



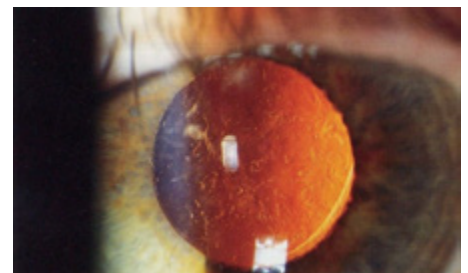
PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 3

.....

Opacification de la capsule postérieure du cristallin

La cataracte est la cause la plus fréquente de cécité dans le monde, et l'ablation chirurgicale est la méthode la plus couramment utilisée pour la traiter¹⁻³. La chirurgie de la cataracte s'est améliorée ces dernières années, mais des complications postopératoires persistent, la plus fréquente étant l'opacification capsulaire postérieure (OCP), dont l'étiologie est multifactorielle⁴. L'opacification capsulaire postérieure ne provoque pas seulement des troubles visuels quantitatifs, mais elle réduit également la qualité de la vision, entraînant une diminution de la sensibilité aux contrastes, un effet de halo et une absence de vision binoculaire⁵. Malgré l'amélioration des techniques utilisées dans la chirurgie de la cataracte et la conception des lentilles, statistiquement, l'OCP a été signalée comme se produisant après l'opération dans environ 11,8% des cas au cours de la première année, dans près de 20,7% des cas après 3 ans et dans 28,4% des cas après 5 ans⁶. L'incidence globale atteint 50% chez les adultes et 100% chez les enfants entre 2 mois et 5 ans après l'intervention chirurgicale⁷. Outre l'altération de la qualité de vie du patient, l'OCP gêne les examens du fond d'œil et les examens ophtalmologiques spécialisés, tels que la tomographie par cohérence optique.

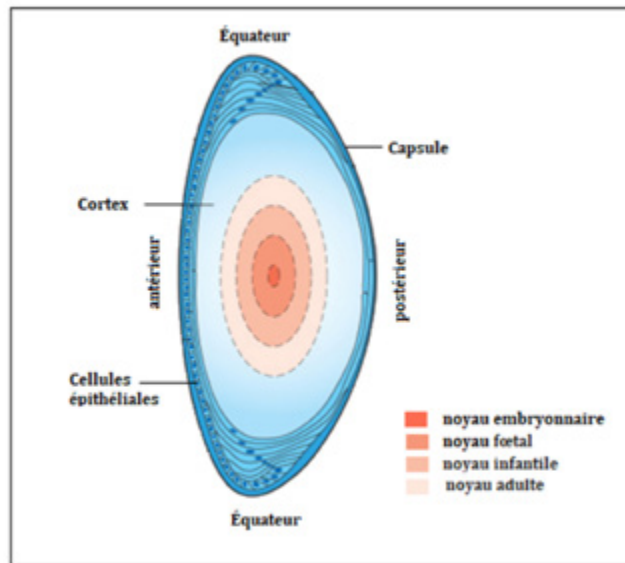


Capsule postérieure opaque

La première implantation de LIO a été réalisée par Sir Harold Ridley en 1950. Depuis lors, la technologie a fait l'objet d'un grand nombre d'améliorations qui ont permis de réduire l'incidence de l'OCP, sans pour autant l'éliminer en tant que problème clinique important.

La baisse de l'acuité visuelle induite par l'OCP est signalée chez 20% à 40% des patients 2 à 5 ans après l'opération. Le développement de l'opacification capsulaire postérieure dépend de l'âge, avec une faible incidence chez les patients plus âgés, mais des taux élevés chez les jeunes patients, en particulier les enfants et les nourrissons^{9, 10-12}.

L'opacification capsulaire postopératoire est principalement due à la migration et à la prolifération des cellules épithéliales du cristallin (CEC) résiduelles après l'opération de la cataracte et à leur différenciation en cellules fibroblastiques et en cellules ressemblant à des fibres de cristallin. Ce phénomène est plus fréquent et plus grave chez les jeunes patients que chez les personnes âgées, car ils présentent un plus grand nombre de cellules épithéliales du cristallin et une plus grande activité mitotique. Par conséquent, parallèlement au développement de techniques opératoires améliorées, des recherches sont en cours pour mettre au point une méthode efficace et sûre de prévention de l'OCP.



