



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Terapias basadas en productos biológicos
para la regeneración del epitelio corneal

Presentado por Rebeca López Galán

Tutelado por Laura García Posadas

Tipo de TFG: ☒ Revisión ☐ Investigación

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	4
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1 Productos biológicos	9
4.1.1 Definición y características de los productos biológicos	9
4.1.2 Tipos de productos biológicos	9
4.2 Anticuerpos monoclonales	10
4.2.1. Tipos de anticuerpos monoclonales utilizados en la regeneración corneal	10
4.3 Proteínas, péptidos y factores de crecimiento	11
4.3.1 Proteínas y péptidos	11
4.3.2 Factores de crecimiento	12
4.3.3 Aplicación clínica	12
4.4 Derivados sanguíneos	13
4.4.1 Suero autólogo	13
4.4.2 Plasma Rico en Plaquetas (PRP)	13
4.4.3 Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF)	13
4.5 Vesículas extracelulares	14
4.5.1 Características generales	14
4.5.2 Tipos de vesículas extracelulares	14
4.5.3 Papel de las vesículas extracelulares en la regeneración del epitelio corneal	15
5. CONCLUSIÓN	17
6. BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

El epitelio corneal es fundamental para la protección y la transparencia del ojo, desempeñando un importante papel en la visión y la salud ocular. Su capacidad de regeneración tras lesiones o enfermedades es clave para conservar su transparencia y, en consecuencia, la función visual normal. En los últimos años, el desarrollo de terapias basadas en productos biológicos ha revolucionado el tratamiento de las patologías corneales, ofreciendo alternativas innovadoras frente a los métodos tradicionales. Este trabajo revisa los principales avances en el desarrollo y uso de terapias basadas en productos biológicos, tales como anticuerpos monoclonales, proteínas, péptidos, factores de crecimiento, derivados sanguíneos y vesículas extracelulares, para la regeneración del epitelio corneal, destacando su eficacia y potencial en la aplicación clínica.

ABSTRACT

The corneal epithelium is a key element for the protection and transparency of the eye, playing an essential role in vision and ocular health. Its ability to regenerate after injuries or diseases is crucial for maintaining its transparency and, consequently, normal visual function. In recent years, the development of therapies based on biological products has revolutionized the treatment of corneal pathologies, offering innovative alternatives to traditional methods. This work reviews the main advances in the development and use of several of these therapies, such as monoclonal antibodies, proteins, peptides, growth factors, blood derivatives, and extracellular vesicles, for the regeneration of the corneal epithelium, highlighting their efficacy and potential for clinical application.

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

En todo el mundo se estima que al menos 2.200 millones de personas sufren algún tipo de discapacidad visual; de ellas, al menos mil millones tienen una discapacidad visual que podría haber sido evitada o aún no ha sido tratada adecuadamente. Las enfermedades corneales como la queratitis infecciosa y las distrofias corneales son responsables de una parte significativa de la discapacidad visual y ceguera a nivel mundial (1).

En España se estima que alrededor del 0,15 % de la población padece ceguera legal, lo que se traduce en aproximadamente 70.775 personas según los datos disponibles. A pesar de que las principales causas de ceguera en el país son la degeneración macular asociada a la edad y la miopía magna, las enfermedades corneales también juegan un papel importante en la carga de discapacidad (2).

Las enfermedades corneales comprenden diversas patologías en las que se producen alteraciones estructurales o funcionales de este tejido. Entre las más frecuentes se encuentran las infecciones bacterianas o virales, las cuales pueden causar úlceras corneales que, a su vez, pueden evolucionar hacia opacidades y cicatrices fibróticas que limiten la visión. Otra patología que afecta a la córnea es la insuficiencia de células madre limbares, resultado del fallo en la población de células madre ubicadas en el limbo esclerocorneal. Esta deficiencia puede ser secundaria a distintas causas, como quemaduras químicas o enfermedades de base inmune como el síndrome de Stevens-Johnson. La insuficiencia de células madre limbares conduce a la vascularización, opacificación corneal y a ceguera. Por su parte, el síndrome de ojo seco severo provoca erosiones epiteliales persistentes, dificultando la adhesión celular y favoreciendo defectos recurrentes (3).

Ante la incapacidad del epitelio corneal de regenerarse adecuadamente en estos escenarios, se han desarrollado estrategias basadas en terapias biológicas que buscan no solo restaurar la transparencia corneal, sino también reconstruir el microambiente necesario para renovación y mantenimiento del epitelio corneal.

El epitelio corneal es la capa más externa de la córnea. Es crucial para mantener la salud visual y una visión óptima. Desempeña diversas funciones fundamentales (4):

- Protección: debido a las uniones estrechas entre sus células, funciona como una barrera, constituyendo una línea defensiva contra infecciones y lesiones externas para resguardar el ojo frente a agentes patógenos.
- Mantenimiento de la transparencia: la transparencia de la córnea es fundamental para garantizar una visión clara, ya que su estructura organizada promueve la transparencia necesaria.
- Refracción de la luz: trabaja junto a la película lagrimal para dirigir adecuadamente la luz hacia la retina y así facilitar el proceso visual.

