Ekaia, 2025, 47, 29-55
https://doi.org/10.1387/ekaia.26413

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

Medikuntza birsortzaileari lotutako kornea birsortzeko konponbideak

(Regenerative medicine approaches for corneal regeneration)

Cristina Romo-Valera[1,2], Maddalen Rodriguez-Astigarraga[2], Jon Arluzea[1,2], Noelia Andollo[1,2]*

[1] IIS Biobizkaia Osasun Ikerketarako Institutua.
[2] Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza fakultatea (UPV/EHU).

LABURPENA: Giza kornea begiaren kanpoaldean aurkitzen den ehuna da, eta gardentasuna, abaskulartasuna eta egitura espezifikoa ditu ezaugarri. Osaera eta funtzio ezberdinak dituzten bost geruzaz osatuta dago, eta modu koordinatuan jarduten dute ikusmena bermatu eta kanpoaldeko erasoen aurrean begia babesteko. Kornea kanpoko mehatxuetatik babesteko eta argia transmititu eta errefraktatzeko funtsezkoa denez, ehun horretan jasandako edozein kaltek ikusmen-zorroztasuna kaltetzen du. Gaur egun, korneako transplantea kornea-itsutasunaren tratamendu nagusi gisa ezarrita dago; hala ere, kornea-emaileen urritasunak paziente asko kornea-transplanteak egiteko aukerarik gabe uzten ditu. Egoera horrek hainbat kornea-ordezkoren garapena sustatu du. Azken hamarkadan hidrogel berrien garapen eta optimizazioan egindako aurrerapenek kornea modu partzialean edo bere osotasunean ordezteko konponbide berriak garatzea ekarri dute. Hidrogel-materialak erraz molda daitezke, eta horrek aurrerapen handiak ekarri ditu *in vitro* ikerketarako eta klinikarako kornea-ehuna ordezteko alternatiba eraginkorretan. Hala, lan honetan, hainbat lesio kornealetarako praktika klinikoan ohikoak diren hidrogel-materialen aplikazioa laburbiltzen dugu.

HITZ GAKOAK: Medikuntza birsortzailea, Hidrogelak, Kornea, Korneako zauriak.

ABSTRACT: *The human cornea is the outermost tissue of the eye and possesses unique properties such as transparency, avascularity and a specific structure that enables vision and acts as the first barrier against external insults. It consists of five different cellular and acellular layers with distinct composition and function that operate in coordination. Given that the cornea is essential for protection against external threats and for transmitting and refracting light, any damage to this tissue will impair visual acuity. Corneal transplantation has become the primary treatment for corneal blindness, however, a shortage of corneal donors has resulted in many patients being unable to undergo this procedure. This situation has encouraged the development of several corneal substitutes. Over the last decade, advances in the development and optimisation of new hydrogels have led to the development of new solutions for partial or total corneal replacement. Hydrogels are easily mouldable materials, which has led to significant advances in in vitro research and effective alternatives for the replacement of corneal tissue in the clinic. In this paper, we synthesise the application of hydrogel materials for various common corneal lesions in clinical practice.*

KEYWORDS: Regenerative medicine, Hydrogels, Cornea, Corneal wounds.

**** Harremanetan jartzeko/Corresponding author:*** Cristina Romo Valera, Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Sarriena z/g, 48940, Leioa. https://orcid.org/0000-0002-0907-2161, cristina.romo@ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Romo-Valera, Cristina; Rodriguez-Astigarraga, Maddalen; Arluzea, Jon; Andollo, Noelia (2025). «Medikuntza birsortzaileari lotutako kornea birsortzeko konponbideak», *Ekaia*, 47, 2025, 29-55. (https://doi.org/10.1387/ekaia.26413).

Jasoa: ekainak 3, 2024; Onartua: irailak 30, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. **SARRERA**

Giza kornea begiaren aurre-kanpoaldean aurkitzen den ehuna da, eta gardentasuna, abaskulartasuna eta egitura espezifikoa ditu ezaugarri. Osaera eta funtzio ezberdinak dituzten bost geruzaz osatuta dago, eta modu koordinatuan jarduten dute ikusmena bermatu eta kanpoaldeko erasoen aurrean begia babesteko (1. irudia).

Epitelio korneala, kanpoaldetik hasita 1. geruza, epitelio estratifikatu, lau eta keratinizatu gabea da, eta kornearen lodiera osoaren %10 hartzen du. Epitelioko oinaldeko zelulak zelula suprabasaletan desberdindu eta horiek, azkenik, zelula ezkatatsuetan bereizteak egituraren 5-6 geruza zelularrak osatzen ditu, zeinak etengabe berritzen baitira. Linbo esklerokornealetik datozen zelula amek ere parte hartzen dute epitelioaren berritzean [1]. Zelulen eta mintz basalaren arteko lotura-sare konplexuari esker, epitelioak bere funtzio nagusia bete dezake: kanpoko estimulu kaltegarrien aurkako babes-hesi bat eskaintzea. Era berean, oso inerbatua dago korneako kalteak detektatzeko eta prebenitzeko [2].

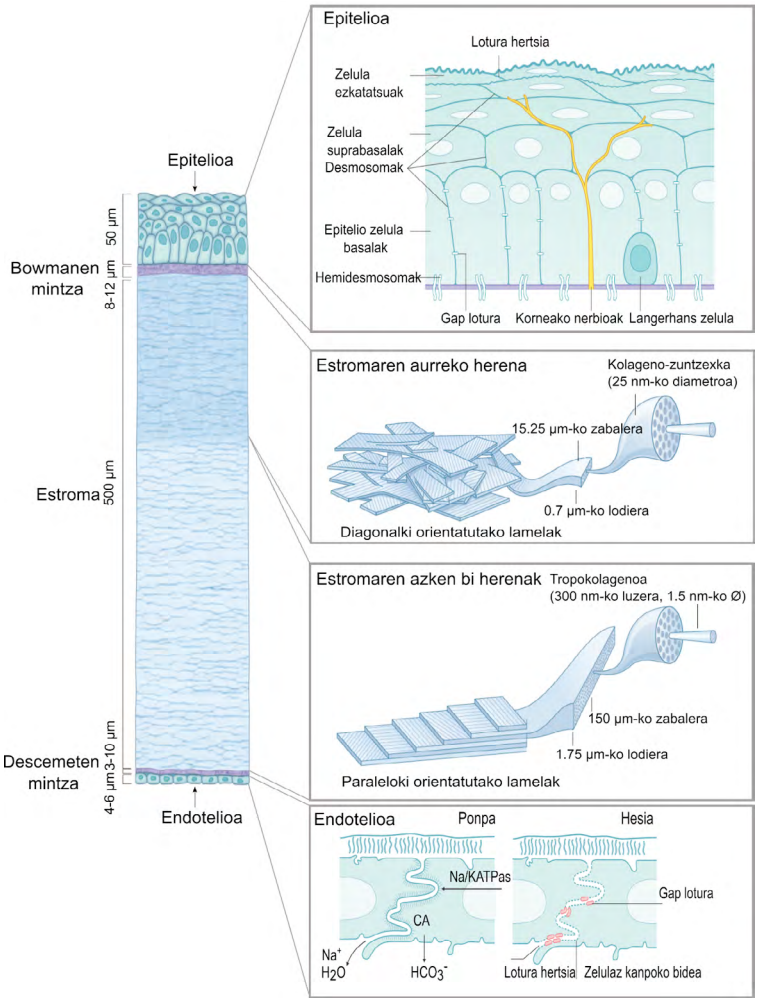
Bowmanen mintza 8-12 µm-ko lodiera duen korneako lehen mintz azelularra da. Epitelio korneala eta estroma fisikoki banatzen ditu, eta ausaz antolatutako kolagenozko zuntz-sare batez (batez ere I motako kolagenoa, baina baita III, V eta VII motetakoak aurki daitezke) osatuta dago [3].

Estroma kornea osoaren %90 osatzen duen geruza da, eta oro har 500 μm-ko lodiera izan ohi du. Zelulaz kanpoko matrizeak (ZKM), keratozitoek eta korneako nerbioek osatzen dute. Zelulaz kanpoko matrizea heterodimerizatutako I eta V motako kolageno-zuntzexkaz, proteoglikanoz eta glukosaminoglikanoz osatuta dago [1, 4]. Glukosaminoglikanoek (hala nola keratan sulfatoa, kondroitin sulfatoa eta dermatan sulfatoa) ura atxiki eta kornearen gardentasuna mantentzen laguntzen dute. Estromaren ezaugarri den antolaketa espezifiko eta estrategiko horrek korneari gardentasun eta propietate mekaniko egokiak ematen dizkio [4].

Descemeten mintza korneako bigarren mintz azelularra da eta endotelioaren mintz basala. Azkenik, endotelioa gandor neuraletik eratorritako zelula zapal hexagonalez osatutako geruza batek osatzen du. Zelula horiek mosaiko poligonal baten forman daude antolatuta, eta ez dute mitosi-ahalmenik. Endotelioak ere korneako berezko gardentasuna mantentzen laguntzen du, korneako hidratazioa eta nutrizioa erregulatuz.

Kornea kanpoko mehatxuetatik babesteko eta argia transmititu eta errefraktatzeko funtsezkoa denez, ehun horretan jasandako edozein kaltek ikusmen-zorroztasuna kaltetzen du. Emaileen ehun-eskasiak (behar diren 70 korneako kornea bakarra dago), itxarote-zerrenda amaigabeek [5], mentu-errefusatzeak edo beste eragozpen batzuek, hala nola emailearekin lotutako gaixotasun infekziosoek, kornea birsortzeko medikuntza birsortzaileko tekniken garapena bultzatu dute, eta horrek aurrerapen handiak ekarri

ditu *in vitro* ikerketarako eta klinikarako kornea-ehuna ordezteko alternatiba eraginkorretan.



1. irudia. Korneako osagaien ilustrazio xehatua. Epitelio korneala 5-6 geruzako epitelio estratifikatu bat da, eta geruza zelular heterogeneoen arteko lotura-sare konplexua du. Estromaren aurreko herena diagonalean orientatutako xaflek osatzen dute, eta horiek z ardatzean aldaketa esanguratsuak eragiten dituzte. Aitzitik, estromaren atzeko bi herenak x eta y ardatzetan luzetarako erresistentzia eskaintzen duten xafla paraleloez osatuta daude. Kolageno-zuntzexkek lamela bakoitzaren barruan duten kokapenak zeregin garrantzitsua du zuntzexken ondulazioaren prebentzioan eta, beraz, banakako zuntzexka bakoitzaren trakzioarekiko erresistentziaren hobekuntzan. Azkenik, kornea-hesia eta ponpaketa metabolikoko lekuak korneako endotelioan zehazten dira. [1]-tik moldatutako irudia.

Medikuntza birsortzailea ikerkuntzako eta aplikazio klinikoko jakintza-adar anitzeko arloa da, eta sortzetiko akatsengatik, gaixotasunengatik, traumatismoengatik edo zahartzeagatik galdutako funtzioak berrezartzeko zelulak, ehunak edo organoak konpontzea, ordezkatzea edo birsortzea du helburu. Medikuntza birsortzaileko terapietan zelulak, biomaterialak zein seinale fisiko, kimiko eta biologikoak sartzen dira jokoan, hala nola zelula birsortzaileak injektatzea edo ehun endogenoen konponketa sustatzeko biomaterial azelularren euskarriak sortzea. Arlo honetan garatutako soluzioak konplexuak badira ere, estrategia horiek ehunak birsortzeko eta konpontzeko erantzun eraginkorrenak bideratzeko aukera ematen dute.

