



C A P Í T U L O 1

Regeneração da córnea com células-tronco e bioengenharia: avanços tecnológicos e perspectivas clínicas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6422501101>

Maycon Jorge Brandolim

Graduando em Medicina

Universidade Paranaense

Umuarama, Paraná, Brasil

Fernanda Assunção Romero

Graduada em Medicina

Faculdades Pequeno Príncipe

Curitiba, Paraná, Brasil

Matheus Tavares

Graduado em Medicina

Universidade do Extremo Sul Catarinense

Criciúma, Santa Catarina, Brasil

Ana Luiza Fleury Calaça

Graduanda em Medicina

Centro Universitário de Mineiros Campus Trindade

Trindade, Goiás, Brasil

Gabriela Luiza Amaral Resende

Graduanda em Medicina

Centro Universitário de Mineiros Campus Trindade

Trindade, Goiás, Brasil

Laura Santana Rangel dos Santos

Graduanda em Medicina

Centro Universitário de Mineiros Campus Trindade

Trindade, Goiás, Brasil

Amadeu Monteiro Vaz da Silva

Graduando em Medicina

Faculdade Alfredo Nasser

Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil

Vitória Faria Bertoloni

Graduanda em Medicina

Faculdade de Medicina Zarns

Itumbiara, Goiás, Brasil

Isabella de Oliveira e Castro

Graduanda em Medicina

Universidade Evangélica de Goiás

Anápolis, Goiás, Brasil

Sofia Fonseca Mattos Chaul

Graduanda em Medicina

Universidade Evangélica de Goiás

Anápolis, Goiás, Brasil

Matheus Henrique Vilani

Graduado em Medicina

Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

Cascavel, Paraná, Brasil

Brenda Cavalieri Jayme

Oftalmologista

Hospital de Base do Distrito Federal

Brasília, Distrito Federal, Brasil

RESUMO: A regeneração da córnea por meio de terapias com células-tronco e bioengenharia de tecidos tem emergido como uma solução inovadora para o tratamento de doenças corneanas que afetam a visão e a saúde ocular. As abordagens convencionais, como o transplante de córnea, enfrentam limitações relacionadas à escassez de doadores e ao risco de rejeição imunológica. Nesse contexto, o uso de células-tronco, como células-tronco limbares, mesenquimais e pluripotentes induzidas (iPSCs), oferece novas perspectivas para a regeneração das diversas camadas corneanas, proporcionando reparação tecidual e restauração da função óptica. A bioengenharia de tecidos, por sua vez, tem evoluído significativamente, permitindo o desenvolvimento de scaffolds biocompatíveis, hidrogéis e córneas artificiais, que podem ser utilizados em conjunto com células-tronco para promover uma regeneração eficiente. Apesar dos avanços, desafios técnicos persistem, incluindo o controle preciso da diferenciação celular, a integração funcional dos biomateriais e o risco de complicações imunológicas. Além disso, a replicação exata da arquitetura lamelar da córnea e a manutenção de sua transparência permanecem como barreiras críticas para o sucesso clínico. Este artigo revisa os principais progressos na utilização de células-tronco e bioengenharia de tecidos na regeneração corneana, destacando as principais técnicas, os obstáculos atuais e as perspectivas futuras. À medida que a ciência continua a evoluir, essas abordagens podem se tornar tratamentos eficazes e

acessíveis para uma ampla gama de patologias corneanas, revolucionando o campo da oftalmologia regenerativa.

PALAVRAS-CHAVE: Células-tronco, Bioengenharia de tecidos, Córnea artificial, Oftalmologia regenerativa.

INTRODUÇÃO

A córnea, estrutura transparente na porção anterior do olho, desempenha um papel essencial na proteção dos tecidos oculares internos e na refração da luz para formação de imagens na retina. Representando cerca de dois terços do poder refrativo ocular, sua integridade é crucial para a acuidade visual. Devido à sua exposição e função, a córnea está suscetível a lesões diversas, incluindo traumas, infecções, queimaduras químicas e doenças degenerativas, que podem resultar em opacidade e potencial cegueira. Estima-se que mais de 12 milhões de pessoas sofram de cegueira corneana globalmente, frequentemente tratável apenas por transplante. No entanto, o acesso limitado a córneas doadoras e o risco de rejeição imunológica apresentam desafios à terapia baseada em transplantes (Liu; Wong; Walkden, 2022).