- Regulación de la hidratación: el epitelio regula el flujo de líquido hacia el estroma corneal y mantiene el equilibrio necesario para garantizar la transparencia.
- Capacidad regenerativa: el epitelio corneal se renueva constantemente gracias a las células madre presentes en el limbo corneal; esto garantiza la reparación continua y el mantenimiento de la integridad de la superficie ocular.

El epitelio de la córnea es un epitelio estratificado no queratinizado y está formado por entre 5 y 6 capas de células epiteliales que se renuevan constantemente a partir de las células madre limbares ubicadas en el limbo esclerocorneal. En conjunto el epitelio corneal tiene un grosor aproximado de 50 micras que representa alrededor del 10% del espesor total de la córnea. Las células epiteliales están conectadas entre sí por desmosomas, lo cual proporciona una estructura estable y facilita la función de barrera protectora del epitelio corneal (5).

Desde el punto de vista morfológico, existen tres capas de células epiteliales en la córnea, cuya disposición estructural se muestra en la **Figura 1**:

- La capa superficial está formada por células superficiales que son planas y escamosas. Poseen microvellosidades para ayudar a mantener estable la película lagrimal. Una vez que cumplen su función, se desprenden en la película lagrimal y son sustituidas por nuevas células originarias de capas más profundas.
- La capa intermedia está formada por células alares, que tienen una forma poligonal con formas que recuerdan a alas extendidas. Su propósito es conectar las células de basales y las superficiales para facilitar la transición entre sí.
- La capa basal está formada por una capa única de células columnares que se adhieren de forma sólida a la membrana basal y tienen la capacidad de dividirse, siendo esenciales para la regeneración del epitelio.

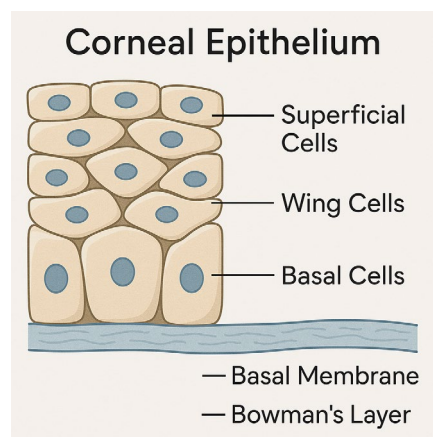


Figura 1: estructura del epitelio corneal. Elaboración propia.

Esta organización epitelial no solo determina la función y la transparencia corneal, sino que también influye directamente en la capacidad de regeneración y en la respuesta frente a lesiones o enfermedades. Cuando se produce una lesión o desgaste del epitelio, las células madre limbocorneales se activan y generan células progenitoras, las cuales proliferan y migran centripétamente hacia el centro de la córnea para reponer las células epiteliales perdidas, tal y como se muestra en la **Figura 2**. Esta migración centripeta asegura que el epitelio corneal se renueve de manera ordenada y eficiente, manteniendo la estructura y la función de la superficie ocular (6).

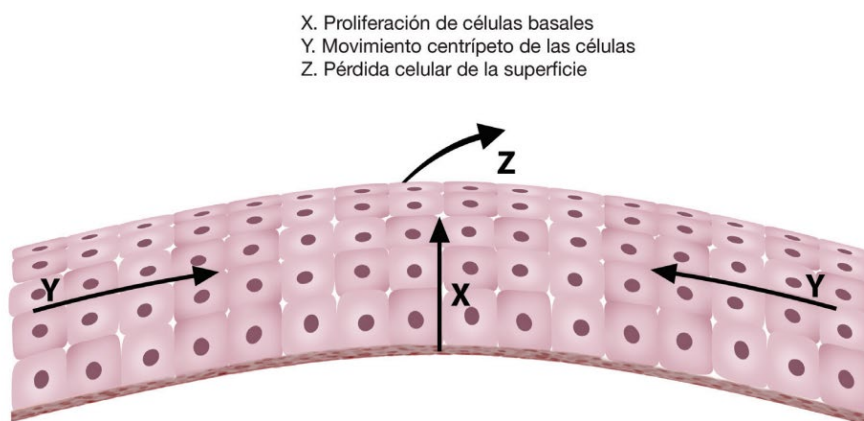


Figura 2: Representación gráfica de los tres ejes descritos en la hipótesis de Thoft. Imagen obtenida de Fernández A et al, 2008.

Las distintas capas de la córnea pueden verse afectadas en diversas patologías, y es necesaria su adecuada regeneración para lograr una curación. Muchas de estas enfermedades corneales carecen de tratamientos efectivos o los existentes son muy costosos, lo que dificulta su accesibilidad para todos los pacientes afectados por estas patologías severas (7). En este contexto específico se vuelve crucial la investigación en nuevas terapias, como las que se basan en productos biológicos. Estos tratamientos pueden ayudar a regenerar el epitelio corneal, reducir la inflamación, promover la cicatrización y mejorar la funcionalidad de la córnea sin necesidad de un trasplante completo, pudiendo de este modo no solo aumentar la calidad de vida de los pacientes afectados sino también disminuir la demanda de trasplantes de córneas que son limitados al depender de donaciones.

