



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Los Recombinámetros tipo Elastina para su
uso en cicatrización corneal.

Presentado por: Beatriz Calle Del río

Tutelado por: Patricia Gallego Muñoz

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a, 5 de octubre del 2023

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. METODOLOGÍA.....	8
2.1. Métodos de análisis de datos.	8
2.2. Criterios de inclusión / exclusión.....	8
2.3. Estrategia de búsqueda.....	9
3. OBJETIVOS	10
3.1. Objetivo principal.	10
3.2. Objetivos secundarios.....	10
4. RESULTADOS.....	11
5. DISCUSIÓN.....	12
6. CONCLUSIONES.....	15
7. BIBLIOGRAFÍA.....	16

RESUMEN

Ante un daño corneal grave la solución planteada más habitual es la queratoplastia, a pesar de los inconvenientes que supone esta técnica debido a la escasa disponibilidad de donantes frente a la cantidad de demanda.

Por ello, la búsqueda de alternativas no dependientes de donantes es cada vez más necesaria. La ingeniería tisular en los últimos años ha cobrado una gran importancia en reparación corneal con el uso de biomateriales en forma de hidrogel y/o de membrana que favorecen los procesos que tienen lugar durante la cicatrización.

Entre ellos destacan los recombinámeros tipo elastina por sus propiedades: fácil control de polimerización, fácil manejo y adaptación al tejido sobre el que se implanta, biodegradabilidad al mismo tiempo que el tejido va regenerándose, adhesión, y sobre todo la transparencia. Aunque hoy en día no han sido probados a nivel corneal se esperan resultados brillantes en un futuro con la aplicación de este tipo de biomateriales en cicatrización de heridas corneales graves.

ABSTRACT

In the fase of severe corneal damage, the most common solution is keratoplasty, despite the disadvantages of this technique due to the limited availability of donors compared to the amount of demand.

Therefore, the search for non-donor-dependent alternatives is becoming increasingly necessary. In recent years, tissue engineering has become great importance in corneal repair with the use of biomaterials in the form of hydrogel and/or membrane that favour the processes that take place during healing.

Among them, elastin like recombinamers stand out for their properties: easy control of polymerization, easy handling and adaptation to the tissue on which they are implanted, biodegradability at the same time as the tissue regenerates, adhesion and above all transparency. Although they have not been tested at corneal level brilliant results are expected in the future with the application of this type of biomaterials in the healing of severe corneal wounds.

1. INTRODUCCIÓN

La córnea es la estructura avascular más externa del globo ocular. Presenta dos funciones principales: la protección y la capacidad de refracción de la luz. Esta última se debe a la característica física más importante que representa la córnea: la transparencia, fruto de su específica organización tisular. Gracias a su transparencia la córnea permite el paso de la luz del exterior al interior del ojo para focalizarse en la retina. Por ello es esencial que se mantenga la transparencia corneal para que el proceso de percepción visual tenga lugar adecuadamente.

Actualmente la deficiencia visual afecta según la Organización Mundial de la Salud (OMS) a más de 1300 millones de personas en el mundo. Aproximadamente 4 millones se deben a alteraciones corneales.¹

La posición anatómica que ocupa la córnea en el globo ocular aumenta sus probabilidades de poder ser dañada por traumatismos, agentes externos o infecciosos y conllevar a la pérdida de transparencia, aparición de opacidades y fibrosis debido a un incorrecto proceso de cicatrización, dando lugar a alteraciones en la función de esta estructura ocular causando la pérdida permanente de la visión.²

La córnea se compone histológicamente de 5 capas:^{3,4}

Epitelio anterior: se trata de la capa celular más externa con capacidad de regeneración. Es un epitelio poliestratificado escamoso de células que no sufren queratinización. El epitelio corneal está en contacto directo con la película lagrimal.

La capa basal o germinativa es el lugar donde se localizan las células epiteliales con capacidad regenerativa, procedentes de la región del limbo esclerocorneal. En condiciones normales, esta capa se regenera cada 6-7 días en humanos. Las células epiteliales de la parte basal sufren un proceso de diferenciación y migración hacia la superficie del epitelio donde se descaman.