Anatomie grossière du cristallin humain²¹

Le développement de l'OCP est influencé par des facteurs liés au patient, des facteurs liés à la technique chirurgicale et le type de lentille intraoculaire (LIO) implantée. Les facteurs liés au patient comprennent le jeune âge, les antécédents d'uvéïte, de glaucome, d'hypertension artérielle, de maladie métabolique, le type de cataracte (sous-capsulaire) et les blessures¹³⁻¹⁵.

Ces facteurs sont connus pour augmenter le risque d'OCP dans la période postopératoire immédiate, mais le mécanisme d'action n'a pas été complètement élucidé. Certains auteurs pensent que le diabète peut jouer un rôle dans la promotion de l'OCP¹⁶ tandis que d'autres ont suggéré que le diabète est un facteur préventif¹⁷. De plus, les données sur l'ovulation sont incohérentes en ce qui concerne la répartition par sexe. Les seuls facteurs liés à la LIO dont il a été prouvé qu'ils étaient associés à l'OCP sont un bord arrondi et la technique de phacoémulsification¹⁸. La géométrie du bord optique de la LIO est également importante, ainsi que la forme et l'angulation de l'haptique.

L'OCP est beaucoup moins susceptible de se produire avec des LIO qui ont un bord optique postérieur net (360°). Mian et coll. ont constaté que la fréquence des capsulotomies postérieures réalisées chez les patients porteurs de lentilles à trois pièces était significativement inférieure à celle des patients porteurs de lentilles à une pièce¹⁹. En outre, l'hydrodissection et l'aspiration minutieuses des masses du cristallin et le polissage de la capsule postérieure réduisent l'occurrence de l'OCP, mais augmentent la durée de l'intervention, ce qui peut accroître le risque de traumatisme chirurgical. L'élimination incomplète des CEC peut entraîner une nouvelle prolifération des CEC dans les tissus traumatisés, ce qui exacerbe les processus pro-inflammatoires²⁰.

La procédure la plus courante pour améliorer l'acuité visuelle qui permet d'avoir un aperçu du fond d'œil d'un patient atteint d'OCP est la capsulotomie au laser²². Cette procédure consiste à pratiquer une ouverture dans la capsule postérieure sur l'axe visuel. La capsulotomie au laser est reconnue comme un traitement standard et efficace de l'opacification de la capsule postérieure. Il s'agit d'une procédure ambulatoire efficace, rapide et relativement facile, mais elle peut entraîner certaines complications. Bien que des études récentes n'aient pas confirmé son association avec le décollement de la rétine, elle peut être associée à des complications, qui vont d'une légère augmentation à court terme de la pression intraoculaire à une déficience visuelle due à un œdème maculaire cystoïde ou à des trous maculaires²³⁻²⁴. Trinavarat et coll. ont remarqué que la capsulotomie au laser peut entraîner des lésions de la LIO, une subluxation, une dislocation et un glaucome secondaire²⁵. En outre, la capsulotomie au laser n'est pas compatible avec la nouvelle génération de lentilles accommodatives, qui nécessitent la présence d'une capsule pour fonctionner²⁶.

Le traitement au laser représente également une charge financière importante pour les réseaux de santé et n'est pas largement disponible dans les pays en développement. Par conséquent, la deuxième ligne de conduite consiste à rechercher des méthodes de prévention des cataractes secondaires. Jusqu'à présent, de nombreuses études *in vitro* et expérimentales sur les animaux ont été menées, mais beaucoup ont fait état d'effets indésirables sur l'endothélium cornéen²⁷⁻²⁸. Divers essais de thérapie antiproliférative ont été réalisés sur des cellules cultivées *in vitro* et des modèles de capsule de cristallin ou *in vivo* (chez le lapin, le singe et l'homme)²⁹⁻³². Les agents actifs sont administrés aux CEC par l'intermédiaire de divers supports (y compris des dispositifs viscoélastiques ophtalmiques, des systèmes d'administration de médicaments ou des implants à libération lente) ou peuvent être administrés directement dans le milieu de culture cellulaire au cours d'expériences *in vitro*.

Diverses techniques ont également été mises au point pour l'application préopératoire d'agents pharmacologiques aux cellules du cristallin, notamment en les ajoutant aux liquides de perfusion, en utilisant des dispositifs qui les confinent dans l'espace capsulaire ou en recouvrant les LIO de la substance testée³³.

