

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 21/11/2025.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Aruã Mastrangelo Prudenciatti**

**PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA PARA  
OFTALMOLOGIA: DO SORO AUTÓLOGO AO  
SECRETOMA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica)

Orientador: Profa. Dra. Elenice Deffune

**Botucatu**

Aruã Mastrangelo Prudenciatti

PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA PARA  
OFTALMOLOGIA: DO SORO AUTÓLOGO AO  
SECRETOMA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica)

Orientadora: Profa. Dra. Elenice Deffune

Botucatu  
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Prudenciatti, Aruã Mastrangelo.

Produto de terapia avançada para oftalmologia : do soro autólogo ao secretoma / Aruã Mastrangelo Prudenciatti. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Elenice Deffune  
Capes: 90194000

1. Células-tronco. 2. Síndromes do Olho Seco. 3. Terapia celular.

Palavras-chave: Células-tronco; Doença do olho seco; Terapia celular indutiva.

*A todos aqueles de grande generosidade, que junto de seus familiares, optam por doar esperanças para que outras vidas possam continuar.*

## **Agradecimentos**

Pela paciência e sabedoria, agradeço aos meus pais, baluartes na minha caminhada até aqui. Pelos oportunos conselhos, orientação, disposição, preocupação, agradeço às minhas irmãs por olharem por mim de forma atenciosa.

Para uma das pessoas de maior humanidade que já convivi, da qual a ciência e trabalho atingem os que necessitem, expresso minha gratidão a minha orientadora, segunda mãe que me traz ensinamentos para além dos muros da academia.

Agradeço às famílias dos doadores de órgãos, que através de um gesto de amor em um momento delicado, promovem esperança, acalento e vida.

Para todos os que possibilitaram que este trabalho pudesse acontecer, meus colegas de laboratório, equipe do serviço do Banco de Olhos do Hospital das Clínicas da UNESP, Secretaria Estadual de Transplantes, deixo a minha gratidão. Vocês possibilitaram o propósito nobre de desenvolvimento científico e ensino para os quais estes materiais biológicos foram destinados.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, moradia e de cotidiano. Como toda jornada tem sua batalha, deixo em especial a gratidão para os que estiveram comigo nos momentos de maior dificuldade e que souberam compreender, orientar, compartilhar e recomeçar.

Àqueles que movem a ciência em busca da melhoria da qualidade de vida das pessoas, registro aqui a minha gratidão.

Como sem fé, todo o nosso trabalho teria sido em vão, de forma reverente e ampla, agradeço a Deus, nosso Pai Celestial.

## RESUMO

A superfície ocular é fundamental para a saúde visual humana. Distúrbios nessa região podem causar sintomas e complicações que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes. Um exemplo notável é a Doença do Olho Seco (DOS), que tem prevalência de até 30% dos indivíduos com mais de 50 anos a depender da região observada. Isso destaca a importância de abordagens de tratamento eficazes, como o Soro Autólogo de Uso Ocular (SAUOC), que contém fatores de crescimento semelhantes às lágrimas humanas. Avaliamos a viabilidade técnico-econômica da confecção de SAUOC como serviço através da implementação de sua produção em conformidade com as diretrizes regulatórias, criação de um programa de garantia da qualidade, captação de médicos e pacientes e criação de um plano de negócios. Paralelamente – de modo a sobrepujar as dificuldades e apresentar melhorias a terapêutica com o SAUOC - um núcleo de P&D foi criado para desenvolver o secretoma de células-tronco do limbo como um produto de terapia indutiva escalonável. O produto "Recupera" foi bem avaliado por todos os oito pacientes, os quais relataram uma nota média de 9,2 em uma escala de 0 a 10. Houve melhoria na saúde ocular e redução no uso de outros colírios, com depoimentos positivos também de seus oftalmologistas. Para o desenvolvimento do secretoma como produto de terapia avançada, isolamos células-tronco do limbo a partir de seis doadores humanos. Nossos achados indicam maior população deste tipo celular no epitélio basal do limbo. As populações celulares tiveram sua cinética analisada e seus marcadores de superfície avaliados por citometria de fluxo, indicando características de células-tronco. Ao analisar a bioatividade, o meio condicionado de células-tronco (MC-CTM) de cordão umbilical parece restaurar a capacidade de migração das células isoladas do limbo em condições de olho seco *in vitro*. No entanto, o MC-CTM não apresentou potencial de redução de infecção de SARS-CoV-2, causador da COVID-19, importante patógeno no momento de realização deste trabalho. Outros ensaios são indicados para possibilitar o registro do secretoma como um produto de terapia avançada, como testes não-clínicos de segurança e testes clínicos de eficácia.