Capa de Bowman: capa acelular sin capacidad regenerativa en humanos, compuesta de fibras de colágeno fundamentalmente de los tipos I y II organizadas aleatoriamente. Se localiza debajo del epitelio anterior.

Estroma: constituye el 90% del espesor corneal total. Se trata de una capa celular con capacidad regenerativa compuesta principalmente de queratocitos y fibras de colágeno tipo I y tipo V separadas entre sí por sustancia fundamental de proteoglicanos y otras proteínas.

La organización específica de las fibras de colágeno y queratocitos en laminillas ortogonales entre sí y paralelas a la superficie corneal, es esencial para que el estroma mantenga sus propiedades mecánicas y ópticas. Cualquier alteración de la organización puede provocar alteraciones en la

transparencia de dicha estructura.

Membrana de Descemet: Es la membrana basal del endotelio corneal y por lo tanto una capa, al igual que la membrana de Bowman, acelular.

Epitelio posterior o endotelio: Es la monocapa celular más interna compuesta de células endoteliales sin capacidad de regeneración. Se encuentra en contacto con el humor acuoso y se encarga de proporcionar la adecuada hidratación al estroma y cumplir con sus necesidades metabólicas.

Con la edad el número de células endoteliales se reduce considerablemente y las células endoteliales vecinas tienden a aumentar su tamaño, se hipertrofian para mantener la barrera entre el humor acuoso y evitar infiltraciones corneales no deseadas que puedan alterar la estructura estromal.

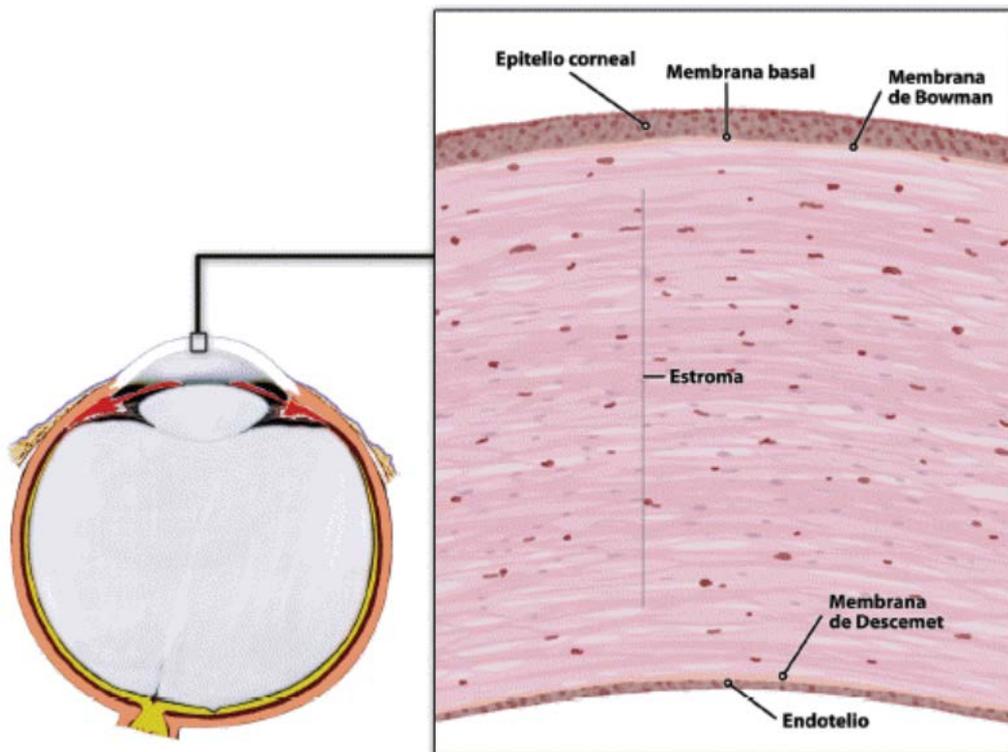


Ilustración 1: localización y estructura histológica corneal. ⁴

Ante un daño corneal leve a nivel epitelial el proceso de regeneración tiene un pronóstico muy favorable gracias a la capacidad del epitelio de renovarse de forma normal cada 6-7 días aproximadamente, manteniendo la estructura y la transparencia corneal.