La rupture de la barrière entre le sang et l'humeur aqueuse lors de l'opération de la cataracte provoque une réponse immunitaire. Par la suite, une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) se produit dans les cellules de la capsule du cristallin. La migration et la prolifération des cellules épithéliales mésenchymateuses constituent la principale cause de l'OCP après une opération de la cataracte. Le nombre moyen de CEC est d'environ 4000-5000/mm², en fonction de l'âge du patient, avec une diminution significative de la densité chez les personnes âgées de 80 ans et plus. Les CEC sont constituées d'une seule couche de cellules cuboïdales-cylindriques attachées à la face postérieure de la capsule antérieure du cristallin. Un corps étranger, tel qu'une LIO, induit une réaction inflammatoire, qui comprend des leucocytes multinucléaires, des cellules géantes et des fibroblastes, dans la chambre antérieure au cours de la période postopératoire immédiate^{34, 35}.

Il convient de noter que dans les études animales (par exemple, chez les souris du laboratoire de Melinda Duncan), l'ablation du noyau de fibres du cristallin induit également la génération de cellules fibrotiques en l'absence d'insertion d'une lentille intraoculaire. Ces cellules produisent des cytokines, notamment le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β), l'interleukine-1, l'interleukine-6, le facteur de croissance des fibroblastes de base (bFGF) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), qui activent la transformation des CEC, la prolifération, la métaplasie autour de l'équateur de la capsule antérieure et la migration vers la capsule postérieure, ce qui conduit à un épaississement et à une hypertrophie. Ce processus est caractérisé par des réactions de fibrose et de contraction dues à l'activité des filaments d'actine³⁶. En outre, des études immunohistochimiques ont permis d'identifier des molécules de matrice extracellulaire (MEC), de fibronectine et de collagène à la surface de la LIO^{37, 38}. Le dépôt de collagène sur la LIO et la capsule peut provoquer une opacification et un œdème dans la capsule postérieure du cristallin³⁸.

Inhibition du TGF-β

Étant donné que le TGF-β joue un rôle clé dans la formation de l'OCP, les efforts de recherche se sont concentrés sur l'inhibition de son action. Sun et coll.³⁶ ont réalisé une étude dans laquelle ils ont cultivé des cellules épithéliales du cristallin humain (HLEB3) *in vitro* et les ont stimulées avec du TGF-β2. Les cellules se sont alors transformées en cellules de type fibroblaste et les liens entre elles se sont relâchés, ce qui a entraîné leur migration (c'est-à-dire qu'elles ont subi une EMT). L'application d'un petit anticorps polyclonal ARN interférent SNAIL libéré par une LIO enduite a inhibé le processus d'EMT, principalement par l'inhibition de la migration et de l'adhésion des CEL.

Des études montrent que le niveau de plusieurs cytokines et facteurs de croissance augmente dans l'humeur aqueuse et influence le comportement des CEL restantes après la chirurgie de la cataracte.

Ces facteurs comprennent le facteur de croissance transformant β (TGF-β), le facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGF-2), le facteur de croissance des hépatocytes, les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et le facteur de croissance épithéliale^{39, 40}. Wormstone et coll.⁴¹ et Duncan et coll.⁴² ont étudié la croissance des CEL sur des sacs capsulaires humains dans un milieu sans protéines, ce qui a permis d'analyser le contrôle autocrine exercé par les facteurs de croissance individuels.

Collison et coll.^{43, 44} ont étudié l'effet d'un anticorps monoclonal anti-TGF-β (CAT-152) sur la progression de l'OCP. Dans leur expérience, des capsules de cristallin humain *ex vivo* ont été incubées avec différentes concentrations de TGF-β avec ou sans CAT-152. L'incubation de la capsule du cristallin avec le TGF-β a entraîné une augmentation de la migration et de la différenciation des CEC, ce qui a entraîné un rétrécissement de la capsule et la formation d'une OCP. L'ajout de CAT-152 a inhibé ce processus.

Yang et coll.⁴⁵ ont évalué la capacité de la pirféridone à inhiber la migration et la différenciation des CEC humaines *in vitro* et ont conclu que la pirféridone inhibe la prolifération et la migration cellulaires induites par le TGF-β2, très probablement en régulant à la baisse le récepteur du TGF-β (et Smad2, Smad3 et Smad4) dans les CEC humaines.