Kornearen kasuan, gainditu nahi den lesio edo gaixotasun motaren arabera, hainbat konponbide proposatu dituzte, zelula ama mota desberdinekin terapia birsortzaileak erabiltzetik hasi eta faktore bioaktiboak edo zelula amak dituzten euskarri biologikoak edo material berritzaileak garatzeraino. Gaur egun ikertzen ari diren terapia eta soluzio guztien artean, korneako zauriak tratatzeko 2 estrategia dira nagusi: zelula-xaflen ingeniaritza eta 3 dimentsioko euskarrietan oinarritutako ingeniaritza. Estrategia horien helburua zelulek, zelulaz kanpoko matrizeak eta seinale molekular/mekanikoek osatutako mikroingurunea berrezartzea da.

2. ZELULA-XAFLEN INGENIARITZA

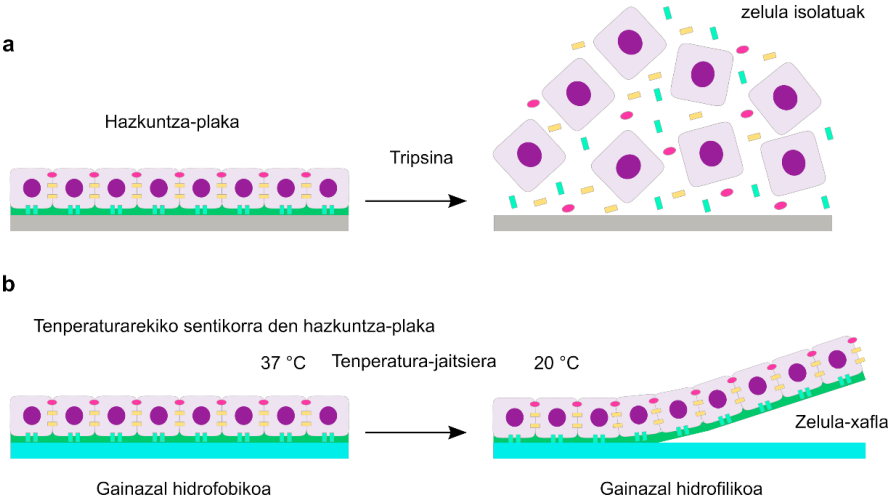
Zelula-xaflen ingeniaritzak (ZXI) zelulen monogeruza baten *in vitro* garapena dakar, zeinetan zelulen arteko interakzioak eta zelulen eta zelulaz kanpoko matrizearen arteko interakzioak indartzen diren [6]. Zelulek berek sortzen dute ehunerako euskarria izango dena, transplantatu aurretik.

Estimuluei erantzuten dieten materialekin egindako zelulentzako hazkuntza-substratuen erabileran oinarritzen da. Faktore estimulatzaileak aldatuz, hala nola tenperatura, entzimak, argia, ioiak, erredox erreakzioak, pH-a, azukrea eta abar zelulak substratura atxikitzeko portaera erregula daiteke, zelulak modu naturalean askatzeko (2. irudia).

ZXI-sistema ohikoenetan, hazkuntza-plakak Poli(*N*-isopropilakrilamida)-z (PIPAAm) estaltzen dira. Material hori 37 °C-an termosentikorra eta hidrofoboa da, eta zelulen ugaltzea eta atxikitzea ahalbidetzen du. Zelulen monogeruza eratu ondoren, tenperatura 32 °C ingurura jaisten da, eta PIPAAm-ren azalera hidrofiloa bilakatu eta haren hidratazio azkarrak zelulen atxikipena eragozten du, zelulen xafla askatzea eraginez. Gainazal termosentikorrez gain, zelula-xaflak askatzeko metodo alternatiboak ere aztertu dira, hala nola aktibatzaile elektrikoak, argi-estimuluak, indar magnetikoak eta pH-aldaketak. Prozesu horretatik lortutako zelula-xaflak kaltetutako ehunari aplikatzen zaizkio. Zelula-xaflak bihotz-ehuna, gibel-ehuna, he-

zurra, larruazala, ehun kartilaginosoak edo ehun periodontalak birsortzeko erabili dira, besteak beste [7].

Begiaren gainazala itu oso egokia da ZXI aplikatzeko. Teknika hau, odol periferikotik eratorritako zelula mononuklearrak [8], enbrioi-zelula ama kondrogenikoak [9] edo mintz amniotikoko zelula amak [10] erabiliz, korneako epitelioa *in vitro* hazteko erabili da. Hainbat substraturen erabilera ere ikertu da, hala nola polimero termoiraunkorrak [11] edo Arginina-Glizina-Azido Aspartiko (RGD) domeinu bidez funtzionalizatutako elastinaren antzeko polipeptidoa (EAP) [12].



2. irudia. Zelula-xaflen ingeniaritza. **a**) Konfluentzian dauden zelulak banaka askatzen dira digestio entzimatikoaren bidez. **b**) Zelula-xaflen atxikitzea eta askatzea termoiraunkorrak diren hazkuntza-plaketan. Plakak polimero termoiraunkor batez estalita daude, eta horrek haien hidrofilia tenperatura espezifikoetan aldatzea ahalbidetzen du. Metodo eraginkor eta ez-inbaditzailea izanik, xafla zelularrak eratu, zelulak elkarri lotuta mantendu eta xafla osoa aska daiteke.

3. 3 DIMENTSIOKO EUSKARRIAK: BIOMATERIALEN ERABILERA

Estrategia hau ehunaren mikroingurunea antzeratzen eta estimulatzen duten eta zelulentzat euskarri izango diren substratu edo matrize mota ezberdinen garapenean oinarritzen da.

Garatutako euskarriek mota (mintzak, leiharrak, hidrogelak, etab.) eta osaera (naturala, sintetikoa edo haien konbinazio bat) anitza eta zelulak eta/edo molekulak izan ditzakete, lesioa sendatzeko eta berrezartzeko zeregin aktiboa izango luketenak.

3.1. **Ukipen-leihar terapeutikoen garapena**

Ukipen-lehiarrek ehunen orbaintzea ahalbidetzeko hesi fisiko bat ezartzen dute, mina arintzeko presioa eragiten dute, eta kirurgiaren ondoren begiko gainazalaren hidratazio egokia mantentzen laguntzen dute [13, 14].

Bi multzo nagusitan bana daitezke: hidrogel polimerikoz edo silikonazko hidrogel polimerikoz egindako ukipen-lehiar bigunak, eta gasarekiko iragazkorrak diren ukipen-lehiar zurrunak [15]. Silikona gaur egun ukipen-lehiar bigunak egiteko gehien erabiltzen den materiala da, haren leuntasunak, malgutasunak, ur-edukiak, biobateragarritasunak, gardentasunak eta gasarekiko iragazkortasunak farmakoak garraiatzeko sistemak garatzeko hautagai hobea bilakatzen baitute [16-18]. Klinikan erabiltzen diren lehiarretatik %87 ukipen-lehiar bigunak dira [19, 20]. Balafilcon A (Pure Vision, Bausch & Lomb), Lotrafilcon A (Night & Day, Ciba Vision) edo Lotrafilcon B (O2Optix, CIBA Vision) dira Elikagai eta Sendagaien Administrazioak (FDA) onartutako soluzioen adibide batzuk.

Molekulak ukipen-lehiarren bidez garraiatzeak, askapen mailakatuagoa dakar eta honek, kolirio tradizionaletan ez bezala, beharrezko dosia hobeto doitzea ahalbidetzen du. Gainera, begien kliskaren ondorioz gerta daitekeen epitelioko zelulen askapena babesten dute, eta zelula epitelialen migrazioa errazteko estromaren gaineko malko-geruza egonkor bat mantentzen laguntzen dute [21].

Farmakoz kargatutako ukipen-lehiarrak garatzeko estrategia ezberdinak aurki daitezke: lehiarrak farmakoz blaitzea [16, 22, 23], E bitamina hidrofobikoaren bidez hedapen-hesi bat ezartzea [24-27], farmakoz kargatutako nanopartikula (NP) lipidikoak edo bestelako sistema nanoegituratu koloidalak gehitzea [28-32], inprimaketa molekularra [33-35] edo farmakoz bustitako estaldura bat gehitzea [36, 37]. NP lipidikoek, NP polimerikoek, mikroemultsioek edo ziklodextrinek farmakoak kargatzeko gaitasun handia, egonkortasun termodinamikoa eta farmako hidrofilikoak zein hidrofobikoak kargatzeko moldakortasun handia erakutsi dute. Inprimaketa molekularra, berariazko lotura-guneak eta egitura geometriko bakarrak dituen txantiloi polimeriko bat fabrikatzeari dagokio, farmakoa lotura horiei berariaz lotu dakiekeena. Sare polimerikoaren eta farmakoen arteko harremana kontrolatzean, farmakoarekiko afinitatea hobetzen da, eta horrek farmakoaren atzemate eta askatze mailakatua hobetzen du [16]. Gainerako teknikek hidrogelak erabiltzen dituzte farmakoak dituzten nanopartikula polimerikoen eramaile gisa edo ukipen-lehiarren barruko material polimeriko gisa. 1. taulan substratu gisa erabilitako materialetako batzuk aurki daitezke [38].

1. taula. Ukipen-lehiarretan erabilitako polimeroen ezaugarriak. [38]-tik hartutako taula.

Polimeroa	Ezaugarriak
Propoxilatutako glizerilo-triakrilatoa (PGT)	Hainbat funtzio biniliko dituen polimeroa.
Polikaprolaktona (PKL)	FDAk onartutakoa eta azpiproduktu toxikorik gabeko polimero biodegradagarri hidrofoboa.
Kitosanoa	Polimero polisakarido kationikoa, biobateragarritasun eta biodegradagarritasun ona dituena, degradagarritasun lisozimatikoa barne.
Poli-(azido laktiko-koglikolikoa) (PLGA)	FDAk onartutako polimero biobateragarri eta biodegradagarria, azido glikolikoaren eta azido laktikoaren proportzioa aldatuz bere propietateak alda ditzakeena.
Poli (d, l-laktida)-dextranoa (Dex-b-PLA)	PLAzko nukleoa eta dextranozko kanpoko estalkia dituzten nanopartikulak.
Poli-hidroxietilmetakrilatoa (HEMA)	Ur-eduki handiko hidrogel hidrofilo biobateragarria.
Etilzelulosa (EZ)	Polimero hidrofoboa, biobateragarria eta biodegradaezina.
Fibrina	Proteinetan oinarritutako biopolimero naturala, plasminak gidatutako fibrinolisi bidezko biodegradagarritasuna duena.
Eudragit S-100	pH-arekiko sentikorra den kopolimero anionikoa, pH-7-tik gorako propietate disolbatzailea duena.

