



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Editorial

Biomarcadores de la lágrima como fuente de información de la superficie ocular. ¿Las lágrimas como espejo del ojo?

The tear biomarkers, as source of information for the ocular surface. the tears as mirror of the eye?

A. Acera^a y E. Vecino^{b,*}

^a Bioftalmik, Derio, Vizcaya, España

^b Departamento de Biología Celular e Histología, Grupo de Oftalmo-Biología Experimental (GOBE), Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Vizcaya, España

La película lagrimal constituye el primer elemento del sistema óptico ocular y cumple con las importantes funciones de protección mecánica, antimicrobiana, aporte nutricional de la superficie ocular y función refractiva, entre otras. La formación y estabilidad de la película lagrimal tanto en el ojo sano como en el enfermo depende de la composición y propiedades físicas de la lágrima.

Una de las dificultades que presentan las enfermedades de la superficie ocular es el solapamiento en su clínica y exploración, debido en parte a su frecuente coexistencia en un mismo sujeto, lo que hace más difícil su diagnóstico y tratamiento. Numerosas patologías, tales como la blefaritis, el síndrome de ojo seco o la alergia ocular, constituyen un ejemplo de ello. No podemos olvidar diversas situaciones en las que por causa iatrogénica se altera la superficie ocular, como en el glaucoma, en el postoperatorio de catarata, etc.

En estos últimos años, la búsqueda de biomarcadores para las enfermedades humanas está teniendo más éxito debido al desarrollo de nuevas técnicas cada día más sensibles, que aparecen en el campo de la genómica y de la proteómica. La descripción de estos biomarcadores permitirá a la comunidad científica desarrollar métodos diagnósticos más fiables, conocer los mecanismos íntimos de la enfermedad, poder predecir su progresión y acercarse a la optimización terapéutica.

Gracias a estos avances en las técnicas de análisis, cada vez se requieren cantidades menores de muestra para un análisis muy completo. Para conocer la fisiopatología de enfermedades

de la superficie ocular mediante el análisis de la lágrima es necesario conocer todos sus componentes de una forma integrada y no mediante análisis aislados como se viene haciendo habitualmente, si bien es verdad que, al obtener volúmenes tan pequeños, hay casos en los que el análisis tiene que ser fraccionado, aunque lo ideal es analizar todos los componentes de la lágrima en su conjunto. Con la ayuda de técnicas tan precisas y que requieren cantidades muy pequeñas de lágrima tales como las técnicas de composición de perfiles, la cromatografía líquida de alto rendimiento o los arrays de proteínas, que te permiten analizar hasta 500 proteínas en una misma muestra de lágrima, es más fácil un análisis integrado de los componentes presentes en la lágrima.

Numerosos trabajos se afanan en describir el mejor método para la toma de lágrima que permita recoger el mayor volumen posible sin irritar la superficie ocular. Los primeros tests a principio de los años 80 analizaban directamente la película lagrimal mediante mediciones en el tiempo de ruptura. Posteriormente se fueron desarrollando técnicas para recoger la lágrima y poder analizar su composición mediante análisis bioquímicos más convencionales. Los métodos más empleados en recolección de lágrima han venido siendo las tiras de Schirmer, los capilares de vidrio y bastones de poliéster o hemostetas¹. La problemática de todos estos casos se acentúa en los casos de análisis de la lágrima en patologías como el síndrome de ojo seco, ya que el volumen que se obtiene es mínimo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.vecino@ehu.es (E. Vecino).

En el modelo actual la película lagrimal se encuentra formada por 2 capas en la que la capa mucoacuosa está cubierta por 2 capas de lípidos cuya función principal es evitar la evaporación y mejorar la estabilidad de la película lagrimal. Los lípidos polares forman una capa hidrofílica que se encuentra adyacente a la capa mucoacuosa y los lípidos no polares forman una capa hidrofóbica presente en la interfase lágrima-aire.

El análisis de las mucinas presentes en la lágrima es fundamental. Son el componente glucoproteico del mucus, y su principal característica es la capacidad de adherirse a moléculas tanto hidrofóbicas como hidrofílicas. La capa mucosa tiene la función de mantener adherida la película lagrimal al epitelio corneal y evitar así su disgregación. Además constituye una barrera contra la invasión bacteriana y las células inflamatorias. Recientemente, Corrales et al. han descrito cómo una mucina, en concreto la MUC1, mediante el análisis de su expresión, puede ser utilizada como test diagnóstico para la patología de ojo seco².

