

<https://orcid.org/0000-0003-2040-016X>

MEDICINA REGENERATIVA: UNA NUEVA ESPERANZA CONTRA LOS DAÑOS CORNEALES

REGENERATIVE MEDICINE: A NEW HOPE AGAINST CORNEAL DAMAGES

Lucelly Montserrat Medina-Pino.

Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Blvd. Valsequillo y Av. San Claudio, Edificio BIO 1, Ciudad Universitaria, C. P. 72592, Colonia Jardines de San Manuel, Puebla, Pue., México. Teléfono: +522228958029, lucelly.medina@alumno.buap.mx.

Resumen

El daño corneal es de las principales causas de ceguera y es provocado por una gran cantidad de enfermedades, así como lesiones. Su principal tratamiento es el trasplante de córnea, para lo cual hay pocos donantes. No obstante, la medicina regenerativa proporciona nuevas alternativas de tratamiento para enfrentar la escasez de córneas, además de afrontar las complicaciones de los trasplantes de córnea convencionales. Uno de los novedosos tratamientos consiste en usar células del mismo paciente para generar tejidos que puedan trasplantarse, de esta manera se produce un menor rechazo inmunológico. Otro tratamiento es la inyección de células endoteliales de córnea. En México, la escasez de donantes de córnea no es la excepción, por lo cual la empresa en desarrollo *Bifrost Biotech* tiene un proyecto para la elaboración de sustitutos de córnea.

Palabras clave: medicina regenerativa, córnea, ingeniería de tejidos, trasplantes.

Abstract

Corneal damage is one of the main causes of blindness and it is caused by a lot of diseases. Its principal treatment is corneal transplantation. However, regenerative medicine provides new treatment alternatives with fewer complications to deal with the shortage of donor corneas, as well as the complications of conventional corneal transplants. Among the novel treatments one of them is the use of cells from the same patient to generate tissues that can be transplanted, in this way there is less immune rejection. The injection of corneal endothelial cells is another available treatment. In Mexico, the shortage of corneal donors is no exception, for this reason the developing company called *Bifrost Biotech* has a project to generate corneal substitutes.

Keywords: *regenerative medicine, cornea, tissue engineering, transplantation.*

Introducción

Los avances en biotecnología médica han sido un pilar para el desarrollo de técnicas, que permiten a la medicina moderna asemejarse a la ciencia ficción, curando enfermedades que antes eran incurables o solucionando algunos problemas que tienen los tratamientos, para curar a un mayor número de pacientes de una forma más eficaz (Díaz-Fernández & Rodríguez-Ferreiro, p. 685, 2016). Este artículo de divulgación se enfocará en como a través del campo de la medicina regenerativa, se proponen nuevos tratamientos a los daños corneales, que representan un grave problema de salud a nivel mundial.

La medicina regenerativa, también llamada ingeniería de tejidos, es uno de los campos de la investigación más prominentes en la medicina, ya que su principal objetivo es generar sustitutos biológicos que pueden restaurar o mejorar la función de tejidos y órganos (Koo *et al.*, p.128, 2017).

Para que en el campo de la medicina regenerativa fuera posible construir de manera exógena tejidos celulares, fue necesario perfeccionar las técnicas de cultivo celular donde se toman unas células y fuera del organismo se siguen multiplicando y funcionan de la manera en que lo hacían en el organismo. En el perfeccionamiento de estas técnicas se descubrió que las células madre, son útiles para estos fines por los siguientes

motivos: su capacidad de regenerarse a sí mismas y de generar otros tipos de células más diferenciadas de tejidos (pluripotencialidad), así como su gran capacidad de proliferación (Berthiaume *et al.*, p.406, 2011).

El proceso para obtener estos tejidos funcionales consta de construir andamios artificiales tridimensionales (moldes que imitan la forma del tejido que se desea construir), en los que se colocan células vivas, así como sustancias similares a las naturales como factores de crecimiento (véase Figura 1), para que las células se desarrollen adaptándose a esa forma y funcionen tan bien como lo harían en el tejido real para ser trasplantados a un paciente (Koo *et al.*, pp.128-129, 2017).