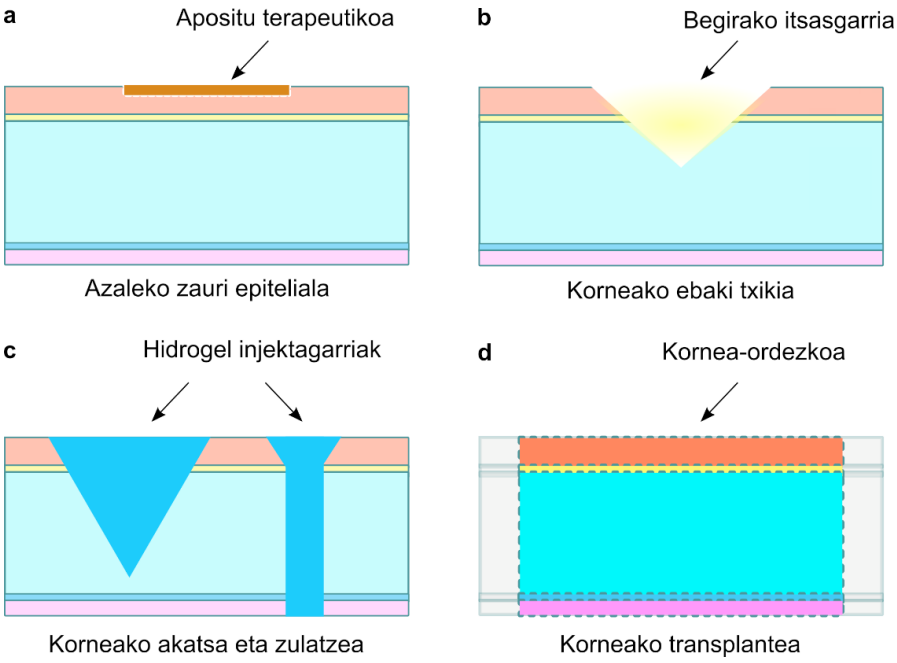
3.2. **Hidrogelen erabilera korneako zaurietan**

Hidrogel-formako biomaterialak larritasun desberdineko korneako zauriak tratatzeko etorkizun handiko konponbideak dira. Hidrogelen propietate fisiko moldagarriek, biodegradagarritasunak eta bioaktibitateak zelulentzat onuragarria den mikroingurunea antzeratzea ahalbidetzen dute. Gainera, zelulak edo molekula biokimikoak hidrogeletan kapsulatu daitezke, korneako epitelioaren, estromaren eta kornearen lodiera osoa hartzen duten zaurien birsorkuntza sustatzeko eta kornea-donazioen beharra murrizteko.

Hidrogelen aplikazio posibleen artean, honako hauek aurki daitezke (3. irudia):

— Korneako sakonera txikiko epitelio-zaurietarako aposituak edo mintz terapeutikoak, non hidrogelak orbaintzea bizkortu eta babes gisa jarduten duen.

— Josturak ordeztuko dituzten begietako itsasgarriak, korneako ebaki txikiak sendatzeko.
— Korneako akats sakonak eta zulaketak betetzeko hidrogelak.
— Kornea bere osotasunean ordeztuko duten konstruktuak.



3. irudia. Korneako akats ezberdinetarako hidrogelen aplikazioak. **a**) Korneako sakonera txikiko epitelio-zaurietarako apositu terapeutikoak. **b**) Ebaki txikietarako josturen ordezko gisa erabiliko diren begietako itsasgarriak. **c**) Korneako akats sakonak eta zulaketak betetzeko hidrogelak. **d**) Kornea bere osotasunean ordeztuko duten konstruktuen erabilera.

3.2.1. *Korneako epitelio-akatsak tratatzeko mintz terapeutikoak*

Korneako epitelio-akatsek korneako epitelioaren azaleko geruzaren galera dakarte, eta etiologia ezberdinek eragin dezakete, hala nola traumatismoek, kornearen lehortasunak, gaixotasun neurotrofiko desberdinek, infekzioek edo erredurek.

Apositu terapeutikoak edo farmakoak, hazkuntza-faktoreak edo antibiotikoak dituzten hidrogel-mintzak, laser bidezko errefrakzio-kirurgian, korneako epitelio-akatsen edo korneako distrofiaren ebakuntza ondoko tratamenduan erabili dira. Apositu horiek kornea-orbaintzea errazten, hantura murrizten eta begi-gainazaleko mikroingurunea egonkortzen laguntzen

dute. Mintz amniotikozko mentuak edo kolagenozko bitrigelak dira aplikazio horren bi adibide.

Mintz amniotikozko mentuak

Mintz amniotikoa (MA) geruza erdi garden elastiko bat da. Korionarekin batera, zaku amniotikoaren zati da, eta likido amniotikoarekin kontaktu zuzenean dago. Ez du odol-hodirik eta hainbat geruzaz osatuta dago: epitelioa (geruzarik barnekoena), faktore immunomodulatzaileak jariatzen dituzten zelula kuboidalez osatua; mintz basala, zelula epitelialek jariatu eta I, III, IV, V eta VII motetako kolagenoz, kolagenozkoak ez diren glikoproteinez eta azido hialuronikoz osatua; eta geruza estromala. Azken hori, era berean, hiru geruzatan bana daiteke: zelula ama mesenkimalak eta horien sekretoma dituen barne-geruza trinkoa, tartean kokatutako geruza fibroblastikoa eta geruza azelularra, nagusiki III motako kolagenoak eta proteoglikanoek osatzen dutena [39, 40].

Kolagenoz, zelulaz eta hainbat hazkuntza-faktorez osatutako konposizioak, bere propietate antiinflamatorioekin, antifibrotikoekin, antioxidatzaileekin, antibakterianoekin eta ez-immunogenikoekin batera, ehun-ingeniaritza oftalmikoaren eta terapia zelularraren barruan potentzial handiko alomentu bihurtzen dute [39].

Mintz-formako MAetatik eratorritako hainbat produktu komertzial aurki daitezke. Kriokontserbatutako ProKera® mintzak (Bio-Tissue, Miami, FL, AEB) emaitza onuragarriak erakutsi zituen keratitis bakteriarraren tratamentuan [41], erreduretan [42] edo linboko zelula amen gutxitasuna (LZAG) [43] eta epitelio akats iraunkorrak (EAI) sendatzeko tratamentuetan [44]. AmnioGraft® (Bio-Tissue, Miami, FL, AEB), AmnioGuard® (Bio-Tissue, Miami, FL, AEB) edo AmbioDisk® (Katena Products Inc, Denville, NJ, AEB) aplikazio oftalmologikoetarako erabiltzen diren zelula gabeko eta liofilizatutako MAtik eratorritako mentuak dira.

MAren propietate interesgarri guztiak kontuan hartuta, oftalmologian giza mintz amniotikotik eratorritako hainbat produktu garatu dituzte, hala nola mintz arruntak, MAtik eratorritako kolirioak, mintz amniotikoko nanokonposatuak, farmakoen garraiatzaileak [45] edo MA eta beste material natural edo sintetiko batzuen konbinazio batez osatutako hidrogelak [46, 47].

Kolagenozko bitrigelak

Kolagenozko bitrigelak korneako kolagenoaren arkitektura antzeratzen duten I motako kolageno-zuntzexkez osatutako mintzak dira. Hiru pausotan sintetiza daitezke: kolagenozko gel baten eraketa; beiratzea, hau da, gela lehortze-prozesu baten bidez mintz zurrun bihurtzea, lehortze-prozesu horretan hidrogelaren kolageno-zuntzexkek sare trinko bat osatuta; eta, azkenik, berhidratatzea, beiraztatutako materiala mintz fin garden bihurtzeko.

Beiratze-prozesuaren aldagaiak, hala nola tenperatura edo hezetasuna, aldatzeak nolako eragina duen aztertu da, sintetizatutako mintzetan keratozitoak kultibatu ahal izateko ondoren [48]. Kolagenozko bitrigelak epitelio korneala, geruza estromala edo endoteliala berreraikitzeko proposatu dira [48, 49]; bestalde, kolagenozko bitrigelaren eta fibrinazko itsasgarriaren konbinazioa LZAG edo zauri estromalak dituzten korneak konpontzeko aztertu dute [50].

3.2.2. *Josturen ordezko begietako itsasgarriak*

Begietako itsasgarriak josturen eta horiekin lotutako eragozpenen alternatiba gisa garatu ziren. Oro har, izan daitezke sintetikoak, zianoakrilatotik edo polietilenglikol (PEG) delakotik eratorritakoak kasu gehienetan, edo biologikoak, fibrinatik eratorritako materialak normalean.

Zianokrilatoak

Zianoakrilatoa azido zianoakrilikotik eratorritako ester bat da, ehunetan dauden alkoholekin, urarekin edo aminoazidoekin erraz polimerizatzen dena. Zianoakrilatoak superitsasgarri gisa ezagunak dira, proteinen aminoazidoen hondakinen eta zianoakrilatoaren arteko polimerizazio-erreakzioaren ondorioz ehunei gogor lotzen zaizkielako [51].

FDAk zianoakrilatoa begiko erabilerarako zehazki onartu ez duen arren, oftalmologian hainbat aplikaziotarako erabili da, hala nola aldi baterako tarsorrafian [52] zein argaltzeari, zulatzeari edo besikulen askatzeari lotutako arazoetan [53-55].

Konponbide azkarra eta eraginkorra izan arren, zianoakrilatoa zianoazetato eta formaldehidoan degradatzeak hantura akutu eta kronikoa eragin dezake. Gainera, horren iragazgaiztasunak, gardentasun faltak eta gainazal zimurtsuak azpiko ehunaren orbaintzea mugatu, mina eragin eta ikusmena kaltetu dezakete [56]. Horregatik, oftalmologian erabilera mugatua du.

PEGetik eratorritako itsasgarriak

PEG eta horren eratorriak begietako itsasgarriak garatzeko material sintetiko erakargarriak dira, propietate mekaniko eta biologiko moldagarriak, immunogenizitate txikia eta toxikotasun eza erakutsi baitute.

ReSure® (Ocular Therapeutix Inc., MA, AEB) eta OcuSeal® (Beaver-Visitec International, MA, AEB) PEGn oinarritutako eta saiakuntza klinikoetan erabilitako bi itsasgarri dira. ReSure® katarata-kirurgian likido-ihesak saihesteko FDAk onartutako itsasgarria da [57]. OcuSeal® (Beaver-Visitec International, MA, AEB) Europan erabiltzen den ReSure®-

ren baliokidea da. Nylonezko josturen aldean bi itsasgarriek onurak erakutsi dituzte ebakien itxieran, astigmatismoaren murrizketan edo katarata-ebakuntzaren osteko errekuperazioan [58-60].

Hala ere, itsasgarri horien erabilera jario aktiborik ez duten ebakiak ixtera mugatuta dago. Itsasgarri hauek ez dira gai akats estromalak betetzeko, bai itsaspen txikiagatik [61, 62], bai polimerizazio kontrolaezin eta azkarra izateagatik [59].

Fibrinazko itsasgarriak

Zianoakrilatoarekin batera, fibrinazko itsasgarriak oftalmologian gehien erabiltzen diren josturen ordezkoak dira, zeinak organismoaren koagulazio-prozesua imitatzean oinarritzen diren. Fibrinazko itsasgarriek fibrinogenoz, plasminogenoz, fibronektinaz eta XIII faktoreaz osatutako soluzio proteiko bat tronbinazko eta kloruro kaltzikozko disoluzio batekin konbinatzen dute. Tronbinak fibrinogenoa fibrinan banatzen du, hiru dimentsioko sare bat osatuz. Tronbinak XIII faktorea ere zatitzen du, eta, horri esker, fibrinazko monomeroak gurutzatzen eta polimerizatzen dira kaltziozko ioien presentzian. Itsasgarri hori korneako zauri edo ebakietan aplikatzen denean, fibrina eta fibronektina kolageno estromalarekin gurutzatu eta ehunarekiko atxikipen handia sortzen du [63].