La lovastatine a également le potentiel d'inhiber le TGF-β⁴⁶. Le mécanisme d'action de la lovastatine implique le blocage de la RhoGTPase, qui stimule la conversion TGF-β-dépendante des CEC. Dans une étude réalisée à l'aide d'un modèle porcin, des CEL ont été prétraitées avec de la lovastatine puis incubées avec du TGF-β pendant 24 heures. Contrairement au groupe témoin, le groupe lovastatine n'a pas montré d'augmentation de l'expression de l'ARNm et de la production de protéines des CEL, ni d'augmentation de la contractilité du collagène. Ces résultats suggèrent que la lovastatine pourrait être envisagée pour la prévention de l'OCP⁴⁶.

Agents thérapeutiques

Les améliorations des techniques chirurgicales et des matériaux et conceptions des LIO ont réduit les taux d'OCP, mais n'ont pas éradiqué le problème. Par conséquent, malgré plusieurs complications et le coût élevé, la capsulotomie au laser Nd:YAG reste le traitement le plus fréquemment utilisé pour l'OCP. La mise au point d'un traitement médical de rechange pour l'OCP est donc d'une importance cruciale. Les possibilités incluent la destruction sélective des CEL résiduelles tout en évitant les effets toxiques sur les autres tissus intraoculaires. L'application intraoculaire d'agents pharmacologiques pour prévenir l'OCP a été étudiée par plusieurs laboratoires, et les méthodes couramment utilisées pour cette application sont l'injection directe dans la chambre antérieure, l'ajout à la solution d'irrigation ou l'imprégnation de la LIO.

Des agents pharmacologiques tels que le plastique thermodurcissable préparé avec des résines phénol-formaldéhyde (Catalin), le méthotrexate, la mitomycine, la daunomycine et le fluorouracile se sont révélés efficaces pour prévenir l'OCP *in vitro*⁴⁷⁻⁴⁹, mais des études *in vivo* ont montré leur toxicité pour les cellules endothéliales de la cornée, l'iris, les cellules épithéliales du corps ciliaire et la rétine⁴⁷.

Des études ont testé des agents cytotoxiques et thérapeutiques, notamment le diclofénac sodique, la vaporine⁵⁰, la thapsigargine, la salmosine^{51, 52}, le minoxidil⁵³, un inhibiteur de la métalloprotéinase matricielle (Ilomostat) et des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase^{54, 55}. Ces études se sont révélées prometteuses pour trouver un traitement médical de l'OCP en ciblant la survie, l'adhésion, la prolifération, la migration et la transdifférenciation des CEL résiduelles, mais le risque de leurs effets toxiques sur les tissus intraoculaires environnants a limité leur utilisation clinique. Malecaze et coll.^{56, 57} ont proposé une approche de thérapie génique pour cibler les CEL dans le sac capsulaire en induisant une apoptose thérapeutique par la surexpression de gènes proapoptotiques. Walker et coll.⁵⁸ ont montré l'effet de blocage d'un inhibiteur de kinase de la famille Src sur le développement de l'OCP dans un modèle de sac capsulaire du cristallin chez le poussin.

Au cours des dernières années, notre compréhension des mécanismes de développement de l'OCP s'est considérablement améliorée; par conséquent, plusieurs progrès ont été réalisés pour améliorer les techniques de chirurgie de la cataracte, les matériaux et la conception des LIO, ainsi que l'utilisation d'agents thérapeutiques⁵⁹. Grâce à ces améliorations, l'occurrence de l'OCP a diminué, ou du moins son apparition a été retardée. Néanmoins, l'OCP reste la complication la plus fréquente de la chirurgie de la cataracte, en particulier chez les jeunes adultes et les enfants. Par conséquent, la recherche visant à améliorer les techniques chirurgicales afin d'éliminer presque toutes les CEC du sac capsulaire au moment de l'opération, d'optimiser la biocompatibilité des LIO, de minimiser la réaction inflammatoire postopératoire et de cibler les CEC résiduelles par des agents thérapeutiques qui ont un effet minimal ou nul sur les autres tissus oculaires, est hautement souhaitable. 



