



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE CIENCIAS

# **Grado en Óptica y Optometría**

MEMORIA DE TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

**CONCEPTOS ACTUALES SOBRE CÉLULAS MADRE EN LA CONJUNTIVA**

Presentado por Eva Vélez Sánchez  
Tutelado por: Dra. Laura García Posadas  
Tipo de TFG:  Revisión  Investigación

## ÍNDICE

RESUMEN / <i>ABSTRACT</i>	3
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	4
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGÍA	5
4. RESULTADOS	6
4.1. Introducción a las células madre	6
4.1.1. Definición	6
4.1.2. Tipos	6
4.1.3. Métodos de detección de células madre	8
4.2. Células madre de la superficie ocular	9
4.3. Células madre de la conjuntiva	11
4.3.1. Localización y características	13
4.3.2. Posibilidades terapéuticas	15
5. DISCUSIÓN	17
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18

## RESUMEN

Las células madre son fundamentales en nuestro organismo y también lo son en el ojo. En la superficie ocular las células madre más estudiadas son las que se encuentran en el epitelio limbar; son las llamadas células madre limbo corneales. Pero los estudios más recientes también sitúan células madre en la conjuntiva, tanto en el epitelio como en el estroma. En este trabajo se lleva a cabo una revisión bibliográfica de dichas células. Las células madre epiteliales están repartidas por todo el epitelio conjuntival, pero la región más enriquecida es el epitelio del fórnix, en comparación con los epitelios bulbar o palpebral. Las del estroma conjuntival son células madre mesenquimales. A lo largo de este trabajo se revisan los distintos marcadores empleados para identificar y localizar estas células madre, se describen sus características y se analiza su implicación en la práctica clínica y terapéutica.

Palabras clave: células madre, conjuntiva, superficie ocular.

## ABSTRACT

Stem cells are essential in our body and they are also essential in the eye. The most studied stem cells within the ocular surface are those found in the limbar epithelium; they are the so-called corneal limbus stem cells. But the latest studies have also localized stem cells in the conjunctiva, both in the epithelium and in the stroma. In this work, a bibliographic review of these cells is carried out. Epithelial stem cells are distributed throughout the conjunctival epithelium, but the most enriched region is the forniceal epithelium, compared to bulbar or palpebral epithelia. Those of the conjunctival stroma are mesenchymal stem cells. Throughout this work, the different markers used to identify and locate these stem cells are reviewed, their characteristics are described, and their implication in clinical and therapeutic practice is analyzed.

Keywords: conjunctiva, ocular surface, stem cells.

## 1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Las células madre son un tipo de células especiales que presentan dos características fundamentales que las definen: la regeneración perpetua y la capacidad que tienen para diferenciarse en una célula adulta especializada. Estas células se encuentran en diversas regiones del cuerpo humano, y la superficie ocular es una de ellas. Las células madre más estudiadas de la superficie ocular son las células madre limbares, que se encuentran en el epitelio del limbo de la córnea. (1) Pero investigaciones recientes confirman que en la conjuntiva también tenemos células madre.

Dado que la conjuntiva influye en el mantenimiento de la superficie ocular (2), es muy probable que las células madre de la conjuntiva puedan influir en su homeostasis y buen funcionamiento. Sin embargo, a diferencia de las células madre limbares, apenas tenemos información de las células madre de la conjuntiva. No obstante, el interés sobre ellas ha ido aumentando y se están empezando a estudiar más en los últimos años.

Por lo tanto, debido a la importancia de la conjuntiva en la salud de la superficie ocular, las evidencias de que existen células madre en este tejido, y la poca y dispersa información al respecto, se decide hacer este trabajo bibliográfico para recopilar y poner en conjunto toda la información posible sobre las características, localización e importancia a nivel clínico y terapéutico de las células madre en la conjuntiva.

## 2. OBJETIVOS

- Definir qué son las células madre y clasificarlas según su potencialidad.
- Describir qué es la superficie ocular, qué estructuras las componen, y dónde están las principales células madre que la componen.
- Realizar una revisión bibliográfica de las células madre en la conjuntiva, centrándonos en su localización, características y posibles aplicaciones.

## 3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos sobre las células madre, su definición y sus características. También se han realizado búsquedas sobre las células madre más importantes de la superficie ocular, así como el tema principal que atañe este trabajo, las células madre de la conjuntiva, su localización y características, al igual que las patologías que se relacionan con una deficiencia de las mismas.