Durante el proceso de cicatrización corneal tras un daño de este tipo, las células epiteliales próximas a las células dañadas migran para cerrar el epitelio y que se reestablezca la barrera que evite la entrada de señales desde la lágrima hacia el interior del estroma o desde el estroma hacia el exterior. Si el proceso de cicatrización y cierre del epitelio no es adecuado puede derivar en el desarrollo de fibrosis o de opacidades corneales permanentes por la alteración estructural de las células del estroma que conlleva a la pérdida de transparencia y por lo tanto a la pérdida de visión.

Por el contrario, ante lesiones graves que afecten al epitelio y al estroma corneal el proceso de cicatrización se complica por la desorganización estructural de las diferentes capas de la córnea conllevando a la aparición de opacidades y pérdida de transparencia que puede ser permanente.⁴ Dentro de las lesiones corneales graves se encuentran quemaduras químicas o físicas, traumatismos e infecciones debidas a microorganismos. Ante una infección bacteriana el empleo de antibióticos proporciona muy buen resultado. En cambio, ante una infección ocasionada por un virus, el empleo de antivirales no siempre proporciona el resultado esperado y al igual que las infecciones fúngicas que, tienen muy mal pronóstico ya que los tratamientos antifúngicos pueden dañar también las células corneales.⁴

Para evitarlo y favorecer el proceso de cicatrización corneal y recuperación de la transparencia, hoy en día se aplican sueros autólogos o se implanta membrana amniótica que actúan favoreciendo el proceso de cicatrización. También se implantan queratoprótesis o incluso se realizan trasplantes corneales, comúnmente conocidos como queratoplastias.

El principal inconveniente que plantean estas alternativas es la biodisponibilidad ya que la mayoría dependen de tejidos derivados de donantes que además deben ser compatibles con el receptor, o en el caso de los sueros autólogos de que las diferentes citoquinas obtenidas del propio paciente sean eficaces para favorecer el proceso de cicatrización. Además, las condiciones de almacenamiento deben ser adecuadas y han de superar pruebas serológicas muy rigurosas y específicas.

La implantación de membrana amniótica proporciona factores muy beneficiosos para el proceso de cicatrización corneal, pero su vida útil es demasiado corta para que el proceso de cicatrización, ante determinados tipos de daños se complete adecuadamente. Por ello el paciente debería someterse a varias intervenciones, lo que puede suponer un gran inconveniente para el empleo de esta técnica.

La queratoplastia es la técnica actual más empleada para restaurar la visión tras daños corneales graves que han desarrollado una opacidad permanente. Ofrece muy buen pronóstico debido a la avascularidad de la córnea, propiedad que beneficia el trasplante de esta estructura frente al de otras estructuras corporales, siempre y cuando la córnea donada sea compatible con el paciente y esta no sea rechazada. El principal problema que plantea la queratoplastia es

la gran demanda de pacientes ante la escasa oferta de donantes. Por lo que es necesaria la búsqueda de nuevas técnicas que favorezcan la regeneración corneal y eviten estos inconvenientes.⁵⁻⁹

La ingeniería tisular, en los últimos 50 años, ha avanzado notablemente con el desarrollo de biomateriales con el objetivo de ser implantados satisfactoriamente en el organismo para promover la reparación y mejora de las funciones de determinados órganos y tejidos.¹⁰ Para que un biomaterial pueda interactuar de manera directa con el organismo humano, debe cumplir una serie de criterios primordiales. Un biomaterial debe ser biocompatible, biodegradable y termoestable, además de no ser tóxico para el organismo receptor y tener unas propiedades físicas, químicas y mecánicas acordes con el tejido sobre el que se aplica.¹¹⁻¹³