Historicamente, o transplante de córnea tem sido a abordagem terapêutica predominante para restaurar a visão em pacientes com danos corneanos graves. Esse procedimento, envolvendo a substituição da córnea comprometida por uma saudável de doador, apresenta taxas de sucesso consideráveis. Contudo, a escassez de doadores, a recuperação prolongada e os riscos de complicações, como rejeição e falha do enxerto, limitam sua eficácia, especialmente em áreas com baixa disponibilidade de córneas (Kumar et al., 2022). Além disso, condições como a deficiência de células-tronco limbares não são tratáveis com transplantes convencionais, sublinhando a necessidade de alternativas terapêuticas (Miotti; Parodi; Zeppieri, 2021).

Nos últimos anos, a oftalmologia regenerativa tem investigado o uso de células-tronco e bioengenharia como soluções para a regeneração corneana. Essas abordagens buscam superar as limitações dos transplantes, promovendo a regeneração *in situ* das células e tecidos corneanos, restaurando a transparência e função sem a necessidade de doadores. O uso de células-tronco, incluindo as adultas, mesenquimais e pluripotentes induzidas (iPSCs), tem demonstrado potencial significativo em estudos experimentais e clínicos. As células-tronco possuem a capacidade de diferenciar-se em vários tipos celulares corneanos e promover a regeneração tecidual por meio de suas ações regenerativa e imunomoduladora, tornando-as promissoras no tratamento de doenças degenerativas, lesões traumáticas e deficiências de células-tronco limbares (Chung et al., 2024).

Simultaneamente, avanços em bioengenharia de tecidos têm possibilitado o desenvolvimento de scaffolds biocompatíveis e córneas biosintéticas, frequentemente utilizados em conjunto com células-tronco para regeneração corneana. A bioengenharia permite a criação de estruturas tridimensionais que imitam a matriz extracelular da córnea, fornecendo um ambiente adequado para proliferação e diferenciação celular. Esses scaffolds podem ser aprimorados com fatores de crescimento, proteínas de adesão celular e outras moléculas bioativas, facilitando a regeneração dos tecidos danificados. Além disso, técnicas de bioimpressão tridimensional e hidrogéis oferecem novas perspectivas para o desenvolvimento de córneas artificiais totalmente funcionais, expandindo as opções terapêuticas (Boroumand *et al.*, 2024).

Essa convergência entre biotecnologia, bioengenharia e terapias celulares inaugura uma nova era no tratamento de doenças corneanas, com abordagens que transcendem a mera substituição de tecido. O foco atual está na regeneração funcional da córnea, na restauração de suas propriedades ópticas e na reabilitação visual a longo prazo, utilizando tecnologias avançadas que integram células-tronco e biomateriais inovadores (Chandran *et al.*, 2024). Este artigo revisa os principais avanços na regeneração corneana, com ênfase no uso de células-tronco e bioengenharia. Serão abordadas as aplicações clínicas e experimentais dessas tecnologias, suas limitações e desafios, e exploradas as perspectivas futuras para sua incorporação na prática clínica, com base em descobertas científicas recentes e avanços tecnológicos que buscam tornar a oftalmologia regenerativa acessível e eficaz.

METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de células-tronco e bioengenharia na regeneração da córnea, com o objetivo de oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre os principais avanços e desafios nessa área, abordando tanto as aplicações clínicas quanto experimentais. Para isso, foram seguidas diretrizes metodológicas rigorosas de busca e seleção de literatura, garantindo a inclusão de estudos relevantes e de alta qualidade científica.

