

TRASTORNOS DEL COLÁGENO Y SUS IMPLICACIONES OCULARES.  
REVISIÓN DE TEMA

Arturo José Hernández Sandoval

Trabajo de investigación para optar al título de optómetra

Monografía de compilación

Asesor Disciplinar:

Dr. Carlos Augusto Alfonso Rojas

Asesor Metodológico:

Dra. Diana Paola Ramírez A.

Universidad del Sinú

Seccional Cartagena

Cartagena

2018

**NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD  
INSTITUCIONAL**

La Universidad del Sinú, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los autores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## **APROBACIÓN**

*Por medio de la presente hacemos referencia a la sustentación de su trabajo de grado para optar al título de Optómetra, presentando al comité de trabajo de grado el día 01 de junio del presente año, el cual lleva por nombre “**TRASTORNOS DEL COLÁGENO Y SUS IMPLICACIONES OCULARES. REVISIÓN DE TEMA**”.*

*El comité evaluador después de escuchar su exposición y revisar el documento, dio como resultado: **APROBADO**.*

*Sin otro particular;*

---

**Dr. LEONAR ARROYO G.**

*Jurado Disciplinar*

---

**Dra. SANDRA VIVIANA CACERES M.**

*Jurado Metodológico*

---

**Dr. CARLSO AUGUSTO ALFONSO R.**

*Asesor Disciplinar*

---

**Dra. DIANA PAOLA RAMIREZ A.**

*Asesor Metodológico*

---

**Dr. CARLSO AUGUSTO ALFONSO R.**

*Director de la Escuela de Optometría*

## **AGRADECIMIENTOS**

Primeramente quisiera dar gracias a Dios por permitirme obtener tan linda y buena experiencia en mi universidad, a mis asesores de trabajo, el Dr. Carlos Alfonso Rojas y la Dra. Diana Paola Ramírez quienes me acompañaron en este proceso de formación y deja como producto este trabajo, así mismo como el legado que yo dejo.

A mis padres, esos seres incansables por darme siempre lo mejor y animándome a superarme cada día.

A mis hermanos, por su colaboración y compañía.

A mis docentes, quienes con esmero, paciencia y confianza quienes brindando sus conocimiento me han mejorado para crecer profesionalmente

Gracias los quiero mucho!...

## I. Contenido

I. Contenido	5
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
III. JUSTIFICACIÓN	9
IV. OBJETIVOS	10
IV.A. Objetivo General	10
IV.B. Objetivo específicos:	10
V. MARCO TEÓRICO	11
V.A. Definición	11
V.B. Estructura del colágeno	11
V.B.1. Eventos intracelulares	13
V.B.1. Eventos extracelulares	13
V.C. Tipos de colágeno	18
V.D. Características del colágeno	22
V.E. Fuentes de colágeno	23
V.E.1. Bovino	23
V.E.2. Marina	23
V.E.3. Otras fuentes animales	25
V.E.4. Utilidad del colágeno en:	26
V.F. Fuentes sintéticas del colágeno	28
V.G. Biosíntesis del colágeno	29
V.H. Degradación del colágeno	30
V.H.1. Detección de enfermedades y productos terapéuticos asociados con la degradación del colágeno	30

VI. Embriología ocular	32
V.J. Anatomía ocular	38
V.J.1. Córnea	38
V.J.2. Esclerótica	56
V.J.3. Cristalino	56
V.J.4. Vítreo	60
VI. MÉTODO	63
VI.A. Tipo de estudio:	63
VI.B. Línea de investigación:	63
VI.C. Recolección de información:	63
VI.D. Marco legal:	63
VII. RESULTADOS	64
VII.A. Trastornos en el colágeno	64
VII.A.1. Trastornos genéticos del colágeno	64
VII.A.2. Trastornos autoinmunes del colágeno	71
VII. B. Compromiso ocular	80
VII.B.1. El colágeno y la miopía	80
VII.C. Queratocono y colágeno	81
VII.C.1. Cross-Linking Corneal para el tratamiento del queratocono	82
VII.D. Distrofia corneal endotelial de Fuchs	83
VII.D.1. Implicación genética	83
VII.F. Factor de crecimiento transformante $\beta$ - inducido asociado a distrofias corneales	85
VII.G. Distrofias corneales	88

Trastornos del colágeno y sus implicaciones oculares.	7
VII.F. Catarata	89
VII.G. Alpha-crystallin y los cambios en su estructura	91
VII.H. Escleritis	93
VII.I. La Epiescleritis	94
VII.J. Flotadores vítreos	94
VIII. CONCLUSIÓN	95
IX. REFERENCIAS	97

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El colágeno es la proteína más abundante en el cuerpo humano, representa el 30% de su peso seco, con una triple única helicoidal que forma la parte principal de la matriz extracelular, para formar la hélice, 3 polipéptidos de colágeno llamados cadenas  $\alpha$ , estas se enrollan sobre si mismos formando una súper hélice filiforme llamada fibrilla, que conforma una parte fundamental de la fibra de colágeno. Esta composición fibrosa integra la piel, los tendones, los huesos, el cartílago, dientes y córnea, así jugando un papel importante en el tejido conectivo. Así mismo, el genoma humano contiene 42 genes que codifican las diferentes cadenas  $\alpha$  de colágeno, expresándose de diferentes maneras en los tejidos. Con el paso de los años por mecanismos de oxidación y liberación de radicales libres el organismo produce un cambio y perdida en la capacidad de regenerar esta proteína. El colágeno contiene aminoácidos específicos: glicina, prolina, Hidroxiprolina y arginina, las cuales también se ven alterado con el transcurrir de la vida. La secuencia a menudo sigue el patrón de Gly-Pro-X o Gly-X-Hyp, donde X puede ser cualquiera de varios otros residuos de aminoácidos.

En este sentido una alteración, cambio o deficiencia del colágeno conlleva a enfermedades autoinmunes, genéticas y oculares (2) las cuales afectan la calidad de vida de las personas que la padecen.

Con lo anterior, es de gran importancia el conocimiento de las características, biosíntesis, estructura, tipos y fuentes del colágeno así mismo los trastornos donde está involucrado, haciendo énfasis a las implicaciones oculares ya que cualquier alteración en la estructura de esta proteína implica una manifestación ocular como los es catarata, queratocono, distrofias corneales, escleritis y epiescleritis e incluso miopía. De esta manera en el desarrollo de esta monografía se desea dar respuesta a la siguiente pregunta ¿Cuáles son los trastornos oculares en las que está involucrado la modificación, cambio o codificación de la estructura del colágeno?



### III. JUSTIFICACIÓN

A lo largo de los años se viene hablando colágeno, en los cuales se encuentran estudios sobre su implicación en enfermedades autoinmunes(1) genéticas y oculares y su gran potencial en aplicaciones cosméticas(3), sin embargo, se encuentra poca evidencia en la literatura Colombiana acerca del conocimiento de las características, biosíntesis, estructura, tipos y fuentes del colágeno en el globo ocular, de esta manera esta revisión de la literatura tiene como propósito profundizar las características, biosíntesis, estructura, tipos y fuentes del colágeno así mismo las alteraciones oculares que se manifiestan en las codificaciones de la estructura del proteína, como lo es el queratocono, cuya frecuencia va de 1 en 2.000 personas(4), la catarata que la cual es la primera causa de ceguera en el mundo (5), entre otras manifestaciones que se presentan a nivel ocular. De otra manera, aportar evidencia y profundizar en una línea de investigación de la escuela de optometría de la Universidad el Sinú sede Cartagena la cual lleva por nombre lentes de contacto y cuidado primario en salud visual ocular. Y por otro lado, sensibilizar a los profesionales de la salud visual acerca de la importancia del trabajo interdisciplinario y en abordaje integral del paciente que llega a consulta de optometría.

## **IV. OBJETIVOS**

### **IV.A. Objetivo General**

Realizar una monografía de compilación acerca del colágeno y su implicación ocular.

### **IV.B. Objetivo específicos:**

1. Describir los trastornos inmunológicos y genéticos del colágeno con compromisos sistémicos.
2. Describir los trastornos inmunológicos y genéticos del colágeno con compromisos oculares.

## V. MARCO TEÓRICO

### V.A. Definición

El colágeno es la proteína más abundante en los animales. La palabra colágeno se deriva del origen griego: Kolla (pegamento) y gen. Es la proteína estructural fibrosa que compone las fibras blancas (fibras de colágeno) de la piel, los tendones, los huesos, el cartílago y todos los demás tejidos conectivos. También se encuentra diseminado en las sustancias gelatinosas del cuerpo. El colágeno es la proteína natural que constituye la mayor parte del soporte estructural del cuerpo y es la sustancia principal del tejido conectivo. Sin colágeno, un ser humano se reduciría a un grupo de células interconectadas por pocas neuronas(1, 6).

### V.B. Estructura del colágeno

El colágeno es una molécula triple única helicoidal que forma la parte principal de la matriz extracelular. Es la proteína más abundante en el cuerpo humano, representa el 30% de su peso seco. Es la proteína estructural fibrosa que compone las fibras blancas (fibras de colágeno) de la piel, los tendones, los huesos, el cartílago y todos los demás tejidos conectivos. Los colágenos no solo son esenciales para la resistencia mecánica de los organismos multicelulares, sino que también son moléculas de señalización que definen la forma y el comportamiento celular. El cuerpo humano tiene al menos 16 tipos de colágeno, pero los tipos más destacados son I, II y III. Los colágenos son producidos por varios tipos de células y se distinguen por sus composiciones moleculares, características morfológicas, distribución, funciones y patogénesis. Esta es la principal glicoproteína fibrosa presente en la matriz extracelular y en el tejido conectivo y ayuda a mantener la integridad estructural de estos tejidos. Diversos estudios han demostrado que las mutaciones que modifican el plegamiento de la triple hélice dan como resultado trastornos genéticos identificables, En el microscopio óptico, las fibras de colágeno se ven en haces que tienen 1-12 micras y que se ramifican y anastomosan con haces adyacentes, pero las fibras

individuales no se ramifican en el microscopio electrónico, las fibrillas de colágeno muestran estriaciones cruzadas características (bandas oscuras y claras) que se deben a la disposición regular de moléculas de colágeno dentro de las fibrillas de colágeno. Estas moléculas de colágeno tienen aproximadamente 300 nm de longitud y aproximadamente 1,5 nm de grosor. También se conocen como moléculas de tropocolágeno, que se componen de tres cadenas polipeptídicas llamadas cadenas alfa que están dispuestas en forma de triple hélice(1).