Aunque la investigación en terapias basadas en productos biológicos para la regeneración del epitelio corneal está en sus etapas iniciales, realizar una revisión bibliográfica es esencial para fortalecer el conocimiento disponible y ayudar a comprender la situación actual de estas terapias innovadoras y su posible impacto en el tratamiento de enfermedades oculares.

2. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica para recopilar y analizar la información actual sobre las terapias basadas en productos biológicos y su posible aplicación para la regeneración del epitelio corneal.

Los **objetivos específicos** son:

- Definir el concepto de terapias basadas en productos biológicos.
- Conocer los tipos de productos biológicos utilizados en la regeneración del epitelio corneal.
- Analizar las ventajas y las limitaciones de este tipo de terapias.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre las terapias basadas en productos biológicos para la regeneración del epitelio corneal. Para su elaboración se realizó una exhaustiva búsqueda de información en las bases de datos científicas PubMed, Medline y Google Scholar. También se consultó el repositorio documental oficial de la Universidad de Valladolid, UVa DOC (<https://uvadoc.uva.es/>).

Las palabras clave empleadas fueron: córnea, epitelio corneal, lesiones epiteliales, regeneración epitelial, productos biológicos, terapias biológicas, exosomas, vesículas extracelulares, proteínas, péptidos, factores de crecimiento, regeneración corneal. La búsqueda también se realizó en inglés, con las palabras *corneal epithelium*, *epithelial regeneration*, *biological products*, *cornea*, *exosomes*, *extracellular vesicles*. Estas palabras clave se combinaron mediante operadores booleanos (principalmente AND y OR).

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: artículos publicados entre 2000 y 2025, con acceso a texto completo y escritos en español o inglés. Finalmente se incluyeron 35 artículos en este trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Productos biológicos.

4.1.1 Definición y características de los productos biológicos.

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) las terapias basadas en productos biológicos, también conocidas como terapias biológicas, son tratamientos que utilizan sustancias derivadas de organismos vivos para estimular la regeneración y reparación de tejidos. Estas terapias incluyen el uso de anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento, células madre, plasma rico en plaquetas y tejidos biológicos, entre otros (7).

Los productos biológicos son sustancias extraídas de fuentes biológicas como células y tejidos de animales o plantas. A diferencia de los fármacos químicos sintéticos tradicionales que tienen estructuras más simples y generales en su composición molecular, los productos biológicos son conocidos por poseer estructuras complejas y específicas que les permiten interactuar de manera más precisa y efectiva en el organismo del paciente para favorecer la reparación celular o la modulación de funciones específicas en nivel molecular (8).

La fabricación de estos productos biológicos incluye procesos biotecnológicos avanzados y está sujeta a normativas rigurosas. Autoridades reguladoras como la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos (9) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (10) establecen requisitos específicos para su aprobación.

Aunque terapias como la terapia celular y la terapia génica entrarían dentro de la definición de productos biológicos, debido a sus especiales características y complejidad, estas se clasifican dentro de las Terapias Avanzadas, con su propia regulación, y no se abordarán en este trabajo.

4.1.2 Tipos de productos biológicos

En el contexto de la regeneración del epitelio corneal, se han identificado varios productos biológicos con potencial terapéutico. Entre ellos destacan:

- Anticuerpos monoclonales (11).
- Factores de crecimiento (12) y citoquinas (13).
- Derivados sanguíneos (14).
- Vesículas extracelulares (15).

Cada uno de estos productos biológicos tiene características especiales que los hacen útiles en la regeneración del epitelio corneal. Pueden actuar estimulando el crecimiento celular, controlando la inflamación o restableciendo el equilibrio interno del cuerpo. En los próximos apartados se examinarán de manera detallada las características y los mecanismos de acción de cada uno de estos productos biológicos y se analizarán sus aplicaciones clínicas.

4.2 Anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas producidas artificialmente que imitan la función de los anticuerpos naturales del sistema inmunitario. Se obtienen a partir de un solo clon de linfocitos B, lo que significa que todos los anticuerpos generados son idénticos y específicos para un único antígeno. Esta especificidad permite que los anticuerpos monoclonales se dirijan de forma precisa a células o sustancias determinadas. Aunque los anticuerpos monoclonales han revolucionado áreas como la oncología y la inmunología, su uso en oftalmología aún no está tan extendido como en otros ámbitos médicos (16).