Se espera que los nuevos biomateriales en desarrollo, en forma de hidrogeles y/o de membranas, sean capaces de simular una matriz para ayudar al proceso de cicatrización en la córnea ya que las alternativas actuales presentan los inconvenientes anteriormente mencionados. Para poder implantar biomateriales en córnea, estos deben cumplir una serie de propiedades o características, en primer lugar, ser transparentes, ya que la transparencia es la propiedad corneal más importante que permite la visión. Y en segundo lugar deben aportar condiciones apropiadas de elasticidad y propiedades mecánicas favorables relacionadas con la óptica ocular.¹⁴

En la actualidad se han empleado biomateriales como hidrogeles en la córnea que han favorecido la proliferación y migración celular durante el proceso de cicatrización, como los hidrogeles GelMA, la fibroína de seda e hidrogeles de colágeno. Hoy en día los hidrogeles y el diseño de membranas como soporte estructural basados en los recombinámeros tipo elastina (*elastin like recombinamers - ELRs*) sobresalen por las propiedades que pueden ofrecer para la regeneración de tejidos y mejora del proceso de cicatrización corneal.⁸

El análisis de este tipo de biomateriales para su aplicación en cicatrización corneal es el objetivo principal de este trabajo. En él se realizará una revisión bibliográfica con la finalidad de analizar las propiedades de los biomateriales basados en ELRs que puedan favorecer el proceso de cicatrización corneal en heridas corneales graves.

2. METODOLOGÍA

La modalidad de este trabajo se basa en una revisión bibliográfica de diferentes estudios, artículos científicos y tesis doctorales seleccionados sobre las propiedades que describen los recombinaómeros tipo elastina (ELRs) como biomateriales para su aplicación en la cicatrización corneal.

2.1. Métodos de análisis de datos.

El método utilizado para la búsqueda de la información contenida se ha centrado en la consulta de diferentes fuentes para la selección de artículos científicos publicados entre 1978 y 2023 en relación con los biomateriales basados en elastina utilizados en el ámbito oftalmológico.

La bibliografía ha sido obtenida a partir de los siguientes buscadores académicos y bases de datos: Pubmed, Google académico, Refseek, repositorio documental de la Uva, DIGIBUG UGR, BioMed Central y, Elsevier.

Para la realización de la búsqueda acotada se han seleccionado diferentes palabras clave tanto en español como inglés: biomateriales (biomaterials), biocompatibilidad (biocompatibility), oftalmología (ophthalmology), cicatrización corneal (corneal wound healing), fibrosis corneal (corneal fibrosis), regeneración de tejidos (tissue regeneration), regeneración corneal (corneal regeneration), elastina (elastin), recombinaómeros tipo elastina ELRs (elastin like recombinaómers ERLs), uso ELRs en oftalmología (ELRs in ophthalmology) hidrogeles (hydrogels).

2.2. Criterios de inclusión / exclusión.

En esta revisión bibliográfica se han tenido en cuenta unos criterios inclusivos y exclusivos que han permitido la selección de los artículos empleados.

- Criterios de inclusión:
 - Artículos gratuitos de acceso libre
 - Artículos de acceso completo
 - Artículos en inglés y español
- Criterios de exclusión:
 - Artículos que no hagan referencia al uso de biomateriales para uso en cicatrización corneal.
 - Artículos que no dispongan de texto completo
 - Artículos que no cumplan los criterios de inclusión descritos en el apartado anterior

2.3. Estrategia de búsqueda

Durante la búsqueda exhaustiva de numerosos artículos se descartaron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión y los métodos de análisis descritos anteriormente siendo excluidos de la selección. Posteriormente se procedió a la lectura de aquellos considerados válidos y se descartaron aquellos que no resultaban importantes para el aporte informativo del estudio de las propiedades de los recombinaómeros tipo elastina como biomateriales para su aplicación en la cicatrización corneal.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal.