Las cadenas  $\alpha$  son hélices zurdas que se envuelven unas a otras en una varilla helicoidal triple con forma de cordel, derecha. Dependiendo del tipo de colágeno, la molécula puede estar formada por tres cadenas  $\alpha$  idénticas o dos o tres cadenas  $\alpha$  diferentes. La triple hélice puede ser un tramo continuo, o puede estar interrumpida por segmentos no colágenos. Dentro del dominio de triple hélice, la glicina ocupa cada tercera posición en la secuencia repetitiva de aminoácidos Gly-XY, donde X e Y son aminoácidos distintos de la glicina. La glicina es esencial para la conformación de triple hélice porque los aminoácidos más grandes no caben en el centro de la triple hélice. Proline frecuentemente ocupa las posiciones X e Y. El colágeno contiene dos aminoácidos únicos, hidroxiprolina e hidroxilisina (Hyl). En los colágenos de los vertebrados, estos aminoácidos están presentes en la posición Y. La molécula de colágeno se estabiliza mediante la formación del número de enlaces cruzados intra e intermoleculares derivados de la lisina (7) (1).

El colágeno se sintetiza principalmente por las células mesenquimales y sus derivados, tales como fibroblastos, condrocitos, osteoblastos, odontoblastos y cementoblastos y otras células, tales como células epiteliales, células endoteliales, células musculares y células de Schwann(8) (1).

La síntesis y el ensamblaje de colágeno en las fibras ocurre a través de series de:

1. Eventos intracelulares
2. Eventos extracelulares.

### ***V.B.1. Eventos intracelulares***

La síntesis de pre-procolágeno se produce en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y está dirigida por mRNAs que codifican diferentes tipos de cadena  $\alpha$ . La hidroxilación de residuos de prolina y lisina específicos de la cadena de polipéptidos formadores se produce dentro del RER, que está catalizada por hidroxilasas específicas que requieren vitamina C como cofactor. La unión de azúcar (glucosilación) a residuos de Hyl específicos también se produce dentro de RER. La formación de triple hélice de Procollagen tiene lugar en el RER y está regulada por los propéptidos. Las tres cadenas  $\alpha$  - alinean y se enrollan en triple hélice. La adición de carbohidratos ocurre en el complejo de Golgi y las cadenas de oligosacáridos se completan. La secreción de procolágeno ocurre por exocitosis(2) (1).

### ***V.B.1. Eventos extracelulares***

La escisión del procolágeno está catalizada por las peptidasas de procolágeno, que eliminan la mayoría de las secuencias de propéptidos en los extremos de cada cadena  $\alpha$ , produciendo tropocolágeno.

El autoensamblaje del tropocolágeno ocurre cuando las moléculas de tropocolágeno insolubles se agregan cerca de la superficie de la célula. Se producen fibrillas características del colágeno de los Tipos I, II, III, V, VII que tienen una periodicidad de anillado transversal de 67 nm en el colágeno de los Tipos I, II, III. La periodicidad varía con los diferentes tipos de colágeno. La reticulación se produce entre moléculas de tropocolágeno adyacentes e implica la formación de lisina e Hyl que imparte resistencia a la tracción a las fibrillas de colágeno(2) (1).

Las estructuras moleculares y de empaquetamiento del colágeno han eludido a los científicos a lo largo de décadas de investigación. La primera evidencia de que posee una estructura regular a nivel molecular se presentó a mediados de la década de 1930. Desde entonces, muchos académicos prominentes, incluidos los premios Nobel

Crick, Pauling, Rich y Yonath y otros, incluidos Brodsky, Berman y Ramachandran, se concentraron en la conformación del monómero de colágeno (9). Hasta ahora, la triple hélice "Madras" "El modelo proporcionó un modelo esencialmente correcto de la estructura cuaternaria de la molécula aunque este modelo aún requiere algún refinamiento (10). La estructura de relleno del colágeno no se ha definido en el mismo grado fuera de los tipos de colágeno fibrilar, aunque se sabe desde hace mucho tiempo que es hexagonal o cuasi-hexagonal. Al igual que con su estructura monomérica, varios modelos contradictorios alegaron que la disposición de empaquetamiento de las moléculas de colágeno es "similar a una lámina" o microfibrilar (1).

En los humanos, el colágeno comprende un tercio de la proteína total, representa tres cuartas partes del peso seco de la piel y es el componente más prevalente de la matriz extracelular (MEC). Se han identificado veintiocho tipos diferentes de colágeno compuestos de al menos 46 cadenas polipeptídicas distintas en vertebrados, y muchas otras proteínas contienen dominios colagenosos, El empaquetado ajustado de las hélices PPII dentro de la triple hélice obliga a que cada tercer residuo sea Gly, lo que da como resultado una secuencia repetitiva de XaaYaaGly, donde Xaa y Yaa pueden ser cualquier aminoácido. Esta repetición ocurre en todos los tipos de colágeno, aunque se altera en ciertas ubicaciones dentro del dominio de triple hélice de colágenos no fibrilares. Los aminoácidos en las posiciones de colágeno Xaa y Yaa son a menudo (2 *S*) -prolina (Pro, 28%) y (2 *S*, 4 *R*) -4-hidroxiprolina (Hyp, 38%), respectivamente. ProHypGly es el triplete más común (10.5%) en colágeno. En los animales, las hélices triples de colágeno individuales, conocidas como tropocolágeno (TC), se ensamblan de una manera compleja y jerárquica que finalmente conduce a las fibras y redes macroscópicas observadas en las membranas de tejido, hueso y sótano (Figura 1) (11).

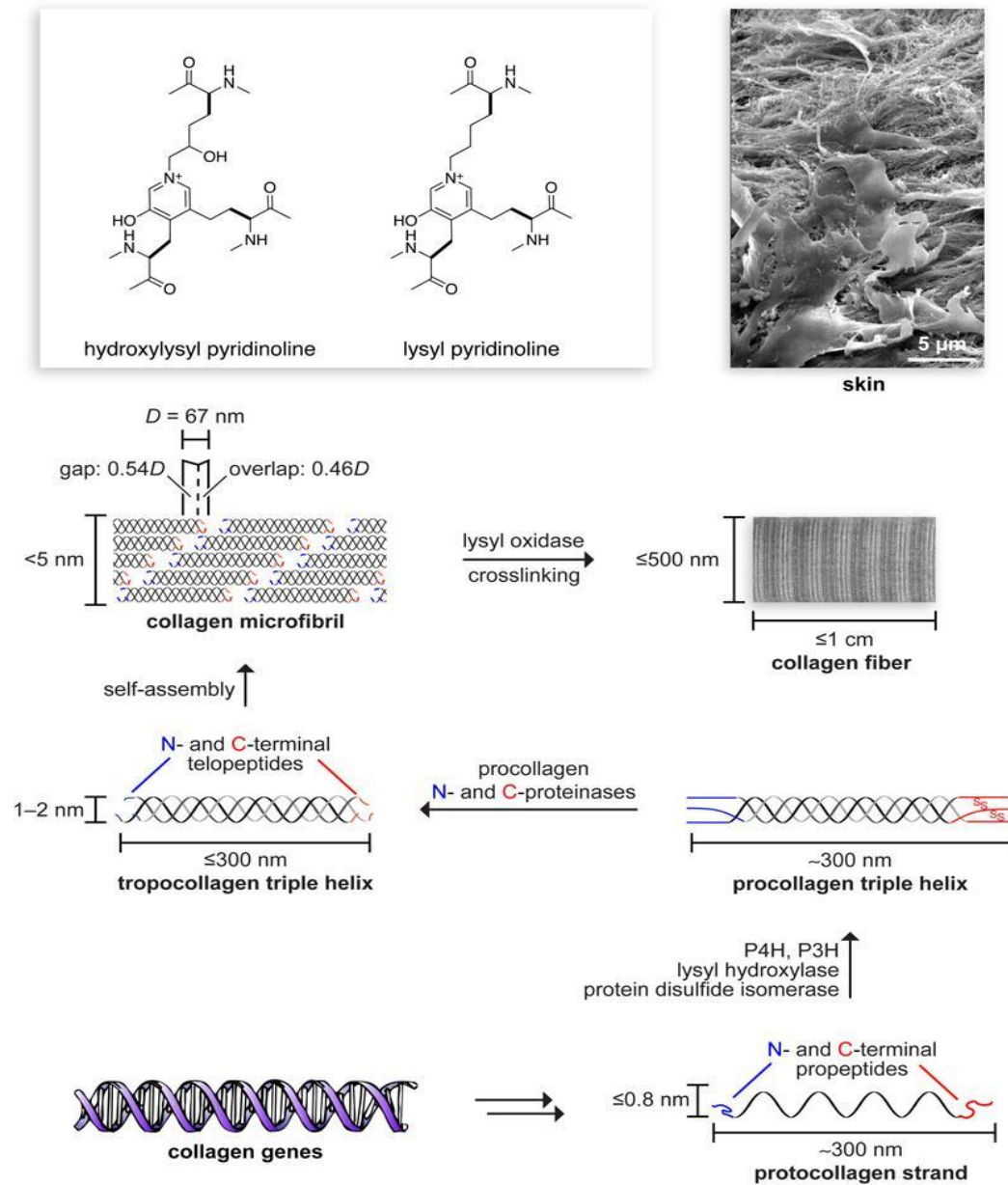
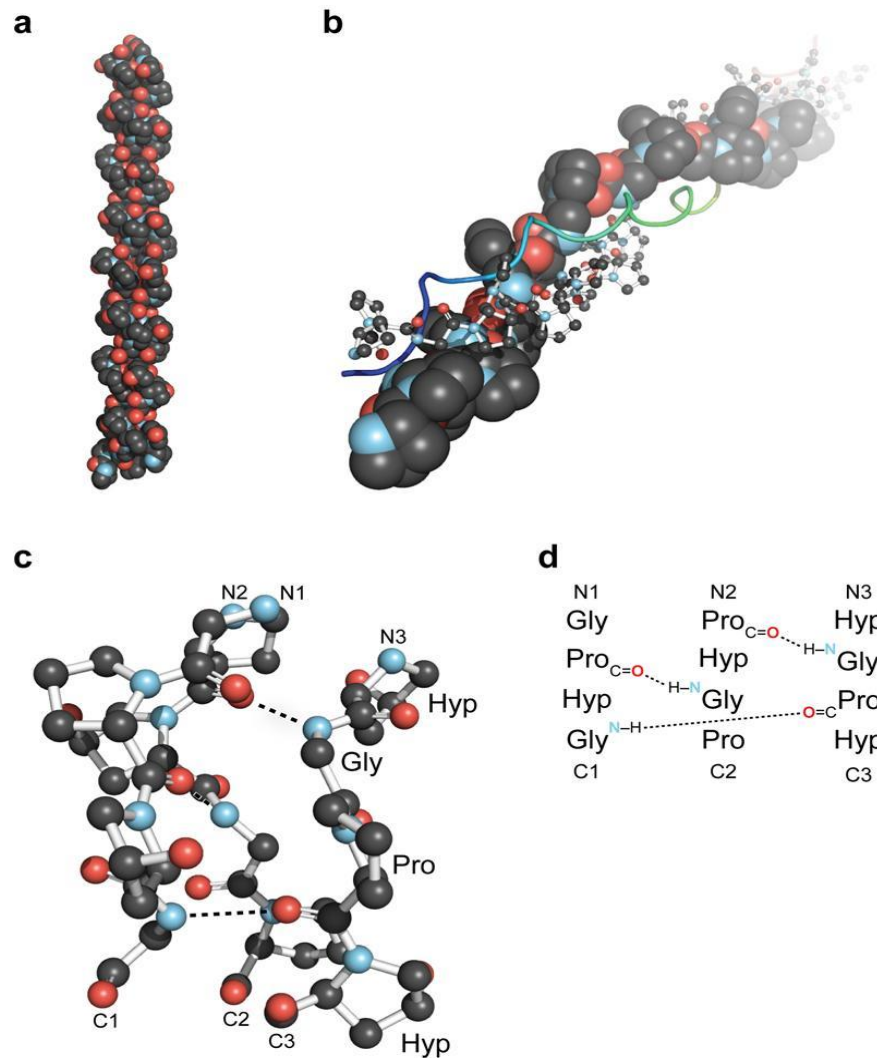