4.2.1 Tipos de anticuerpos monoclonales utilizados en la regeneración corneal.

Entre los anticuerpos monoclonales estudiados para la regeneración corneal podemos encontrar fundamentalmente 2 tipos:

- Anti-VEGF (ranibizumab/bevacizumab).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una proteína señalizadora clave implicada en la formación de nuevos vasos sanguíneos durante el desarrollo embrionario y en el crecimiento de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. También estimula la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales, que forman el revestimiento interno de los vasos sanguíneos (17). Los anticuerpos contra VEGF se usan principalmente para las úlceras corneales crónicas asociadas al síndrome de Sjögren o que surgen tras una cirugía oftálmica y para la neovascularización del estroma que surge a raíz de un trauma o inflamación. Tras aplicar estos anticuerpos (ranibizumab/ bevacizumab) se consigue una reducción en la densidad de vasos sanguíneos, además de aumentar la supervivencia de los injertos de células madre controlando microambiente fibrótico (18, 19). Si bien los medicamentos antiangiogénicos no tienen la capacidad de regenerar directamente el epitelio dañado en sí mismo, su efecto antiangiogénico ayuda a crear un entorno adecuado para la regeneración del tejido. Al inhibir el VEGF, disminuye la formación de nuevos vasos sanguíneos anómalos relacionados con las úlceras crónicas en la córnea (17). Además, se restaura la remodelación tisular y se restablece la estructura del estroma facilitando así la migración ordenada de queratinocitos durante el proceso de reepitelización (20).

-Anti-TNF α

Los anti-TNF α son fármacos biológicos diseñados para bloquear la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citocina proinflamatoria clave en la respuesta inmune y en la patogenia de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los principales anti-TNF α comercializados incluyen infliximab, adalimumab y etanercept. Estos medicamentos actúan uniéndose específicamente al TNF- α , tanto en su forma soluble como transmembrana, impidiendo su interacción con los receptores celulares (p55 y p75), al inhibir el

TNF- α , se reduce la producción de otras citocinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión endotelial, disminuyendo la migración de leucocitos y la inflamación tisular. En el contexto de la regeneración del epitelio corneal, el TNF- α puede modular la respuesta inflamatoria, favoreciendo un entorno más propicio para la reparación y regeneración del epitelio corneal. Al reducir la inflamación y limitar el daño mediado por el sistema inmune, estos fármacos pueden ayudar a preservar la integridad del tejido corneal y mejorar la cicatrización, aunque su uso en oftalmología aún es limitado y está en fase de investigación comparado con otras especialidades médicas (21).

4.3 Proteínas, péptidos y factores de crecimiento.

4.3.1 Proteínas y péptidos.

Hay diversas proteínas y péptidos que desempeñan un papel crucial en la regeneración del epitelio corneal al poder interactuar tanto con las células como con los factores de crecimiento implicados en el proceso de cicatrización de heridas. Estas biomoléculas no solo funcionan como señales químicas, sino que también regulan la multiplicación, migración y diferenciación de las células epiteliales, que son procesos fundamentales para la regeneración del epitelio corneal.

Las proteínas presentes en la matriz extracelular, como el colágeno, la laminina y la fibronectina, juegan un papel fundamental en mantener la estructura de la córnea y son importantes para que las células epiteliales se adhieran y se desplacen (22).

La fibronectina es especialmente vital para la unión y movimiento de las células durante el proceso de recuperación de las lesiones corneales. Además de esto, facilita la adhesión entre las células epiteliales y la matriz extracelular al tiempo que regula su migración durante el proceso de curación (23).

Asimismo, el colágeno tipo IV es un componente esencial de la membrana basal de las células epiteliales corneales. Su regulación es necesaria para mantener la estabilidad estructural del epitelio durante la curación, especialmente en la regeneración del epitelio tras un traumatismo o lesión corneal (24).

Por otra parte, los péptidos son partes más pequeñas de las proteínas que pueden tener beneficios terapéuticos al ajustar la función biológica a nivel celular. En el proceso de reparación del epitelio corneal, se ha observado que los péptidos obtenidos de las proteínas presentes en la matriz extracelular ofrecen resultados favorables al promover la migración y proliferación de las células epiteliales.

Un ejemplo relevante es el péptido RGD (Arg-Gly-Asp), que es una secuencia de aminoácidos presente en la fibronectina y es reconocido por integrinas en las células epiteliales para favorecer la adhesión y migración celular, procesos fundamentales en la regeneración de la córnea. La aplicación

de péptidos RGD en modelos de animales estimuló el desplazamiento de células epiteliales y aceleró el proceso de cicatrización en lesiones corneales, demostrando así su potencial terapéutico para regenerar el epitelio corneal (25).

4.3.2 Factores de crecimiento.

Los factores de crecimiento son moléculas que controlan diversos procesos en las células, como la proliferación, la migración y la diferenciación celular, algo fundamental en la regeneración del epitelio corneal. Estas moléculas actúan como señales extracelulares y pueden intervenir en la reacción celular durante el proceso de curación de la córnea y en la regeneración del tejido celular dañado. Algunos de los factores principales que contribuyen al proceso de regeneración de la córnea son el factor de crecimiento epitelial (EGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), entre otros (26) (27).