2000ko hamarkadan oftalmologian lehen aldiz erabili zirenetik, fibrinazko itsasgarriei funtsezko aplikazio asko aurkitu zaizkie itsasgarri gisa, hala nola kornea-zuloak orbaintzeko [64], pterigiona kentzeko ebakuntzan konjuntibako automentua itsasteko [65], MAren transplanterako [66] edo josturarik gabeko keratoplastia lamelarrerako [67]. Fibrinazko itsasgarria korneako transplantearen alternatiba gisa zelula amekin ere konbinatu da [68, 69]. Itsasgarri horien abantailen artean birxurgapen azkarra, pazientearen erosotasun handia, klinikan erabiltzeko erraztasuna eta zianoakrilatoarekin alderatuta kornearen baskularizazio txikiagoa aipa daitezke. Hala ere, eragozpen nagusiak kutsadura birikoarekin eta arazo immunologikoekin lotuta daude. Deribatu autologoen erabilerak arrisku horiek murrizten baditu ere, produktuaren propietateen kostua, denbora eta erreproduzigarritasuna handitzen dira.

Badira aplikazio oftalmikoetarako fibrina likidoz egindako itsasgarri komertzialak, hala nola TISSEEL (Baxter International, Deerfield, Illinois, AEB), beste herrialde batzuetan Tissucol izenarekin (Baxter Hyland Immuno, Viena, Austria) eskuragarria, EVICEL (OMRIX Biopharmaceuticals, New York, AEB), Vitagel (Stryker, Kalamazoo, Michigan, AEB), Greenplast Q (Green Cross Corp, Seul, Hego Korea) edo Reliseal (Reliance Life Sciences, India), azken bi horiek Hego Korean eta Indian bakarrik eskuragarri egonik, hurrenez hurren.

Beste konponbide batzuk

Aipatutako materialez gain, begietako zauriak konpontzeko edo ixteko material proteiko eta sintetikoen konbinazioak ere ikertu dituzte. Adibidez, dextrano oxidatua (ODex) gehitu eta argi ikusgaiz gurutzatutako gelatina metakrilatozko (GelMA) itsasgarri batek berrepitelizazioa hobetzeko itsasgarri komertzialek baino propietate hobeak erakutsi ditu [70].

3.2.3. *Korneako akats sakonak eta zulaketak betetzeko hidrogelak*

Epitelio-akats iraunkorrak (EAI) eta korneako ultzera kronikoak begietako lesio ohikoak dira, zeinetan 2 asteko tratamenduaren ondoren ere begia ez den gai epitelioan sortutako zauria berrepitelizatzeko [71, 72]. Kasu batzuetan, linbo eremuko epitelio zelula amak ez dira gai kaltetutako eremua betetzeko, zelulen arteko edo zelularen eta xafla basalaren arteko loturan, lotura estuetan edo hemidesmosometan adibidez, arazoak direla medio. Denborak aurrera egin ahala, sentikortasuna gutxitu eta korneako gainazalaren orbaintze desegokia gerta daiteke, eta gehiegizko hanturagatik handitutako metaloproteasen kontzentrazioak kornea-lisia edota zulaketa eragin dezake.

Sintesi kimikoaren teknologian egindako aurrerapenek hainbat material erabiltzen dituzten hidrogelak garatzea ekarri dute, hala nola kolagenoa, gelatina, azido hialuronikoa (AH), etab. Horiek ez dira zauria betetzera mugatzen, korneako orbaintzea eta lesioen itxiera sustatzeko balio dute.

Kolagenoan oinarritutako hidrogelak

Korneako estroma ordezteko kolageno-exogenoa erabiltzeak kolagenoaren berezko propietateak aprobetxatzea du helburu, zelulen migrazio eta kolonizaziorako ingurune bat eskainiz. Korneako akatsak betetzeko animalia-jatorriko kolageno exogenoak eta kolageno birkonbinatzaileak hainbat formatan sintetizatu dira.

Kolageno birkonbinatzaileari dagokionez, I eta III motetako giza kolageno birkonbinatzailean oinarritutako hidrogelek erakutsi dute argitasun optikoa mantentzen dutela eta korneako zelulen, nerbioen eta malko-geruzaren birsorkuntza *in vivo* sustatzen dutela *Sus scrofa domesticus* txerrietan aplikatu ondoren [73]. Era berean, giza kolageno birkonbinatzailetik abiatuta eta anhidrido metakrilatoarekin nahastutako hidrogelak erakutsi du linbo eremuko estromako zelula amen hazkuntza ordenatua sustatzen, haien keratozitoetarako desberdintzapena eragiten eta kaltetutako estroma *in vivo* orbaintzen laguntzen duela [74]. Bestalde, LiQD Cornea delako hidrogela giza kolageno birkonbinatzailearen aukera merkeago gisa eta mate-

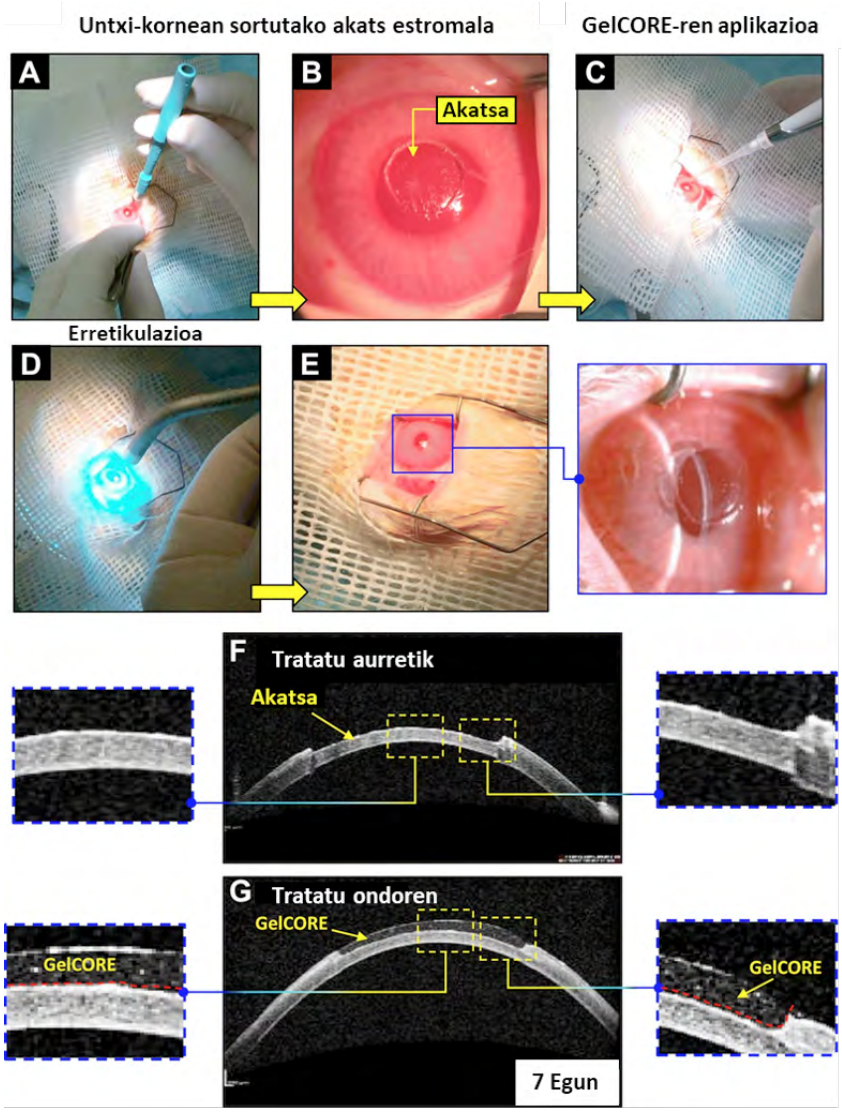
rial xenogenikoei lotutako errefusa immunologikoa murrizteko aukera gisa proposatu dute. Hidrogel hori PEGrekin eta fibrinogenoarekin konbinatutako kolagenoaren antzeko peptido sintetiko laburrez osatuta dago, eta untxien begietako zaurien itxiera osoa eta kornearen lodiera osoa berrezartzen duela erakutsi du kirurgia egin eta 3 hilabetera [75].

Animalia-jatorriko kolagenoaren bertsioak kontuan hartuta, beste biomaterial batzuekin, hala nola AHrekin edo PEGekin, nahastutako eta estrategia desberdinekin gurutzatutako I motako behi-kolagenoak epitelizazioa sustatzeko, kornea-birsorkuntza hobetzeko eta biomarkatzaile fibrotikoen eta inflamatorioen adierazpena murrizteko potentzial handia erakutsi du [76-79]. Zauria betetzeaz gain, kolagenoz egindako hidrogelak zelulak/farmakoak askatzeko sistema gisa erabil daitezke, korneako zaurien orbaintzea hobetuko duten hainbat agente terapeutiko etengabe askatzeko sistema gisa ere proposatu baitituzte [80-82].

Gelatinan oinarritutako hidrogelak

Kolagenoaren hidrolisiaren ondoriozko nahasketa polipeptidiko hidrodisolbagarri gisa, gelatina begi-ehuna konpontzeko material egoki gisa proposatu dute. Begietako ehun-ingeniaritzan asko erabiltzen den materiala bada ere, oro har kimikoki eraldatuta, beste material batzuekin konbinatuta edo hainbat estrategiaren bidez gurutzatuta erabiltzen da, begietako aplikazioa erraztuko duten propietate biskoelastiko eta mekaniko desberdinak lortzeko.

Josturarik gabeko kornea-lesioak konpontzeko GelCORE izeneko hidrogelaren garapena da kimikoki eraldatutako gelatinan oinarritutako hidrogel baten adibidea. Ikerketa horretan, gelatina talde metakriloikoekin funtzionalizatu eta argi ikusgaiaren bitartez gurutzatu zuten (4. irudia) [83]. Bestetik, gelatinaren kate nagusia glizilato metakrilatoarekin nahastuz eta hidrogela argi ikusgaiarekin gurutzatuz, Sharifi-k eta kolaboratzaileek GELGYM deituriko hidrogel elastiko bat garatu zuten. Hidrogel horrek propietate biomimetiko bikainak erakutsi zituen [84]. Horrez gain, metakrilatutako gelatinan (gelMA) oinarritutako hidrogela F127 (F127DA) pluroniko diakrilatoarekin eta F127 pluroniko aldehido mizelekin eta I motako kolagenoarekin konbinatu zen. Hidrogel horrek untxietan korneako estromako akats sakonak ordezteko ahalmena erakutsi zuen 4 astean, eta halaxe frogatu keratokonoaren kirurgian eta korneako beste gaixotasun batzuetan potentzial handia izan zezakeela [85]. Zelulaz kanpoko matrize deszelularizatuarekin edo agarosarekin nahastutako gelatinazko hidrogelak [86, 87], edo keratozitoak [88] zein farmakoak [89] garraiatzen dituzten gelatinazko hidrogelak ere erabili dira, propietate biomekanikoak eta biologikoak optimizatu eta zauritutako kornearen orbaintzea sustatzeko.