Comparar y sintetizar la información recopilada de los diferentes artículos seleccionados, basados en ELRs y su posible papel en la aplicación para la mejora del proceso de cicatrización corneal.

3.2. Objetivos secundarios.

Determinar y analizar las propiedades que presentan los recombinámeros tipo elastina que los hacen buenos biomateriales para su aplicación en la mejora de la cicatrización corneal.

4. RESULTADOS

A lo largo del proceso de revisión bibliográfica se han identificado y analizado un total de 362 artículos en las bases de datos citadas anteriormente introduciendo para su búsqueda las palabras clave establecidas. 62 artículos pertinentes al estudio fueron seleccionados para la lectura, descartando 300 artículos de la búsqueda total que no se han considerado adecuados para el desarrollo de los objetivos en base a los criterios de exclusión previamente descritos.

Finalmente se han utilizado un total de 23 artículos para la discusión de los objetivos.

Bases de datos	Resultados obtenidos	Resultados seleccionados	Artículos utilizados
PubMed	109	24	7
Elsevier	21	9	2
SciELO	17	3	1
Google Académico	207	21	12
Repositorio documental UVa	8	5	1

5. DISCUSIÓN

La utilización de biopolímeros sintéticos basados en elastina obtenidos mediante tecnología recombinante ha supuesto un gran avance en el área de la biomedicina. Su estructura se compone de secuencias repetidas de los cinco aminoácidos del dominio hidrófobo de la tropoelastina humana Val-Pro-Gly-Val-Gly (VPGXG), donde X debe ser un aminoácido diferente de la prolina.¹⁵ El pionero de estas investigaciones, Dan W. Urry, demostró la versatilidad de las diferentes combinaciones de la secuencia base de estos cinco aminoácidos, que junto con el número de repeticiones de la secuencia y su asociación a diferentes proteínas determinaría el control de las propiedades de los polímeros tipo elastina.¹⁶

Los polímeros recombinantes en la mayoría de los casos se forman mediante la unión de monómeros que pueden o no repetirse hasta conseguir un peso molecular similar a los polímeros convencionales y reciben el nombre de recombinámeros. Además, la integración en su estructura de diferentes dominios biológicos adhesivos, activadores biológicos y secuencias de degradación han permitido idealizarlos funcionalmente aún más favoreciendo la interacción celular para la síntesis de nueva matriz extracelular, aumentando el rendimiento y sus diferentes usos. El término “recombinámero” es fundamental para evitar relacionar estas moléculas con proteínas naturales e identificarlas únicamente como producción de la ingeniería de tejidos.^{13,17}

Actualmente gracias a la impresión tridimensional de biomateriales se pueden fabricar andamios acelulares y que contengan en su estructura células que facilitan la reparación tisular utilizando los hidrogeles como precursores.⁸

Hoy por hoy, los hidrogeles basados en ELRs han cobrado una gran importancia en investigación por todas las propiedades que presentan: control sobre su polimerización, fácil manejo y adaptación al tejido sobre el que se implanta, biodegradabilidad al mismo tiempo que el tejido va regenerándose, adhesión, y su transparencia. Aunque aún no se han testados a nivel de cicatrización córnea, se esperan resultados prometedores evitando la aparición de opacidades en dicha estructura que suponen las técnicas alternativas actuales.

En ingeniería tisular, los recombinámeros tipo elastina (ELRs) se han convertido en una opción muy atractiva ya que su síntesis en bacterias *Escherichia coli* permite un alto rendimiento para aplicaciones en las que se requiere una gran cantidad del polímero.¹⁸

Además, la fácil fabricación de las membranas e hidrogeles basados en ELRs y su largo periodo de vida útil gracias a las técnicas de almacenaje y conservación de las mismas, convierte a este biomaterial en una alternativa potencialmente beneficiosa frente a los inconvenientes que suponen las técnicas dependientes de donantes, como son la queratoplastia, la implantación de membrana amniótica o la aplicación de sueros autólogos, que requieren que exista disponibilidad, biocompatibilidad y además tienen una vida útil más reducida debido a requerimientos específicos para su conservación.