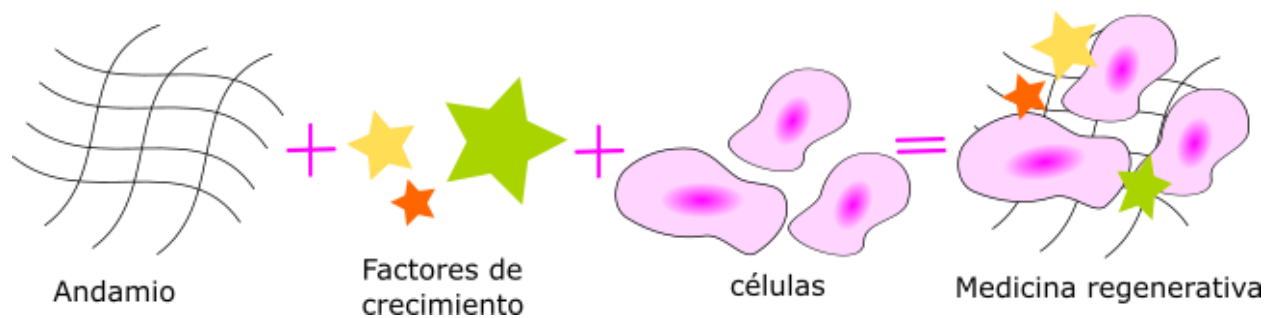


Figura 1. Componentes esenciales para la ingeniería de tejidos. Elaboración propia.

La córnea

Para ver es necesario que la luz atraviese la córnea, la cual es un tejido avascular y transparente, mientras la esclerótica provee oscuridad para que se formen imágenes en la retina y ésta mande la señal a nuestro cerebro, lo que nos permite interpretarlas (Oie & Nishida, p.1, 2013). La córnea es la parte del ojo más externa que no tiene recubrimiento, mientras que la esclerótica se encuentra protegida por un tejido llamado conjuntiva. En la sección A de la Figura 2 se puede observar un diagrama con las partes del ojo antes mencionadas.

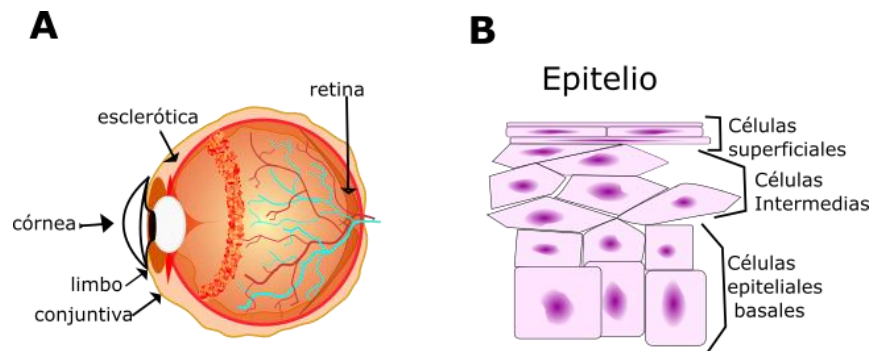


Figura 2. Diagrama de las partes de la córnea y de las capas celulares del epitelio. Elaboración propia.

El tejido corneal está compuesto por tres capas: epitelio, estroma y endotelio, que están formadas respectivamente por células epiteliales, fibroblastos corneales o keratocitos y células endoteliales. El epitelio es el tejido que recubre la córnea, que tiene entre 5 y 7 capas de células formadas por tres tipos celulares: las basales pequeñas, las intermedias y las superficiales (obsérvese en la sección B de la Figura 2) (Habib *et al.*, p.211, 2007).

La regeneración de las células del epitelio es sumamente importante para el buen funcionamiento de nuestra vista y tiene lugar gracias a las células madre epiteliales que se encuentran en la capa basal del limbo, el cual está localizado en la zona entre la conjuntiva y la córnea (parte A Figura 2) (Oie *et al.*, pp.169-170, 2021).