Palavras-chave: Doença do olho seco; Células tronco; Terapia celular indutiva

## ABSTRACT

The ocular surface plays a pivotal role in human visual health, and disorders in this region can lead to symptoms and complications that significantly impact one's quality of life. Two notable examples are Limbal Stem Cell Dysfunction and Dry Eye Disease (DED), which affects up to 30% of individuals over the age of 50. This underscores the importance of effective treatment approaches, such as Autologous Serum for Ocular Use (ASOU), containing growth factors similar to human tears. We have assessed the technical and economic feasibility of producing ASOU as a service, following regulatory guidelines, establishing a quality assurance program, engaging healthcare professionals and patients, and developing a business plan. Simultaneously, a Research and Development (R&D) core was established to explore the limbal stem cell secretome as a scalable therapeutic alternative. We isolated and characterized limbal stem cells, evaluating their wound healing and antiviral efficacy. The "Recupera" product received positive feedback from eight patients, with an average rating of 9.2 on a 0-10 scale. It led to improved ocular health and reduced reliance on other eye drops, with 75% of patients continuing its use. In the development of the secretome as an advanced therapy product, we isolated limbal stem cells from six human donors. Our findings indicate a higher population of these cell types in the basal limbal epithelium. We conducted kinetic analyses of the cell populations and assessed their surface markers using flow cytometry, suggesting stem cell characteristics. Regarding bioactivity, conditioned medium from umbilical cord stem cells (UCSC-CM) appears to restore the migratory capacity of isolated limbal cells under dry eye conditions in vitro. However, UCSC-CM did not show potential in reducing SARS-CoV-2 infection in in vitro models. Further assays are warranted to facilitate the registration of the secretome as an advanced therapy product, including non-clinical safety testing and clinical efficacy trials.

Keywords: Dry eye disease; Stem-cells; Inductive cell therapy

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia da superfície ocular anterior.....	11
Figura 2– hipótese das células-tronco do limbo como mantenedoras da homeostase do epitélio de córnea .....	14
Figura 3 - Simplificação ilustrativa dos fatores associadas à DOS. ....	18
Figura 4 - Teste de Schirmer para medição da secreção lacrimal .....	21
Figura 5 - Procedimentos para obtenção do material biológico .....	40
Figura 6 - Marca de SAUOC instituída como Recupera .....	51
Figura 7 - Filtração em sistema a vácuo e rotulagem do produto.....	53
Figura 8 - Fotografia de halo de senescência na posição anterior do globo ocular .....	57
Figura 9 - Recebimento e tratamento inicial do material biológico .....	57
Figura 10 - fragmentos de 1mm foram direcionados para dissociação enzimática ou explante .....	58
Figura 11 - Micrografia de isolamento celular em microscópio invertido em aumento de 10x.....	58
Figura 12 – Visualização em microscópio invertido de cultura primária de células aderentes e morfologia fibroblastoide. ....	59
Figura 13 - Visualização em microscopia de migração celular de explante para o substrato .....	59
Figura 14 - Visualização microscópica de populações celulares periféricas ao explante de limbo em aumento 20x.....	60
Figura 15 - Visualização microscópica de populações celulares aderidas ao substrato com morfologia fibroblastoide .....	61
Figura 16 - Gráfico de correlação entre período entre a extração do material biológico do doador versus sua idade .....	62
Figura 17 - Contagem de unidades formadoras de colônia na periferia dos fragmentos em cultivo nas diferentes condições.....	63
Figura 18 - Gráficos correlacionando dias para confluência e passagem e PDL e passagem da cultura. ...	64
Figura 19 - Histogramas de imunofenotipagem de populações obtidos por análise em citometria de fluxo. .....	65
Figura 20 - Microscopia de ensaio de migração celular em células-tronco do limbo .....	66
Figura 21 - Carga viral de SARS-CoV-2 em diferentes tempos de incubação .....	68
Figura 22 - Células hospedeiras (Vero CCL 81) em microscopia ótica invertida.....	70

