choi HG. Three-dimensional printing of vascularized retinal layers using bio-inks containing endothelial precursors. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2023;15(21):25930-41.