Daños corneales y la ceguera

Retomando que la córnea se encuentra en contacto directo con el exterior sin ningún recubrimiento como la esclerótica, está más expuesta a alteraciones físicas o químicas. Además, es un tejido sumamente importante para poder enfocar y por lo tanto para ver con claridad (Guérin *et al.*, pp.4-5, 2021). Por este motivo, este artículo de divulgación se centrará en los tratamientos de patologías que afectan la córnea, ya que es la principal causante de ceguera (Ong *et al.*, p.2, 2020) y en su mayoría se hablará de la deficiencia de células madre del limbo (CML), ya que es de las más investigadas.

La CML causa una opacidad que invade la córnea, ya que el tejido se vasculariza afectando la agudeza visual (véase Figura 3) y a menudo causando ceguera (Oie & Nishida, pp.2-3, 2013). Esta tiene muchas causas como: enfermedades adquiridas no

mediadas por el sistema inmunológico, lesiones químicas o térmicas, enfermedades primarias adquiridas mediadas por el sistema inmunitario incluido el síndrome de Stevens-Johnson y enfermedades hereditarias como la Aniridia (Oie *et al.*, p.170, 2021).



Figura 3. Córnea con CML. Nota: Adaptado de "Acute Angle Closure-glaucoma.jpg" [Fotografía], por Jonathan Trobe, Wikimedia Commons (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16116086>). CC BY 3.0.

Tratamientos actuales

Para restaurar la función fisiológica del epitelio corneal en estados de enfermedad, solo hay tres formas. La primera es el reemplazo con una fuente externa de células epiteliales de córnea (CEC) saludables, la segunda es la reparación de CEC deterioradas y la tercera es la redistribución de CEC funcionales para reemplazar CEC dañadas o perdidas. El tratamiento actual para la insuficiencia endotelial corneal se basa principalmente en la reposición por una fuente exógena de CEC saludables a través de diversas técnicas de trasplantes de córnea (Ong *et al.*, p.1, 2021).

Las técnicas de trasplante que existen en este momento comprenden desde las queratoplastias penetrantes de espesor total hasta las queratoplastias endoteliales avanzadas de espesor parcial (véase Figura 4), siendo que estas últimas han mejorado significativamente los resultados de los trasplantes de córnea. Las primeras fueron el

estándar de tratamiento de enfermedades del endotelio corneal a lo largo del siglo XX, donde todas las capas corneales del receptor eran reemplazadas por un injerto corneal de donante que se sutura al receptor. No obstante, todas estas técnicas dependen de un suministro de córneas de donantes de grado transplantable, lo cual limita su disponibilidad y restringe el número de trasplantes que se pueden realizar en todo el mundo. En un informe de 2016, se estimó que solo se estaba cumpliendo el 1.5% de las demandas mundiales de trasplantes de córnea. Además, se informó que alrededor de un tercio de los tejidos de córnea de donantes recolectados no eran adecuados para cirugías de trasplante, debido a una deficiencia de células endoteliales. Por otra parte, los trasplantes de córnea también pueden complicarse por los riesgos de rechazo y fracaso del injerto alogénico (Ong *et al.*, pp.2-7, 2021).