La forma de polimerización de los hidrogeles que se encuentra en auge en este momento es mediante la metodología *Click* sin el empleo de un catalizador citotóxico, a diferencia de la mayoría de los estudios relacionados con la ingeniería tisular mediante polimerización química. Este avance en la formación del hidrogel asegura la citocompatibilidad con el tejido.^{19,20} Gracias a la metodología recombinante se han podido desarrollar hidrogeles basados en ERLs con propiedades potencialmente útiles en la producción membranas como andamios celulares para la regeneración tisular.²¹ Además, existe la posibilidad de que se polimericen directamente en el interior del organismo.²²

La propiedad de biocompatibilidad que ofrecen los hidrogeles permite tener un biomaterial más eficaz y seguro al entrar en contacto con el tejido receptor y tener un diseño específico capaz de ser reconocido por el organismo. Para ello se realizan una serie de pruebas de toxicidad y estudios *in vitro* e *in vivo* para comprender los efectos que se producirán tras la implantación del biomaterial y su interacción con el tejido corneal, que dependen principalmente del tiempo de contacto y de la naturaleza de la superficie del tejido sobre el que va a implantarse. En el momento en el que se determina que un material es biocompatible, se afirma que no tiene efectos tóxicos ni inflamatorios sobre el organismo y cumple con una serie de funciones acordes con el tejido diana.²³

Una de las principales ventajas que proporcionan los hidrogeles basados en ELRs es que albergan la capacidad de ser transparentes.¹⁴ La transparencia es la propiedad óptica más importante de la estructura corneal ya que gracias a ello el proceso de percepción visual puede tener lugar adecuadamente. Por lo que se presentan como candidatos ideales en la reparación de tejidos corneales.

La facilidad de modificación e introducción de dominios adhesivos y secuencias degradables en su estructura favorecen la adhesión celular y permite que sean biodegradados de forma natural por las propias células y enzimas del organismo receptor.¹³ En ingeniería tisular que un material sea biodegradable significa que tiene la capacidad de comportarse como sustituto temporal de un tejido dañado mientras se regenera.

Todo el conjunto de características que describen los hidrogeles basados en ELRs muestran gran potencial en las aplicaciones corneales para favorecer el proceso de cicatrización y evitar todos los inconvenientes que suponen las técnicas convencionales tras una lesión corneal grave.

Para el correcto desarrollo del proceso de cicatrización corneal con las consecuentes etapas de proliferación, diferenciación y migración de las células corneales se han fabricado membranas basadas en ELRs que funcionan como soporte estructural y andamios celulares imitando la matriz extracelular del tejido del órgano diana para favorecer todo el proceso.²³

El control específico de sus propiedades mediante la modificación de la cadena polipeptídica, la fácil manipulación que ofrecen y su capacidad de adaptación morfológica a la zona donde se quiere implantar, muestran el desarrollo de estas membranas como una mejor opción terapéutica.²³

La ingeniería tisular no solo se basa en la simulación de matriz mediante hidrogeles, sino que también investiga sobre la creación de hidrogeles bioactivos que intervengan en la promoción y mejora del proceso de cicatrización y reparación corneal.

A través de la bioimpresión 3D se están fabricando corneas artificiales utilizando biomateriales como tintas biológicas.⁸ Este proceso permite el control sobre la forma y las propiedades ópticas y mecánicas de los implantes, pero los avances actuales aún están muy lejos del desarrollo de córneas artificiales para su implantación debido a la complejidad de esta estructura. Los queratocitos son capaces de unirse al biomaterial y proliferar para simular el tejido nativo del estroma corneal como ha podido observarse en el estudio realizado por Cemile Kilic et al., en 2013 que se describe a continuación.¹⁴

En este estudio se realizaba una comparación entre dos biomateriales como sustitutos en 3D del estroma corneal, que trataban de imitar su estructura y organización natural.¹⁴ En él se describen las propiedades del colágeno y del colágeno-recombinámeros tipo elastina (Col:ELR). En primer lugar, se observó que con ambos sustitutos la proliferación celular de los queratocitos era muy buena. Sin embargo, la transparencia que ofrecía el sustituto basado en Col:ELR era mayor en comparación con el colágeno.