Para la realización de este trabajo se llevaron a cabo búsquedas en Google Académico y Pubmed. Para ello se han utilizado términos como “conjunctival stem cells” y “conjunctival mesenchymal stem cells”. Dichas búsquedas arrojaron 7 y 51 resultados en Pubmed, respectivamente. En Google Académico se encontraron 266 y 1 resultados. Tras la lectura de los títulos se descartaron varios de ellos por no estar relacionados con el tema.

Finalmente, de todos los artículos seleccionados, 22 de ellos fueron los que se escogidos, ya que contenían la información más relevante para la realización del trabajo.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Introducción a las células madre

#### 4.1.1. Definición

Las células madre son un tipo de células que existen en el organismo tanto de animales como de plantas, las cuales se pueden dividir produciendo otras células. Unas continúan como células madre y otras se van a diferenciar, es decir, especializarse para formar otros tejidos. Están presentes en todos los tejidos autorrenovables con un alto grado de diferenciación celular que las caracteriza.

Las principales características de las células madre son:

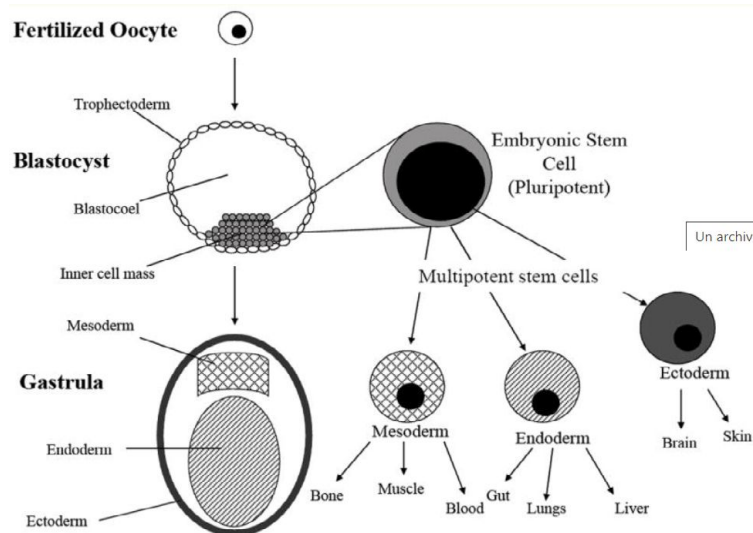
- Mantenerse pobremente diferenciadas con un citoplasma primitivo.
- Alta capacidad de autorrenovarse sin cometer ningún error en el proceso.
- Larga esperanza de vida con un ciclo celular largo.
- Ser capaces de llevar a cabo divisiones simétricas o asimétricas, de manera que se active su proliferación debido a la cicatrización o por su puesta en cultivo. (3)
- Son células de ciclo lento, lo que es importante porque permite a estas células preservar su capacidad proliferativa y reducir los errores asociados con la replicación del ADN. (4)

#### 4.1.2. Tipos

Las células madre se puede clasificar en distintos tipos en función de sus propiedades biológicas y su potencialidad:

- Las **células madre totipotentes** están presentes en las primeras fases del desarrollo embrionario, es decir, cuando el óvulo está fecundado en el proceso de segmentación o clivaje. Estas células tienen la capacidad de formar un organismo completo, ya que pueden diferenciarse en cualquiera de los tipos celulares, tanto embrionarios como extraembrionarios (placenta y anejos placentarios). La célula madre totipotente principal es el cigoto. (5)
- Las **células madre pluripotentes**, son células que tienen la capacidad de diferenciarse en los diferentes tipos de células del cuerpo. Proviene de los embriones, ya que aparecen en el periodo embrionario y no se diferencian hasta que no se convierten en células madre multipotentes. Estas células además pueden aislarse y cultivarse en una capa de células llamadas alimentadoras, que las proporcionan señales desconocidas para que las células proliferen, pero aun así manteniendo su pluripotencia. (3)

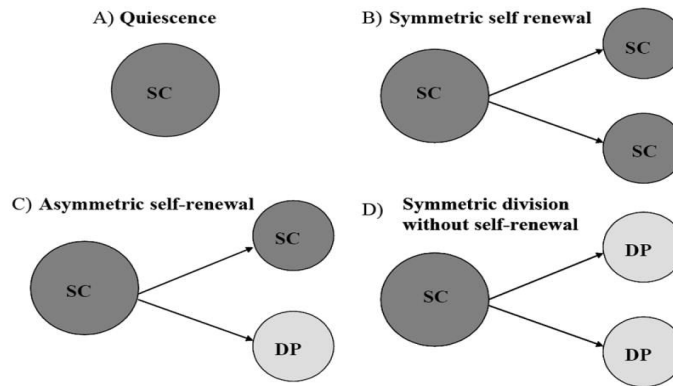
- Las **células madre multipotentes** poseen las características esenciales para especializarse en todas las células de una línea germinal particular: endodermo, mesodermo o ectodermo, tal y como se muestra en la Figura 1. Estas células madre multipotentes también pueden delimitarse, para formar parte de tejidos, cómo puede ser el tejido epitelial. (3)
- Las **células madre unipotentes o células progenitoras**, se diferencian de las demás por presentar una baja potencialidad, ya que solo pueden especializarse en un único linaje celular. (5)



