

# AZÚCARES: UNA CAPA PROTECTORA EXCEPCIONAL DE LA SUPERFICIE OCULAR

## SUGARS: AN EXCEPTIONAL PROTECTIVE COAT FOR THE OCULAR SURFACE

ARGÜESO P<sup>1</sup>

Las superficies apicales corneal y conjuntival se enfrentan a la crítica función de formar una barrera protectora que evite que los patógenos, alérgenos e irritantes entren en el ojo, pero que al mismo tiempo permita un recambio selectivo de moléculas con el entorno. Una ruptura de esta barrera, tanto de forma aguda como crónica, resulta en un amplio espectro de trastornos de la superficie ocular, tales como ojo seco, alergias e infecciones, que pueden finalmente conducir a una alteración importante de la visión. El conocimiento de la composición de esta barrera y de su función ha sido, por tanto, de primordial importancia para encontrar mejores tratamientos para estas enfermedades y para reducir su impacto socio-económico.

Tradicionalmente, la protección del epitelio mucoso se ha atribuido a la presencia de dos barreras moleculares (Madara 1990) (1). La primera barrera, o barrera extrínseca, consiste en una capa externa de moco secretado que atrapa y elimina a los agentes dañinos, al mismo tiempo que estabiliza el microambiente sobre la superficie ocular. La segunda barrera, o barrera intrínseca, se compone de membranas celulares epiteliales individuales, que forman la gran parte del revestimiento epitelial, y de las uniones intercelulares que sellan los espacios entre células adyacentes. El papel de las uniones intercelulares en la permeabilidad paracelular y su alteración en las enfermedades epiteliales está bastante bien documentado. Menos explorado se encuentra el papel de las membranas epiteliales celulares y su capa filamentosa en la protección de las superficies apicales y en la permeabilidad transcelular de moléculas y microorganismos.

Al igual que en todas las superficies mucosas del cuerpo humano, la superficie de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva está cubierta por un glicocálix uniforme compuesto de residuos de azúcares ramificados unidos a proteínas. Utilizando la microscopía electrónica de transmisión, Bárbara Nichols demostró elegantemente a principios de los años ochenta que el grosor de la capa de azúcares de la superficie ocular se extendía aproximadamente 300 nm por encima de la membrana apical (Nichols 1983) (2). Desde entonces, los avances en la tecnología de biología molecular han permitido la identificación de las mucinas asociadas a la superficie celular como los principales componentes del glicocálix epitelial. Éstas son glicoproteínas integrales de membrana definidas por su alto nivel de glicosilación; hasta un 80% de la masa mucinosa es azúcar. Las funciones de los carbohidratos de la mucina (u O-glicanos) no se conocen completamente, pero se ha planteado como hipótesis que actuarían preservando la función de barrera al crear una barrera de difusión de los componentes extracelulares. Nuestro laboratorio ha estado explorando esta hipótesis utilizando tinción con rosa de bengala, una tinción orgánica utilizada clínicamente para evaluar la lesión del epitelio de la superficie ocular en trastornos de la misma. Las primeras comunicaciones planteaban que el rosa de bengala teñía células descamadas, degeneradas o muertas. Sin embargo, utilizando sistemas *in vitro*, hemos demostrado que el rosa de bengala puede penetrar las células epiteliales corneales humanas sanas y que la inducción de mucinas O-glicosiladas de la superficie celular bloquea la captación de rosa de bengala (Argüeso 2006) (3).

