

## USO DE CÉLULAS MADRE PARA REPARACIÓN DEL EPITELIO CORNEAL

Las células madre del epitelio corneal se encuentran en el llamado limbo esclero-corneal, región que, a modo de circunferencia, rodea toda la córnea. Las células madre que residen en el limbo son responsables de la renovación constante de las células epiteliales corneales que se realiza normalmente, así como de la cicatrización del epitelio si hay un daño o lesión corneal.

La disminución o disfunción de las células madre epiteliales limbares residentes en el nicho limbar puede dar lugar a una falta de renovación de las células corneales envejecidas o dañadas, situación que se conoce como **Síndrome de Insuficiencia Limbar (SIL)**. Cuando se produce este síndrome, la córnea ha de renovarse y cicatrizar sus potenciales lesiones con el tejido más próximo al limbo fracasado, la conjuntiva. Por ello la córnea empieza a ser invadida por tejido conjuntival, lo que se denomina “conjuntivalización o pannus” y provoca dolor, fotofobia, disminución de la visión y en ocasiones ceguera corneal (ya que esta invasión supone una opacificación de la córnea).

El tratamiento que se viene utilizando hasta ahora consiste en trasplantes bien de todo el tejido limbar o bien de pequeños fragmentos de dicho tejido que pueden provenir del ojo sano del paciente que se somete a la intervención (en aquellas personas que sólo tienen un ojo dañado y se denomina “autólogo”), o bien de un donante cadáver (en aquellas personas que tienen afectados los dos ojos, se denomina “allogénico”). Una alternativa a este trasplante consiste en el uso de terapia celular, en la que células madre y otras células residentes en los nichos del limbo corneal son implantadas en el ojo dañado tras haberse sometido a un cultivo o expansión *in vitro*.

Entre las células madre que se han investigado o que se están probando actualmente en ensayos clínicos están las siguientes:

**1. Células madre epiteliales limbares cultivadas (CLET)**

2. **Células madre mesenquimales** (ya se ha completado un ensayo clínico en España, en el Instituto de OftalmoBiología Aplicada de Valladolid (IOBA)).

3. **Células conjuntivales autólogas** cultivadas ex vivo en membrana amniótica.

4. **Células epiteliales de mucosa oral** (hay ensayos clínicos en marcha)

En el IOBA se han realizado dos estudios en los que se determinó la eficacia del CLET y de las células madre mesenquimales.

En el primero (**Ramírez BE, Sánchez A, Herreras JM, et al. Stem cell therapy for corneal epithelium regeneration following good manufacturing and clinical procedures. Biomed Res Int 2015**), se pretendía probar la eficacia y seguridad del uso de CLET para el tratamiento del SIL. En él se intervinieron 20 ojos (de los cuales 2 pertenecían a pacientes con aniridia congénita). No se observaron episodios de rechazo al trasplante en ningún paciente. En los trasplantes provenientes de cadáver se empleó terapia de inmunosupresión. El porcentaje de éxitos en general fue del 80% tras el primer y segundo año y del 75% al tercer año tras la intervención. Los resultados fueron similares en los trasplantes autólogos y alogénicos.

Se observó una mejora en la hiperemia, los defectos corneales y la queratitis punteada superficial así como una disminución de la opacidad de la córnea central y de la neovascularización corneal. Todo esto se traduce en una mejora de los síntomas y de la calidad de vida en un 75% de los sujetos sometidos a la intervención a los tres años. Estos resultados apoyan los obtenidos en otros estudios, confirmando que el uso de CLET resulta exitoso en el tratamiento de SIL, aunque en algunos pacientes esta intervención resulta insuficiente.

El segundo (Calonge M, Hereras JM, Perez I y cols. **Mesenchymal Stem Cells Restore Corneal Epithelial Stem Cell Failure: a Randomized Double-Masked, Controlled Clinical Trial.**) constituye un ensayo clínico que ya ha concluido y cuyos resultados se encuentran ya en poder de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y en fase de publicación. En él se compararon pacientes afectados de

SIL trasplantados con CLET alogénico (células madre epiteliales limbares cultivadas de cadáver) frente a casos trasplantados con células madre mesenquimales de médula ósea (MSCT) procedentes de donantes vivos (alogénicas). Las nuevas células mesenquimales ensayadas fueron bien toleradas y resultaron igual de eficaces que las limbares. Aunque la tasa de éxito fue algo mayor para los MSCT (85% al año) que para los CLET (77% al año), las diferencias no fueron significativas. Se puede concluir, por lo tanto, que las células mesenquimales pueden usarse de manera segura y eficaz, presentando las ventajas sobre las limbares de su más fácil obtención (no precisan un ojo donante ni listas de espera), el hecho de que no necesitan inmunosupresión porque no se rechazan aunque sean de otro individuo y, además, tienen interesantes propiedades inmunomoduladoras. En este trabajo, se incluyó a una paciente afecta de aniridia congénita, que fue catalogada al final del seguimiento como éxito y que había recibido células mesenquimales de médula ósea.