El EGF se une a su receptor específico (EGFR) en las células epiteliales corneales, lo que activa la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y desencadena una vía de señalización que favorece la proliferación y el movimiento celular para ayudar en la recuperación de la lesión del epitelio corneal dañado (26).

El PDGF, otro elemento fundamental en la regeneración de la córnea, se une a receptores específicos en las células del estroma corneal y activa vías de señalización como JAK2/STAT3 para favorecer la proliferación y migración celular necesarias para la curación. Además, puede resultar beneficioso en lesiones corneales complicadas por fibrosis al contribuir a restaurar la transparencia corneal y facilitar una cicatrización libre de cicatrices (27).

4.3.3 Aplicación clínica.

La aplicación práctica de proteínas y péptidos en la regeneración del epitelio corneal ha mostrado ser exitosa en el tratamiento de diferentes problemas oftalmológicos como la queratopatía neutrófica y el síndrome de ojo seco, ofreciendo nuevas opciones terapéuticas para muchas afecciones oculares.

Otra técnica efectiva en la regeneración del epitelio corneal es el uso de colirios que contienen factores de crecimiento como el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), especialmente beneficiosos en casos de queratopatía neurotrófica. Un estudio realizado por Lambiase A (28) ha mostrado que la aplicación tópica de NGF mejora la sensibilidad en la córnea y favorece la curación del epitelio en pacientes que padecen queratitis neurotrófica de moderada y grave intensidad, incluso en casos que no responden adecuadamente a otras terapias disponibles. La eficiencia y seguridad del NGF han sido posteriormente confirmadas en análisis sistemáticos y ensayos clínicos, reafirmando su uso como tratamiento principal para esta enfermedad (29).

4.4 Derivados sanguíneos

Los derivados sanguíneos son preparados biológicos obtenidos de la sangre. Normalmente se obtienen del propio paciente al que se va a tratar con ellos, por lo que se trataría de un producto autólogo. En oftalmología se han utilizado para promover la regeneración del epitelio corneal (30). Entre estos derivados sanguíneos destacan el suero autólogo, el plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) (31).

4.4.1. Suero autólogo

El uso extendido del suero autólogo ha sido común en el proceso de regeneración del epitelio corneal gracias a los factores de crecimiento presentes en él, como el EFG. Este suero impulsa la multiplicación y desplazamiento de las células epiteliales, promoviendo así la curación de la superficie del ojo. Un estudio llevado a cabo por Tsubota (32) reveló que el suero autólogo favorece la cicatrización de heridas en la córnea y disminuye la inflamación, al mismo tiempo que mejora la estabilidad de la lágrima en pacientes que padecen ojo seco. Se ha observado que el uso de suero autólogo es especialmente eficaz en la regeneración del epitelio corneal en personas afectadas por disfunción de las glándulas de Meibomio y queratitis neurotrófica (33).

4.4.2. Plasma Rico en Plaquetas (PRP)

El PRP es un tratamiento que se basa en el uso de factores de crecimiento provenientes de las plaquetas como el PDGF, TGF- β , y VEGF, los cuales estimulan la división celular y su migración, lo que produce una mejora en la curación de las lesiones corneales. El PRP tiene un impacto positivo en el proceso de cicatrización y la salud general de la superficie del ojo en pacientes que padecen úlceras corneales y quemaduras causadas por productos químicos (34). La aplicación tópica de PRP también favoreció la recuperación de la sensibilidad corneal, demostrando de esta forma la eficacia del tratamiento en la regeneración del epitelio corneal (35).

4.4.3. Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF)

El mecanismo de acción general del PRGF se basa en la presencia de una elevada concentración de factores de crecimiento que estimulan la proliferación, migración y diferenciación de las células epiteliales corneales. El PRGF-ENDORET® en particular, no solo estimula la proliferación celular, sino que también tiene propiedades antiinflamatorias y neurotróficas, gracias a la inhibición de la vía intracelular NF- κ B y a la presencia de factores como el HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), que ayuda a evitar la fibrosis y controla la inflamación (31). Estas características convierten al PRGF-ENDORET® en una alternativa terapéutica eficaz y segura para el manejo de enfermedades de la superficie ocular, especialmente en casos donde los tratamientos convencionales han fracasado.

4.5. Vesículas extracelulares.

4.5.1 Características generales.

Las vesículas extracelulares (EVs) (33), son un variado grupo de vesículas rodeadas por una bicapa lipídica y que no pueden reproducirse ya que carecen de un núcleo funcional. Estas vesículas solían ser vistas como simplemente desechos de células adherentes en el pasado. Sin embargo, hoy en día se les reconoce como elementos clave en la comunicación entre células y son fundamentales para mantener la homeostasis del organismo. Además, son capaces de regular numerosos procesos como la inflamación y promover la reparación de tejidos dañados. Las EVs son liberadas por la mayoría de las células eucariotas y procariotas y contienen proteínas, lípidos y ácidos nucleicos propios de la célula de origen. Estas vesículas son clave en la comunicación entre células tanto en situaciones normales como en situaciones patológicas.