**Figura 1. Derivación de células madre.** Este gráfico muestra cómo durante el desarrollo, las células experimentan proliferación y especialización desde el óvulo fecundado, hasta el blastocisto y la gástrula. Las células madre pluripotentes derivan de la masa celular interna del blastocisto y las multipotentes se sitúan en la gástrula en la etapa del desarrollo. Imagen tomada de la referencia 1.

Una vez que las células han adquirido sus capacidades, pueden seguir varios destinos cómo se ve representado en la Figura 2:

- **Quiescencia:** Las células no se dividen para así seguir manteniendo el conjunto de células madre.
- **Autorrenovación simétrica:** las células se dividen en células de igual condición, de manera que aumentan el conjunto de células madre.
- **Autorrenovación asimétrica:** las células procedentes de la división van a ser una diferente de la otra, una de ellas será una copia de la célula madre y la otra se convertirá en una célula especializada.
- **División simétrica sin auto renovación:** Las dos células resultantes de la división son diferentes a la célula madre, de esta manera se crea una mayor proliferación de la familia diferenciada.



**Figura 2. Destinos de células madre.(1)** En este gráfico podemos ver los diferentes caminos que pueden tomar las células madre: A) Quiescencia; B) Autorrenovación simétrica; C) Autorrenovación asimétrica; D) División simétrica sin autorrenovación.

#### 4.1.3. Métodos de detección de células madre.

Las células madre no tienen un único marcador específico para poder identificarlas con precisión. Por lo tanto, los investigadores han confiado en el manejo de criterios científicos, bioquímicos y morfológicos para detectar estas células dentro de los distintos tejidos.

Uno de los modos de identificarlas, parte de la propiedad de ciclo de lento de las células madre. De manera experimental se pueden localizar células LRC (por las siglas de *label retaining cells*) y es uno de los métodos más confiables para definir las regiones ricas en células madre. Cuando se reconocen los LRC de ciclo lento se ha comprobado que las células que existen en esas áreas tienen las propiedades de células madre, que están en una unidad de proliferación epidérmica. (4)

Una de las formas de detección de las células madre es evaluar el movimiento de las células homeostáticas. De esta manera diferenciamos las células madre ya que se ha demostrado que el área de donde parte el movimiento celular, es el área exacta donde se encuentran las células madre estacionarias y sus nichos celulares. (6)

Finalmente, otra forma de detectar las células madre es por la expresión de algunos marcadores celulares. Uno de ellos es p63, una proteína que pertenece a la familia de los genes tumorales del p53. Se encuentra principalmente en las capas basales de los epitelios estratificados y epitelios de transición. Dicha proteína tiene la capacidad de actuar como un factor de transcripción en la regulación de la progresión del ciclo celular, pudiendo mantener la capacidad proliferativa o induciendo apoptosis en relación al estímulo ambiental recibido por la célula. (7) Otro marcador es ABCG2, gen que pertenece a la familia de los genes encargados de la unión de ATP; estos genes proporcionan instrucciones para producir proteína que transportan moléculas a través de las membranas celulares. (8)



## 4.2. Células madre en la superficie ocular

La superficie ocular es una estructura anatómica y funcional, que está comprendida por los epitelios de la conjuntiva, el limbo, el epitelio no queratinizado de la córnea y por la película lagrimal que los baña. (9) La integridad de la superficie ocular depende de otras estructuras, como son las glándulas de Meibomio y las secreciones de la glándula lagrimal, lo que constituye la unidad funcional lagrimal. Las lágrimas proporcionan lubricación para el cierre de los párpados sobre la superficie ocular y además tienen función antibacteriana. (9)

Muchas enfermedades como alergias, úlceras, erosiones corneales, o patologías infecciosas pueden alterar las características de la superficie ocular. En algunas de estas circunstancias los epitelios de la córnea o la conjuntiva pueden sufrir daños que requieren una reparación por parte de células madre.