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características de gravidade da Doença do Olho Seco. ....	19
Quadro 2 - Alternativas farmacológicas para DOS. ....	23
Quadro 3 - Compêndio regulatório sobre a produção de Soro Autólogo de Uso Ocular no Brasil .....	26
Quadro 4 - Desfecho e fatores correlacionados ao uso de MC de diversas fontes.....	29
Quadro 5 - Microrganismos utilizados no teste de promoção de crescimento dos meios de cultura utilizados no teste de esterilidade .....	37
Quadro 6 - Investimento pré-operacional em infraestrutura.....	47
Quadro 7 - Plano de negócios do fornecimento de SAUOC .....	49
Quadro 8 - Lista mestra de procedimentos operacionais padrões .....	52
Quadro 9 - Comparativo de características entre SAUOC e MC liofilizado.....	54
Quadro 10 - Dados dos doadores, caracterização do material biológico e o resultado do isolamento celular .....	56
Quadro 11 - Marcadores avaliados em populações celulares submetidas a imunofenotipagem. ....	64

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTA DE QUADROS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Desordens da superfície ocular</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 A superfície ocular e a homeostase do epitélio corneano</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 Doença do olho seco (DOS)</b> .....	<b>15</b>
1.3.1 Definição e classificação .....	15
1.3.2 Patofisiologia e manifestações clínicas .....	17
1.3.3 Abordagens terapêuticas.....	21
1.3.3 Soro autólogo de uso ocular .....	24
1.3.4 Medicina regenerativa no contexto da DOS: o secretoma de células-tronco .....	27
<b>1.4 Motivação</b> .....	<b>30</b>
<b>2 Objetivos</b> .....	<b>31</b>
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	<b>31</b>
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>32</b>
<b>3 Metodologia</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1 Estruturação de pesquisa qualitativa e quantitativa</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2 Implementação de rotina de serviço de produção de SAUOC</b> .....	<b>34</b>
3.2.1 Avaliação comercial por meio do plano de negócios .....	34
3.2.2 Implementação de procedimentos operacionais padrões, estrutura organizacional e programa de garantia da qualidade .....	35
3.2.3 Coleta e Preparo do SAUOC .....	36
3.2.4 Controle de qualidade .....	36
<b>3.3 Avaliação do potencial do MC-CTM como terapia indutiva</b> .....	<b>39</b>
3.3.1 Obtenção de material biológico.....	39
3.3.2 Isolamento e cultivo de células-tronco do limbo .....	40
3.3.3 Avaliação do tempo de duplicação celular, morfologia e unidades formadoras de colônia....	41
3.3.4 Caracterização fenotípica.....	42
3.3.5 Preparo do meio condicionado .....	43
3.3.6 Ensaio de migração celular.....	43
3.3.7 Ensaio de propriedade de inibição da replicação viral do MC .....	43
<b>4 Resultados E discussão</b> .....	<b>45</b>
<b>4.1 SAUOC como modelo de negócio: avaliação técnico-econômica e implementação</b> .....	<b>45</b>
4.1.1 Entendimento das necessidades não atendidas dos médicos, pacientes e reguladores.....	45
4.1.2 Estruturação do plano de negócios .....	47
4.1.3 Implementação operacional do fornecimento, organograma e garantia da qualidade.....	50

<b>4.2</b>	<b>Avaliação da terapia com base em MC como inovação radical em oftalmologia.....</b>	<b>54</b>
4.2.1	Características do material biológico e de seus doadores.....	55
4.2.2	Caracterização das populações celulares .....	62
<b>4.3</b>	<b>Avaliação de eficácia biológica .....</b>	<b>66</b>
4.3.1	Migração celular .....	66
4.3.2	Avaliação da replicação viral.....	67
<b>5</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>Referência bibliográfica .....</b>	<b>73</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Desordens da superfície ocular

Como uma área que engloba a córnea e a conjuntiva, a superfície ocular desempenha um papel fundamental na preservação da saúde e da função visual do olho humano. Distúrbios que afetam essa delicada interface podem resultar em uma ampla variedade de sintomas e complicações com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Um exemplo de condições clínica nesse contexto é a a Doença do Olho Seco (DOS).