A revisão foi realizada por meio de busca em bases de dados científicas renomadas, como PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar. As palavras-chave incluíram combinações de termos como "regeneração da córnea", "células-tronco corneanas", "células-tronco pluripotentes induzidas", "bioengenharia de tecidos", "scaffolds biocompatíveis", "hidrogéis corneanos", "transplante de células-tronco" e "córneas artificiais". A pesquisa abrangeu publicações em inglês e português dos últimos 10 anos, visando captar os avanços recentes e inovações tecnológicas no campo. A seleção dos artigos ocorreu em duas etapas: primeiramente, títulos e resumos dos

estudos recuperados foram analisados quanto à relevância; em seguida, os textos completos dos artigos selecionados foram lidos integralmente, sendo incluídos aqueles que apresentassem abordagens metodológicas adequadas e contribuissem para a discussão sobre regeneração corneana.

A análise dos dados foi qualitativa, sintetizando as principais informações dos estudos revisados e organizando-as para oferecer uma visão clara sobre os avanços no uso de células-tronco e bioengenharia na regeneração da córnea. Discutiram-se os principais desafios, como a dificuldade de escalar as técnicas para uso clínico, as limitações éticas e regulatórias e os riscos associados ao uso de células-tronco e biomateriais. Assim, esta revisão narrativa visa organizar criticamente o conhecimento disponível, promovendo uma reflexão aprofundada sobre as perspectivas e limitações das terapias regenerativas com base em células-tronco e bioengenharia no campo da oftalmologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anatomia e Fisiologia da Córnea

A córnea é uma estrutura transparente, avascular e altamente especializada localizada na porção anterior do olho. Sua função principal é permitir a passagem da luz, contribuindo com cerca de dois terços do poder refrativo do sistema óptico ocular. Além disso, a córnea atua como uma barreira física, protegendo as estruturas internas do olho contra traumas, infecções e agressões ambientais. Suas propriedades anatômicas e fisiológicas garantem transparência, elasticidade e resistência, essenciais para o desempenho visual (Ziae; Greene; Green, 2018).

Anatomicamente, a córnea possui cinco camadas: epitélio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio, cada uma com funções específicas que asseguram transparência e proteção. O epitélio, camada mais externa, é formado por células escamosas estratificadas organizadas em múltiplas camadas e atua na defesa contra patógenos, além de se regenerar continuamente por meio de células-tronco localizadas no limbo. A disfunção dessas células-tronco pode levar à deficiência limbal, resultando na opacificação da córnea e perda de visão (Di Girolamo, 2024).

Abaixo do epitélio, encontra-se a membrana de Bowman, uma camada acelular de fibras colágenas densamente organizadas, que contribui para a integridade estrutural da córnea. A camada mais espessa é o estroma, responsável por 90% da espessura corneana, constituído por fibras colágenas organizadas em lamelas paralelas, cuja regularidade é essencial para a transparência. O estroma contém queratócitos, células que mantêm a matriz extracelular e auxiliam na cicatrização,

mas sua atividade pode resultar em cicatrizes opacas quando afetada por inflamação ou trauma (Chandel; Kandav, 2024).

A membrana de Descemet, uma fina camada basal, separa o estroma do endotélio. Composta por colágeno tipo IV, age como barreira contra infecções e possui capacidade regenerativa, espessando-se ao longo da vida. A camada mais interna, o endotélio, é responsável pela manutenção da transparência ao regular o equilíbrio hídrico do estroma por meio de bombas iônicas. A capacidade regenerativa limitada do endotélio significa que danos a essas células podem levar ao edema corneano e opacificação, exigindo intervenções como o transplante endotelial (Catala et al., 2022).

Fisiologicamente, a córnea depende de um equilíbrio hídrico delicado entre suas camadas epiteliais e endoteliais para manter a transparência. O epitélio atua como barreira, enquanto o endotélio regula a desidratação do estroma. A ausência de vasos sanguíneos é fundamental para a transparência, sendo nutrida principalmente pelas lágrimas e pelo humor aquoso (Mohan et al., 2022). Embora avascular, a córnea possui mecanismos imunológicos próprios, incluindo células dendríticas no epitélio e no estroma, que monitoram e respondem a lesões ou infecções. Em resposta, podem desencadear inflamações, que em casos graves podem resultar em cicatrização e perda de transparência (Olejowska et al., 2024).