Gracias a la expresión del marcador p63, podemos observar que la superficie ocular está provista de células madre que se encuentran en el epitelio limbar. (10) Dicho epitelio es una zona de transición entre el epitelio corneal y conjuntival. El epitelio limbar está situado sobre un estroma muy vascularizado, de donde procede el aporte sanguíneo. Estos vasos sanguíneos forman parte de las empalizadas de Vogt, que permiten un acercamiento entre estos vasos sanguíneos y el epitelio, de manera que suministran altos niveles de nutrición y citoquinas, las cuales tienen un importante papel en el mantenimiento de las células madre. (11) Su regeneración requiere de unas condiciones específicas que sólo se encuentran en el nicho específico de estas células, aunque fuera del nicho proliferan desarrollando una expresión de diferentes marcadores celulares.

Estas células madre limbo corneales no están en igual proporción en los diferentes cuadrantes en los que está dividida la córnea, siendo mayor su concentración en las zonas superior e inferior. En estas zonas se encuentran crestas fibrovasculares, orientadas radialmente con las empalizadas de Vogt. Dicha zona está desprovista de la capa de Bowman, lo que permite un contacto más íntimo del epitelio con los fibroblastos del estroma y del tejido vascular. Con esta organización se permite crear un microambiente que tiene componentes especiales en la matriz extracelular idóneos para la modulación de estas células madre. (12)

También hay que destacar la presencia de estas células en la capa basal de la córnea periférica, donde tienen un papel fundamental en la proliferación y diferenciación del epitelio corneal.

Actualmente la localización de las células madre limbares dentro del epitelio corneal se basa fundamentalmente en los siguientes indicadores:

- Ausencia de marcadores propios del epitelio corneal diferenciado.
- Células que están dentro del ciclo lento del epitelio, las cuales tienen gran capacidad proliferativa de cultivo.
- Presencia de marcadores característicos de células madre, como p63 y ABCG2. (11)

Estas células madre van migrando desde el limbo hacia la zona central de la córnea donde se van diferenciando en células epiteliales, corneales maduras o diferenciadas, llamadas células TAC (células transitorias amplificadoras).

Las células madre limbares han sido ampliamente investigadas debido a su potencial para tratar distintas patologías de la superficie ocular. La destrucción de estas células tiene como consecuencia la incapacidad de mantener el equilibrio dinámico y la formación de defectos epiteliales persistentes. Este fenómeno se produce por una serie de factores, ya sean congénitos o adquiridos, pudiendo dañar gravemente el limbo y por lo tanto a la población de células madre y provocar la insuficiencia límbica.

El síndrome de insuficiencia límbica tiene distintos grados de gravedad y dependiendo de estos el tratamiento es diverso: lubricantes oculares, lentes de contacto terapéuticas para los casos más leves y, para los casos graves que se encuentran en una fase aguda se puede recurrir a un trasplante de células madre, que consiste en tomar una porción del epitelio y cultivarlo para poder trasplantarlo a la córnea por medio de un sustrato que funciona como transporte de células madre.

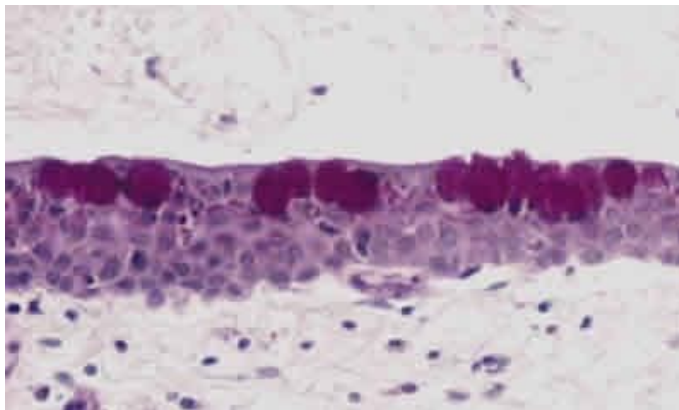
(11)

### 4.3. Células madre en la conjuntiva

La conjuntiva es una membrana delgada, semitransparente, flexible y mucosa que se extiende desde la cara posterior de los párpados y la parte anterior del globo hasta llegar al límite de la córnea. (13) Es un tipo de tejido conectivo, con alta vascularización, que proporciona canales para el flujo adecuado de nutrientes y fluidos.

Esta membrana está compuesta por un epitelio estratificado no queratinizado con dos o más capas de células que se apoya sobre un estroma (Figura 3).