Embora haja uma escassez de informações epidemiológicas disponíveis, o que pode estar associado ao subdiagnóstico dessas anormalidades, estudos recentes têm apontado para uma prevalência considerável dessa condição. Segundo o Subcomitê de Epidemiologia do Primeiro Workshop sobre Síndrome do Olho Seco (DEWS), a DOS é estimada a afetar uma parcela significativa da população, variando de 5% a 30% em indivíduos com mais de 50 anos de idade [1].

Em estudos realizados na América do Norte, como o Women's Health Study (WHS) e o Physician's Health Study (PHS), conduzidos por Schaumberg e colaboradores, foi utilizado um questionário simplificado para avaliar a prevalência da DOS em mulheres e homens. No WHS, a prevalência da identificação de sintomas graves ou diagnóstico clínico de DOS foi estimada em 6,7% [2]. O mesmo questionário e critérios foram aplicados no PHS, que reportou este número como sendo 4,3% [3]. Em contraste com os resultados norte-americanos, estudos conduzidos na Ásia revelaram prevalência de 12,5% em homens e 21,6% em mulheres [4].

No Brasil, um estudo conduzido por Gomes e colaboradores avaliou sintomas em 582 pacientes residentes de ambiente urbano na cidade de São Paulo. Os pesquisadores constataram que a prevalência geral nesta região é de 24,4%, com a presença de sintomas graves em mulheres e homens atingindo 16,07% e 8,48%, respectivamente [5]. Ainda, em pesquisa que avaliou estudantes universitários brasileiros, com uma média de idade de 23 anos, constatou-se que 23,5% deles foram diagnosticados com algum grau de DOS [6].

Esses achados destacam também a complexidade subjacente dessa condição oftalmológica. É fundamental reconhecer o impacto que o olho seco tem na qualidade de vida das pessoas. Os

## 6 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- [1] Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocular Surface* 2017;15:269–75. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.005>.
- [2] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318–26. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00218-6).
- [3] Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of Dry Eye Disease among US Men: Estimates from the Physicians' Health Studies. *Archives of Ophthalmology* 2009;127:763. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHTHALMOL.2009.103>.
- [4] Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology* 2011;118:2361–7. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2011.05.029>.

- [5] Marculino LGC, Hazarbassanov RM, de Queiroz Hazarbassanov NGT, Hirai F, Filho JAPM, Wakamatsu TH, et al. Prevalence and risk factors for dry eye disease: the Sao Paulo dry eye study. *Arq Bras Oftalmol* 2022;85:549–57. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.202200100>.
- [6] Yang I, Wakamatsu T, Sacho IBI, Fazzi JH, de Aquino AC, Ayub G, et al. Prevalence and associated risk factors for dry eye disease among Brazilian undergraduate students. *PLoS One* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259399>.
- [7] Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol* 2015;33:140–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.10.006>.
- [8] Puri S, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, Coulson-Thomas VJ. Distribution and Function of Glycosaminoglycans and Proteoglycans in the Development, Homeostasis and Pathology of the Ocular Surface. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:731. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00731>.
- [9] Yoon JJ, Ismail S, Sherwin T. Limbal stem cells: Central concepts of corneal epithelial homeostasis. *World J Stem Cells* 2014;6:391–403. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i4.391>.
- [10] Yazdanpanah G, Jabbehdari S, Djalilian AR. Limbal and corneal epithelial homeostasis. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:348–54. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000378>.
- [11] Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1442–3.
- [12] Masood F, Chang JH, Akbar A, Song A, Hu WY, Azar DT, et al. Therapeutic Strategies for Restoring Perturbed Corneal Epithelial Homeostasis in Limbal Stem Cell Deficiency: Current Trends and Future Directions. *Cells* 2022, Vol 11, Page 3247 2022;11:3247. <https://doi.org/10.3390/CELLS11203247>.
- [13] Di Girolamo N. Stem cells of the human cornea. *Br Med Bull* 2011;100:191–207. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr026>.
- [14] Nowell CS, Radtke F. Corneal epithelial stem cells and their niche at a glance. *J Cell Sci* 2017;130:1021–5. <https://doi.org/10.1242/jcs.198119>.
- [15] Dua HS, Miri A, Alomar T, Yeung AM, Said DG. The role of limbal stem cells in corneal epithelial maintenance: testing the dogma. *Ophthalmology* 2009;116:856–63. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.017>.
- [16] Le Q, Xu J, Deng SX. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf* 2018;16:58–69. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.11.002>.
- [17] Nguyen HT, Theerakittayakorn K, Somredngan S, Ngernsoungnern A, Ngernsoungnern P, Sritangos P, et al. Signaling Pathways Impact on Induction of Corneal Epithelial-like Cells Derived from Human Wharton’s Jelly Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms23063078>.
- [18] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15:276–83. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>.