Debido a las características de las EVs, en los últimos años se están estudiando como posibles elementos terapéuticos gracias a su habilidad para transportar sustancias bioactivas e interactuar directamente con células. A nivel ocular hay menos estudios que en otros ámbitos como el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas, pero a pesar de ello son varios los trabajos que ya han analizado su posible efecto terapéutico a nivel corneal (37). Además, distintas técnicas permiten incluso modificar las EVs para su uso como vehículos de medicamentos (38).

4.5.2 Tipos de vesículas extracelulares.

Existen una gran variedad de EVs. Su clasificación principal se basa en su mecanismo de biogénesis, el tamaño y la composición molecular, distinguiéndose tres tipos principales de EVs: exosomas, microvesículas (también llamadas ectosomas) y cuerpos apoptóticos (38). Estos tres tipos están representados en la **Figura 3**.

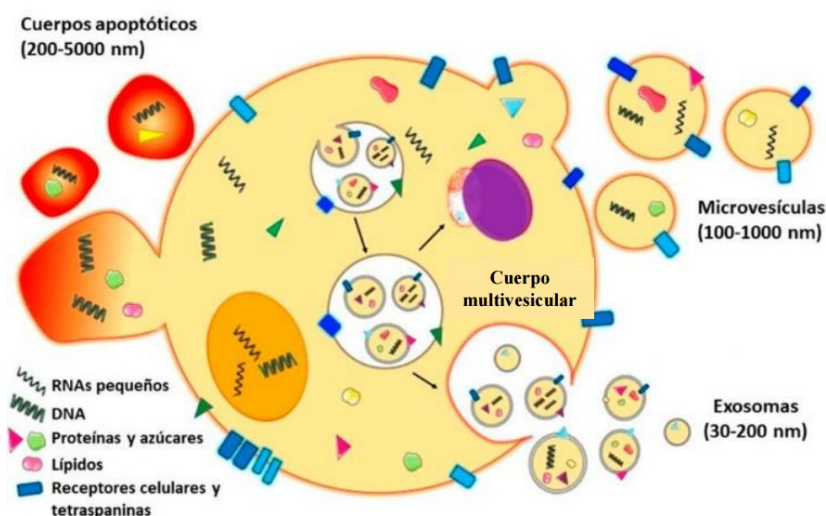


Figura 3. Representación esquemática de los principales tipos de vesículas extracelulares y su contenido (Drurey et al, 2020).

Los **exosomas** son pequeñas vesículas que generalmente tienen un diámetro que oscila entre 30 y 200 nanómetros. El proceso de formación de exosomas comienza en la célula cuando la membrana endosómica se pliega hacia adentro formando cuerpos multivesiculares (CMV). Una vez que estos CMV se fusionan con la membrana plasmática liberan los exosomas al espacio extracelular. Los exosomas tienen una alta concentración de tetraspaninas (CD63, CD81, CD9), que son proteínas que se unen a la membrana celular. También contienen lípidos específicos y ácidos nucleicos que reflejan el estado y tipo celular del cual provienen. Su principal función está relacionada principalmente con la transmisión de información molecular entre células, y se estudian a nivel terapéutico por la capacidad de algunos exosomas de modular el sistema inmunológico y regular los procesos de reparación y regeneración tisular (38).

Las **microvesículas o ectosomas** tienen un tamaño intermedio, entre 100 y 1000 nm. Se forman a través de gemación directa o brote desde la membrana plasmática. Su composición varía según el tipo de célula y suele incluir fosfatidilserina junto a proteínas de membrana y citosólicas además de factores bioactivos. Estas vesículas desempeñan un papel en la comunicación entre células y en procesos como la coagulación y la inflamación. También pueden servir como medios para transferir proteínas y material genético (39).

Los **cuerpos apoptóticos** son vesículas de mayor tamaño (de 200 nm a 5 µm) que se forman en las etapas finales del proceso de apoptosis en las células. Surgen debido a la fragmentación de la célula en apoptosis y contienen orgánulos celulares, fragmentos de núcleos celulares, ADN, ARN y otros elementos celulares estructurales.

4.5.3 Papel de las vesículas extracelulares en la regeneración del epitelio corneal.

Las EVs han surgido recientemente como una de las estrategias más prometedoras en el ámbito de la medicina regenerativa ocular en general, y específicamente para la restauración y regeneración del epitelio corneal.

La aplicación en oftalmología de estas vesículas ayuda a promover una recuperación más rápida y efectiva del epitelio dañado en comparación a otros tratamientos convencionales. El análisis minucioso de estas estructuras demostró que su contenido proteico y su estabilidad física favorecen la migración y proliferación de las células epiteliales, aspectos fundamentales para la restauración de la integridad corneal (40).

En el ámbito clínico, el avance de las terapias basadas en EVs se presenta como una opción innovadora frente a los tratamientos convencionales. Aplicado a nivel de la superficie ocular podrían ayudar en casos donde la regeneración del epitelio está comprometida o existe riesgo de opacificación de la córnea. La aplicación de esta técnica también podría contribuir a solucionar la escasez de tejidos corneales disponibles para trasplantes y disminuir las complicaciones asociadas a dichos procedimientos (41).