Figura 1. Ruta biosintética a fibras de colágeno. Adaptado de: Hulmes DJ, Jesior JC, Miller A, Berthet-Colominas C, Wolff C. Electron microscopy shows periodic structure in collagen fibril cross sections. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981; 78(6):3567-71. (12).

Que son el componente principal de la piel. El tamaño y la complejidad se incrementan mediante modificaciones postraduccionales y autoensamblaje. La oxidación de las cadenas laterales de lisina conduce a la formación espontánea de enlaces cruzados de hidroxilisilpiridinolina y lisilpiridinolina. La molécula de colágeno se compone de una sucesión repetitiva de tres aminoácidos (Gly-XY), donde Gly es glicina; X es a menudo prolina e Y es hidroxiprolina o hidroxilisina. En general, el colágeno contiene aproximadamente de 30% de glicina, 12% de prolina, 11% de alanina, 10% de hidroxiprolina y 1% de hidroxilisina. Desde un punto de vista nutricional, el colágeno se considera una proteína de calidad inferior, ya que hay un predominio de los aminoácidos descritos y cantidades mínimas o nulas de la mayoría de los aminoácidos esenciales como el triptófano, la metionina, la cistina y la tirosina. Sin embargo, tiene un valor nutricional debido a su perfil atípico de aminoácidos que estimula la síntesis de colágeno en el cartílago y la matriz extracelular de otros tejidos (13).

En 1940, Astbury y Bell propusieron que la molécula de colágeno consiste en una única cadena polipeptídica extendida con todos los enlaces amida en la conformación *cis* (14). En 1954, Ramachandran y Kartha avanzaron una estructura para la triple hélice de colágeno sobre la base de datos de difracción de fibra, su estructura era una triple hélice de tres hélices PPII escalonadas con todos los enlaces peptídicos en la conformación *trans* y dos enlaces de hidrógeno dentro de cada triplete(15). En 1955, esta estructura fue refinada por Rich y Crick y por North (16) (17) y compañeros de trabajo a la estructura de triple hélice aceptada hoy, que tiene una sola intersección N-H (GLY)  $\cdots$  O = C (Xaa) enlace de hidrógeno por triplete y una simetría helicoidal diez veces mayor con una repetición axial de 28,6 Å (paso helicoidal de 10/3) (Figura 2).





*Figura 2.* Descripción de la triple hélice de colágeno. Adaptado de: Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem.* 2009; 78:929-58. (11).

Primera estructura cristalina de alta resolución de una triple hélice de colágeno (a), formada a partir de (ProHypGly)<sub>4</sub> - (ProHypAla) - (ProHypGly)<sub>5</sub> Protein Data Bank (PDB). (b) Observe el eje de una hélice triple (ProProGly) (entrada PDB) con los tres

filamentos representados en representación de relleno de espacio, bola y stick y cinta. (c) Imagen de bola y adhesivo de un segmento de triple hélice de colágeno (PDB), destacando la escala de enlaces de hidrógeno entre cadenas. (d) Escalonamiento de los tres filamentos en el segmento en el panel c. En 1994, Berman y colaboradores (18) informaron la primera estructura cristalina de alta resolución de una PCR de triple hélice (Figura 2 a). Esta estructura confirmó la existencia de enlaces de hidrógeno N-H (Gly)  $\cdots$  O = C (Xaa) interstrand (Figura 2 c, d) y proporcionó conocimientos adicionales, incluido el C <sup>$\alpha$</sup> -H (Gly/Xaa)  $\cdots$  O = C los enlaces de hidrógeno Xaa/Gly también podrían estabilizar la triple hélice (19).

### V.C. Tipos de colágeno

Tabla 1. *Colágeno en vertebrados*(11).

Colágeno en vertebrados				
Tipo	Clase	Composición	Distribución	Patología
I	Fibrilar	$\alpha 1$ (I) <sub>2</sub> $\alpha 2$ (I)	Abundante y generalizado: dermis, hueso, tendón, ligamento	síndrome de Ehlers-Danlos, osteoporosis
II	Fibrilar	$\alpha 1$ (II) <sub>3</sub>	Cartílago, vítreo	Osteoartrosis, condrodisplasias
III	Fibrilar	$\alpha 1$ (III) <sub>3</sub>	Piel, vasos sanguíneos, intestino	Síndrome de Ehlers-Danlos, aneurismas arteriales
IV	Red	$\alpha 1$ (IV) <sub>2</sub> $\alpha 2$ (IV) $\alpha 3$ (IV) $\alpha 4$ (IV) $\alpha 5$ (IV) $\alpha 5$	Membranas basales	Síndrome de Alport

		(IV) <sub>2</sub> α6 (IV)		
V	Fibrilar	α1 (V) <sub>3</sub> α1 (V) α2 (V) α1 (V) α2 (V) α3 (V)	Generalizado: dermis ósea , córnea, placenta	Síndrome de Ehlers-Danlos
VI	Red	α1 (VI) α2 (VI) α3 (VI) <sup>d</sup> α1 (VI) α2 (VI) α4 (VI)	Ampliado: hueso, cartílago, córnea, dermis	Miopatía de Bethlem
VII	Anclaje fibrillas	α1 (VII) <sub>2</sub> α2 (VII)	Dermis, vejiga	Epidermolisis bullosa adquirida
VIII	Red	α1 (VIII) <sub>3</sub> α2 (VIII) <sub>3</sub> α1 (VIII) <sub>2</sub> α2 (VIII)	Extenso: dermis, cerebro, corazón, riñón	Distrofia corneal de Fuchs endotelial
IX	FACIT	α1 (IX) α2 (IX) α3 (IX)	Cartílago, córnea, vítreo	Osteoartrosis, displasia ep ifisaria múltiple
X	Red	α1 (X) <sub>3</sub>	Cartílago	Condrodisplasia
XI	Fibrilar	α1 (XI) α2 (XI) α3 (XI)	Cartílago, disco intervertebral	Condrodisplasia, osteoartrosis
XII	FACIT	α1 (XII) <sub>3</sub>	Dermis, tendón	-
XIII	MACIT	-	Células endoteliales, dermis, ojo, corazón	-
XIV	FACIT	α1 (XIV) <sub>3</sub>	Generalizado: dermis ósea , cartílago	-
XV	MULTIPLE XIN	-	Capilares, testículos , riñón, corazón	-
XVI	FACIT	-	Dermis, riñón	-

XVII	MACIT	$\alpha 1$ (XVII) <sub>3</sub>	Hemidesmoso mes en epitelios	Epidermólisis ampollosa atrófica generalizada
XVIII	MULTIPLE XIN	-	Membrana bas al , hígado	Síndrome de Knobloch
XIX	FACIT	-	Membrana bas al	-
XX	FACIT	-	Córnea (polluelo)	-
XXI	FACIT	-	Estómago, riñón	-
XXII	FACIT	-	Juntas de tejido	-
XXIII	MACIT	-	Corazón, retina	-
XXIV	Fibrilar	-	Hueso, córnea	-
XXV	MACIT	-	Cerebro, corazón, testículos	Formación de amiloide ?
XXVI	FACIT	-	Testículos, ovario	-
XXVI I	Fibrilar	-	Cartílago	-
XXVI II	-	-	Dermis, nervio ciático	Enfermedad neurodegenerativa ?