- [19] Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221–32.
- [20] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75–92. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2).
- [21] Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea* 2014;33:215–8. <https://doi.org/10.1097/ICO.000000000000038>.
- [22] Sayegh RR, Yu Y, Farrar JT, Kuklinski EJ, Shtein RM, Asbell PA, et al. Ocular Discomfort and Quality of Life Among Patients in the Dry Eye Assessment and Management Study. *Cornea* 2021;40:869–76. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002580>.
- [23] Tovar AA, Frankel ST, Galor A, Sabater AL. Living with Dry Eye Disease and its Effects on Quality of Life: Patient, Optometrist, and Ophthalmologist Perspectives. *Ophthalmol Ther* 2023;12. <https://doi.org/10.1007/S40123-023-00736-7>.
- [24] Makarenkova HP, Meech R. Isolation and Propagation of Lacrimal Gland Putative Epithelial Progenitor Cells. *Methods Mol Biol* 2019;1940:169–80. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9086-3\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9086-3_12).
- [25] Bron AJ, Paiva CS De, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. The Ocular Surface TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>.
- [26] Girard B, de Saint Sauveur G. Tear osmolarity, dry eye syndrome, blepharospasm and botulinum neurotoxin. *J Fr Ophtalmol* 2021;44:1553–9. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.05.009>.
- [27] Dietrich J, Roth M, König S, Geerling G, Mertsch S, Schrader S. Analysis of lacrimal gland derived mesenchymal stem cell secretome and its impact on epithelial cell survival. *Stem Cell Res* 2019;38:101477. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2019.101477>.
- [28] Zhu J-Y, Zhang X, Zheng X, Luo L-L, Mao C-Y, Lin S, et al. Dry eye symptoms in interferon regulatory factor 3-deficient mice due to herpes simplex virus infection in harderian gland and lacrimal gland. *Exp Eye Res* 2022;219:109053. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109053>.
- [29] Martínez-Carrasco R, Sánchez-Abarca LI, Nieto-Gómez C, García EM, Ramos TL, Velasco A, et al. Assessment of dry eye in a GVHD murine model: Approximation through tear osmolarity measurement. *Exp Eye Res* 2017;154:64–9. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.11.004>.
- [30] Zhang S, Liu X, Li C, Wang Q, Yang S, Peng X, et al. Role of inhibiting inflammation of LC3-associated phagocytosis in dry eye disease. *Curr Eye Res* 2023:1–13. <https://doi.org/10.1080/02713683.2023.2262169>.
- [31] Ucakhan OO, Celik-Buyuktepe T, Yang L, Wogu B, Asbell PA. Update on Dry Eye Disease Treatment: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Eye Contact Lens* 2023. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000001026>.