El estroma conjuntival está formado por tejido conectivo fibrovascular que contiene vasos, nervios, etc; además su capa basal contiene melanocitos. (14) En todo el epitelio conjuntival observamos células caliciformes (predominan en el área infero-nasal de la conjuntiva bulbar), glándulas unicelulares que secretan mucinas para el mantenimiento de la película lagrimal. (15) En la conjuntiva bulbar y hasta los pliegues subtarsales de los párpados hay una capa linfoide que en algunas áreas forma agregados especializados llamados CALT (tejido linfoide asociado a conjuntiva). El CALT forma parte del MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) y está formado por linfocitos T y B relacionados con el proceso de información antigénica. (14)



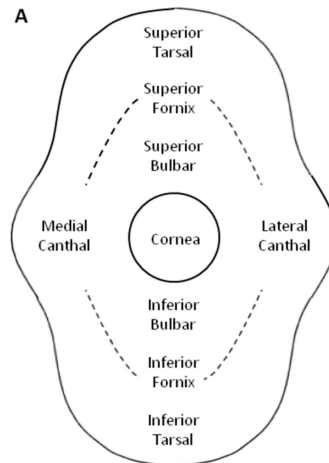
**Figura 3, Histología de conjuntiva normal.** Observamos el epitelio estratificado no queratinizado con melanocitos en la capa basal y células caliciformes. Imagen tomada de la referencia 14.

Las células del epitelio conjuntival tiene citoqueratinas (CK) características del epitelio no queratinizado estratificado(CK4 y CK13) y del simple (CK8 y CK19) que se expresan en las capas superficiales del epitelio conjuntival, donde sus células precursoras se localizan en el fórnix conjuntival y la unión mucocutánea. (10)

Además, la conjuntiva actúa de barrera defensiva ante la entrada de cuerpos desconocidos y de infecciones, permite el desplazamiento del párpado sobre la córnea y contribuye al mantenimiento de la posición del globo ocular además del suministro vascular limbar.

La conjuntiva se puede dividir en 3 zonas diferentes (Figura 4):

- Conjuntiva bulbar, continuación de la zona corneal-limbal cubriendo la superficie del ojo.
- Fornix, zona media correspondiente con el canto interno. Tiene un epitelio más vascularizado y el más celular de la conjuntiva.
- Conjuntiva palpebral o tarsal, contigua a la epidermis del párpado. (16)



**Figura 4. Zonas de la conjuntiva.** En este esquema vemos cómo el epitelio conjuntival se divide en ocho áreas que aproximadamente son iguales. Vemos representadas las áreas tarsal, fórnix y bulbar de la conjuntiva superior e inferior junto con las áreas cantal medial y lateral. Se observa cómo las áreas lateral y medial comprenden el tejido bulbar, fórnix y tarsal estrechamente conectados al canto. Imagen tomada de la referencia 16.

Todos los epitelios que se encuentran en la superficie se renuevan continuamente durante la vida útil de un organismo. Para lograr estos procesos de autorrenovación, estos epitelios dependen de la presencia de células madre, únicas células capaces de aumentar en un tejido normal. (6) Además, estas células juegan un papel importante en la homeostasis proliferativa normal, así como en la capacidad de respuesta de un tejido al agotamiento de la población, como resultado de heridas y otras perturbaciones extrínsecas. (17)

En los últimos años se ha profundizado en el estudio fisiológico de la conjuntiva, y se ha podido corroborar la presencia de células madre. En los siguientes epígrafes se detallan sus características y localización, su relación con determinadas patologías de la superficie ocular y sus posibles utilidades terapéuticas.

#### 4.3.1. Localización y características de las células madre en la conjuntiva

Las células madre de la conjuntiva han empezado a estudiarse con más intensidad en los últimos años, debido a su potencial para lograr la reparación de la superficie ocular cuando está dañada. Varios de estos estudios actuales sobre las células madre conjuntivales están enfocados a su localización. Se han detectado células madre tanto en el epitelio como en el estroma de la conjuntiva.