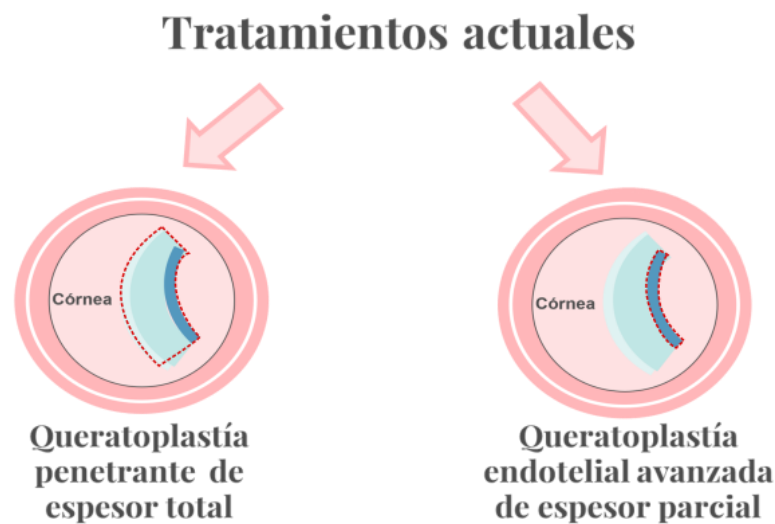


Figura 4. Tipos de trasplante empleados actualmente. Elaboración propia.

Por consiguiente, es importante que las técnicas convencionales de trasplante de córnea sean reemplazadas por alternativas novedosas, incluidas las terapias basadas en células escalables y la medicina regenerativa. Para lograr esto, se requieren más investigaciones traslacionales y ensayos clínicos para mejorar las técnicas terapéuticas específicas, así como determinar la seguridad y eficacia a largo plazo de cada nueva terapia (Ong *et al.*, p.10, 2021).

Medicina regenerativa para córnea

Oie y colaboradores, reportaron que de los cuarenta y dos artículos que revisaron sobre medicina regenerativa de la córnea, treinta y ocho se enfocaban en el tratamiento de CML. En su investigación, mencionan que Pellegrini y colaboradores reportaron el primer estudio clínico de trasplante de células epiteliales autólogas limbares cultivadas (CLET). Tras este informe, muchos investigadores han reportado la eficacia y seguridad de CLET (Oie *et al.*, pp.172-175, 2021), la cual es una técnica que utiliza las células epiteliales de córnea de un donante o de un ojo del mismo paciente. Por lo tanto, el uso de células autólogas solo puede darse en pacientes con CML unilateral, es decir, pacientes que tienen un ojo sano.

No obstante, para evitar dañar el ojo sano de las personas o para pacientes con CML bilateral, se ha desarrollado el trasplante autólogo de células epiteliales de la mucosa oral cultivadas (COMET) (Oie & Nishida, pp.3-5, 2013). Para comprender las diferencias entre los distintos tipos de CLET y el COMET, en la tabla 1 podemos observar los porcentajes de recuperación, así como los porcentajes de rechazo y otros problemas que se dan con estas técnicas. Especialmente podemos notar, que tanto el CLET como el COMET autólogos tienen como ventaja una tasa cero de rechazo inmunológico.

Tabla 1. Comparativo entre algunos tipos de trasplantes de tejidos generados por medicina regenerativa (Oie *et al.*, p.169, 2021).

	CLET autólogo	CLET alógeno	COMET autólogos
tasa media de reconstrucción de superficie ocular	74,1%	71,4%	66,7%
tasa de recuperación visual	54,5%	71,4%	66,7%
la incidencia de rechazo inmunológico	0%	7,1%	0%
queratitis infecciosa	4,6%	12,0%	5,3%
hipertensión / glaucoma ocular	6,3%	7,1%	8,1%,

Otra alternativa es la inyección directa de CEC en la cámara anterior, donde el paciente debe permanecer boca abajo por tres horas para que las CEC se adhieran a la superficie corneal posterior (Parekh *et al.*, p.8, 2017). También se ha usado magnetismo para su unión con microesferas, nanopartículas y hierro (Ong *et al.*, p.3, 2020).

Uno de los recursos utilizados para la ingeniería de tejidos de córnea es la sangre de cordón umbilical y en sí, la sangre en general ha sido utilizada para tratar gran variedad de enfermedades oftálmicas, pero este procedimiento aún no ha sido aplicado en humanos (Giannaccare *et al.*, pp.1-2, 2020).