Células-Tronco na Regeneração da Córnea

As terapias com células-tronco visam restaurar a função corneana e preservar sua transparência, fundamental para a visão, indo além da simples substituição de células danificadas. Três tipos principais de células-tronco são investigados para uso terapêutico na córnea: células-tronco limbares (LSCs), células-tronco mesenquimais (MSCs) e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). Cada uma possui características e potenciais regenerativos distintos (Ajgaonkar et al., 2023).

As células-tronco limbares, localizadas no limbo corneoescleral, são essenciais para a renovação do epitélio corneano. Sua disfunção resulta em deficiência de células-tronco limbares (LSCD), comprometendo a transparência da córnea e a visão. O transplante de LSCs, obtidas de regiões limbares saudáveis do paciente ou de doadores, demonstra eficácia na restauração do epitélio corneano, com melhora da acuidade visual. Estudos clínicos indicam que essa terapia promove a reepitelização, cicatrização e integridade da superfície ocular (Calonge et al., 2021; Figueiredo et al., 2021).

As células-tronco mesenquimais, derivadas de fontes como medula óssea e tecido adiposo, possuem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Capazes de se diferenciar em queratócitos, células principais do estroma corneano, seu uso

mostra-se promissor na redução de cicatrização estromal e prevenção de opacidades corneanas. A natureza imunoprivilegiada das MSCs reduz a rejeição imunológica, permitindo o uso de células alogênicas sem necessidade de imunossupressão prolongada (Ong *et al.*, 2023).

As iPSCs, originadas a partir da reprogramação de células somáticas para um estado pluripotente, podem diferenciar-se em qualquer tipo celular, inclusive células da córnea. Estudos *in vitro* demonstram que as iPSCs podem ser diferenciadas em células epiteliais corneanas funcionais, aplicadas em scaffolds biocompatíveis para regenerar a superfície ocular. A principal vantagem das iPSCs é a possibilidade de criar células autólogas, eliminando o risco de rejeição imunológica; a formação de teratomas e o controle preciso da diferenciação ainda constituem desafios que requerem mais pesquisa (Visalli *et al.*, 2024).

A regeneração corneana mediada por células-tronco ocorre principalmente através de dois mecanismos: diferenciação celular direta e modulação do microambiente inflamatório. No caso das LSCs, essas células são transplantadas diretamente na área limbal ou em scaffolds que simulam a matriz extracelular da córnea, promovendo a diferenciação em células epiteliais maduras e a restauração da superfície ocular. As MSCs atuam por meio de citocinas e fatores de crescimento que modulam a resposta inflamatória e facilitam a regeneração tecidual sem comprometer a transparência da córnea. As iPSCs, devido à sua plasticidade, permitem a regeneração completa da estrutura corneana, seja para recrear diretamente a córnea lesada ou para desenvolver córneas artificiais (Li *et al.*, 2024).

Apesar do elevado potencial terapêutico, ainda existem desafios consideráveis, como o controle da diferenciação celular e a integração eficaz das células transplantadas no tecido hospedeiro. Questões éticas e regulatórias sobre o uso de iPSCs e MSCs alogênicas também devem ser abordadas, com foco em garantir a segurança e eficácia das terapias. O avanço contínuo de tecnologias, como bioimpressão tridimensional e modificação genética, pode transformar o uso de células-tronco na oftalmologia, oferecendo tratamentos personalizados e menos invasivos para doenças corneanas complexas (Boroumand *et al.*, 2024).