*Nota:* \* Abreviaturas: (FACIT), colágeno asociado a fibrillas con triples hélices interrumpidas; (MACIT), colágeno asociado a la membrana con triples hélices interrumpidas; (MULTIPLEXIN), múltiples dominios de triple hélice e interrupciones(11).

Tabla 2. *Colágeno ocular*(11, 20).

Colágeno ocular			
Tipo	Clase	Composición	Distribución
I	Fibrilar	$\alpha 1$ (I) $\alpha 2$ (I)	Córnea, membrana de Bowman, Estroma corneal, Esclera
II	Fibrilar	$\alpha 1$ (II) <sub>3</sub>	Vítreo

IV	Red	$\alpha 1 (IV)_2 \alpha 2 (IV)$ $\alpha 3 (IV) \alpha 4 (IV) \alpha 5 (IV)$ $\alpha 5 (IV)_2 \alpha 6 (IV)$	Cristalino, membrana basal del epitelio corneal, Estroma corneal, membrana de Descemet
V	Fibrilar	$\alpha 1 (V)_3$ $\alpha 1 (V)_2 \alpha 2 (V)$ $\alpha 1 (V) \alpha 2 (V) \alpha 3 (V)$	Córnea, membrana de Bowman
VI	Red	$\alpha 1 (VI) \alpha 2 (VI) \alpha 3 (VI)^d$ $\alpha 1 (VI) \alpha 2 (VI) \alpha 4 (VI)$	Córnea, membrana basal de la capsula del cristalino
IX	FACIT	$\alpha 1 (IX) \alpha 2 (IX) \alpha 3 (IX)$	Córnea, Vítreo
XII	FACIT	$\alpha 1 (XII)_3$	Estroma corneal
XIII	MACIT	-	Ojo
XXIV	Fibrilar	-	Córnea

*Nota:* \* Abreviaturas: (FACIT), colágeno asociado a fibrillas con triples hélices interrumpidas; (MACIT), colágeno asociado a la membrana con triples hélices interrumpidas(11).

### **V.D. Características del colágeno**

Admite la mayoría de los tejidos en forma de células extracelulares matriz y da estructura a las células. Tiene una gran resistencia a la tracción exhibido por su presencia en tendones, huesos, cartílagos, fascias, etc. proporciona elasticidad y fuerza a la piel y ayuda a los tejidos y desarrollo de órganos. El colágeno proporciona protección a la piel inhibir la absorción de toxinas y patógenos. Eso tiene un papel en las funciones biológicas de una célula (supervivencia celular, proliferación y diferenciación), ayuda a la curación de huesos dañados o vasos sanguíneos y mantiene la integridad estructural(21).

### **V.E. Fuentes de colágeno**

#### ***V.E.1. Bovino***

Hace uso de la piel y el hueso de la vaca. Es una de las principales fuentes industriales de colágeno. Debido al brote de enfermedades como Encefalopatía espongiiforme bovina (ESB), Encefalopatía Espongiiforme Transmisible, en sus siglas en inglés (TSE), displasia fibromuscular (DFM) especialmente la enfermedad de la vaca loca, que representan una amenaza para los humanos, los investigadores están en buscar una fuente alternativa de colágeno más segura. Uno de los principales desventajas del colágeno bovino es que casi el 3% de la población es alérgica y causa un obstáculo en su uso. El tendón Bovino de Aquiles se usa industrialmente para obtener colágeno tipo I. Tipo IV se obtiene de las vellosidades placentarias y tipo II de nasal o cartilago articular. Bovine se utiliza en diferentes desarrollos etapas como la dermis fetal bovina utilizada para el refuerzo de tendones, curación de piel y heridas (en forma de matriz de colágeno); dermis bovina neonatal se utiliza para la reparación de hernias, plástico y cirugía reconstructiva; pericardio bovino adulto para la reparación de la hernia y el músculo refuerzo de solapa(21).

### ***V.E.2. Marina***

La fuente marina es la fuente más segura para obtener colágeno actualmente. Otra razón para aprobar esto que se debe a la creencia de que "la vida se originó a partir de mar". La extracción de colágeno de origen animal es compleja, el tiempo consumiendo y costoso, la producción obtenida también es menor en comparación con otras fuentes (aproximadamente 12 g de colágeno por 1 kg de la materia prima utilizada). Debido a la preocupación por los efectos adversos, respuesta inflamatoria e inmunológica y prevalencia de varias enfermedades entre los animales terrestres que causa la salud complicaciones, las fuentes marinas han comenzado a ser investigadas(21).

La fuente marina tiene amplias ventajas sobre el animal terrestre

Fuentes tales como:

1. Libre de zoonosis como BSE, TSE y FMD

2. Alto contenido de colágeno
3. Favorable al medio ambiente
4. Tiene una temperatura corporal más baja que los animales, por lo tanto, ayuda a mayor absorción
5. Mayor absorción debido a bajo peso molecular.
6. Contra Restricciones religiosas y éticas menos significativas
7. Problemas menores de regulación y control de calidad
8. Presencia de contaminantes biológicos y toxinas casi insignificantes
9. Baja respuesta inflamatoria
10. Menos inmunogénico
11. Metabólicamente compatible

Esta fuente incluye el uso de invertebrados marinos y vertebrados como peces, peces estrella, medusas, esponjas, erizos de mar, pulpo, calamar, sepias, anémonas de mar y gambas(21).

#### ***IV.E.2.a. Peces***

Los huesos, la piel, las aletas, escamas de peces frescos o de agua salada se usan principalmente para este propósito. Esto a su vez ayuda a reducir la contaminación ambiental, ya que estos son considerados un desperdicio durante el procesamiento del pescado. El estudio del colágeno de origen marino forma parte de vertebrados e invertebrados marinos Los vertebrados incluyen principalmente los peces(21).

El colágeno principalmente tipo I se puede obtener de la piel de

1. Gadus morhua
2. carpa plateada Hypophthalmichthys molitrix
3. lubina japonesa,
4. tiburón toro caballa,
5. Pez único;

Y hueso de

1. Thunnus obesus

2. atún barrilete,
3. lubina japonesa,
4. ayu,
5. dorada amarilla,
6. aleta de jurel
7. Escamas de lubina japonesas
8. Pagrus major
9. Oreochromis niloticas
10. Carpa

### ***V.E.3. Otras fuentes animales***

Incluye pollo, cola de canguro, tendón de la cola de rata, pata de pato, tendón equino (caballo), hueso y piel de caimanes, pata de pájaros, piel de oveja (origen ovino), piel de rana y, a veces, incluso de humanos. Colágeno humano Recombinante tiene menor inmunogenicidad en comparación con otras fuentes. El pericardio equino adulto se usa para refuerzo de tendones, curación de heridas y hernias y reparación de hernias. El colágeno tipo I y II está aislado de la piel equina, articular cartílago y tendón flexor. Tipo colágeno I, II, III y V se obtuvieron del cuello de pollo entre de qué tipo era predominante Las patas de pollo son abundantes fuente de colágeno Tipo IX también se encuentra en el embrión de pollo cartílago esternal y tipo I y III de su piel, tipo IV de sus músculos. El colágeno de tipo I también se obtuvo de la trompa de Falopio. De invertebrados de Archaeogastropod, Neritacrepidularia, el colágeno gastropod fue caracterizado(21).

Procedimiento de extracción de colágeno desde animales

1. Mantenimiento de la materia prima a  $-25^{\circ}\text{C}$  o  $-4^{\circ}\text{C}$
2. Eliminación de pigmentos y proteínas no colágenas usando cloruro de sodio / hidróxido de sodio / hidróxido de calcio
3. Desmineralización con solución de ácido clorhídrico o acético
4. Digestión con ácido o enzima



5. Análisis morfológico
6. Extracción de colágeno que incluye diálisis con ácido acético o hidrogenofosfato disódico
7. Análisis de aminoácidos, electroforesis, desnaturalización análisis de temperatura, análisis de difracción de rayos X, UV-visible espectros.

#### ***V.E.4. Utilidad del colágeno en:***

##### ***IV.E.4.a. Industrias farmacéuticas***

El colágeno se usa en las industrias farmacéuticas como micropartículas, dispersiones inyectables, escudos en esponjas oftalmológicas, sistema de entrega de medicamentos. Su aplicación en el campo farmacéutico y biomédico se debe a sus características tales como antigenicidad débil, capacidad de unión celular, biodegradabilidad y biocompatibilidad.

##### ***IV.E.4.b. Ingeniería de tejidos***

El colágeno tipo I se considera el estándar de oro para este campo debido a su alta biocompatibilidad. Se usa como el básico matriz para el sistema de cultivo celular. Los biomateriales basados en colágeno son ampliamente utilizados en ingeniería de tejidos como matrices inyectables, andamios destinados a la regeneración ósea, etc. Estos biomateriales se producen principalmente a partir de colágeno formador de fibrillas que incluye tipo I, II, III, V, XI.

##### ***IV.E.4.c. Industria biomédica***

Para la regeneración de tejidos se necesitan andamios. Colágeno cumple el propósito en forma de Matriz extra celular (MEC) descelularizado. Tal matriz de colágeno acelular se obtiene de porcino o humano dermis y porcina submucosa o intestino. Andamios de colágeno servir a numerosos fines tales como visualizar las células en el sistema nervioso.

Tabla 3. *Colágeno de invertebrados marinos*(21).