4. irudia. GelCORE itsasgarriaren *in vivo* aplikazioa untxien korneako zaurietan **a**) eta **b**) untxien korneetan sortutako akats estromalak. **c**) GelCORE itsasgarriaren zuzeneko aplikazioa, **d**) erretikulazio-prozesua, **e**) akats estromalaren gaineko GelCORE itsasgarri gardenaren eraketa. GelCORE bidezko tratamenduaren **f**) aurretik **g**) ostean ateratako aurreko segmentuaren koherentziazko tomografia bidez lortutako irudiak. [83]-tik hartutako irudiak.

AHn oinarritutako hidrogelak

AH korneako zelulaz kanpoko matrizearen osagaia da, eta zauriak orbaintzeko prozesuan zelulen migrazioarekin lotuta dago, besteak beste. Horrek, biobateragarritasun, gardentasun eta propietate mukoitsasgarriekin batera, korneako itsasgarriak edo euskarriak garatzeko oso material erakargarria bihurtu du. Aplikazio oftalmikoetarako, gurutza daitezkeen AHren deribatuak garatu dira, begi-barneko atxikipen handiagoa erakutsi dutenak.

Adibidez, bio-ortogonalki erretikulatutako AHz eta kolagenoz egindako hidrogel bat deskribatu dute, kornea-akatsak zuzenean bete eta itxi ditzakeena [76]. Tiol talde kimikoak ere erabili dira argi ikusgaiarekin gurutzatutako AH-hidrogela garatzeko [90]. Gainera, interakzio supramolekular ez-kobalenteez baliatuz, AH-ziklodextrina eta AH-adamantano hidrogelak sortu dituzte, zeinek horietan kapsulatutako giza zelula epitelialen *ex vivo* atxikipena erraztu, korneako zaurien orbaintzea hobetu eta estromaren hantura murrizten duten [91].

Halaber, zelulak eta farmakoak kornea-zaurietara garraiatzeko AHn oinarritutako hidrogelak ere proposatu dituzte [92].

Kitosanoan oinarritutako hidrogelak

Kitosanoa, halaber, polimero mukoitsasgarri natural eta biodegradagarria da. Oligoetilenglikolarekin konbinatutako kitosanozko hidrogelak korneako estromaren akats irregularrak azkar betetzeko ahalmena erakutsi du, keratozitoen ugaltzea eta migrazioa sustatu eta estroma ehunaren birsorkuntza bultzatzeaz gainera [93]. Kitosanoz egindako hidrogel termosentikorrek karga ezberdinen eramaile gisa jardun dezakete; besteak beste, farmakoak [94, 95], hazkuntza-faktoreak [96] edo exosomak [97] garraiatzeko ahalmena erakutsi dute. Ezaugarri horrek areagotu egin du material horrekiko ikertzaileen interesa.

Deszelularizatutako zelulaz kanpoko matrizeetan oinarritutako hidrogelak

Deszelularizatutako kornea-ehun xenogenikoak, hidrogelak ekoizteko ere erabili dira. Jatorrizko ehunen osagai bioaktiboak atxikitzeko gaitasuna dutenez (adibidez, kolagenoa, glukosaminoglikanoak, hazkuntza-faktoreak eta zelula-atxikipeneko proteinak), berezko estroma kornealaren zelulaz kanpoko matrizearen konposizioa imitatzeko abantaila erakusten dute.

Zelulaz kanpoko matrize kornealetik eratorritako hidrogel termosentikor deszelularizatu batek (COMatrix), giza zelula epitelial kornealen atxikipen eta ugaltzea hobetu eta zitokina inflamatorioen adierazpena murrizteko gaitasuna erakutsi du [98, 99]. Halaber, deszelularizatutako korneako zelulaz kanpoko matrizetik eratorritako hidrogelek erakutsi dute orbaindu ondorengo akats kornealekiko atxikipen ona dutela eta itxiera epiteliala *in*

vivo sustatzen duela frogatu dute [100]. Zelulaz kanpoko matrize deszelularizatutik eratorritako hidrogela N-ziklohexil-N0-(2-morfolinoetil) karbodiimida meto-p-toluenosulfonato (CMC)/N-hidroxisukzinimida (NHS) bidez ere erretikulatu izan da, eta akats epitelio-estromalak betetzeko ahalmena erakutsi du, zauria orbaintzen laguntzen duen gainazal lau bat eratuz eta keratozitoak zelulaz kanpoko matrizea ekoiztea sustatuz [101].

3.2.4. *Kornea bere osotasunean ordezteko konstruktuak*

Linboko zelula amen gutxitasuna (LZAG) linboko nitxoaren edo epitelioko homeostasi normalaren erantzule diren linboko epitelio zelula amen (LEZA) disfuntzioak edo suntsipenak eragindako begi-gainazalaren patologia kroniko bat da. Klinikoki, neobaskularizazio korneala, kornea-opakutasuna, ikusmen-galera edo itsutasuna eragin ditzake.

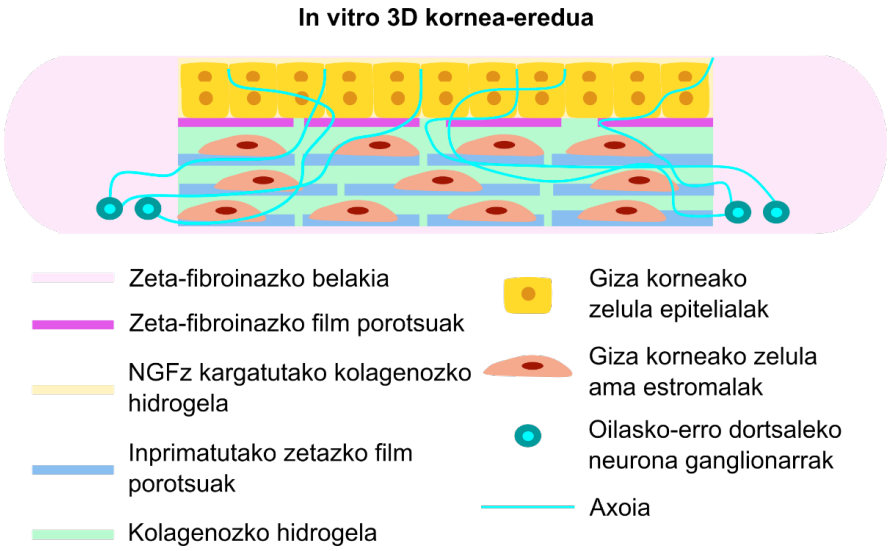
LZAGerako egungo tratamendu eraginkorrenetakoa linbo osasuntsuaren zati txikietatik lortutako eta *ex vivo* kultibatutako linboko zelula ama epitelialen transplantea da. Hala ere, terapia horren arrakasta-tasak asko hobetu daitezke oraindik, askotan errepikatu egin behar izaten baita.

LEZAren hazkuntza sustatzen duten eta jatorrizko kornearen konposizioa eta anatomia antzeratzen duten kornea-ordezkoek alternatiba terapeutiko eraginkorra eskaintzen dute LZAG duten pazienteetan transplantatzeko. Halakoek emaileen kornea-erabilera murriztu eta paziente bakoitzaren ezaugarri kliniko espezifikoak betetzea dute helburu.

Korneako geruzen mikroegitura eta mikroingurunea imitatzen saiatzen diren kornea-ordezkoen garapena korneako ehun-ingeniaritzako etorkizun handiko esparrua da. Prozesu fisiologikoak aztertzeko automihiztaduraren printzipioan oinarritutako kornea-ereduak garatu izan dira *in vitro*. 1990eko hamarkadan garatutako lehen ereduen artean, mintz basal eta epitelio estratifikatu batez sortutako eredua, kolagenozko hidrogel batean txertatutako fibroblastoak eta mintz basala zuen endotelio monogeruza bat [102], edo kolagenozko hidrogel batean sakabanatutako korneako zelula epitelialak, keratozitoak eta zelula endotelialak zituen euskarria aurki daitezke [103].

Eredu horiek giza zelula endotelial kornealak eta giza zelula epitelial primarioak gehituz are gehiago hobetu dira [104, 105]. Wang eta kolaboratzaileak epitelioa, estroma eta linboko eremua antzeratzen saiatu dira euren konstruktuan. Giza korneako zelula ama estromalekin kultibatutako zetazko fibroinazko filmen pilak erabili dituzte estroma sortzeko, giza korneako zelula epitelialekin kultibatutako eta nerbioetarako hazkuntza-faktorearekin (NGF) estalitako zetazko filmak erabili dituzte epitelioa irudikatzeko, eta oilasko-erro dortsaleko neurona ganglionarrekin (DRG) kultbatutako zetazko belaki batek linboaren eremua simulatu du. Estromaren eta epitelioaren zetazko filmen pilaketak I motako kolagenozko hidro-

gelean txertatu dira, euskarri osoa bateratua gera dadin. Gainera, epitelioa eratzen duten NGFz estalitako zetazko filmak NGFz kargatutako kolagenozko gelekin konbinatu dituzte, DRG zelulen axoiak euskarriaren erdigunerantz gidatzeko asmoz. Eredu konplexu horrek korneako ehunaren inguruko azterketa sakonagoa egitea ahalbidetu du (5. irudia).



5. irudia. *In vitro* 3D kornea-ehunaren eredua. [106] artikuluan eskuragarri dagoen irudian oinarritutako eskema.

Klinikoki, LZAG larria eta orbaindutako estroma-ehun oso opakua dituzten pazienteak korneako zelula amen transplantearekin tratatzen dira lehendabizi, eta estroma ordeztuko duen emaile baten kornea transplantatuz ondoren. Duela gutxi, LZAG eta estroma-kaltea aldi berean tratatzeko aurreko kornearen konstruktu alogeniko nanoegituratu bat proposatu da. NANOULCOR izeneko eredua korneako zelula epitelialekin eta zelula estromal alogenikoekin konbinatutako fibrinaz eta agarosaz osatuta dago. Emaitza prekliniko oparoen ondoren [107, 108, 109], konstruktua I-II faseko saiakuntza kliniko batean dago gaur egun, horren segurtasuna eta eraginkortasun partziala gizakietan ebaluatzeko [110].

4. ONDORIOAK

Medikuntza birsortzaileak eta ehunen ingeniaritzak aukera terapeutiko sorta zabala eskaintzen dute, tratamendua arazo bakoitzaren espezifikotasunaren arabera pertsonalizatzea ahalbidetzen dutenak. Kaltetutako ehunak

birsortzeko zelula ama pluripotenteak erabiltzetik hasi eta organoak konpontzea errazten duten euskarri biomimetikoak diseinatzeraino, zientzia-alor hauek metodo tradizionaletatik harago doazen soluzio berritzaileak eskaintzen dituzte. Estrategia terapeutiko egokiena aukeratzeko, hainbat faktore hartu behar dira kontuan, hala nola kaltetutako ehun-mota, pazientearen ezaugarriak eta lortu nahi diren helburu klinikoak. Horrela, kasu bakoitzerako ikuspegi integrala eta eraginkorra bermatuko da.

Hidrogelen kasuan, haien moldakortasunari, ura atxikitzeko gaitasunari eta zelulentzako ingurune egokiari esker, hidrogelen teknologiaren alorrak garrantzi handiagoa lortu du azken urteotan, helburu anitzetarako konponbideak emateko gai izanik. Hala ere, hidrogelen ezaugarrietan eta egokitasun biologikoan eragin nabarmena duten funtsezko propietate fisiko-kimikoak eta hidrogelaren propietateak doitzeko saretze-mailaren kontrola kontuan izan behar dira, konponbide horiek aplikazio biomediko zehatzetara zuzentzeko.