Otra alternativa que se plantea para atacar la problemática de la escasez global de córneas de donantes para el tratamiento de los trastornos endoteliales es el uso de córneas de donantes de la tercera edad (>60 años) que se encuentran en mayor disponibilidad, pero que por su capacidad menos proliferativa constituyen un desafío. Por lo cual se ha reportado, el uso de ácido hialurónico en combinación con el inhibidor de Rho-quinasa Y-27632 para mejorar las tasas de adhesión tempranas y la proliferación, lo cual permite utilizar estas córneas para trasplante (Parekh *et al.*, p.1, 2017).

En la Figura 5, se puede observar todas las soluciones antes mencionadas a las problemáticas actuales, que brinda la medicina regenerativa para recuperar la visión de aquellos con daño corneal.



Figura 5. Soluciones a las problemáticas actuales de los trasplantes de córnea. Elaboración propia.

Un punto importante para mencionar es que el cultivo de CEC humanas requiere instalaciones especializadas, personal capacitado, un entorno acreditado en “Buenas Prácticas de Fabricación”, así como el cumplimiento de las normas de seguridad reglamentarias para poder utilizar estas CEC cultivadas en ensayos clínicos en humanos (Ong *et al.*, p.15, 2020). Para todo ello, es necesario realizar una fuerte inversión económica, por lo cual es prácticamente imposible que haya uno de estos sitios de fabricación en cada hospital donde se realicen los trasplantes.

Por esto, se han creado unos equipos para el transporte de estos tejidos de epitelio corneal, con tres funciones básicas que son mantener la temperatura y la presión constantes, así como la esterilidad (Oie & Nishida, pp.5-6, 2013).

El panorama en México

De acuerdo con la bibliografía revisada en este artículo de divulgación, encontramos que los avances en medicina regenerativa se han aplicado en centros de procesamiento celular (Oie & Nishida, pp.5-6, 2013) como el FiT (Facility for iPS Cell Therapy) ubicado en Kyoto y el Centro para células y terapia génica ubicado en Houston. Y aunque en México no contamos con ningún emprendimiento de esa magnitud, no estamos en ceros en el área de medicina regenerativa de córnea. Actualmente en nuestro país, existe la iniciativa *Bifrost Biotech*, un proyecto de una empresa de biotecnología del sector salud, orientada a desarrollar terapias, tratamientos y curas de nueva generación a diversos problemas de salud, actualmente su enfoque son los sustitutos de córnea (Franco-Calvillo, 2021).



Figura 6. Miembros fundadores de *Bifrost Biotech* Nota. Adaptado de Equipo de *Bifrost Biotechnologies* [Fotografía], por Marín, 2021, CHIC MAGAZINE.

Los alumnos de la Universidad Autónoma del Estado de México, creadores de este proyecto *Bifrost Biotech* (véase Figura 6), que aún se encuentra en una fase temprana de desarrollo, han sido ganadores del primer lugar en concursos de Innovación Empresarial, a nivel nacional el premio Santander y a nivel internacional el concurso Pharma Cup 2020 Innovación en Salud (Marín, 2021).

Conclusión

El panorama de la medicina regenerativa corneal es muy prometedor, ya que nos proporciona una gran gama de alternativas que se encuentran en las fases clínicas de experimentación y que próximamente, al terminar las pruebas y contar con una inversión por parte de las industrias llegarán a más personas. Entre las alternativas para enfrentar este gran problema de salud oftálmica que afecta en gran medida la vida de muchas personas tenemos el CLET, el COMET, la inyección de células y el tratamiento de córneas de donantes antes no apropiadas para trasplante. Con estas nuevas técnicas que utilizan la ingeniería de tejidos, podríamos enfrentar la escasez de donantes de córneas y el rechazo inmunológico, permitiendo así que aquellos con distintos tipos de daño corneal, especialmente aquellos con CML tengan la oportunidad de recuperar su vista.

No obstante, la creación de nuevas empresas que puedan implementar estos tratamientos de punta en nuestro país sería algo que beneficiaría sobre manera nuestro desarrollo, así como también permitiría que los costos de estos nuevos tratamientos estuvieran al alcance de cualquier mexicano. Y, aunque no seamos afectados por el daño corneal en este momento, tener a mano alternativas para enfrentar un problema de salud tan grave, siempre sería una mejor opción.