##### *Células madre del epitelio conjuntival*

Las tres zonas del epitelio conjuntival (fórnix, bulbar y palpebral) comparten un patrón de queratina, con grandes cantidades de queratina epitelial simple pero pequeña cantidad CK3 y CK12, que son típicas del epitelio corneal. De estos tres tipos de células de la conjuntiva, se observó que las células que se encuentran en el fórnix tienen un potencial proliferativo mayor, debido a que este epitelio es la zona proliferativa principal durante el desarrollo y crecimiento conjuntival; mucho mayor que las células de las zonas bulbar y palpebral, con esta observación junto con el hallazgo de que el fórnix está enriquecido con células de ciclo lento, plantea la posibilidad de que las células madre puedan residir preferentemente en el fórnix, ya que estas dos características son propias de las células madre. (18)

Hallazgos recientes aclaran que las células de la conjuntiva bulbar, cercanas a la zona limbar, son mitóticamente activas e inmóviles en una sola dirección lateral, lo que nos indica que son autosuficientes. Además, en esta área existe una distribución uniforme de los LRC, lo que sugiere que las células madre también podrían estar en esta zona de la conjuntiva. (6)

Gracias a las relaciones significativas entre la capacidad clonogénica y la expresión de marcadores de las células podemos dar credibilidad a que la localización principal de las células madre en la conjuntiva se encuentra en las regiones del fórnix inferior y del canto medio, donde se ofrece una mayor protección física a los nichos de células madre. También cabe destacar que estos nichos de células madre son ricos en células caliciformes, criptas mucosas, etc. (16)

La expresión de los marcadores ABCG2 y p63 da fiabilidad a estas conclusiones. Con el marcador ABCG2 se demostró que las células madres aparecen en todas las áreas de la conjuntiva, los niveles más altos de tinción se hallaron en una región que comprendía desde el área cantal hasta las áreas fórnix inferiores, de manera que en la zona tarsal los niveles eran bajos; al igual que en las zonas superiores de los epitelios la tinción era menor en relación con las zonas inferiores.

La expresión de p63 mostró resultados similares a los obtenidos con el marcador ABCG2, ya que aparecía en todas las áreas de la conjuntiva y en las capas más basales del epitelio, siendo más predominante en el canto medial y en las áreas fórnix inferiores. (16)

Teniendo en cuenta todo lo anterior, podemos concluir que gracias a la mayor concentración de marcadores ABCG2 y p63 en la conjuntiva fórnix, esta es la zona con el mayor acúmulo de células madre.

La localización conjunta de las células madre en el epitelio fórnix respalda el concepto del nicho de células madre que podría ser mantenido por el estroma subyacente que proporciona un microambiente para el mantenimiento de la integridad celular. Además, las células madre epiteliales se colocan en lo profundo del tejido, posiblemente para proporcionar la máxima protección contra las agresiones ambientales del entorno externo. En relación con este hecho, el epitelio fórnix se encuentra más alejado del entorno externo, por lo tanto, tiene sentido que la distribución preferencial de la subpoblación de células madre tenga lugar en este epitelio. (17)

El hecho de que estas células madre epiteliales conjuntivales no se distribuyan al azar en todo el tejido conjuntival, sino que tengan una ubicación preferentemente en el fórnix es coherente con los patrones de distribución de células madre de otros epitelios como son el corneal o la epidermis. (17)

Además, en otro estudio se observó que la administración de timidina tritiada, que permite detectar las células de ciclo lento, aparecía rutinariamente en el epitelio del fórnix, de tal manera que podían concluir que en esa zona abundaban células madre. (17)

#### *Células madre del estroma conjuntival*

Las células madre de la conjuntiva también las podemos encontrar en el estroma. Se trata de células madre mesenquimales que se caracterizan por ser células pluripotentes y adultas con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia diferentes linajes celulares. (19) Los estudios centrados en caracterizarlas demuestran que la expresión de los genes Oct-4, Nanog, Rex-1 y algunos específicos de linajes como la actina cardíaca y la queratina indican que estas células son una nueva fuente de células madre mesenquimales multipotentes, que aunque son originadas en una fuente adulta, también expresan marcadores de células madre no diferenciadas. (20)

### 4.3.2. Posibilidades terapéuticas

Al igual que con las células madre limbares, existe la posibilidad de que las células madre de la conjuntiva tengan la capacidad de expandirse *in vitro* y ser trasplantadas, abordando causas de insuficiencia conjuntival cómo pueden ser la post excisión de neoplasias conjuntivales extensas. (16)

Las células madre están avaladas con un potencial de división celular indefinido, pueden transdiferenciarse en otros tipos de células y han surgido como fuente de la medicina regenerativa para la reparación de anomalías de tejido y órganos que ocurren debido a defectos congénitos, patologías y efectos asociados con la edad. (21)

Por tanto, hay un gran interés en las células madre porque tienen gran capacidad en el desarrollo de terapias avanzadas para reemplazar las células defectuosas o dañadas de una variedad de trastornos y lesiones como pueden ser la enfermedad de Parkinson, enfermedades cardíacas, diabetes, etc.