ESKER ONAK

Egileek, Eusko Jaurlaritzaren (IT524-22) dirulaguntza jaso dute.

Cristina Romo Valera Eusko Jaurlaritzak finantzatutako doktore-kontratu baten onuraduna da.

ERREFERENTZIAK

[1] D. G. Dawson, J. L. Ubels eta H. F. Edelhauser. 2011. *Adler's physiology of the eye, 11th edition*. Elsevier Moshy.Amsterdam.

[2] R. Lanza, R. Langer eta J. Vacanti. 2020. *Principles of Tissue Engineering*. Academic Press Inc, Cambridge.

[3] S. E. Wilson. 2020. «Bowman's layer in the cornea - structure and function and regeneration». *Experimental Eye Research*, **195,** 108033.

[4] J. W. Ruberti eta J. D. Zieske. 2008. «Prelude to corneal tissue engineering gaining control of collagen organization». *Progress in Retinal and Eye Research*, **27,** 549-577.

[5] P. Gain, R. Jullienne, Z. He, M. Aldossary, S. Acquart, F. Cognasse eta G. Thuret. 2016. «Global survey of corneal transplantation and eye banking». *JAMA Ophthalmology*, **134**, 167-173.

[6] J. Yang, M. Yamato, C. Kohno, A.Ñishimoto, H. Sekine, F. Fukai eta T. Okano. 2005. «Cell sheet engineering: Recreating tissues without biodegradable scaffolds». *Biomaterials*, **26**, 6415-6422.

[7] M. Li, J. U. Ma, Y. Gao eta L. E. Yang, 2019. «Cell sheet technology: a promising strategy in regenerative medicine». *Cytotherapy*, **21,** 3-16.

[8] B. Venugopal, S. Mohan, T. V. Kumary eta P. R. A. Kumar. 2020. «Peripheral blood as a source of stem cells for regenerative medicine: Emphasis

towards corneal epithelial reconstruction—an in vitro study». *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **17**, 495-510.

[9] S. PARK, B. K. KIM, M. D. TRUONG, H. S. YANG, S. H. PARK, H. S. PARK, B. H. CHOI, B. H. WON eta B. H. MIN. 2021. «Corneal repair with adhesive cell sheets of fetal cartilage-derived stem cells». *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **18**, 187-198.

[10] A.ÑAVAS, F. S. MAGAÑA-GUERRERO, A. DOMÍNGUEZ-LÓPEZ, C. CHÁVEZ-GARCÍA, G. PARTIDO, E. O. GRAUE-HERNÁNDEZ, F. J. SÁNCHEZ-GARCÍA eta Y. GARFIAS. 2018. «Anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of human amniotic membrane mesenchymal stem cells and their potential in corneal repair». *Stem Cells Translational Medi- cine*, **7**, 906-917.

[11] T. SUMIDE, K.ÑISHIDA, M. YAMATO, T. IDE, Y. HAYASHIDA, K. WATANABE, J. YANG, C. KOHNO, A. KIKUCHI, N. MAEDA, H. WATANABE, T. OKANO eta Y. TANO. 2006. «Functional human corneal endothelial cell sheets harvested from temperature-responsive culture surfaces». *The FASEB Journal*, **20**, 392-394.

[12] M. KHALILI, A. ZAREBKOHAN, H. DIANAT-MOGHADAM, M. PANAHI, H. ANDRE eta E. ALIZADEH. 2022. «Corneal endothelial cell sheet bioengineering from neural crest cell-derived adipose stem cells on novel thermo-responsive elastin-mimetic dendrimers decorated with rgd». *Chemical Engineering Journal*, **429**, 132523.

[13] M. MOHAMMADPOUR, A. AMOUZEGAR, H. HASHEMI, M. JABBARVAND, H. KORDBACHEH, F. RAHIMI eta M.Ñ. HASHEMIAN. 2015. «Comparison of lotrafilcon b and balafilcon a silicone hydrogel bandage contact lenses in reducing pain and discomfort after photorefractive keratectomy: A contralateral eye study». *Contact Lens and Anterior Eye*, **38**, 211-214.

[14] R. GIL-CAZORLA, M. A. TEUS, J. L. HERNÁNDEZ-VERDEJO, L. DE BENITO-LLOPIS eta M. GARCÍA-GONZÁLEZ. 2008. «Comparative study of two silicone hydrogel contact lenses used as bandage contact lenses after lasek». *Optometry and Visual Science*, **85**(9), 884-888.

[15] PERAL, A. MARTINEZ-AGUILA, C. PASTRANA, F. HUETE-TORAL, C. CARPENA-TORRES eta G. CARRACEDO. 2020. «Contact lenses as drug delivery system for glaucoma: A review». *Applied Sciences (Switzerland)*, **10**, 5151.

[16] H. P. FILIPE, J. HENRIQUES, P. REIS, P. CRUZ-SILVA, M. J. QUADRADO eta A. P. SERRO, 2016. «Contact lenses as drug controlled release systems: A narrative review». *Revista Brasileira de Oftalmologia*, **75**, 241-247.

[17] K. H. HSU, S. GAUSE eta A. CHAUHAN. 2014. «Review of ophthalmic drug delivery by contact lenses». *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **24**, 123-135.

[18] G. GALLAGHER, J. A. ALORABI, D. A. WELLINGS, R. LACE, M. J. HORSBURGH eta R. L. WILLIAMS. 2016. «A novel peptide hydrogel for an antimicrobial bandage contact lens». *Advanced Healthcare Materials*, **5**, 2013-2018.

[19] P. B. MORGAN, N. EFRON eta C. A. WOODS. 2013. «Determinants of the frequency of contact lens wear». *Eye and Contact Lens*, **39**, 200-204.

[20] N. EFRON, P. B. MORGAN eta C. A. WOODS. 2013. «International survey of rigid contact lens fitting». *Optometry and Vision Science*, **90**, 113-8.
[21] M. ZIAEI, C. GREENE eta C. R. GREEN. 2018. «Wound healing in the eye: Therapeutic prospects». *Advanced Drug Delivery Reviews*, **126**, 162-176.
[22] S. HOLLAND, D. MORCK eta C. SCHULTZ. 2012. «Treatment of corneal defects with delayed re-epithelization with a medical device/drug delivery system for epidermal growth factor». *Clinical and Experimental Ophthalmology*, **40**, 662-668.
[23] C. C. LI eta A. CHAUHAN. 2007. «Ocular transport model for ophthalmic delivery of timolol through p-hema contact lenses». *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **17**, 69-79.
[24] K. H. HSU, B. E. CARBIA, C. PLUMMER eta A. CHAUHAN. 2015. «Dual drug delivery from vitamin e loaded contact lenses for glaucoma therapy». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **94**, 312-21.
[25] K. H. HSU, P. L. DE LA JARA, A. ARIYAVIDANA, J. WATLING, B. HOLDEN, Q. GARRETT eta A. CHAUHAN. 2015. «Release of betaine and dexpanthenol from vitamin e modified silicone-hydrogel contact lenses». *Current Eye Research*, **40**, 267-73.
[26] C. C. PENG, J. KIM eta A. CHAUHAN. 2010. «Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin e diffusion barriers». *Biomaterials*, **31**, 4032-4047.
[27] H. J. JUNG, M. ABOU-JAOUDE, B. E. CARBIA, C. PLUMMER eta A. CHAUHAN. 2013. «Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone- hydrogel contact lenses». *Journal of Controlled Release*, **165**, 82-89.
[28] E. GARCÍA-MILLÁN, S. KOPRIVNIK eta F. J. OTERO-ESPINAR. 2015. «Drug loading optimization and extended drug delivery of corticoids from phema based soft contact lenses hydrogels via chemical and microstructural modifications». *International Journal of Pharmaceutics*, **487**, 260-269.
[29] G. BEHL, J. IQBAL, N. J. O'REILLY, P. MCLOUGHLIN eta L. FITZHENRY. 2016. «Synthesis and characterization of poly(2-hydroxyethylmethacrylate) contact lenses containing chitosan nanoparticles as an ocular delivery system for dexamethasone sodium phosphate». *Pharmaceutical Research*, **33**, 1638-1648.
[30] H. J. JUNG eta A. CHAUHAN. 2012. «Temperature sensitive contact lenses for triggered ophthalmic drug delivery». *Biomaterials*, **33**, 2289-2300.
[31] E. B. SOUTO, S. DOKTOROVOVA, E. GONZALEZ-MIRA, M. A. EGEA eta M. L. GARCIA. 2010. «Feasibility of lipid nanoparticles for ocular delivery of anti-inflammatory drugs». *Current Eye Research*, **35**, 537-552.
[32] DANION, H. BROCHU, Y. MARTIN eta P. VERMETTE. 2007. «Fabrication and characterization of contact lenses bearing surface-immobilized layers of intact liposomes». *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, **82**, 41-51.
[33] H. HIRATANI, A. FUJIWARA, Y. TAMIYA, Y. MIZUTANI eta C. ALVAREZ-LORENZO. 2005. «Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses». *Biomaterials*, **26**, 1293-1298.

[34] TIEPPO, C. J. WHITE, A. C. PAINE, M. L. VOYLES, M. K. MCBRIDE eta M. E. BYRNE. 2012. «Sustained in vivo release from imprinted therapeutic contact lenses». *Journal of Controlled Release*, **157**, 391-397.

[35] J. WHITE, M. K. MCBRIDE, K. M. PATE, A. TIEPPO eta M. E. BYRNE. 2011. «Extended release of high molecular weight hydroxypropyl methylcellulose from molecularly imprinted, extended wear silicone hydrogel contact lenses». *Biomaterials*, **32**, 5698-5705.

[36] L. C. BENGANI eta A. CHAUHAN. 2013. «Extended delivery of an anionic drug by contact lens loaded with a cationic surfactant». *Biomaterials*, **34**, 2814-2821.

[37] J. B. CIOLINO, T. R. HOARE, N. G. IWATA, I. BEHLAU, C. H. 7, R. LANGER eta D. S. KOHANE. 2009. «A drug-eluting contact lens». *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **50**, 3346-3352.

[38] S. W. CHOI eta J. KIM. 2018. «Therapeutic contact lenses with polymeric vehicles for ocular drug delivery: A review». *Materials*, **11**, 1125.

[39] Z. JAHANAFROOZ, B. BAKHSHANDEH, S. B. ABDOLLAHI eta E. SEYEDJAFARI. 2023. «Human amniotic membrane as a multifunctional biomaterial: recent advances and applications». *Journal of Biomaterials Applications*, **37**, 1341-1354.

[40] H. ELKHENANY, A. EL-DERBY, M. A. ELKODOUS, R. A. SALAH, A. LOTFY eta N. ELBADRI. 2022. «Applications of the amniotic membrane in tissue engineering and regeneration: the hundred-year challenge». *Stem Cell Research and Therapy*, **13**, 8.

[41] H. SHEHA, L. LIANG, J. LI eta S. C. TSENG. 2009. «Sutureless amniotic membrane transplantation for severe bacterial keratitis.». *Cornea*, **28**, 1118-23.

[42] KHEIRKHAH, D. A. JOHNSON, D. R. PARANJPE, V. K. RAJU, V. CASAS eta S. C. TSENG. 2008. «Temporary sutureless amniotic membrane patch for acute alkaline burns». *Archives of Ophthalmology*, **126**, 1059-1066.