En los últimos años se han logrado grandes avances en este campo, con importantes logros en la estandarización de los procedimientos relacionados al aislamiento y caracterización de las EVs, así como resultados prometedores para su aplicación clínica, mostrando en diversos estudios una elevada seguridad y eficiencia. Sin embargo, es innegable que se requiere de más investigaciones en este ámbito para profundizar aún más en su potencial terapéutico para la regeneración del epitelio corneal y el tratamiento de diversas patologías que impactan la salud ocular (41).

5. CONCLUSIÓN

La regeneración del epitelio corneal representa uno de los mayores desafíos en la oftalmología moderna, especialmente en aquellos pacientes que sufren daños severos por enfermedades, traumatismos o intervenciones quirúrgicas. A pesar de los avances en cirugía y tratamientos convencionales, las opciones terapéuticas para la restauración funcional y anatómica del epitelio corneal siguen siendo limitadas, lo que acentúa la necesidad urgente de explorar y desarrollar nuevas estrategias biológicas.

En este contexto, los productos biológicos han emergido como una de las líneas de investigación y aplicación clínica más prometedoras. La utilización de anticuerpos, factores de crecimiento, proteínas, péptidos y vesículas extracelulares, ha abierto nuevas posibilidades para la reparación y regeneración del epitelio corneal. Estos tratamientos no solo buscan restaurar la transparencia y la función visual, sino también promover una cicatrización más fisiológica, reducir la inflamación y prevenir complicaciones como la neovascularización o la opacidad corneal.

Los avances alcanzados en los últimos años son notables. Sin embargo, a pesar de estos avances, la realidad es que aún existen importantes limitaciones. La necesidad de protocolos estandarizados y la falta de estudios a largo plazo que avalen su seguridad y eficacia, son cuestiones que requieren una especial atención. Además, la mayoría de estas terapias se encuentran todavía en fases experimentales o en estudios clínicos con un número limitado de pacientes, lo que dificulta su generalización en la práctica clínica diaria.

En definitiva, la búsqueda de nuevas terapias biológicas para la regeneración del epitelio corneal no solo es una necesidad clínica, sino también una oportunidad para transformar el abordaje de las enfermedades oculares más complejas. Aunque el camino por recorrer es largo, los progresos alcanzados hasta la fecha permiten ser optimistas y auguran un futuro en el que la restauración completa de la visión sea una realidad alcanzable para un mayor número de pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Ceguera y discapacidad visual. [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 [citado 2025 Feb 16]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
2. Fernández García E. UVaDOC. [Internet]. 2014 [citado 2025 Mar 03]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/5988/1/TFG-G582.pdf>
3. National Eye Institute. Cómo funcionan los ojos. [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2022 [citado 2025 Feb 16]. Disponible en: <https://www.nei.nih.gov/espanol/aprenda-sobre-la-salud-ocular/vision-saludable/como-funcionan-los-ojos>
4. Ocumed. ¿Qué es el epitelio corneal y cuáles son sus funciones? [Internet]. Madrid: Clínica Ocumed; 2022 [citado 27 may 2025]. Disponible en: <https://ocumed.es/que-es-el-epitelio-corneal/>
5. Jiménez Martín G. Estudio de los cambios morfológicos del epitelio corneal en un modelo animal de ojo seco [tesis]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2011.
6. Fernández A, Moreno J, Prósper F, García M, Echeveste J. Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. An Sist Sanit Navar. 2008;31(1):53-69. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v31n1/revision.pdf>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. [Internet]. [citado 2025 Feb 16]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
8. Shiraki N, Kinoshita S, Kato N. Corneal wound healing and epithelial cell migration in response to growth factors. J Ocul Pharmacol Ther. 2018;34(1).
9. Food and Drug Administration. Biologic products. [Internet]. 2021 [citado 2025 Mar 07]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics>
10. Agencia Europea de Medicamentos. Productos biológicos. [Internet]. 2020 [citado 2025 Mar 07]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biological-medicines>
11. Velez G, Compean CJ, Ramirez Y, et al. Monoclonal antibodies in ocular diseases. Curr Opin Ophthalmol. 2018;29(6).
12. Shiraki N, Kinoshita S, Kato N. Corneal wound healing and epithelial cell migration in response to growth factors. J Ocul Pharmacol Ther. 2018;34(1).
13. Ueno H, Knittel S, Kawakami K, Streilein JW. Interleukin-1 and -6 play important roles in the epithelial wound healing of the cornea. J Cell Biol. 2001;154(1).
14. Matsuda M, Nakamura S, Tsubota K, Ohashi Y. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye and corneal healing. Ophthalmol Ther. 2017;6(2).
15. Zhang Y, Li Y, Gong Y, Yang Y, et al. Exosome-based therapeutic strategies for corneal epithelial regeneration. Front Cell Dev Biol. 2020;8:603.
16. National Cancer Institute (NIH). Monoclonal antibodies. [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [actualizado 2023 Nov 16; citado 2025 May 20].
17. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537-2548. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
18. Bahar I, et al. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization: preliminary results. Br J Ophthalmol. 2008;92(4):564-568.