Para preservar la transparencia y otras funciones fundamentales de la córnea, las enzimas del propio receptor no deben alterar la organización del colágeno en la estructura del biomaterial hasta que se segregue nueva matriz extracelular (MEC) y esto compense el colágeno degradado durante el proceso de remodelación.

Es importante que la degradación de los hidrogeles y la síntesis del tejido nuevo sean procesos que coincidan en el tiempo para que los andamios funcionen como soporte estructural del nuevo tejido y a su vez el organismo no los identifique como un material extraño.¹⁴

En el presente estudio se verificó que ambas películas, Colágeno y Col:ELR se degradaban completamente tras el tratamiento enzimático. Por lo que la incorporación de los ELRs no afecta negativamente al perfil de degradación.¹⁴

La transparencia de la córnea permite transmitir el 90% de la luz para poder cumplir la función de la visión de forma correcta. Por ello, es necesario que cualquier sustituto corneal aporte la misma transparencia que la córnea nativa.

Mediante la toma de diferentes medidas de transmitancia se observó que tanto la película de colágeno como la de Col:ELR aportaban una transmitancia del espectro visible excelente. Además, la incorporación de ELR a las películas de colágeno mejoraba los valores en un 83% de transmitancia frente al 80% que ofrecían las películas de colágeno.¹⁴

Los ELRs se han convertido en un biomaterial prometedor para promover la proliferación y migración de queratocitos y así ayudar a mejorar el proceso de cicatrización y reparación del estroma corneal. Todo ello gracias a la buena biocompatibilidad, biodegradabilidad, citotoxicidad y bajo coste de producción que son capaces de ofrecer.¹⁴

6. CONCLUSIONES

Las lesiones corneales graves que afectan al epitelio y al estroma pueden conllevar a la pérdida de transparencia corneal, por la desorganización estructural de los componentes siendo esta la propiedad más importante de esta estructura ya que permite la percepción visual.

A raíz de los múltiples inconvenientes que suponen las técnicas actuales de cicatrización corneal dependientes de donantes, como la queratoplastia, mediante ingeniería tisular se han desarrollado nuevos biomateriales cuyas propiedades favorecen dicho proceso.

Los recombinaómeros tipo elastina (ERLs) polimerizados en forma de hidrogeles y/o membranas tienen un gran potencial para la ingeniería de tejidos por las características que reúnen.