[43] KHEIRKHAH, V. CASAS, V. K. RAJU eta S. C. TSENG. 2008. «Sutureless amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency». *American Journal of Ophthalmology*, **145**, 787-794.

[44] G. PACHIGOLLA, P. PRASHER, M. A. D. PASCUALE, J. P. MCCULLEY, J. G. MCHENRY eta V. V. MOOTHA. 2009. «Evaluation of the role of prokera in the management of ocular surface and orbital disorders». *Eye and Contact Lens*, **35**, 172-175.

[45] M. L. YELCHURI, B. MADHAVI, N. GOHIL, H. S. SAJEEV, N. V. PRAJNA eta S. SRINIVASAN. 2017. «In vitro evaluation of the drug reservoir function of human amniotic membrane using moxifloxacin as a model drug». *Cornea*, **36**, 594-599.

[46] M. CAI, J. ZHANG, L. GUAN eta M. ZHAO. 2015. «Novel implantable composite biomaterial by fibrin glue and amniotic membrane for ocular surface reconstruction». *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **26**, 149.

[47] Z. ZHOU, D. LONG, C. C. HSU, H. LIU, L. CHEN, B. SLAVIN, H. LIN, X. LI, J. TANG, S. YIU, S. TUFFAHA eta H. Q. MAO. 2019. «Nanofiber-reinforced decellularized amniotic membrane improves limbal stem cell transplantation in a rabbit model of corneal epithelial defect». *Acta Biomaterialia*, **97**, 310-320.

[48] Q. Guo, J. M. Phillip, S. Majumdar, P. H. Wu, J. Chen, X. Calderón-Colón, O. Schein, B. J. Smith, M. M. Trexler, D. Wirtz eta J. H. Elisseeff. 2013. «Modulation of keratocyte phenotype by collagen fibril nanoarchitecture in membranes for corneal repair». *Biomaterials*, **34**, 9365-9372.

[49] W. M. I. Ambrose, A. Salahuddin, S. SO, S.ÑG, S. Ponce-Márquez, T. Takezawa, O. Schein eta J. Elisseeff. 2009. «Collagen vitrigel membranes for the in vitro reconstruction of separate corneal epithelial, stromal, and endothelial cell layers». *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, **90,** 818-831.

[50] J. J. Chae, W. M. Ambrose, F. A. Espinoza, D. G. Mulreany, S.ÑG, T. Takezawa, M. M. Trexler, O. D. Schein, R. S. Chuck eta J. H. Elisseeff. 2015. «Regeneration of corneal epithelium utilizing a collagen vitrigel membrane in rabbit models for corneal stromal wound and limbal stem cell deficiency». *Acta Ophthalmologica*, **93**, 57-66.

[51] Vauthier, C. Dubernet, E. Fattal, H. Pinto-Alphandary eta P. Couvreur. 2003. «Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications». *Advanced Drug Delivery Reviews*, **55**, 519-548.

[52] Trivedi, M. Mccalla, Z. Squires eta M. Parulekar. 2014. «Use of cyanoacrylate glue for temporary tarsorrhaphy in children». *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, **30**, 60-63.

[53] R. B. Singh, S. Zhu, A. Yung, T. H. Dohlman, R. Dana eta J. Yin. 2020. «Efficacy of cyanoacrylate tissue adhesive in the management of corneal thinning and perforation due to microbial keratitis». *Ocular Surface*, **18**, 795-800.

[54] S. Al-Shahwan, A. A. Al-Torbak, I. Al-Jadaan, M. Omran eta D. P. Edward. 2006. «Long-term follow up of surgical repair of late bleb leaks after glaucoma filtering surgery». *Journal of Glaucoma*, **15**, 432-436.

[55] R. Haslinda, Y. Azhany, R. Noor-Khairul, E. Zunaina eta A. T. Lizasharmini. 2015. «Cyanoacrylate tissue glue for wound repair in early posttrabeculectomy conjunctival bleb leak: A case series». *International Medical Case Reports Journal*, **8**, 145-150.

[56] G. Trujillo-De Santiago, R. Sharifi, K. Yue, E. S. Sani, S. S. Kashaf, M. M. Alvarez, J. Leijten, A. Khademhosseini, R. Dana eta N. Annabi. 2019. «Ocular adhesives: Design, chemistry, crosslinking mechanisms, and applications». *Biomaterials*, **197**, 345-367.

[57] R. Potvin eta S. Makari. 2015. «Cataract surgery and methods of wound closure: A review». *Clinical Ophthalmology*, **9**, 921-928.

[58] S. Masket, J. A. Hovanesian, J. Levenson, F. Tyson, W. Flynn, M. Endl, P. A. Majmudar, S. Modi, R. Chu, M. B. Raizman, S. S. Lane eta T. Kim. 2014. «Hydrogel sealant versus sutures to prevent fluid egress after cataract surgery». *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, **40**, 2057-2066.

[59] H. S. Uy eta K. R. Kenyon. 2013. «Surgical outcomes after application of a liquid adhesive ocular bandage to clear corneal incisions during cataract surgery». *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, **39**, 1668-1674.

[60] SYKAKIS, R. KARIM, M. KINSELLA, M. BHOGAL, S. PATEL eta D.Ñ. PARMAR. 2014. «Study of fluid ingress through clear corneal incisions following phacoemulsification with or without the use of a hydrogel ocular bandage: a prospective comparative randomised study». *Acta ophthalmologica*, **92**, 663-666.

[61] H. C. PARK, R. CHAMPAKALAKSHMI, P. P. PANENGAD, M. RAGHUNATH eta J. S. MEHTA. 2011. «Tissue adhesives in ocular surgery». *Expert Review of Ophthalmology*, **6**, 631-655.

[62] R. BAXTER, N. HASTINGS, A. LAW eta E. J. GLASS. 2013. «Fda summary of the safety and effectiveness data resure® sealant». *Animal Genetics*, **39**.

[63] S.Ñ. SOMANI, M. MOSHIRFAR, K. M. SHMUNES eta Y. C. RONQUILLO. 2020. «Comparison and application of commercially available fibrin sealants in ophthalmology». *Ocular Surface*, **18**, 418-426.

[64] SHARMA, R. KAUR, S. KUMAR, P. GUPTA, S. PANDAV, B. PATNAIK eta A. GUPTA. 2003. «Fibrin glue versus n-butyl-2-cyanoacrylate in corneal perforations». *Ophthalmology*, **110**, 291-298.

[65] S. SRINIVASAN, M. DOLLIN, P. MCALLUM, Y. BERGER, D. S. ROOTMAN eta A. R. SLOMOVIC. 2009. «Fibrin glue versus sutures for attaching the conjunctival autograft in pterygium surgery: A prospective observer masked clinical trial». *British Journal of Ophthalmology*, **93**, 215-218.

[66] KHEIRKHAH, V. CASAS, G. BLANCO, W. LI, Y. HAYASHIDA, Y. T. CHEN eta S. C. TSENG. 2007. «Amniotic membrane transplantation with fibrin glue for conjunctivochalasis». *American Journal of Ophthalmology*, **144**, 311-313.

[67] H. E. KAUFMAN, M. S. INSLER, H. A. I. ELZEMBELY eta S. C. KAUFMAN. 2003. «Human fibrin tissue adhesive for sutureless lamellar keratoplasty and scleral patch adhesion: A pilot study». *Ophthalmology*, **110**, 2168-2172.

[68] B. HAN, I. R. SCHWAB, T. K. MADSEN eta R. R. ISSEROFF. 2002. «A fibrin-based bioengineered ocular surface with human corneal epithelial stem cells». *Cornea*, **21**, 505-510.

[69] B. SONMEZ eta ÜMIT BEDEN. 2011. «Fibrin glue-assisted sutureless limbal stem cell transplantation surgery for the treatment of severe ocular chemical injury». *Cornea*, **30**, 296-300.

[70] X. ZHAO, S. LI, X. DU, W. LI, Q. WANG, D. HE eta J. YUAN. 2022. «Natural polymer-derived photocurable bioadhesive hydrogels for sutureless keratoplasty». *Bioactive Materials*, **8**, 196-209.

[71] U. VAIDYANATHAN, G. C. HOPPING, H. Y. LIU, A.Ñ. SOMANI, Y. C. RONQUILLO, P. C. HOOPES eta M. MOSHIRFAR. 2019. «Persistent corneal epithelial defects: A review article». *Medical Hypothesis, Discovery, and Innovation in Ophthalmology*, **8**, 163-176.

[72] S. E. WILSON, C. S. MEDEIROS eta M. R. SANTHIAGO. 2018. «Pathophysiology of corneal scarring in persistent epithelial defects after prk and other corneal injuries». *Journal of Refractive Surgery*, **34**, 59-64.

[73] W. LIU, K. MERRETT, M. GRIFFITH, P. FAGERHOLM, S. DRAVIDA, B. HEYNE, J. C. SCAIANO, M. A. WATSKY, N. SHINOZAKI, N. LAGALI, R. MUNGER eta F.

LI. 2008. «Recombinant human collagen for tissue engineered corneal substitutes». *Biomaterials*, **29**, 1147-1158.

[74] B. KONG, L. SUN, R. LIU, Y. CHEN, Y. SHANG, H. TAN, Y. ZHAO eta L. SUN. 2022. «Recombinant human collagen hydrogels with hierarchically ordered microstructures for corneal stroma regeneration». *Chemical Engineering Journal*, **428**, 131012.

[75] C. D. MCTIERNAN, F. C. SIMPSON, M. HAAGDORENS, C. SAMARAWICKRAMA, D. HUNTER, O. BUZNYK, P. FAGERHOLM, M. K. LJUNGGREN, P. LEWIS, I. PINTELON, D. OLSEN, E. EDIN, M. GROLEAU, B. D. ALLAN eta M. GRIFFITH. 2020. «Liqd cornea: Pro-regeneration collagen mimetics as patches and alternatives to corneal transplantation». *Science Advances*, **6**, 25.

[76] CHEN, P. LE, G. M. FERNANDES-CUNHA, S. C. HEILSHORN eta D. MYUNG. 2020. «Bio-orthogonally crosslinked hyaluronate-collagen hydrogel for suture-free corneal defect repair». *Biomaterials*, **255**, 120176.

[77] M. FERNANDES-CUNHA, K. M. CHEN, F. CHEN, P. LE, J. H. HAN, L. A. MAHAJAN, H. J. LEE, K. S. NA eta D. MYUNG. 2020. «In situ-forming collagen hydrogel crosslinked via multifunctional peg as a matrix therapy for corneal defects». *Scientific Reports*, **10**, 16671.

[78] CHEN, P. LE, K. LAI, G. M. FERNANDES-CUNHA eta D. MYUNG. 2020. «Simultaneous interpenetrating polymer network of collagen and hyaluronic acid as an in situ- forming corneal defect filler». *Chemistry of Materials*, **32**, 5208-5216.

[79] C. M. LOGAN, G. M. FERNANDES-CUNHA, F. CHEN, P. LE, D. MUNDY, K. S. NA eta D. MYUNG. 2023. «In situ-forming collagen hydrogels crosslinked by multifunctional polyethylene glycol as a matrix therapy for corneal defects: 2-month follow-up in vivo». *Cornea*, **42**, 97-104.