Los lípidos son otro componente a tener en cuenta. Mediante lipidómica, que permite el análisis de los lípidos presentes en la lágrima o la metabolómica, se puede conocer lípidos alterados o perfiles lipídicos de diferentes patologías de la superficie ocular, cobrando una relevancia significativa en patologías como ojo seco o blefaritis.

Por último, la mayoría de los trabajos realizados estos últimos años en lágrima hacen referencia a biomarcadores proteicos. Son dianas terapéuticas fáciles de abordar, bien desde la inhibición de su síntesis en la glándula lagrimal o en el epitelio tanto corneal, como conjuntival, mediante oligonucleótidos antisentido, silenciadores de ARN o inhibidores de la señal intracelular, e incluso el bloqueo selectivo de su receptor mediante anticuerpos monoclonales.

Nuestros resultados en el análisis del proteoma de la lágrima en diferentes patologías de la superficie ocular nos han permitido diferenciar hasta 250 proteínas. Así, en la lágrima de pacientes con conjuntivocalasia se encontraron 24 proteínas que estaban significativamente sobreexpresadas respecto a los controles. Tres de estas proteínas pertenecían a la familia S100, la S100-A8, S100-A9 y S100-A4. Son proteínas implicadas en procesos proinflamatorios de la superficie ocular, lo que nos permitió evidenciar la influencia de la inflamación en la etiopatogenia de la enfermedad³.

Además, se encontraron también proteínas implicadas en la síntesis y degradación del citoesqueleto como la *GTP-binding protein 2* y la *tubulin-specific chaperone A*, y proteínas implicadas en procesos de estrés oxidativo, como la *peroxirrodoxin-1, -5*, la *glutathione S-transferase P (GSTP)* y la *fatty acid-binding protein epidermal*, cuya expresión era mayor en la lágrima de pacientes con conjuntivocalasia que en la lágrima de pacientes sanos.

En definitiva, estos resultados evidenciaron que en la conjuntivocalasia parece que intervienen los procesos de inflamación, queratinización y estrés oxidativo.

En el queratocono, una enfermedad clasificada tradicionalmente como no inflamatoria, gracias a recientes análisis en la lágrima de pacientes con esta patología, se ha observado que está presente un componente inflamatorio en la lágrima en contacto directo con la superficie corneal alterada⁴.

En análisis realizados en el proteoma de la lágrima de pacientes con queratocono observamos una alteración en la composición de la lágrima frente a pacientes sanos utilizados como controles⁵. Por un lado, la concentración de proteína total en la lágrima de pacientes con queratocono era menor, quizá por el aumento observado en la concentración de proteasas con respecto a la lágrima control, y por otro, la expresión diferencial de proteínas como la cistatina, lipocalin-1, lipofilina y fosfolipasa A2 se encontraron alteradas en pacientes con queratocono, sugiriendo que estas proteínas podían tener un papel relevante en la patología del queratocono.

Todavía queda mucho camino por recorrer, aunque los avances en estos últimos años están siendo muy esperanzadores en el campo diagnóstico mediante la integración entre la biotecnología y la clínica. Una vez detectados los marcadores moleculares que caracterizan a cada patología ocular, el siguiente paso consistirá en estudiar los mecanismos por los cuales estos marcadores se alteran con el fin de poder restaurar la homeostasis lagrimal.

La lágrima es una fuente muy importante de información sobre lo que está ocurriendo en la superficie ocular, y el conocimiento sobre su alteración mediante el análisis de biomarcadores en diversas patologías nos indicarán el camino hacia cómo curarlas.

Financiación

El trabajo presentado en el editorial ha sido financiado con proyectos de grupos consolidados Gobierno Vasco (IT437-10), Red de Patología Ocular RETICS (RD07/0062).

BIBLIOGRAFÍA

1. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Duran JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res.* 2008;40:315-21.
2. Corrales RM, Narayanan S, Fernández I, Mayo A, Galarreta DJ, et al. Ocular mucin gene expression levels as biomarkers for the diagnosis of dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8363-9.
3. Acera A, Suárez T, Rodríguez-Agirretxe I, Vecino E, Durán JA. Changes in tear protein profile in patients with conjunctivocaliasis. *Cornea.* 2011;30:42-9.
4. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2005;112:654-9.
5. Acera A, Vecino E, Rodríguez-Agirretxe I, Aloria K, Arizmendi JM, et al. Changes in tear protein profile in keratoconus disease. *Eye.* 2011;25:1225-33.