Agradecimientos

Este artículo fue desarrollado gracias al apoyo del Dr. Enrique González Vergara, mediante su paciente guía en las estrategias de redacción científica. Agradezco también, a la Dirección de Bibliotecas Universitarias BUAP por sus servicios para consultar toda la bibliografía utilizada.

Referencias

- Berthiaume, F., Maguire, T. J., & Yarmush, M. L. (2011). Tissue engineering and regenerative medicine: History, progress, and challenges. In *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* (Vol. 2, pp. 403–430). Annual Reviews. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257>
- Díaz-Fernández, U., & Rodríguez-Ferreiro, A. (2016). *Aplicaciones de la biotecnología en el desarrollo de la medicina personalizada*. MEDISAN. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000500013
- Franco-Calvillo, A. (2021). *Premio Santander a la Innovación Empresarial a proyecto Bifrost Biotech*. Anahuac Informa. <https://www.anahuac.mx/mexico/noticias/Premio-Santander-a-la-Innovacion-a-proyecto-Bifrost>
- Giannaccare, G., Carnevali, A., Senni, C., Logozzo, L., & Scorcia, V. (2020). Umbilical Cord Blood and Serum for the Treatment of Ocular Diseases: A Comprehensive Review. In *Ophthalmology and Therapy* (Vol. 9, Issue 2, pp. 235–248). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00239-9>
- Guérin, L. P., Le-Bel, G., Desjardins, P., Couture, C., Gillard, E., Boisselier, É., Bazin, R., Germain, L., & Guérin, S. L. (2021). The human tissue-engineered cornea (HTEC): Recent progress. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 3, pp. 1–43). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22031291>
- Habib, N., Levičar, N. Y., Gordon, M., Jiao, L., & Fisk, N. (2007). Stem Cell Repair and Regeneration. In *Stem Cell Repair and Regeneration, Volume 2*. IMPERIAL COLLEGE PRESS. <https://doi.org/10.1142/p480>
- Koo, S., Santoni, S. M., Gao, B. Z., Grigoropoulos, C. P., & Ma, Z. (2017). Laser-assisted biofabrication in tissue engineering and regenerative medicine. In *Journal of Materials Research* (Vol. 32, Issue 1, pp. 128–142). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1557/jmr.2016.452>
- Marín, W. (2021). *Bifrost Biotechnologies, córneas artificiales para el futuro*. <https://www.chicmagazine.com.mx/estilo-de-vida/wellness/bifrost-biotechnologies-corneas-artificiales-para-el-futuro>
- Oie, Y., Komoto, S., & Kawasaki, R. (2021). Systematic review of clinical research on regenerative medicine for the cornea. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 65, 169–183. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00821-z>
- Oie, Y., & Nishida, K. (2013). Regenerative medicine for the cornea. In *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2013/428247>
- Ong, H. S., Ang, M., & Mehta, J. (2021). Evolution of therapies for the corneal endothelium: Past, present and future approaches. In *British Journal of Ophthalmology* (Vol. 105, Issue 4). <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316149>
- Ong, H. S., Peh, G., Neo, D. J. H., Ang, H. P., Adnan, K., Nyein, C. L., Morales-Wong, F., Bhogal, M., Kocaba, V., & Mehta, J. S. (2020). A Novel Approach of Harvesting Viable Single Cells from Donor Corneal Endothelium for Cell-Injection Therapy. *Cells*, 9(6), 1428. <https://doi.org/10.3390/cells9061428>
- Parekh, M., Ahmad, S., Ruzza, A., & Ferrari, S. (2017). Human corneal endothelial cell cultivation from old donor corneas with forced attachment. *Scientific Reports*, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00209-5>
- Trobe, J. (s.f.). Acute Angle Closure-glaucoma [Fotografía]. Recuperado de <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16116086>