Invertebrados marinos	Nombre científico	Tejido dirigido	Referencia
Medusa	Chrysaora Quinqucirrha, Aurelia Aurita, Rhopilema Esculentum	todo el tejido	Hoyer et al., 2014 Jin-Feng et al., 2010
Pulpo	Octopus Vulgaris	Piel	Kimura et al., 1981
Calamar	Sepiella Inermis Sepia Pharaonis Sepia Officinalis	Piel exterior Cartílago craneal, córnea	Shanmugamet al 2012
Erizo de mar	Hemicentrotus Pulcherrimus Strongylocentrotus Purpuratus	Órganos embrionarios	Mizoguchi et al., 1989 Crise-Benson y Carl-Benson, 1979
Estrella de mar	Asterias samurensis Acanthaster Planci		Ka-jeong et al., 2009
Cangrejo	Scylla Serrata		Deshmukh & Nimni, 1971

### V.F. Fuentes sintéticas del colágeno

El colágeno se usa ampliamente para ayudar a la coagulación de la sangre, a la cicatrización y al remodelado de los tejidos. El colágeno derivado del animal (natural) se utiliza en muchas aplicaciones clínicas, pero existen algunas preocupaciones con respecto a la inflamación de la hormona, la variabilidad de cantidad a cantidad y la posible transfección de la enfermedad. Para evitar problemas inmunes, se han encontrado algunas fuentes sintéticas, por ejemplo, el material denominado comercialmente KOD. Es una proteína sintética compuesta de 36 aminoácidos que se autoensambla en nanofibras e hidrogeles de triple hélice; imita el colágeno natural y podría mejorar las esponjas o terapias comerciales basadas en el colágeno derivado naturalmente. La secuencia del péptido es (Pro-Lys-Gly) (Pro-Hyp-Gly) (Asp-Hyp-Gly), y en el aminoácido único-letteramino, abreviatura es (PKG) (POG) (DOG), dándole el nombre KOD. Este material presenta análogos teóricos de la

estructura y el plegamiento de la proteína colágeno nativa, así como fracciones procoaguladoras que podrían promover la activación y adhesión plaquetaria. Se puede utilizar como un hemostato o un agente coagulante gracias a su capacidad para atrapar células sanguíneas. Deja de sangrar. También se une y activa las plaquetas para formar coágulos y promover la cicatrización sin promover la inflamación(3).

Tabla 4. *Fuentes marinas de colágeno y especies factibles para la extracción(3).*

Fuentes marinas de colágeno	Tejido
Pescado	Piel, huesos, aletas y escamas hasta 50% -70% .spp-piel de bacalao del Báltico. Pescado marinado, tambor negro y sargo colágeno tipo I
Espanja marina	Fuente de colágeno fibrilar en componentes orgánicos de la esponja. Fuente rica de colágeno I y IV spp-Geodia cydonium, Speriditae e Ircinia fusca
Medusa	Tiene un 60% de colágeno en su mayoría tipos IV, V y II. spp-Rhopilema asamushi, Stomolophus meleagris, Catostylus tagi y Rhizostoma pulmo

### **V.G. Biosíntesis del colágeno**

La regulación de la producción de colágeno se produce a nivel de la transcripción génica, la expresión del gen del colágeno se regula de una manera celular y específica del tejido durante el desarrollo normal y la homeostasis. La regulación de la tasa de transcripción está mediada principalmente por promotores y elementos potenciadores. En el gen de colágeno de tipo I, las secuencias promotoras y potenciadora están presentes en los primeros intrones del gen COL1A2. En el colágeno Tipo IV, el par de genes para COL4A1 y COL4A2 está organizado en una disposición cabeza a cabeza única separada por un segmento corto de 130 pb, con el sitio de unión para SP1 en su centro. La secuencia intermedia interactúa con el potenciador y los elementos reguladores negativos localizados en los genes COL4A1 y COL4A2, respectivamente, regulando así la expresión de ambos genes. La magnitud de la

síntesis de colágeno depende de los niveles del ARNm de sus cadenas alfa. La síntesis de colágeno se regula post-transitoriamente por la prolil-hidroxilación, y también está influenciada por una variedad de factores de crecimiento, hormonas, citocinas y linfoquinas. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) tiene una influencia positiva y el TGF- $\alpha$  tiene una influencia negativa en la producción de colágeno(1) (22).

La remodelación del colágeno y degradación está principalmente mediado por colagenasas y varias otras enzimas que pertenecen a una familia de enzimas llamadas metaloproteinasas de matriz (MMP). En función de su especificidad de sustrato, Woessner *et al.* 1991, Mignatti *y col.* 1996 los han clasificado en los siguientes tipos:

1. Colagenasas
2. Gelatinasas
3. Stromelysins.

### **V.H. Degradación del colágeno**

La degradación del colágeno puede proceder ya sea dentro o fuera de las células. La degradación intracelular se produce en el lisosoma o en las cisternas del aparato de Golgi. Sin embargo, con el objetivo de identificar y diagnosticar enfermedades, la degradación extracelular es más relevante. Diferentes tipos de Metaloproteinasa (MMP) o colagenasas rompen el colágeno en fragmentos asimétricos, que son susceptibles de escisión proteolítica inespecífica(23). La degradación proteolítica desenreda la estructura de triple hélice del colágeno nativo y expone sitios bioactivos adicionales que mejoran la unión celular, la migración y la proliferación. Es importante destacar que la escisión del colágeno también debilita la matriz extracelular (MEC), lo que conduce a una mayor degradación y a muchos síntomas que se observan en las enfermedades relacionadas con el dn-colágeno (colágeno desnaturalizado). Debido a la dificultad de medir directamente el dn-colágeno, la actividad de MMP se usa a menudo como un sustituto para detectar la degradación del colágeno. Se han desarrollado varios métodos para detectar la actividad de MMP, incluida la reacción en cadena de polimerización de transcripción reversa (RT-PCR),

el ensayo ELISA y la zimografía. También hay métodos basados en mediciones de fluorescencia que emplean el péptido triple helicoidal FRET (FTHP) y la gelatina conjugada con isotiocianato de fluoresceína (FITC) o 2-metoxi-2,4-difenil-3 (2H)-furanona (MDPF), así como ensayo colorimétrico con peroxidasa de rábano picante y gelatina biotilada. (24).

### ***V.H.1. Detección de enfermedades y productos terapéuticos asociados con la degradación del colágeno***

La capacidad de detectar las etapas iniciales de la remodelación del colágeno es crucial para comprender el mecanismo de la enfermedad, prevenir la progresión de la enfermedad y evaluar la eficacia de los tratamientos disponibles. La radiografía de rayos X, la gammagrafía ósea, la resonancia magnética, la tomografía computarizada y el análisis histomorfométrico se consideran métodos estándar para medir la calidad del hueso y el cartílago. Sin embargo, estos métodos tienen limitaciones en términos de sensibilidad y reproducibilidad. Además, carecen de la capacidad de detectar enfermedades en sus etapas iniciales. Por lo tanto, existe una necesidad de métodos confiables con los que la detección temprana de cambios en la calidad del hueso y el cartílago se pueda medir con alta fidelidad(24).

Existe una gran cantidad de investigaciones sobre la identificación de marcadores bioquímicos asociados con la degradación de hueso y cartílago. En general, estos marcadores bioquímicos, o neoepítomos, son subproductos de procesos enzimáticos que están implicados en la formación y degradación del hueso y el cartílago. La detección de estos biomarcadores en ensayos bioquímicos se realiza generalmente midiendo el nivel de neoepítomos en fluidos corporales, como suero, plasma, líquido sinovial y orina. Existen varios métodos para detectar estos biomarcadores que incluyen ELISA, radioinmunoanálisis (RIA), luminiscencia electroquímica y análisis de HPLC. Dos epítomos notables para analizar la calidad ósea son el telopéptido C sérico de colágeno tipo I (CTX-I) y el N-propéptido sérico de colágeno tipo I (PINP), que se correlaciona con la resorción ósea y la formación ósea, respectivamente. Por el

contrario, la calidad del cartílago puede medirse detectando el nivel de telopéptido C sérico del colágeno tipo II (CTX-II). Estos se seleccionan como marcadores de referencia en entornos clínicos debido a su alta sensibilidad y reproducibilidad, así como a la baja reactividad cruzada con otras biomoléculas. No obstante, el análisis completo de la progresión de la enfermedad y la selección de la opción de tratamiento óptimo se puede lograr mejor mediante una combinación de técnicas de imagen y bioquímicas(24).

Hasta la fecha, el desarrollo de terapias contra las enfermedades óseas con alto nivel de dn-colágeno se ha centrado principalmente en inhibir la función de los osteoclastos. Una clase de terapéutica ampliamente utilizada para la osteoporosis son los bisfosfonatos. Como agentes antirresortivos, los bisfosfonatos se unen a los minerales óseos, seguido de la captación y la apoptosis de los osteoclastos. Los bisfosfonatos que contienen nitrógeno, el fármaco más avanzado de su clase, interrumpen la maduración de los osteoclastos al inhibir la función de Farnesyl PyroPhosphate Synthase (FPPS). Denosumab, un anticuerpo monoclonal (mAb) recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, se une a RANK-L e inhibe la maduración y la función de los osteoclastos. En 2010, la FDA también aprobó el denosumab para el tratamiento de metástasis óseas. El certolizumab (fase III) es un anti-TNF $\alpha$  PEGilado que está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn(24).

Existen terapias desarrolladas para el tratamiento de enfermedades asociadas con una alta actividad de degradación del colágeno; sin embargo, aparte de la terapia ósea, el descubrimiento de fármacos para tales enfermedades se ha visto obstaculizado en gran medida por la incapacidad de verificar la eficacia terapéutica en la remodelación de la MEC. Por ejemplo, no hay marcadores definitivos de remodelación ósea para interpretar los resultados clínicos o las respuestas al tratamiento en pacientes con metástasis óseas. El desarrollo de nuevos biomarcadores para la degradación del colágeno sería importante no solo para apoyar los procesos de descubrimiento de fármacos, sino también para detectar y controlar la enfermedad en los pacientes(24).

## **V.I. Embriología ocular**

El proceso del desarrollo en la embriología ocular es complejo y altamente delicado, alguna interrupción en el mismo conduce daños en las estructuras y así mismo malformaciones que pueden ocasionar déficit funcionales y estéticos, se estima entonces que aproximadamente 5 de cada 10.000 nacidos presentan malformaciones congénitas oculares. Tales condiciones impactan de manera negativa en la vida de la persona. Algunas que podemos mencionar son: colobomas, hipoplasia del nervio óptico, cataratas congénitas, opacidades corneales, aniridia y glaucoma congénito(25).