- [32] Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:71. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2015.0071>.
- [33] Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–24. <https://doi.org/10.3390/IJMS21239271>.
- [34] Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med* 2023;55:241–52. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2157477>.
- [35] van Setten GB. Ocular Surface Allostasis-When Homeostasis Is Lost: Challenging Coping Potential, Stress Tolerance, and Resilience. *Biomolecules* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/biom13081246>.
- [36] Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, Khamar P, D’Souza S, Sinha-Roy A, et al. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:1190–202. [https://doi.org/10.4103/IJO.IJO\\_2981\\_22](https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2981_22).
- [37] Wu D, Tong L, Prasath A, Lim BXH, Lim DKA, Lim CHL. Novel therapeutics for dry eye disease. *Ann Med* 2023;55:1211–2. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2189749>.
- [38] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2017.05.006>.
- [39] Liu SH, Saldanha IJ, Abraham AG, Rittiphairoj T, Hauswirth S, Gregory D, et al. Topical corticosteroids for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;10. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015070.PUB2>.
- [40] de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010051.PUB2>.
- [41] Wirta D, Vollmer P, Paauw J, Chiu KH, Henry E, Striffler K, et al. Efficacy and Safety of OC-01 (Varenicline Solution) Nasal Spray on Signs and Symptoms of Dry Eye Disease: The ONSET-2 Phase 3 Randomized Trial. *Ophthalmology* 2022;129:379–87. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2021.11.004>.
- [42] Vernhardsdottir RR, Magno MS, Hynnekleiv L, Lagali N, Dartt DA, Vehof J, et al. Antibiotic treatment for dry eye disease related to meibomian gland dysfunction and blepharitis - A review. *Ocul Surf* 2022;26:211–21. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2022.08.010>.
- [43] Posarelli M, Romano D, Tucci D, Giannaccare G, Scorcio V, Taloni A, et al. Ocular-Surface Regeneration Therapies for Eye Disorders: The State of the Art. *Biotech (Basel (Switzerland))* 2023;12:48. <https://doi.org/10.3390/BIOTECH12020048>.
- [44] Zhang X, Vadoothker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. *Eye Contact Lens* 2019;45:11–8. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000544>.

- [45] Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical Experience With a Mobile Ocular Perfusion Pump. *Archives of Ophthalmology* 1975;93:1039–43. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.1975.01010020815015>.
- [46] Anitua E, Muruzabal F, Pino A, Prado R, Azkargorta M, Elortza F, et al. Proteomic Characterization of Plasma Rich in Growth Factors and Undiluted Autologous Serum. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms222212176>.
- [47] Stenwall P, Bergstro M, Seiron P, Sellberg F, Olsson T, Knutson F, et al. Improving the anti-inflammatory effect of serum eye drops using allogeneic serum permissive for regulatory T cell induction 2015;654–7. <https://doi.org/10.1111/aos.12801>.
- [48] Roldan AM, De Arrigunaga S, Ciolino JB. Effect of Autologous Serum Eye Drops on Corneal Haze after Corneal Cross-linking. *Optom Vis Sci* 2022;99:95–100. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001839>.
- [49] Simmons PA, Liu H, Carlisle-Wilcox C, Vehige JG. Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: A 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. *Clinical Ophthalmology* 2015;9:665–75. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S78184>.
- [50] Mukhopadhyay S, Sen S, Datta H. Comparative role of 20% cord blood serum and 20% autologous serum in dry eye associated with Hansen’s disease: A tear proteomic study. *British Journal of Ophthalmology* 2015;99:108–12. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2013-304801>.
- [51] Giannaccare G, Carnevali A, Senni C. Umbilical Cord Blood and Serum for the Treatment of Ocular Diseases : A Comprehensive Review. *Ophthalmol Ther* 2020;9:235–48. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00239-9>.
- [52] Jin S, Yang C, Huang J, Liu L, Zhang Y, Li S, et al. Conditioned medium derived from FGF-2-modified GMSCs enhances migration and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells 2020:1–12.
- [53] Bogatcheva N V., Coleman ME. Conditioned Medium of Mesenchymal Stromal Cells: A New Class of Therapeutics. *Biochemistry (Moscow)* 2019 84:11 2019;84:1375–89. <https://doi.org/10.1134/S0006297919110129>.
- [54] Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences* 2017, Vol 18, Page 1852 2017;18:1852. <https://doi.org/10.3390/IJMS18091852>.
- [55] Loureiro RR, Cristovam PC, da Rosa LR, Nova L, Gasparetto G, Gil CD, et al. Analysis of different conditioned media secreted by limbal progenitor cells in the modulation of corneal healing. *Exp Eye Res* 2022;215:108907. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2021.108907>.
- [56] Osugi M, Katagiri W, Yoshimi R, Inukai T, Hibi H, Ueda M. Conditioned Media from Mesenchymal Stem Cells Enhanced Bone Regeneration in Rat Calvarial Bone Defects.