RÉFÉRENCES

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8269180/>
2. Konopińska J, Młynarczyk M, Dmuchowska DA, Obuchowska I. Posterior Capsule Opacification: A Review of Experimental Studies. *J Clin Med.* 2021 Jun 27;10(13):2847. doi: 10.3390/jcm10132847. PMID: 34199147; PMCID: PMC8269180.
3. Lee C.M., Afshari N.A. The global state of cataract blindness. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017;28:98-103. doi: 10.1097/ICU.0000000000000340.
4. Awasthi N., Guo S., Wagner B.J. Posterior capsular opacification: A problem reduced but not yet eradicated. *Arch. Ophthalmol.* 2009;127:555-562. doi: 10.1001/archophthol.2009.3.
5. González-Martín-Moro J., González-López J.J., Gómez-Sanz F., Zarallo-Gallardo J., Cobo-Soriano R. Posterior capsule opacification, capsular distension syndrome, and anterior capsular phimosis: A retrospective cohort study. *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* 2015;90:69-75. doi: 10.1016/j.oftal.2014.09.008.
6. Schaumberg D.A., Dana M.R., Christen W.G., Glynn R.J. A systematic overview of the incidence of posterior capsule opacification. *Ophthalmology.* 1998;105:1213-1221. doi: 10.1016/S0161-6420(98)97023-3.
7. Liu H., Wu L., Fu S., Hou Y., Liu P., Cui H., Liu J., Xing L., Zhang X. Poly(lactide-glycolic acid) and rapamycin coating intraocular lens prevent posterior capsular opacification in rabbit eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009;247:801-807. doi: 10.1007/s00417-008-1007-0.
8. https://en.wikipedia.org/wiki/Capsulotomy#/media/File:Posterior_capsular_opacification_on_retroillumination.jpg
9. Apple DJ, Solomon KD, Tetz MR et al. Posterior capsule opacification. *Surv Ophthalmol* 1992;37 (2) 73-116.
10. McDonnell PJ, Zarbin MA, Green WR. Posterior capsule opacification in pseudophakic eyes. *Ophthalmology* 1983;90 (12) 1548-1553.
11. Binkhorst CD, Gobin MH. Injuries to the eye with lens opacity in young children. *Ophthalmologica* 1964;148:169-183.
12. Hiles DA, Waller PH. Phacoemulsification versus aspiration in infantile cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1974;5 (2) 13-16.
13. Ebihara Y., Kato S., Oshika T., Yoshizaki M., Sugita G. Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006;32:1184-1187. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.01.100.
14. Kim N.J., Lee J.H. Effect of an acrylic posterior chamber intraocular lens on posterior capsule opacification in cataract patients with associated risk factors. *J. Cataract Refract. Surg.* 2003;29:1575-1578. doi: 10.1016/S0886-3350(02)01978-8.
15. Tetz M.R., Nimsgern C. Posterior capsule opacification. Part 2: Clinical findings. *J. Cataract Refract. Surg.* 1999;25:1662-1674. doi: 10.1016/S0886-3350(99)00259-X.
16. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;134:10-16. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01461-7.
17. Zaczek A., Zetterström C. Posterior capsule opacification after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *J. Cataract Refract. Surg.* 1999;25:233-237. doi: 10.1016/S0886-3350(99)80132-1.
18. McLeod S.D. Risk factors for posterior capsule opacification. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89:1389-1390. doi: 10.1136/bjo.2005.074310.
19. Mian S.I., Fahim K., Marcovitch A., Gada H., Musch D.C., Sugar A. Nd:YAG capsulotomy rates after use of the acrysof acrylic three piece and one piece intraocular lenses. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89:1453-1457. doi: 10.1136/bjo.2005.067405.
20. Nishi O. Posterior capsule opacification. Part 1: Experimental investigations. *J. Cataract Refract. Surg.* 1999;25:106-117. doi: 10.1016/S0886-3350(99)80020-0.
21. <https://eyewiki.aao.org/File:Grossanatomylens.jpg>
22. Holweger R.R., Marefat B. Intraocular pressure change after neodymium:yag capsulotomy. *J. Cataract Refract. Surg.* 1997;23:115-121. doi: 10.1016/S0886-3350(97)80161-7.
23. Hu C.Y., Woung L.C., Wang M.C., Jian J.H. Influence of laser posterior capsulotomy on anterior chamber depth, refraction, and intraocular pressure. *J. Cataract Refract. Surg.* 2000;26:1183-1189. doi: 10.1016/S0886-3350(00)00453-3.
24. García-Arumí J., Palau M.M., Espax A.B., Martínez-Castillo V., Garrido H.B., Corcóstegui B. Reopening of 2 macular holes after Neodymium:YAG capsulotomy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006;32:363-366. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.07.020.
25. Trinavarat A., Atchaneeyasakul L., Udompunturak S. Neodymium:yag laser damage threshold of foldable intraocular lenses. *J. Cataract Refract. Surg.* 2001;27:775-780. doi: 10.1016/S0886-3350(00)00855-5.