19. Kang S, Choi CH, Hong R, et al. Differential Effects of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept on the Viability and Wound Healing of Corneal Epithelial Cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(10).
20. González Mesa A, Ramos López Y, Ramos Betancourt N. Terapias actuales en la vascularización corneal. *Rev Cubana Oftalmol.* 2021.
21. López Rodríguez M. Biological therapy with anti-tumor necrosis factor antibodies: broadening the spectrum of indications? *Rev Clin Esp [Internet].* 2007;207(6):282-289. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-terapia-biologica-con-anticuerpos-anti-articulo-13109835>
22. Reviglio VE. Inhibidor de proteasas secretado por leucocitos (SLPI), su expresión en procesos cicatrizales, inflamatorios e infecciosos de la córnea y estructuras. Córdoba: Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Medicina; 2006.
23. Kimura K, Teranishi S, Orita T, Zhou H, Nishida T. Role of β -Pix in corneal epithelial cell migration on fibronectin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6):3181-3186. doi:10.1167/iov.10-5684.
24. Kefalides NA, Borel J, Clark CC. Type IV collagen and corneal epithelial adhesion and migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(8):2215-2225.
25. Nishida T, Nakamura M, Ofuji K, Reid TW, Mannis MJ, Murphy CJ. Synergistic effects of substance P and insulin-like growth factor-1 on epithelial migration in rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(11):3315-3321.
26. Tarvestad-Laise KE, Ceresa BP. Modulating growth factor receptor signaling to promote corneal epithelial homeostasis. *Cells.* 2023 Nov 29;12(23):2730. doi:10.3390/cells12232730.
27. Chandrasekher G, Bazan HE. Platelet-derived growth factor enhances corneal wound healing. *Curr Eye Res.* 1996;15(2):175-183. doi:10.3109/0271368960899974.
28. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 1998;105(6):1183-1188.
29. Bonini S, Lambiase A, Rama P, et al. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2018;125(9):1332-1343. doi:10.1016/j.ophtha.2018.03.044.
30. Freire Vallejo V. Hemoderivatives in corneal epithelium regeneration: comparative in vitro and in vivo study. [Internet]. 2016 Sep 30 [citado 2025 May 21]. Disponible en: <https://addi.ehu.es/handle/10810/19638>
31. Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA). ENDORET. [Internet]. [citado 2025 May 21]. Disponible en: <https://www.ioba.es/tratamientos/endoret/>
32. Tsubota K, Shimamura S, Ishioka M. Autologous serum for treating ocular surface disease. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(7).
33. Fernández García AI, Balado Vázquez P. Queratopatía neurotrófica y suero autólogo. Nuevas perspectivas en su tratamiento. *Rev Soc Oftalmol Madr.* 2006;2. Disponible en: <https://sociadadofthalmologicademadrid.com/revistas/revista-2006/m2006-02.htm>.
34. Alio JL, Rodríguez AE, Abdelghany AA, Oliveira RF. Anterior chamber injection of autologous platelet-rich plasma in the treatment of corneal non-healing ulcers. *Eye (Lond).* 2015;29(6):797-803. doi:10.1038/eye.2015.34
35. Pérez-Sánchez A, et al. Plasma rico en plaquetas, regenerador en alteraciones corneales. *Rev Cubana Oftalmol.* 2023;36(1):e1603.
36. Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, Bora A, Lässer C, Lötvall J, et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles.* 2013;2:20360. doi:10.3402/jev.v2i0.20360

Terapias basadas en productos biológicos para la regeneración del epitelio corneal

37. Samaeekia R, Eslani M, Putra I, Rabiee B, Shen X, Park YJ, Hematti P, Djalilian AR. Effect of Human Corneal Mesenchymal Stromal Cell-Derived Exosomes on Corneal Epithelial Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(12):5194-5200. doi:10.1167/iov.18-24803
38. Rosenberg ML, Oddo EM, Azurmendi PJ. Misiva de una célula a otra: vesículas extracelulares. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2024;84(3):544-547.
39. Santos Trassierra L. Papel fisiológico y fisiopatológico de las vesículas extracelulares. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2022.
40. Wang S, Li J, Zhang C, et al. Stability and function of extracellular vesicles derived from immortalized human corneal stromal stem cells: a proof-of-concept study. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):182. doi:10.1186/s13287-022-02890-3.
41. California Institute for Regenerative Medicine. Terapia basada en vesículas extracelulares para cicatrices corneales. [Internet]. California: CIRM; 2024 [citado 2025 Abr 26]. Disponible en: <https://www.cirm.ca.gov/es/our-progress/awards/extracellular-vesicle-based-therapy-corneal-scars/>