Técnicas de Transplante de Células-Tronco

A bioengenharia de tecidos aplicada à córnea desponta como uma estratégia inovadora para o tratamento de doenças e lesões corneanas que comprometem suas funções ópticas e protetoras. Tradicionalmente, o transplante de córnea proveniente de doadores humanos era a principal solução para restaurar a visão em pacientes com danos severos. Contudo, a escassez de doadores e os riscos associados à rejeição imunológica e à necessidade de imunossupressão prolongada comprometem a

eficácia dessa abordagem, particularmente em casos de doenças oculares bilaterais ou degenerativas. Nesse cenário, o desenvolvimento de biomateriais e córneas artificiais visa substituir ou regenerar o tecido corneano danificado, promovendo uma regeneração eficaz e funcional (Bonato; Bagno, 2024).

A bioengenharia de tecidos corneanos utiliza scaffolds tridimensionais (3D) que replicam a estrutura e o ambiente bioquímico da matriz extracelular (ECM) da córnea, promovendo a integração celular e a regeneração tecidual. Esses scaffolds podem ser fabricados com diversos materiais, como polímeros sintéticos e naturais, que apresentam propriedades ajustáveis para otimizar a biocompatibilidade e a bioatividade. A replicação da complexa arquitetura laminar da córnea é fundamental para preservar sua transparência, resistência mecânica e elasticidade, características essenciais à função óptica (Mirsky *et al.*, 2024).

Entre os materiais mais estudados para a construção de scaffolds corneanos, destaca-se o colágeno, que, como componente estrutural primário do estroma, tem demonstrado excelente biocompatibilidade, sustentando o crescimento celular, especialmente de queratócitos. Ensaios clínicos iniciais mostram resultados promissores, com boa integração ao tecido corneano e restauração parcial da transparência. Entretanto, o colágeno apresenta limitações, como baixa estabilidade mecânica e rápida degradação, comprometendo a durabilidade do implante (Yamada; Kitano; Matsusaki, 2024; Hu *et al.*, 2024). Outros materiais, como a quitosana, com propriedades antimicrobianas e bioadesivas, e a seda, biocompatível e biodegradável, têm sido investigados por suas propriedades estruturais e capacidade de promover regeneração celular, embora mais estudos sejam necessários para validar sua eficácia a longo prazo (Mohite *et al.*, 2024).

Polímeros sintéticos, como o poli(ácido lático-co-glicólico) (PLGA) e o poli(álcool vinílico) (PVA), são amplamente utilizados devido à sua versatilidade na criação de scaffolds ajustáveis em termos de porosidade, biodegradabilidade e rigidez. Entretanto, apesar de sua maior estabilidade mecânica, sua bioatividade limitada e o risco de reações imunológicas permanecem desafios a serem superados (Saurav *et al.*, 2024). Já os hidrogéis, materiais com alta capacidade de retenção de água, imitam o ambiente hidratado da ECM e são promissores na bioengenharia corneana, especialmente por sua transparência e capacidade de suportar o crescimento celular. Hidrogéis podem ser derivados tanto de materiais naturais, como colágeno e ácido hialurônico, quanto de polímeros sintéticos, oferecendo controle sobre suas propriedades mecânicas e taxa de degradação (Haider *et al.*, 2024).

O desenvolvimento de hidrogéis inteligentes, capazes de responder a estímulos externos como variações de pH e temperatura, permite a liberação controlada de fatores de crescimento, facilitando a regeneração tecidual de forma mais eficiente.

Esses hidrogéis podem ser combinados com scaffolds ou aplicados diretamente no tecido danificado, promovendo a cicatrização e regeneração celular de maneira controlada e minimamente invasiva (Fernández-González *et al.*, 2024).