Las investigaciones realizadas sobre estos biomateriales han demostrado que son biodegradables, biocompatibles, transparentes y, además, tienen propiedades mecánicas que permitirían su uso y aplicación en procesos de cicatrización corneal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. McKay, T. B., Karamichos, D., Hutcheon, A. E., Guo, X., & Zieske, J. D. (2019). Corneal epithelial–stromal fibroblast constructs to study cell–cell communication in vitro. *Bioengineering*, 6(4), 110.
2. Benítez Manquillo, A. (2017). Medida de la transmitancia en córneas dañadas. Estudio del proceso de cicatrización. (*Universidad de Valladolid*)
3. Bukowiecki, A., Hos, D., Cursiefen, C., & Eming, S. A. (2017). Wound-healing studies in cornea and skin: parallels, differences and opportunities. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1257.
4. Hawa-Montiel, H. (2005). Trasplante de córnea: Criterio clínico quirúrgico. *Revista de investigación clínica*, 57(2), 358-367.
5. Kundu, B., Rajkhowa, R., Kundu, S. C., & Wang, X. (2013). Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations. *Advanced drug delivery reviews*, 65(4), 457-470.
6. Mahdavi, S. S., Abdekhodaie, M. J., Mashayekhan, S., Baradaran-Rafii, A., & Djalilian, A. R. (2020). Bioengineering approaches for corneal regenerative medicine. *Tissue engineering and regenerative medicine*, 17(5), 567-593.
7. Choi, J. H., Jeon, H., Song, J. E., Oliveira, J. M., Reis, R. L., & Khang, G. (2018). Biofunctionalized lysophosphatidic acid/silk fibroin film for cornea endothelial cell regeneration. *Nanomaterials*, 8(5), 1-14.
8. Gong, Q., Zhao, Y., Qian, T., Wang, H., & Li, Z. (2022). Functionalized hydrogels in ophthalmic applications: Ocular inflammation, corneal injuries, vitreous substitutes and intravitreal injection. *Materials & Design*, 111277.
9. Hancox Z, Heidari Keshel S, Yousaf S, Saeinasab M, Shahbazi M-A, Sefat F. The progress in corneal translational medicine. *Biomater Sci* [Internet]. 2020;8(23):6469-504.
10. Vallet, M. (2010). Biomateriales hacia la ingeniería tisular. *SEBBM*.
11. MacNeil, S. (2007). Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature*, 445(7130), 874-880.
12. Soria, J. M., Barcia-González, J., Andrades, J. A., Romero, J., Monleón Pradas, M., & García-Verdugo, J. M. (2009). Uso de biomateriales en medicina regenerativa, aspectos básicos y aplicaciones en el Sistema Nervioso. *Trauma (Majadahonda)*, 15-22.
13. Rodríguez-Cabello, J. C., Martín, L., Girotti, A., García-Arévalo, C., Arias, F. J., & Alonso, M. (2011). Emerging applications of multifunctional elastin-like recombinamers. *Nanomedicine*, 6(1), 111-122.

14. Kilic, C., Girotti, A., Rodriguez-Cabello, J. C., & Hasirci, V. (2014). A collagen-based corneal stroma substitute with micro-designed architecture. *Biomaterials science*, 2(3), 318-329.
15. Urry, D. W. (1978). Molecular perspectives of vascular wall structure and disease: the elastic component. *Perspectives in biology and medicine*, 21(2), 265-295.
16. Rodríguez-Cabello, J. C., Martín, L., Alonso, M., Arias, F. J., & Testera, A. M. (2009). "Recombinamers" as advanced materials for the post-oil age. *Polymer*, 50(22), 5159-5169.
17. Rodríguez-Cabello, J. C., Martín, L., Girotti, A., García-Arévalo, C., Arias, F. J., & Alonso, M. (2011). Emerging applications of multifunctional elastin-like recombinamers. *Nanomedicine*, 6(1), 111-122.
18. Vallejo, F. J. A. NOVEL HYDROGEL-FORMING ELASTIN-LIKE RECOMBINAMERS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS (*Doctoral dissertation, Universidad de Valladolid*). 40-47
19. Testera, A.M., et al., Biocompatible elastin-like click gels: design, synthesis and characterization. *J Mater Sci Mater Med*, 2015. 26(2): p. 105
20. González de Torre, I., et al., Elastin-like recombinamer catalyst-free click gels: characterization of poroelastic and intrinsic viscoelastic properties. *Acta Biomater*, 2014. 10(6): p. 2495-2505.
21. Sivakumar, R. (1999). On the relevance and requirements of biomaterials. *Bulletin of Materials Science*, 22(3), 647-655.
22. Urry, D. W., Woods, T. C., Hayes, L. C., Xu, J., McPherson, D. T., Iwama, M., ... & Parker, T. M. (2003). Elastic protein-based biomaterials: elements of basic science, controlled release and biocompatibility. *Tissue Engineering and Novel Delivery Systems*, 31-54.
23. Flora, T., et al., Use of proteolytic sequences with different cleavage kinetics as a way to generate hydrogels with preprogrammed cell-infiltration patterns imparted over their given 3D spatial structure. *Biofabrication*, 2019. 11(3): p. 035008.