26. Sureshkumar J., HariPriya A., Muthukkaruppan V., Kaufman P.L., Tian B. Cytoskeletal drugs prevent posterior capsular opacification in human lens capsule *in vitro*. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012;250:507-514. doi: 10.1007/s00417-011-1869-4.
27. Inan Ü.Ü., Oztürk F., Kaynak S., Kurt E., Emiroğlu L., Ozer E., Ilker S.S., Güler C. Prevention of posterior capsule opacification by intraoperative single-dose pharmacologic agents. *J. Cataract Refract. Surg.* 2001;27:1079-1087.
28. Inan Ü.Ü., Oztürk F., Kaynak S., Ilker S.S., Ozer E., Güler C. Prevention of posterior capsule opacification by retinoic acid and mitomycin. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001;239:693-697. doi: 10.1007/s004170100329.
29. Chung H.S., Lim S.J., Kim H.B. Effect of Mitomycin-C on posterior capsule opacification in rabbit eyes. *J. Cataract Refract. Surg.* 2000;26:1537-1542. doi: 10.1016/S0886-3350(00)00309-6.
30. Tian B., Sabanay I., Peterson J.A., Hubbard W.C., Geiger B., Kaufman P.L. Acute effects of H-7 on ciliary epithelium and corneal endothelium in monkey eyes. *Curr. Eye Res.* 2001;22:109-120. doi: 10.1076/ceyr.22.2.109.5529.
31. Nishi O., Nishi K., Saitoh I., Sakanishi K. Inhibition of migrating lens epithelial cells by sustained release of ethylenediaminetetraacetic acid. *J. Cataract Refract. Surg.* 1996;22:863-868. doi: 10.1016/S0886-3350(96)80176-3.
32. Kim J.T., Lee D.H., Chung K.H., Kang I.C., Kim D.S., Joo C.K. Inhibitory effects of salmosin, a disintegrin, on posterior capsular opacification *in vitro* and *in vivo*. *Exp. Eye Res.* 2002;74:585-594. doi: 10.1006/exer.2001.1150.
33. Nibourg L.M., Gelens E., Kuijjer R., Hooymans J.M., van Kooten T.G., Koopmans S.A. Prevention of posterior capsular opacification. *Exp. Eye Res.* 2015;136:100-115. doi: 10.1016/j.exer.2015.03.011.
34. Saika S. Relationship between posterior capsule opacification and intraocular lens biocompatibility. *Prog. Retin. Eye Res.* 2004;23:283-305. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.02.004.
35. Saika S., Miyamoto T., Ishida I., Barbour W.K., Ohnishi Y., Ooshima A. Accumulation of thrombospondin-1 in post-operative capsular fibrosis and its down-regulation in lens cells during lens fiber formation. *Exp. Eye Res.* 2004;79:147-156. doi: 10.1016/j.exer.2004.03.003.
36. Nagamoto T., Fujiwara T. Inhibition of lens epithelial cell migration at the intraocular lens optic edge: Role of capsule bending and contact pressure. *J. Cataract Refract. Surg.* 2003;29:1605-1612. doi: 10.1016/S0886-3350(03)00050-6.
37. Meacock W.R., Spalton D.J., Khan S. The effect of texturing the intraocular lens edge on postoperative glare symptoms: A randomized, prospective, double-masked study. *Arch. Ophthalmol.* 2002;120:1294-1298. doi: 10.1001/archophth.120.10.1294.
38. Findl O., Buehl W., Bauer P., Sycha T. Interventions for preventing posterior capsule opacification. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010 doi: 10.1002/14651858.CD003738.pub3.
39. Meacock WR, Spalton DJ, Stanford MR. Role of cytokines in the pathogenesis of posterior capsule opacification. *Br J Ophthalmol* 2000;84 (3) 332-336.
40. Wallentin N, Wickström K, Lundberg C. Effect of cataract surgery on aqueous TGF- β and lens epithelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39 (8) 1410- 1418.