Muchos de los procesos oculares que afectan a la córnea en mayor o menor eficacia también pueden llegar a incidir en la conjuntiva, como una cicatrización conjuntival, ojo seco, deficiencia de mucinas, penfigoide cicatricial, etc. (15) Y de manera más específica, la conjuntiva es susceptible a muchas enfermedades, como pueden ser tracoma, quemaduras químicas y térmicas, Síndrome de Steve-Johnson, que como consecuencia puede provocar cicatrización, dolor crónico y ceguera, por lo que para todas estas patologías son necesarias las células madre.

En estos casos el trasplante de células madre puede ser autólogo, alogénico y singénico para poder realizar la regeneración de los tejidos y la inmunólisis de células patógenas o malignas. (21)

La médula ósea siempre ha sido una fuente rica de células madre mesenquimales, pero en algunos casos el uso clínico de estas ha presentado problemas cómo es la aspiración dolorosa y contaminación con no células madre. (2) Por lo que se han hecho muchas investigaciones con otros tejidos, como es el caso de las células del tejido conjuntival humano, ya que en esta zona encontramos un nicho de células madre mesenquimales. Por ello, *Samad Nadri* y colaboradores decidieron llevar a cabo un estudio en el cual realizaban una biopsia conjuntival para obtener células madres mesenquimales de este tejido. Observaron que estas células podían diferenciarse sin ningún tipo de dificultad en células de osteocitos, adipocitos, condrocitos, neurocitos y fotorreceptores mediante el cultivo en un medio de inducción apropiado para dichas células. (2,20) Además también se ha comprobado que la realización de esta biopsia puede ser usada para el diagnóstico de muchas enfermedades oculares como los nódulos conjuntivales de pacientes con sarcoidosis ocular. (2)

En otro estudio, gracias al gel de fibrina se ha demostrado que las células madre mesenquimales de la conjuntiva se pueden diferenciar en células fotorreceptoras que expresan rodopsina, PKC, CRX, recoverin, peripherin, nestin y RPE65, marcadores son propios de células de la retina. Por tanto, los hallazgos han mostrado que el cultivo de células madre conjuntivales humanas incluidas en el gel de fibrina puede ser una estrategia para mejorar el número de células progenitoras fotorreceptoras para la reparación y regeneración de patologías retinianas, cómo podría ser el daño de fotorreceptores. (22)



## 5. DISCUSIÓN

Con la realización de esta revisión bibliográfica se ha querido hacer una recopilación de la información de las células madre de la superficie ocular y especialmente en la conjuntiva.

Las células madre son uno de los campos de la biología más estudiado en la actualidad por sus muchas características y aplicaciones en todos los tejidos del organismo en los que se encuentra.

Actualmente las células madre más importantes de la superficie ocular son las células madre límbicas, ya que todos los estudios se han centrado en conocer su morfología, funcionalidad y todas sus aplicaciones clínicas que las abordan.

Sin embargo, se han encontrado otro tipo de células madre: las conjuntivales, halladas en el epitelio y en el estroma. A día de hoy, sus estudios son limitados y la información aparte de estar muy dispersa, tampoco es muy clara, pero se puede intuir que su implicación en el organismo puede llegar a ser muy relevante.