El proceso del desarrollo ocular ocurre en el embrión humano desde aproximadamente la tercera semana hasta la décima semana de gestación. Los tejidos oculares son de origen mesodérmico y ectodérmico. La retina, el cuerpo ciliar, los nervios ópticos y el iris se derivan del neuroepitelio. El párpado, el epitelio corneal, el cristalino, se forman a partir del ectodermo superficial. Los vasos sanguíneos, el endotelio, el estroma corneal, la esclerótica, los músculos oculares y el vítreo se desarrollan a partir del mesénquima extracelular, el origen de cada uno se puede observar en la tabla 5. El gen homeobox *Pax6* es vital para el inicio del desarrollo del ojo, que comienza con la evaginación de los surcos ópticos. Durante la cuarta semana de embarazo, al cierre del tubo neural, los surcos ópticos se transforman en vesículas ópticas, que son crecimientos cerebrales a cada lado del cerebro anterior. Las vesículas ópticas entran en contacto con el ectodermo superficial que induce cambios en el ectodermo necesarios para un mayor desarrollo. Las vesículas ópticas se convierten en la copa óptica, cuya capa interna forma el epitelio pigmentario de la retina, con la retina formada por la capa externa. El iris y el cuerpo ciliar se desarrollan a partir de la parte media de la copa óptica. A medida que la copa óptica invagina, la placoda del cristalino se forma a través del engrosamiento del ectodermo y finalmente forma la vesícula del cristalino al separarse del ectodermo. Por otro lado, la fisura coroidea es un espacio en la porción inferior de la vesícula óptica que acomoda el paso de los vasos sanguíneos al ojo. El sitio de integración sin *Wingless* y

el factor de crecimiento de fibroblastos son importantes reguladores de proteínas del desarrollo del neuroectodermo durante la morfogénesis temprana. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) están muy involucradas en la regulación del desarrollo de la copa óptica. La regulación de la embriogénesis ocular es vital para un desarrollo adecuado; Sonic hedgehog reduce la expresión de *Pax6*, y el ácido retinoico (un derivado de la vitamina A) desempeña un papel importante en la señalización paracrina(25).

Tabla 5. Origen de los tejidos oculares

Neuroepitelio	Ectodermo superficial	Mesénquima extracelular
Se derivan: la retina, el cuerpo ciliar, los nervios ópticos e iris	se derivan: el parpado, el epitelio corneal, el cristalino	Se derivan: los vasos sanguíneos, el endotelio, el estroma corneal, la esclerótica, los músculos oculares y el vítreo

Tales condiciones como los diferentes síndromes y enfermedades que surgen por distintos mecanismos que dan como resultados defectos oculares congénitos. El gen *Pax6* ha sido identificado como uno de vital importancia para el inicio del desarrollo del ojo y su correcta progresión. Muchas mutaciones genéticas y factores ambientales están implicados en las malformaciones oculares(25).

Algunas condiciones oculares frecuentes en malformaciones congénitas a continuación:

1. Las cataratas congénitas, las opacidades del cristalino presentes al nacer, ocurren en una amplia variedad de trastornos. Las configuraciones morfológicas de las cataratas congénitas incluyen polar, sutural, laminar, coronaria, cerúlea, nuclear, membranosa, capsular y completa. Algunas



cataratas congénitas se asocian con otras características de enfermedades más extensas, mientras que algunas son características heredadas aisladas. Hay muchas causas de cataratas congénitas que incluyen etiologías genéticas y metabólicas, infecciones, exposición a teratógenos y anomalías del desarrollo. Algunas de las anomalías asociadas con la formación de cataratas congénitas incluyen aniridia, disgenesia del segmento anterior, vasculatura fetal persistente y lenticono posterior. Las cataratas importantes se tratan con la extirpación quirúrgica de la lente opacificada.

2. La opacidad corneal congénita puede ocurrir a través de una variedad de procesos. Se asocia con distrofias corneales, disgenesia del segmento anterior, infecciones, dermoides corneales, glaucoma congénito, traumatismo en el parto, trastornos metabólicos, defectos corneales posteriores, microftalmia y algunos síndromes del desarrollo como el síndrome de Axenfeld-Rieger. Las opacidades corneales se identifican típicamente por morfología como que exhiben opacidad central, opacidad periférica, opacidad difusa, opacidad bilateral o unilateral. El tratamiento generalmente implica cirugía, y la queratoplastia penetrante se encuentra entre las técnicas correctivas más comunes. La gestión se centra en el tratamiento de problemas concurrentes, así como en la prevención de la ambliopía y la discapacidad visual a largo plazo.
3. La anoftalmia, o la ausencia de uno o ambos ojos, es un resultado raro de mutaciones genéticas, anomalías cromosómicas o factores ambientales prenatales. La anoftalmia se presenta como una pequeña órbita ósea, prominencia malar, hendidura palpebral reducida, párpados cortos y una concavidad mucosa constreñida. El síndrome de anoftalmia Y-box 2 (Sox2) de la región determinante del sexo sigue un patrón de herencia autosómica dominante y es el resultado de una mutación en el gen Sox2 que impide la producción de proteínas asociada. La mutación de la proteína 4 de unión a retinol (RBP4) también causa una anoftalmia autosómica dominante, mediada por una mayor susceptibilidad fetal a la deficiencia de vitamina A. Otros

genes asociados incluyen orthodenticle homeobox 2 ( OTX2 ), homólogo que contiene homeodomain CEH10 ( CHX10), retina y pliegue neural anterior homeobox ( RAX ), y proteína morfogénica ósea 4 ( BMP4 ). Los factores ambientales que han sido implicados en la anoftalmía incluyen infecciones adquiridas gestacionalmente, exposición a la talidomida, deficiencia materna de vitamina A, exposición a la radiación gestacional y abuso de solventes maternos. También se ha demostrado que las deleciones de q22.1 a q22.3 en el cromosoma 14 causan anoftalmia. La anoftalmia puede diagnosticarse prenatalmente mediante ultrasonido y amniocentesis. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía estética y el uso de un ojo protésico.

4. La microftalmia describe una afección en la cual uno o ambos ojos son inusualmente pequeños y tienen anomalías anatómicas. La microftalmia tiene asociaciones con factores ambientales como el síndrome de alcoholismo fetal, el virus del herpes simple, el citomegalovirus y la rubéola; causas genéticas que incluyen anormalidades cromosómicas tales como trisomía 13, síndrome de Wolf-Hirschhorn, deleción 13q y síndrome triploide; y mutaciones monogénicas que pueden seguir patrones de herencia autosómicos dominantes, autosómicos recesivos o ligados a X. Mientras que muchos genes han sido implicados en la presentación de la microftalmia, Sox2 y el factor de transcripción asociado a la microftalmia (MITF) tienen el efecto mejor documentado. MITF se localiza en el cromosoma 14, y su falla de expresión impide la diferenciación total de la retina pigmentada, causando una malformación de la fisura coroidea y el drenaje del fluido vítreo, que inhibe el agrandamiento ocular.
5. El coloboma se refiere a un agujero en una estructura ocular, como el iris, la coroides, la retina o el disco óptico, que está presente desde el nacimiento. La falla de la fisura coroidea al fusionarse causa un coloboma. La gravedad del deterioro funcional varía ampliamente, desde no afectar la visión hasta causar ceguera completa. Un coloboma puede ocurrir unilateral o bilateralmente; más comúnmente, solo el iris se ve afectado. En algunos casos, los colobomas se

asocian con microftalmia, glaucoma, nistagmo, escotoma y / o estrabismo. Las causas identificadas de colobomas incluyen una mutación en el gen 2 de caja emparejada (PAX2) gen y síndrome de alcoholismo fetal. El tratamiento varía según el caso, pero algunas opciones incluyen la reparación quirúrgica de un defecto del iris, la colocación de un dispositivo de iris protético, el uso de lentes de contacto cosméticos especializados y la corrección refractiva con lentes de contacto, gafas o cirugía láser.

6. La hipoplasia del nervio óptico (ONH) se presenta como un disco óptico anormalmente pequeño debido al desarrollo inadecuado de los axones del nervio óptico. Se asocia comúnmente con endocrinopatías, otras anomalías del desarrollo y otras malformaciones cerebrales. La ONH se diagnostica a través del examen fundoscópico, aunque es difícil hacer una predicción precisa de la agudeza visual basada en una observación del tamaño del nervio óptico, ya que la agudeza visual está más relacionada con la integridad de la fibra macular. El diámetro del disco pequeño se define como tener una relación DD / DM de menos de 0,35. El estrabismo y el nistagmo están asociados con varias presentaciones de ONH. Si bien no hay causas documentadas de mutación genética específica de ONH, las mutaciones de SOX2 y homeobox expresadas en células madre embrionarias 1 (HESX1) tienen una posible asociación. El hipopituitarismo debido a la disfunción hipotalámica ocurre en aproximadamente el 75% de los casos de ONH. Otras anomalías endocrinas incluyen prolactina sérica elevada, deficiencia de la hormona de crecimiento, hipotiroidismo, deficiencia de la hormona adrenocorticotrópica y diabetes insípida. Las pruebas de función de resonancia magnética y endocrinológica y pituitaria se llevan a cabo en casos sospechosos de ONH.
7. La ausencia completa del iris se describe como aniridia, que generalmente se presenta con afectación bilateral. La aniridia puede asociarse con hipoplasia de la mácula y el nervio óptico, cataratas, cambios en la córnea, nistagmo, ambliopía y buphthalmos. Puede afectar severamente la visión y puede presentarse como un componente de síndromes como el síndrome de WAGR