A bioimpressão 3D tem sido uma técnica de destaque na criação de córneas artificiais personalizadas. Esse método permite a deposição precisa de células corneanas e biomateriais camada por camada, replicando a organização estrutural do estroma e das demais camadas corneanas. Córneas bioimpressas têm mostrado grande potencial de integração com o tecido ocular do paciente, reduzindo significativamente o risco de rejeição imunológica, especialmente em casos de doenças corneanas bilaterais. Embora ainda em fase experimental, os resultados preliminares indicam que essas córneas artificiais podem se tornar uma solução viável para pacientes que não podem ser beneficiados pelo transplante tradicional (Van Der Putten *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A regeneração da córnea com o uso de células-tronco e bioengenharia de tecidos representa uma abordagem inovadora e promissora na oftalmologia regenerativa. Nos últimos anos, o avanço no conhecimento sobre células-tronco e no desenvolvimento de biomateriais biocompatíveis tem possibilitado novas terapias que visam tanto substituir o tecido corneano danificado quanto restaurar suas funções. A capacidade de replicar camadas da córnea, como epitélio, estroma e endotélio, utilizando células-tronco limbares, mesenquimais e células pluripotentes induzidas (iPSCs), abre alternativas para o tratamento de doenças corneanas complexas, anteriormente dependentes de transplantes de córnea de doadores humanos. No entanto, desafios significativos permanecem. O controle da diferenciação celular, especialmente no caso das iPSCs, continua sendo um obstáculo, dada a variabilidade nos resultados e o risco de formação de teratomas. A integração funcional das células transplantadas e dos scaffolds bioengenheirados com o tecido corneano nativo também está em fase de desenvolvimento, assim como a preservação da transparência e das propriedades ópticas do tecido regenerado, essenciais para a eficácia clínica.

A bioimpressão tridimensional (3D) e os hidrogéis inteligentes trazem novas possibilidades para a criação de córneas artificiais, imitando a organização estrutural da córnea e diminuindo o risco de rejeição imunológica. Contudo, replicar completamente a função da córnea humana, especialmente a camada endotelial, ainda representa um desafio técnico considerável. Do ponto de vista regulatório, a aplicação em larga escala dessas tecnologias exige adaptações nas normas de segurança e produção, visando minimizar riscos como tumorigenicidade

e imunogenicidade. O custo elevado e a complexidade dos processos de fabricação continuam sendo barreiras à ampla difusão dessas terapias, especialmente em países em desenvolvimento. Apesar dos desafios, o futuro da regeneração corneana com células-tronco e bioengenharia de tecidos é promissor. Avanços contínuos devem tornar essas terapias mais seguras e acessíveis, abrindo caminho para tratamentos personalizados que podem melhorar a qualidade de vida de milhões de pessoas.

REFERÊNCIAS

- AJGAONKAR, Bhargavi Suryakant et al. Cell-based Therapies for Corneal and Retinal Disorders. **Stem Cell Reviews and Reports**, v. 19, n. 8, p. 2650-2682, 2023.
- BONATO, Pietro; BAGNO, Andrea. Replace or Regenerate? Diverse Approaches to Biomaterials for Treating Corneal Lesions. **Biomimetics**, v. 9, n. 4, p. 202, 2024.
- BOROUMAND, Safieh et al. The landscape of clinical trials in corneal regeneration: A systematic review of tissue engineering approaches in corneal disease. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 112, n. 8, p. e35449, 2024.
- CALONGE, Margarita et al. Goals and challenges of stem cell-based therapy for corneal blindness due to limbal deficiency. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1483, 2021.
- CATALA, Pere et al. Approaches for corneal endothelium regenerative medicine. **Progress in retinal and eye research**, v. 87, p. 100987, 2022.
- CHANDEL, Akash; KANDAV, Gurpreet. Insights into ocular therapeutics: a comprehensive review of anatomy, barriers, diseases and nanoscale formulations for targeted drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, p. 105785, 2024.
- CHANDRAN, Christine et al. Regenerative Therapy for Corneal Scarring Disorders. **Biomedicines**, v. 12, n. 3, p. 649, 2024.
- CHUNG, Ho Seok et al. Therapeutic efficacy of Mesenchymal Stem Cells After Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Corneal Endothelial Cells Transplantation in Rabbit Model of Corneal Endothelial Dysfunction. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 65, n. 7, p. 2142-2142, 2024.
- DI GIROLAMO, Nick. Biologicals and Biomaterials for Corneal Regeneration and Vision Restoration in Limbal Stem Cell Deficiency. **Advanced Materials**, p. 2401763, 2024.

FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, Alfonso et al. Bioactive silk fibroin hydrogels: Unraveling the potential for biomedical engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 134834, 2024.

FIGUEIREDO, F. C. et al. A systematic review of cellular therapies for the treatment of limbal stem cell deficiency affecting one or both eyes. **The Ocular Surface**, v. 20, p. 48-61, 2021.

GÓMEZ-FERNÁNDEZ, Hodei et al. Comprehensive review of the state-of-the-art in corneal 3D bioprinting, including regulatory aspects. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 124510, 2024.

HAIDER, Ammar et al. Advances in chitosan-based drug delivery systems: A comprehensive review for therapeutic applications. **European Polymer Journal**, p. 112983, 2024.

HU, Xu et al. Type II collagen scaffolds for tissue engineering. **Communications Materials**, v. 5, n. 1, p. 149, 2024.

KUMAR, Ajay et al. Regenerative therapy for the Cornea. **Progress in retinal and eye research**, v. 87, p. 101011, 2022.

LI, Shiding et al. Targeting limbal epithelial stem cells: master conductors of corneal epithelial regeneration from the bench to multilevel theranostics. **Journal of Translational Medicine**, v. 22, n. 1, p. 794, 2024.

LIU, Siyin; WONG, Yee Ling; WALKDEN, Andrew. Current perspectives on corneal transplantation. **Clinical Ophthalmology**, p. 631-646, 2022.

MIOTTI, Giovanni; PARODI, Pier Camillo; ZEPPIERI, Marco. Stem cell therapy in ocular pathologies in the past 20 years. **World Journal of Stem Cells**, v. 13, n. 5, p. 366, 2021.

MIRSKY, Nicholas A. et al. Three-Dimensional Bioprinting: A Comprehensive Review for Applications in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. **Bioengineering**, v. 11, n. 8, p. 777, 2024.

MOHAN, Rajiv R. et al. Corneal stromal repair and regeneration. **Progress in retinal and eye research**, v. 91, p. 101090, 2022.

MOHITE, Popat et al. Biopolymers in Textile-Based Scaffolding and Wound Healing. In: **Biopolymers in the Textile Industry: Opportunities and Limitations**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2024. p. 175-202.

NOSRATI, Hamed et al. Directed Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells Using Imprinted Cell-Like Topographies as a Growth Factor-Free Approach. **Stem Cell Reviews and Reports**, p. 1-30, 2024.

OLEJKOWSKA, Natalia et al. Immunopathology of Corneal Allograft Rejection and Donor-Specific Antibodies (DSAs) as Immunological Predictors of Corneal Transplant Failure. **Cells**, v. 13, n. 18, p. 1532, 2024.

ONG, Hon Shing et al. Mesenchymal stem cell exosomes as immunomodulatory therapy for corneal scarring. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 7456, 2023.

SAURAV, Sushmita et al. Recent trends in polymer-based nanocomposites and its application in bone tissue engineering. In: **AIP Conference Proceedings**. AIP Publishing, 2024.

VAN DER PUTTEN, Cas et al. Dimensionality Matters: Exploiting UV-Photopatterned 2D and Two-Photon-Printed 2.5 D Contact Guidance Cues to Control Corneal Fibroblast Behavior and Collagen Deposition. **Bioengineering**, v. 11, n. 4, p. 402, 2024.

VISALLI, Federico et al. Innovative Bioscaffolds in Stem Cell and Regenerative Therapies for Corneal Pathologies. **Bioengineering**, v. 11, n. 9, p. 859, 2024.

ZIAEI, Mohammed; GREENE, Carol; GREEN, Colin R. Wound healing in the eye: therapeutic prospects. **Advanced drug delivery reviews**, v. 126, p. 162-176, 2018.

YAMADA, Asuka; KITANO, Shiro; MATSUSAKI, Michiya. Cellular memory function from 3D to 2D: Three-dimensional high density collagen microfiber cultures induce their resistance to reactive oxygen species. **Materials Today Bio**, v. 26, p. 101097, 2024.