## 6. CONCLUSIONES

- ❑ En comparación con todos los estudios que existen sobre las células del limbo, la conjuntiva no está tan estudiada; pero en los últimos años se están haciendo muchos avances.
- ❑ El epitelio limbar y conjuntival están implicados en el mantenimiento adecuado de la superficie ocular, pero también ambos epitelios son susceptibles a muchas enfermedades, lo que puede desencadenarse en una incapacidad visual significativa y dolor en la superficie ocular.
- ❑ La localización de las células madre en el epitelio de la conjuntiva, coincide con diferentes estructuras anatómicas donde se dividen células madre, estando estas células en un nicho en el interior del tejido que proporcione protección.
- ❑ Los estudios indican que de los dos tipos de células que se encuentran en la conjuntiva, las células del estroma son las que mayor productividad tienen para diferenciarse en otras células y tratar patologías.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Biehl JK, Russell B. Introduction to Stem Cell Therapy. *J Cardiovasc Enfermera* . 2009 Marzo - Abril; 24 (2): 98-105.
2. Nadri S, Yazdani S. Isolation and Expansion of Mesenchymal Stem Cells from Human Conjunctival Tissue. *Curr Protoc Stem Cell Biol*. 2015;33:1F.14.1-1F.14.8.
3. Cárdenas Díaz Taimi, Capote Cabrera Armando, Benítez Merino María del Carmen, Noriega Martínez Justo L, Montero Díaz Eric, Hormigó Puertas Iraisí F. Medicina regenerativa y superficie ocular. *Rev Cubana Oftalmol*. 2012 Jun;25( 1 ): 104-118.
4. RM Lavker, T-T Sun. Epithelial stem cells: the eye provides a vision. *Eye* 17, 937–942 (2003).
5. GA Pimentel-Parra, B. Murcia-Ordoñez. Células madre, una nueva alternativa médica. *Perinatología y Reproducción Humana*. Vol.31, Número 1, páginas 28-33. Mar 2017.
6. Takayuk Nagasaki, Jn Zhao. Uniform distribution of epithelial stem cells in the bulbar conjunctiva. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. January 2005. Vol.46, 126-132.
7. Fuerte de Vega, Laura. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia. Fundación Jiménez Díaz, Universidad autónoma de Madrid. Madrid 2013
8. Huizhe Wu ,Yong Liu ,Hui Kang , Qinghuan Xiao ,Weifan Yao ,Haishan Zhao ,Enhua Wang, Minjie Wei. Genetic Variations in *ABCG2* Gene Predict Breast Carcinoma Susceptibility and Clinical Outcomes after Treatment with Anthracycline-Based Chemotherapy. Nov 2015. 279109
9. John V. Forrester, Paul G. McMenamin, Fiona Roberts, Andrew D. Dick, Eric Pearlman. Biochemistry and cell biology. *The Eye*. Elsevier;2016.
10. Uver Matos López, Javier Zamora Graña, Miladis Velázquez Matos. Trasplante de células madre en afecciones de superficie ocular externa. *Revista Información Científica*, vol. 80, núm. 4, julio-agosto, 2013; 1028-9933
11. Fernández A., Moreno J., Prósper F., García M., Echeveste J.. Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2008 Abr [citado 2020 Mar 11] ; 31( 1 ): 53-69.
12. Rogelio Villarreal Villarreal, Iván Daryl Vela Barrera, Pablo Villarreal Guerra, María Guadalupe Moreno Treviño, Gerardo Rivera Silva. Limbo-corneal stem cells: news and therapeutic applications. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2014. 10.004
13. Grazielle Pellegrini, Osvaldo Golisano, Patrizia Paterna, Alessandro Lambiase, Stefano Bonini, Paolo Roma, Michelle de Luca. Localización y análisis clonal de células madre y su progenie diferenciada en la superficie ocular humana. *J Cell Biol* 1999 May; 145 (4): 769-782
14. Saornil M.A., Becerra E., Méndez M.C., Blanco G.. Tumores de la conjuntiva. *Arch Soc Esp Oftalmol* . 2009 Ene ;84( 1 ): 7-22.
15. Dhamodaran K, Subramani M, Ponnalagu M, Shetty R, Das D. Ocular stem cells: a status update!. *Stem Cell Res Ther*. 2014 Abril;5(2):56.
16. Rosalind MK Stewart, Carl M. Sheridan, Paul S. Hiscott, Gabriela Czanner, Stephen B. Kaye; Human Conjunctival Stem Cells are Predominantly Located in the Medial Canthal and Inferior Forniceal Areas. *Invertir. Oftalmol Vis. Sci*. 2015; 56 (3): 2021-2030.
17. ZG WEi, G Cotsarelis, TT Sun, RM Lavker. Label-retaining cells are preferentially located in fornical epithelium: implications on conjunctival epithelial homeostasis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* January 1995, Vol.36, 236-246.
18. ZG Wei, RL Wu, RM Lavker, TT Sun. In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar, fornix, and palpebral conjunctival epithelia. Implications on conjunctival epithelial transdifferentiation and stem cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* April 1993, Vol.34, 1814-1828
19. Arévalo Romero JA, Páez Guerrero DM, Rodríguez Pardo VM. Células madre mesenquimales: características biológicas y aplicaciones clínicas. *Nova*. Vol.5 Núm 8 (2007).

20. Nadri S, Soleimani M, Kiani J, Atashi A, Izadpanah R. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human eye conjunctiva stromal cells. *Differentiation*. 2008;76(3):223-231
21. Ranjeet Singh Mahla. Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. Department of Biological Sciences, Indian Institute of Science Education and Research (IISER). Julio 2016; 6940283
22. Soleimannejad M, Ebrahimi-Barough S, Soleimani M, et al. Fibrin gel as a scaffold for photoreceptor cells differentiation from conjunctiva mesenchymal stem cells in retina tissue engineering. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46(4):805-814.