41. Wormstone M, Liu CS, Rakic JM, Marcantonio JM, Vrensen GF, Duncan G. Human lens epithelial cell proliferation in a protein-free medium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38 (2) 396-404.
42. Duncan G, Wormstone IM, Liu CS, Marcantonio JM, Davies PD. Thapsigargin-coated intraocular lenses inhibit human lens cell growth. *Nat Med* 1997;3 (9) 1026-1028.
43. Li P, Jing J, Hu J, Li T, Sun Y, Guan H. RNA Interference targeting snail inhibits the transforming growth factor β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in human lens epithelial cells. *J. Ophthalmol.* 2013;2013:869101.
44. Collison D.J., Wang L., Wormstone I.M., Duncan G. Spatial characteristics of receptor-induced calcium signaling in human lens capsular bags. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:200-205. doi: 10.1167/iov.03-0694.
45. Yang Y., Ye Y., Lin X., Wu K., Yu M. Inhibition of pirfenidone on *tgf-beta2* induced proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells line SRA01/04. *PLoS ONE.* 2013;8:e56837. doi: 10.1371/journal.pone.0056837.
46. Urakami C., Kurosaka D., Tamada K., Kishimoto S., Tezuka Y., Nishigori H. Lovastatin alters TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in porcine lens epithelial cells. *Curr. Eye Res.* 2012;37:479-485. doi: 10.3109/02713683.2012.665121.
47. Nishi O. Posterior capsule opacification, part 1: experimental investigations. *J Cataract Refract Surg* 1999;25 (1) 106-117.
48. Biswas NR, Mongre PK, Das GK, Sen SAngra SK, Vajpayee RB. Animal study on the effects of catalin on aftercataract and posterior capsule opacification. *Ophthalmic Res* 1999;31 (2) 140-142.
49. Power WJ, Neylan D, Collum LM. Daunomycin as an inhibitor of human lens epithelial cell proliferation in culture. *J Cataract Refract Surg* 1994;20 (3) 287-290.
50. Behar-Cohen FF, David TD, Hermies F et al. *In vivo* inhibition of lens regrowth by fibroblast growth factor 2-saporin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36 (12) 2434-2448.
51. Duncan G, Wormstone IM, Liu CS, Marcantonio JM, Davies PD. Thapsigargin-coated intraocular lenses inhibit human lens cell growth. *Nat Med* 1997;3 (9) 1026-1028.
52. Kim JT, Lee DH, Chung KH, Kang IC, Kim DS, Joo CK. Inhibitory effects of salmosin, a disintegrin, on posterior capsular opacification *in vitro* and *in vivo*. *Exp Eye Res* 2002;74 (5) 585-594.
53. Ishida I, Saika S, Ohnishi Y. Effect of minoxidil on rabbit lens epithelial cell behavior *in vitro* and *in situ*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239 (10) 770-777.
54. Wong TT, Daniels JT, Crowston JG, Khaw PT. MMP inhibition prevents human lens epithelial cell migration and contraction of the lens capsule. *Br J Ophthalmol* 2004;88 (7) 868-872.
55. Chandler HL, Barden CA, Lu P, Kusewitt DF, Colitz CM. Prevention of posterior capsular opacification through cyclooxygenase-2 inhibition. *Mol Vis* 2007;13:677-691.
56. Malecaze F, Lubsen NH, Serre B et al. Lens cell targeting for gene therapy of prevention of posterior capsule opacification. *Gene Ther* 2006;13 (19) 1422-1429.
57. Malecaze F, Decha A, Serre B et al. Prevention of posterior capsule opacification by the induction of therapeutic apoptosis of residual lens cells. *Gene Ther* 2006;13 (5) 440-448.
58. Walker JL, Wolff IM, Zhang L, Menko AS. Activation of SRC kinases signals induction of posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48 (5) 2214-2223.
59. <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/422987>