[80] K. PATRA, M. AZHARUDDIN, M. M. ISLAM, G. PAPAPAVLOU, S. DEB, J. OSTERRIETH, G. H. ZHU, T. ROMU, A. K. DHARA, M. J. JAFARI, A. GHADERI, J. HINKULA,M. S. RAJAN eta N. K. SLATER. 2019. «Rational nanotoolbox with theranostic potential for medicated pro-regenerative corneal implants». *Advanced Functional Materials*, **29**, 1903760.

[81] X. ZHAO, W. SONG, Y. CHEN, S. LIU eta L. REN. 2019. «Collagen-based materials combined with microrna for repairing cornea wounds and inhibiting scar formation». *Biomaterials Science*, **7**, 51-62.

[82] K. S. NA, G. M. FERNANDES-CUNHA, I. BLANCO-VARELA, H. J. LEE, Y. A. SEO eta D. MYUNG. 2021. «Effect of mesenchymal stromal cells encapsulated within polyethylene glycol-collagen hydrogels formed in situ on alkali-burned corneas in an ex vivo organ culture model». *Cytotherapy*, **23**, 500-509.

[83] E. S. SANI, A. KHEIRKHAH, D. RANA, Z. SUN, W. FOULSHAM, A. SHEIKHI, A. KHADEMHOSSEINI, R. DANA eta N. ANNABI. 2019. «Sutureless repair of corneal injuries using naturally derived bioadhesive hydrogels». *Science Advances*, **5**, 1281.

[84] S. SHARIFI, M. M. ISLAM, H. SHARIFI, R. ISLAM, D. KOZA, F. REYES-ORTEGA, D. ALBA-MOLINA, P. H. NILSSON, C. H. DOHLMAN, T. E. MOLLNES, J. CHODOSH eta M. GONZALEZ-ANDRADES. 2021. «Tuning gelatin-based hydrogel

towards bioadhesive ocular tissue engineering applications». *Bioactive Materials*, **6**, 3947-3961.

[85] M. LI, R. WEI, C. LIU, H. FANG, W. YANG, Y. WANG, Y. XIAN, K. ZHANG, Y. HE eta X. ZHOU. 2023. «A «t.e.s.t.» hydrogel bioadhesive assisted by corneal cross-linking for in situ sutureless corneal repair». *Bioactive Materials*, **25**, 333-346.

[86] M. UYANLKLAR, G. GÜNAL, A. TEVLEK, P. HOSSEINIAN eta H. M. AYDIN. 2020. «Hybrid cornea: Cell laden hydrogel incorporated decellularized matrix». *ACS Biomaterials Science and Engineering*, **6**, 122-133.

[87] W. Y. SEOW, K. KANDASAMY, G. S. PEH, J. S. MEHTA eta W. SUN. 2019. «Ultrathin, strong, and cell-adhesive agarose-based membranes engineered as substrates for corneal endothelial cells». *ACS Biomaterials Science and Engineering*, **5**, 4067-4076.

[88] C. K. BEKTAS eta V. HASIRCI. 2018. «Mimicking corneal stroma using keratocyte-loaded photopolymerizable methacrylated gelatin hydrogels». *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **12**, 1899-1910.

[89] CHATTERJEE, S. MURALIKUMAR, S. JANAKI, M. LAKSHMIPATHY, L. T. KULANDAI, U. VETRIVEL, P. PADMANABHAN eta N. JANAKIRAMAN. 2019. «Designing and enhancing the antifungal activity of corneal specific cell penetrating peptide using gelatin hydrogel delivery system». *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 605-622.

[90] S. K. PARK, M. HA, E. J. KIM, Y. A. SEO, H. J. LEE, D. MYUNG, H. S. KIM eta K. S. NA. 2022. «Hyaluronic acid hydrogels crosslinked via blue light-induced thiol-ene reaction for the treatment of rat corneal alkali burn». *Regenerative Therapy*, **20**, 51-60.

[91] G. M. FERNANDES-CUNHA, S. H. JEONG, C. M. LOGAN, P. LE, D. MUNDY, F. CHEN, K. M. CHEN, M. KIM, G. H. LEE, K. S. NA, S. K. HAHN eta D. MYUNG. 2022. «Supramolecular host-guest hyaluronic acid hydrogels enhance corneal wound healing through dynamic spatiotemporal effects». *Ocular Surface*, **23**, 148-161.

[92] C. FIORICA, F. S. PALUMBO, G. PITARRESI, F. BONGIOVÌ eta G. GIAMMONA. 2017. «Hyaluronic acid and beta cyclodextrins films for the release of corneal epithelial cells and dexamethasone». *Carbohydrate Polymers*, **166**, 281-290.

[93] L. FENG, R. LIU, X. ZHANG, J. LI, L. ZHU, Z. LI, W. LI eta A. ZHANG. 2021. «Thermo-gelling dendronized chitosans as biomimetic scaffolds for corneal tissue engineering». *ACS Applied Materials and Interfaces*, **13**, 49369-49379.

[94] C. Y. TSAI, L. C. WOUNG, J. C. YEN, P. C. TSENG, S. H. CHIOU, Y. J. SUNG, K. T. LIU ETA Y. H. CHENG. 2016. «Thermosensitive chitosan-based hydrogels for sustained release of ferulic acid on corneal wound healing». *Carbohydrate Polymers*, **135**, 308-315.

[95] X. CHEN, X. LI, Y. ZHOU, X. WANG, Y. ZHANG, Y. FAN, Y. HUANG eta Y. LIU. 2012. «Chitosan-based thermosensitive hydrogel as a promising ocular drug delivery system: Preparation, characterization, and in vivo evaluation». *Journal of Biomaterials Applications*, **27**, 391-402.

[96] Q. TANG, C. LUO, B. LU, Q. FU, H. YIN, Z. QIN, D. LYU, L. ZHANG, Z. FANG, Y. ZHU eta K. YAO. 2017. «Thermosensitive chitosan-based hydrogels releasing stromal cell derived factor-1 alpha recruit msc for corneal epithelium regeneration». *Acta Biomaterialia*, **61**, 101-113.

[97] Q. TANG, B. LU, J. HE, X. CHEN, Q. FU, H. HAN, C. LUO, H. YIN, Z. QIN, D. LYU, L. ZHANG, M. ZHOU eta K. YAO. 2022. «Exosomes-loaded thermosensitive hydrogels for corneal epithelium and stroma regeneration». *Biomaterials*, **280**, 121320.

[98] G. YAZDANPANAH, Y. JIANG, B. RABIEE, M. OMIDI, M. I. ROSENBLATT, T. SHOKUHFAR, Y. PAN, A.ÑABA eta A. R. DJALILIAN. 2021. «Fabrication, rheological, and compositional characterization of thermoresponsive hydrogel from cornea». *Tissue Engineering - Part C: Methods*, **27**, 307-321.

[99] Q. ZHOU, V. H. GUAIQUIL, M. WONG, A. ESCOBAR, E. IVAKHNITSKAIA, G. YAZDAN- PANAH, H. JING, M. SUN, J. SARKAR, Y. LUO eta M. I. ROSENBLATT. 2021. «Hydrogels derived from acellular porcine corneal stroma enhance corneal wound healing». *Acta Biomaterialia*, **134**, 177-189.

[100] G. YAZDANPANAH, R. SHAH, S. R. R. SOMALA, K.Ñ. ANWAR, X. SHEN, S. AN, M. OMIDI, M. I. ROSENBLATT, T. SHOKUHFAR eta A. R. DJALILIAN. 2021. «In-situ porcine corneal matrix hydrogel as ocular surface bandage». *Ocular Surface*, **21**, 27-36.

[101] F. WANG, W. SHI, H. LI, H. WANG, D. SUN, L. ZHAO, L. YANG, T. LIU, Q. ZHOU eta L. XIE. 2020. «Decellularized porcine cornea-derived hydrogels for the regeneration of epithelium and stroma in focal corneal defects». *Ocular Surface*, **18**, 748-760.

[102] D. ZIESKE, V. S. MASON, M. E. WASSON, S. F. MEUNIER, C. J. NOLTE, N. FUKAI, B. R. OLSEN eta N. L. PARENTEAU. 1994. «Basement membrane assembly and differentiation of cultured corneal cells: Importance of culture environment and endothelial cell interaction». *Experimental Cell Research*, **214**, 621-633.

[103] M. GRIFFITH, R. OSBORNE, R. HUNGER, X. XIONG, C. J. DOILLON, N. L. LAYCOCK, M. HAKIM, Y. SONG eta M. A. WATSKY. 1999. «Functional human corneal equivalents constructed from cell lines». *Science*, **286**, 2169-2172.

[104] E. HUTCHEON, J. D. ZIESKE eta X. GUO. 2019. «3d in vitro model for human corneal endothelial cell maturation». *Experimental Eye Research*, **184**, 183-191.

[105] T. B. MCKAY, D. KARAMICHOS, J. D. ZIESKE, A. E. HUTCHEON eta X. GUO. 2019. «Corneal epithelial–stromal fibroblast constructs to study cell–cell communication in vitro». *Bioengineering*, **6**, 110.

[106] S. WANG, C. E. GHEZZI, R. GOMES, R. E. POLLARD, J. L. FUNDERBURGH eta D. L. KAPLAN. 2017. «In vitro 3d corneal tissue model with epithelium, stroma, and innervation». *Biomaterials*, **112**, 1-9.

[107] L. RICO-SÁNCHEZ, I. GARZÓN, M. GONZÁLEZ-ANDRADES, A. RUÍZ-GARCÍA, M. PUNZANO, A. LIZANA-MORENO, J. I. MUÑOZ-ÁVILA, M. DEL CARMEN SÁNCHEZ-QUEVEDO, J. MARTÍNEZ-ATIENZA, L. LOPEZ-NAVAS, R. SANCHEZ-PERNAUTE, R. I. ORUEZABAL, S. MEDIALDEA, M. DEL CARMEN GONZALEZ-

Gallardo, G. Carmona, S. Sanbonmatsu-Gámez, M. Perez, P. Jimenez, N. Cuende, A. Campos eta M. Alaminos. 2019. «Successful development and clinical translation of a novel anterior lamellar artificial cornea». *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **13**, 2142-2154.

[108] De La Cruz-Cardona, A. M. Ionescu, R. Gómez-Sotomayor, M. González-Andrades, A. Campos, M. Alaminos eta M. D. M. Pérez. 2011. «Transparency in a fibrin and fibrin-agarose corneal stroma substitute generated by tissue engineering». *Cornea*, **30**, 1428-1435.

[109] M. Ionescu, M. Alaminos, J. De La Cruz-Cardona, J. De Dios García-López Durán, M. González-Andrades, R. Ghinea, A. Campos, E. Hita eta M. Del Mar Pérez. 2011. «Investigating a novel nanostructured fibrin-agarose bioma- terial for human cornea tissue engineering: Rheological properties». *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **4**, 1963-1973.

[110] M. González-Andrades, R. Mata, M. D. C. González-Gallardo, S. Medialdea, S. Arias-Santiago, J. Martínez-Atienza, A. Ruiz-García, L. Pérez- Fajardo, A. Lizana-Moreno, I. Garzón, A. Campos, M. Alaminos, G. Carmona eta N. Cuende. 2017. «A study protocol for a multicentre randomised clinical trial evaluating the safety and feasibility of a bioengineered human allogeneic nanostructured anterior cornea in patients with advanced corneal trophic ulcers refractory to conventional treatment». *BMJ Open*, **7**, 016487.