<sup>1</sup> Assistant Scientist. Schepens Eye Research Institute. Harvard Medical School. 20 Staniford St. Boston, MA 02114  
E-mail: pablo.argueso@schepens.harvard.edu

Los datos sugieren que, en pacientes con trastornos de la superficie ocular, el rosa de bengala tiñe áreas focales de células que o bien muestran ausencia o bien alteración de la glicosilación en la red de mucina que cubre la superficie celular apical. Más recientemente, hemos demostrado que los O-glicanos mucinosos protegen las células epiteliales corneales humanas al proporcionar una capacidad anti-adhesiva a sus membranas apicales (Sumiyoshi 2008) (4). El mecanismo de protección parece implicar azúcares agrupados en el eje proteico de la mucina, que confiere a las mucinas de la superficie celular una estructura extensa y rígida y previene que se plieguen en una conformación globular. En la superficie ocular, los O-glicanos de las mucinas que sobresalen podrían, por tanto, contribuir a la lubricación del límite superficial, evitando que la superficie epitelial conjuntival tarsal del ojo se adhiera a la córnea durante el parpadeo o el sueño e impidiendo la lesión de la superficie epitelial por abrasión.

Es emocionante especular con la posibilidad de que azúcares en el glicocáliz puedan formar estructuras altamente organizadas que proporcionen una barrera protectora efectiva. Durante los últimos años, se ha hecho cada vez más evidente que las interacciones polivalentes entre las lectinas animales (proteínas con capacidad de unión a azúcares, incluyendo selectinas, siglecs y galectinas) y las cadenas de glicanos en las glicoproteínas de la superficie celular pueden llevar a la formación de retículas termodinámicamente favorables en las superficies celulares (Brewer 2002) (5). Las funciones biológicas propuestas para estas retículas incluyen la regulación de la adhesión entre células y matriz extracelular, el agrupamiento de glicoproteínas de la superficie celular en dominios específicos, la señalización intracelular y el destino celular. La formación de las retículas se encuentra regulada genéticamente por la expresión de la proteína portadora del carbohidrato y de las enzimas glicosiltransferasas implicadas en su biosíntesis. También es crítico el número de ligandos de carbohidratos por molécula, ya que las afinidades de unión de las lectinas se ven aumentadas por la presencia de grupos de carbohidratos. Las mucinas de la superficie celular son excelentes candidatas para la formación de fuertes complejos heterogéneos en la superficie celular con lectinas poliva-

lentes, debido a su elevada expresión en tejidos mucosos y a la presencia de múltiples copias de azúcares en su eje proteico. Debido a que las interacciones de los azúcares con lectinas polivalentes puede ser bloqueada transitoriamente utilizando inhibidores competitivos específicos, este modelo de organización de la superficie celular podría conducir a nuevos abordajes para mejorar la eficiencia de la permeabilidad farmacológica a través de la vía transcelular tras instilación tópica. Son por tanto previsibles futuros esfuerzos de investigación para descifrar si las moléculas de azúcares gobiernan las asociaciones macromoleculares en las membranas apicales de los tejidos mucosos, incluyendo la superficie ocular, lo cual podría mostrarse relevante para la función de la barrera apical.

La comprensión de la estructura individual y del papel de las cadenas de azúcares en los procesos biológicos es una de las últimas fronteras de la biología molecular. La identificación de las enzimas clave implicadas en la biosíntesis de glicanos y la futura investigación en la composición de carbohidratos de la superficie ocular debería mejorar nuestro conocimiento de la biología de la superficie ocular en estados normales y patológicos, lo cual podría potencialmente llevar al desarrollo de nuevos abordajes basados en los carbohidratos para prevenir y curar los trastornos de la superficie ocular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Madara JL. Warner-Lambert/Parke-Davis Award lecture. Pathobiology of the intestinal epithelial barrier. *Am J Pathol* 1990; 137: 1273-1281.
2. Nichols B, Dawson CR, Togni B. Surface features of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 570-576.
3. Argüeso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, Sumiyoshi M, Gipson IK. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 113-119.
4. Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, Gipson IK, Mantelli F, Argüeso P. Antiadhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 197-203.
5. Brewer CF, Miceli MC, Baum LG. Clusters, bundles, arrays and lattices: novel mechanisms for lectin-saccharide-mediated cellular interactions. *Curr Opin Struct Biol* 2002; 12: 616-623.