- <https://HomeLiebertpubCom/Tea> 2012;18:1479–89.  
<https://doi.org/10.1089/TEN.TEA.2011.0325>.
- [57] Fukuoka H, Narita K, Suga H. Hair Regeneration Therapy: Application of Adipose-Derived Stem Cells. *Curr Stem Cell Res Ther* 2017;12. <https://doi.org/10.2174/1574888X12666170522114307>.
- [58] Takeuchi R, Katagiri W, Endo S, Kobayashi T. Exosomes from conditioned media of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote bone regeneration by enhancing angiogenesis. *PLoS One* 2019;14:e0225472. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0225472>.
- [59] Fujio M, Xing Z, Sharabi N, Xue Y, Yamamoto A, Hibi H, et al. Conditioned media from hypoxic-cultured human dental pulp cells promotes bone healing during distraction osteogenesis. *J Tissue Eng Regen Med* 2017;11:2116–26. <https://doi.org/10.1002/TERM.2109>.
- [60] You MJ, Bang M, Park HS, Yang B, Jang KB, Yoo J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate schizophrenia-relevant behaviors in amphetamine-sensitized mice by inhibiting neuroinflammation. *Translational Psychiatry* 2020 10:1 2020;10:1–15. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0802-1>.
- [61] Safety of Topical Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Ocular Surface Disease. *ClinicalTrialsGov* 2022.
- [62] Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium-derived Pleiotropic Factor in Treating Residual Burn Wound - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* n.d. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04235296> (accessed September 23, 2023).
- [63] Chang K-P, Lin S-J, Liu S-C, Yi J-S, Chien K-Y, Chi L-M, et al. Low-molecular-mass secretome profiling identifies HMGA2 and MIF as prognostic biomarkers for oral cavity squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2015;5:11689. <https://doi.org/10.1038/srep11689>.
- [64] Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Mitigate Acute Murine Liver Injury via Ets-1 and Heme Oxygenase-1 Up-regulation - *PubMed* n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37723631/> (accessed September 23, 2023).
- [65] Kong X, Patel NA, Chalfant CE, Cooper DR. Ceramide synthesis regulates biogenesis and packaging of exosomal MALAT1 from adipose derived stem cells, increases dermal fibroblast migration and mitochondrial function. *Cell Commun Signal* 2023;21:221. <https://doi.org/10.1186/S12964-022-00900-9>.
- [66] Reina C, Cardella C, Lo Pinto M, Pucci G, Acuto S, Maggio A, et al. Antioxidant, Pro-Survival and Pro-Regenerative Effects of Conditioned Medium from Wharton’s Jelly Mesenchymal Stem Cells on Developing Zebrafish Embryos. *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/IJMS241713191>.
- [67] Mahmoodi M, Cheraghi E, Riahi A. The Effect of Wharton’s Jelly-Derived Conditioned Medium on the In Vitro Maturation of Immature Oocytes, Embryo Development, and Genes Expression Involved in Apoptosis. *Reprod Sci* 2023. <https://doi.org/10.1007/S43032-023-01345-2>.
- [68] Microeconomics of customer relationships n.d. <https://brainmass.com/business/business-management/microeconomics-customer-relationships-553350> (accessed September 23, 2023).

- [69] Duggan K, Bentley K, Stanton RJ, Maillard J-Y. Evaluating the antimicrobial efficacy of long-lasting hand sanitizers on skin. *J Hosp Infect* 2023;141. <https://doi.org/10.1016/J.JHIN.2023.08.020>.
- [70] Wang P, Zhu P, Yu C, Wu J. The Proliferation and Stemness of Peripheral Blood-Derived Mesenchymal Stromal Cells Were Enhanced by Hypoxia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.873662>.
- [71] Cao Y, Bolam SM, Boss AL, Murray HC, Munro JT, Poulsen RC, et al. Characterization of adult human skeletal cells in different tissues reveals a CD90+CD34+ periosteal stem/progenitor population. *Bone* 2023;178:116926. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2023.116926>.
- [72] Mahé D, Bourgeau S, da Silva J, Schleder J, Satie A-P, Kuassivi N, et al. SARS-CoV-2 replicates in the human testis with slow kinetics and has no major deleterious effects ex vivo. *J Virol* 2023. <https://doi.org/10.1128/JVI.01104-23>.
- [73] Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf* 2020;18:537. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2020.06.007>.
- [74] Deng W, Bao L, Gao H, Xiang Z, Qu Y, Song Z, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun* 2020;11. <https://doi.org/10.1038/S41467-020-18149-6>.