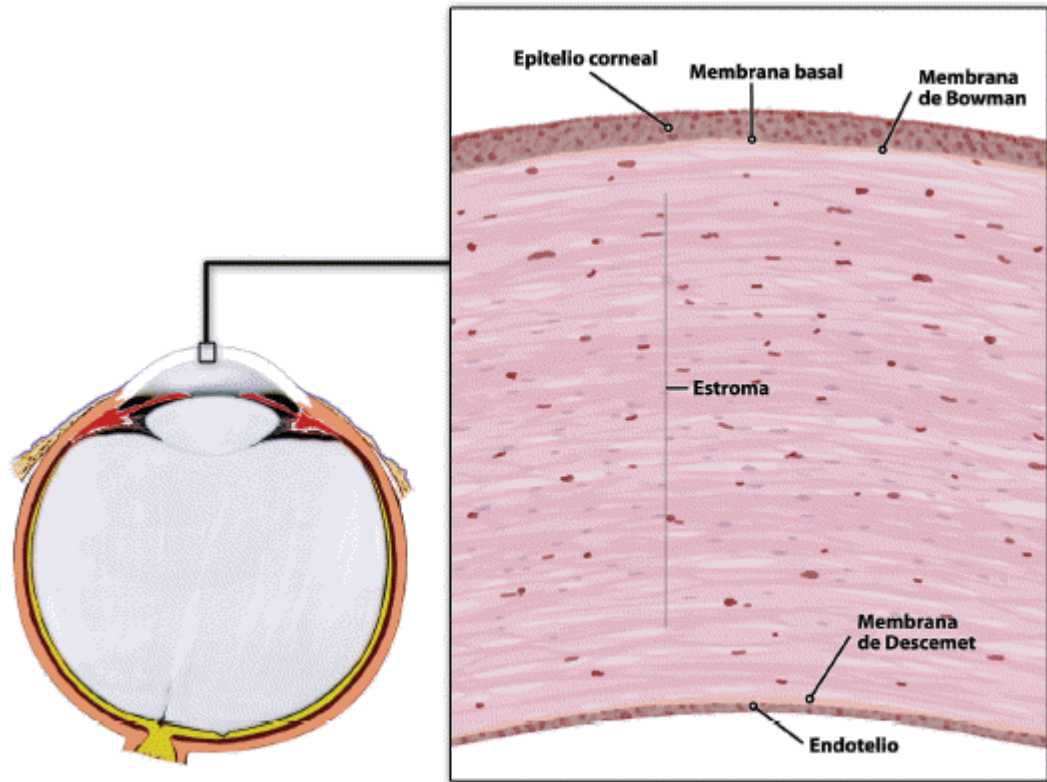
(síndrome de Wilms-aniridia) y el síndrome de Gillespie. Como se indicó anteriormente, PAX6 es importante para el correcto desarrollo del ojo, y su mutación puede conducir a aniridia. Ambas formas hereditarias y esporádicas de aniridia existen, y la mayoría de las formas hereditarias siguen un patrón de herencia autosómico dominante. Los casos de aniridia autosómica recesiva raramente ocurren, un ejemplo de lo cual es el síndrome de Gillespie. El síndrome de WAGR puede ser el resultado de una mutación esporádica del tumor de Wilms 1 (Gen WT1)(25).

## **V.J. Anatomía ocular**

### ***V.J.1. Córnea***

La córnea humana consta de tres capas celulares: el epitelio, el estroma y el endotelio separados por la membrana de Bowman y Descemet, respectivamente (figura 3). Alrededor del 90% de la córnea está compuesta de estroma. Este consiste en colágeno altamente organizado en fibrillas dispuestas (colágeno tipo I, tipo V y tipo VI) con un espaciado y alineación uniforme que es esencial para su transparencia. La distancia interfibrilar media es de 41,5 nm y el diámetro de las fibrillas de colágeno oscila entre 22,5 nm y 35 nm, dependiendo del tipo de colágeno. Las fibrillas forman aproximadamente 200 hojas de laminillas, cada una orientada en una dirección ortogonal a las lamelas adyacentes para garantizar la resistencia y la elasticidad de la córnea. Las lamelas anteriores se entrelazan y terminan dentro de la membrana de Bowman, mientras que aumentan significativamente la rigidez del estroma anterior en contraste con los dos tercios posteriores. Esta arquitectura específica también es responsable de mantener la curvatura corneal. Las células diferenciadas de origen mesenquimal se encuentran intercaladas dentro del estroma, entre las fibrillas de colágeno. Estas células mitóticamente quiescentes se denominan queratocitos y su función es depositar la matriz extracelular (MEC), sin embargo, las células mismas constituyen solo del 3 al 5% del volumen del estroma. La MEC consiste en colágeno

altamente organizado, metaloproteinasas de matriz (MMP) y glicosaminoglicanos (GAG), de los cuales el queratán sulfato es el GAG más abundante (65% de la cantidad total). La distribución de los GAG difiere en toda la córnea. Anteriormente, dermatán sulfato es el GAG más abundante que es mucho menos hidrofílico que el queratán sulfato que se encuentra principalmente en la parte posterior. In vivo, los queratocitos de la córnea están escasamente dispersos en el estroma, pero todavía son capaces de establecer contacto entre sí a través de procesos citoplásmicos alargados(26). Como se dijo anteriormente el estroma ocupa alrededor del 90% del grosor de la córnea y está compuesto principalmente por capas de fibrillas de colágeno orientadas de forma regular. El colágeno constituye aproximadamente el 71% del peso seco de la córnea y la macromolécula estructural que proporciona la transparencia tisular así como la resistencia mecánica a la PIO. La separación entre las capas es mantenida por una sustancia fundamental de proteoglicanos con un sincitio de fibroblastos modificados (queratocitos) intercalados entre las capas. Los axones nerviosos y sus células de Schwann asociadas se encuentran en el tercio medio anterior del estroma. Los queratocitos ocupan el 3-5% del volumen estromal. Su función consiste en mantener las fibras de colágeno y la matriz extracelular mediante una actividad de síntesis constante(27).



*Figura 3.* Imagen histológica de la córnea humana (200x): epitelio corneal estratificado y mebrana de Bowman (A), estroma (B), membrana de Descemet (c) y endotelio (D). Adaptado de: Fernández A. MJ, Prósper F., García M., Echeveste J. Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. Anales Sis San Navarra [Internet] [Internet]. 2008 vol.31. Available from:

[\(http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000100005&lng=es\)](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000100005&lng=es).(27).

La córnea está compuesta de componentes celulares y acelulares. Los componentes celulares incluyen las células epiteliales, los queratocitos y las células endoteliales. El componente acelular incluye colágeno y glicosaminoglicanos. Las células epiteliales se derivan del ectodermo epidérmico. El queratocito y las células endoteliales se derivan de la cresta neural. Las capas corneales incluyen el epitelio, la capa de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio(20).

#### ***IV.J.1.a. Epitelio***

El epitelio corneal se compone de forma bastante uniforme de 5-7 capas de células. Tiene aproximadamente 50  $\mu$  de espesor. El epitelio es uniforme para proporcionar una superficie regular lisa y está formado por epitelio escamoso estratificado no queratinizado. El epitelio se deriva del ectodermo superficial entre las semanas 5 y 6 de gestación. El epitelio y la película lagrimal suprayacente tienen una relación simbiótica. La capa de mucina de la película lagrimal que está en contacto directo con el epitelio corneal es producida por las células conjuntivas caliciformes. Interactúa estrechamente con el glicocalix de las células epiteliales de la córnea para permitir la dispersión hidrofílica de la película lagrimal con cada párpado parpadeante(20).

Las células epiteliales de la córnea tienen una vida útil de 7 a 10 días experimentando involución, apoptosis y descamación. La presencia de altas concentraciones de enzima cristalina intracitoplásmica, como en las células epiteliales de la lente, puede jugar un papel importante en el mantenimiento de la transparencia óptica. El epitelio tiene una estructura de 5-6 capas con tres tipos de células: células superficiales, células de ala y células basales. Las células superficiales son de 2-3 capas formadas por células poligonales planas. Tienen un diámetro de 40-60  $\mu$  con un espesor de aproximadamente 2-6  $\mu$ . Las microvellosidades en la superficie aumentan el área de la superficie. La capa epitelial se compone de grandes células oscuras y pequeñas células ligeras. Los desmosomas forman la estrecha unión entre las células superficiales. Las celdas de descongelamiento tienen de 2 a 3 capas y se nombran porque tienen forma de ala. Expresan queratinas dalton 64-k. Las células basales son una sola capa del epitelio que es cuboidal o columnar. Tienen abundantes organelos y están activos mitóticamente(20).

La membrana basal de las células epiteliales tiene un grosor de 40-60 nm y está formada por colágeno tipo IV y laminina secretada por células basales. La membrana basal está compuesta de lámina lucida y lámina densa. Desde las células epiteliales basales, las fibrillas de anclaje pasan a través de la membrana basal y terminan como

placas de anclaje. Las fibrillas de anclaje están hechas de colágeno tipo VII y la placa de anclaje está compuesta de colágeno tipo I. Si la membrana basal está dañada, los niveles de fibronectina aumentan y el proceso de curación puede tardar hasta 6 semanas(20).

#### ***IV.J.1.b. Membrana de Bowman***

La membrana de Bowman es condensación de colágeno y proteoglicanos. Es una estructura de 12  $\mu$  y está compuesta por colágeno tipo I y V, así como por proteoglicanos. No tiene capacidad regenerativa. La membrana de Bowman yace justo por delante del estroma y no es una verdadera membrana. Es un condensado acelular de la porción más anterior del estroma. Esta capa lisa ayuda a la córnea a mantener su forma. Cuando se lesiona, esta capa no se regenera y puede provocar una cicatriz(20).

#### ***IV.J.1.c. Estroma corneal***

El estroma corneal forma la mayor parte del marco estructural de la córnea y comprende aproximadamente 80% -85% de su espesor. Embriológicamente, es el resultado de la segunda ola de migración de la cresta neural que ocurre en la 7<sup>a</sup> semana de gestación, después del establecimiento del endotelio primitivo. El estroma es característicamente transparente, que es el resultado de la organización precisa de las fibras estromales y la matriz extracelular (MEC). El colágeno dentro de las fibrillas corneales es predominantemente tipo I. El colágeno tipo VI y el colágeno tipo XII también se encuentran en el estroma(20).

Las fibras de colágeno están dispuestas en haces paralelos llamados fibrillas. Estas fibrillas están empaquetadas en capas o laminillas. El estroma del ojo humano contiene 200-250 lamelas distintas, cada capa dispuesta en ángulos rectos con respecto a las fibras en lamelas adyacentes. El colágeno en el estroma se establece dentro de las laminillas. Estas estructuras son de espesor variable, en humanos de hasta 0.2 mm de ancho y 2  $\mu$ m de espesor. En el centro de la córnea humana, hay aproximadamente 200 de espesor laminar. La densidad de empaquetamiento es mayor en las lamelas anteriores que en el estroma posterior. Estas lamelas anteriores están



altamente entrelazadas y la mayoría parece insertarse en la capa de Bowman. Las lamelas del estroma medio también están muy entrelazadas. Las lamelas posteriores en la córnea central están más hidratadas. El estroma posterior puede hincharse fácilmente, mientras que el más entrelazado no puede. Las fibrillas de colágeno dentro de la córnea son más estrechas que en muchos otros tejidos de conexión, y hay un factor importante para la transparencia, que es una función del diámetro. Hay alrededor de 300-400 moléculas de triple hélice dentro de la sección transversal de la fibrilla. El estroma de la córnea está formado por queratocitos y MEC. La MEC está compuesto de colágenos (Tipo I, III, V, VI) y glicosaminoglicanos. Los glicosaminoglicanos constituyen keratan sulfato, condroitin sulfato y dermatán sulfato. El estroma corneal tiene queratocitos y alrededor de 300 lamelas de colágeno que se disponen regularmente. Los glicosaminoglicanos son predominantemente keratan sulfato. Menos contribución es el sulfato de dermatano y el sulfato de condroitina. Hyaluronan se ve en la infancia. Los queratocitos son el tipo de célula principal del estroma. Están involucrados en el mantenimiento del entorno de MEC. Son capaces de sintetizar moléculas de colágeno y glicosaminoglicanos, a la vez que crean metaloproteinasas de matriz (MMP), todas ellas importantes para mantener la homeostasis del estroma. La mayoría de los queratocitos residen en el estroma anterior(20).

#### ***IV.J.1.d. Membrana de Descemet***

La membrana de Descemet es una estructura de 7  $\mu$ . Está compuesto de colágeno tipo IV y laminina. La membrana de Descemet comienza en el útero en la etapa de 8 semanas. Las células endoteliales secretan continuamente la membrana de Descemet. Los 3  $\mu$  anteriores secretados antes del nacimiento tienen una apariencia distintiva con bandas. La membrana de Descemet producida después del nacimiento no está cementada y tiene una textura ultraestructural amorfa. La membrana de Descemet puede tener hasta 10  $\mu$  de espesor con la edad. La membrana de Descemet es elástica(20).

***IV.J.1.e. Endotelio corneal***

El endotelio es una capa única, estructura de 5  $\mu$  de espesor. Las células son hexagonales y son metabólicamente activas. Hay una bomba endotelial que regula el contenido de agua. El endotelio es una monocapa que aparece como un mosaico parecido a un panal cuando se ve desde el lado posterior. En la embriogénesis temprana, la superficie posterior está revestida con una monocapa derivada de la cresta neural de células cuboidales ordenadas. Las células individuales continúan aplanándose con el tiempo y se estabilizan a aproximadamente 4  $\mu$  de espesor en la edad adulta. Las células adyacentes comparten extensas interdigitaciones laterales y poseen brecha y uniones estrechas a lo largo de los bordes laterales. La membrana lateral contiene la alta densidad de  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  Sitios de bombas ATPase. Los dos sistemas de transporte de iones más importantes son la  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  ATPasa unida a la membrana y la vía de la anhidrasa carbónica intracelular. La actividad en ambas vías produce el flujo neto de iones del estroma al humor acuoso. La superficie basal del endotelio contiene numerosos hemidesmosomas que promueven la adhesión a la membrana de Descemet(20).

La densidad de células endoteliales continúa cambiando a lo largo de la vida, de una segunda a ocho décadas de vida. La densidad celular disminuye de 3.000 a 4.000 células /  $\text{mm}^2$  a alrededor de 2.600 células /  $\text{mm}^2$  de células hexagonales declive desde aproximadamente del 75% al 60%. La densidad de células endoteliales al nacer es de 3500 células /  $\text{mm}^2$ . La densidad de células endoteliales centrales humanas disminuye a un promedio de aproximadamente 0.6% por año en córneas normales a lo largo de la vida adulta, en un aumento gradual en polimetismo y pleomorfismo. Las células endoteliales no se regeneran en adultos(20).

***IV.J.1.f Fibras de colágeno en córnea y afecciones patológicas relacionadas***

La córnea es una estructura blanda en la parte más externa del ojo que tiene la función principal de transmitir y refractar los rayos de luz. La córnea representa aproximadamente el 70% del poder refractivo total del ojo, y su transparencia es

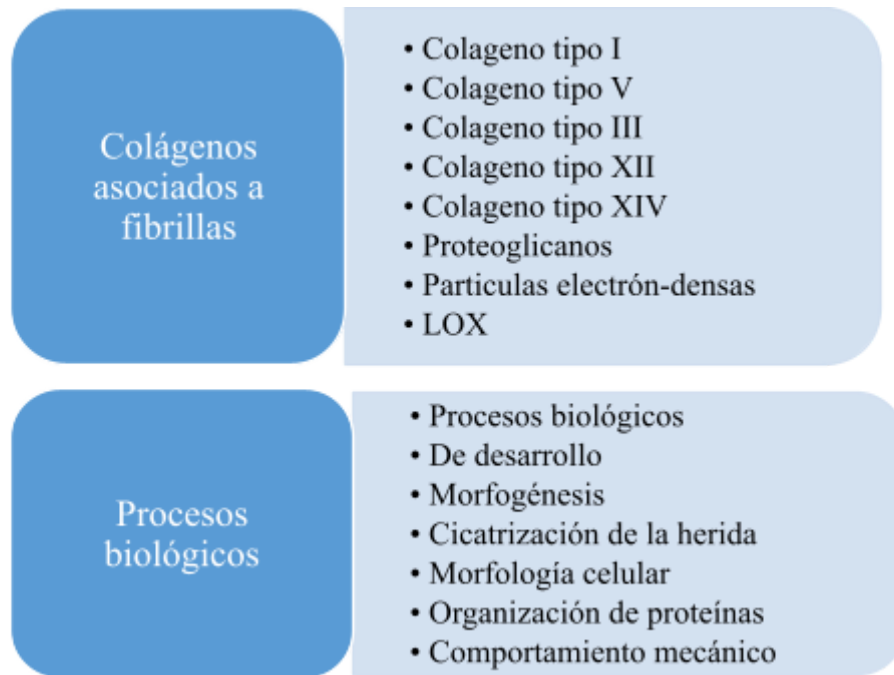
esencial para la percepción visual. En consecuencia, cualquier enfermedad o lesión corneal resulta en la pérdida de la visión, que afecta a millones de personas. En particular, la córnea constituye un tejido conectivo que comprende células y matriz extracelular estromal (MEC) que se basa en la cooperación sinérgica de muchos componentes diferentes de la MEC para transmitir y refractar con precisión la información visual. A su vez, la MEC consiste en lamelas organizadas compuestas de fibrillas estrechamente distribuidas. El empaquetamiento regular de estas fibrillas de colágeno de pequeño diámetro con una organización jerárquica altamente ordenada conduce al mantenimiento de la forma y curvatura corneales. En particular, se ha demostrado que una conformación alternativa de las fibrillas de colágeno causadas por el daño da como resultado una transparencia corneal alterada y propiedades físicas(28).

#### ***IV.J.1.g. Composición de las fibrillas del colágeno en córnea***

Las fibrillas de colágeno corneal sirven como el componente basal de la matriz corneal y juegan un papel en la morfología y la patología de la enfermedad corneal. A su vez, las interacciones celulares con la MEC median procesos biológicos que incluyen la morfogénesis del desarrollo y la curación de heridas. Como las células residen dentro de la MEC tridimensional (3-D) *in vivo*, se ha demostrado que la estructura y dimensionalidad de la matriz afectan la morfología celular, la organización de proteínas y el comportamiento mecánico. La organización de la matriz del estroma corneal involucra moléculas tales como colágeno de tipo V, colágenos asociados a fibrillas con triple hélice interrumpida y pequeños proteoglucanos ricos en leucina. Los colágenos formadores de fibrillas constituyen las proteínas predominantes que soportan la carga de tracción en el estroma corneal y consisten en moléculas de triple hélice autoensambladas que incorporan partículas electrón-densas y proteoglicanos. Las fibrillas de colágeno fibrilar están bien organizadas y se producen para rellenar estructuras, adaptándose a su entorno

periférico. Las interacciones célula-matriz pueden ayudar a modular la remodelación de MEC para producir arquitecturas de matriz y mantener estructuras tridimensionales. El metabolismo de los monómeros de colágeno mantiene el equilibrio. Además, el comportamiento mecánico no lineal de la córnea se sincroniza con la morfología de prensado de las fibrillas de colágeno. Por el contrario, se ha demostrado que la microestructura aberrante de las fibrillas de colágeno da lugar a transformaciones corneales patológicas como la ectasia después de la queratomileusis *in situ* asistida *por* láser. Las fibras de colágeno en la córnea anterior se extienden desde la lámina limitante anterior, interfiriendo con fibras más profundas para formar estructuras parecidas a muelles de proa que son necesarias para controlar la forma corneal y en el proceso de patología corneal. Una red de fibrillas de colágeno orientadas circunferencialmente en la periferia de la córnea humana y una disposición ortogonal de fibrillas de colágeno en la córnea central también están presentes en la capa del estroma posterior. Este patrón de distribución de fibrillas de colágeno contribuye a las funciones biomecánicas y de curvatura corneales. Los haces de colágeno en las lamelas corneales demuestran una disposición compleja, fusionándose y dividiéndose dentro de un solo plano laminar. Los colágenos corneales en la córnea superficial y limbar difieren en comparación con los de las regiones profunda y central; específicamente, los haces de colágeno en la capa superficial se encontraron más pequeños que aquellos en las laminillas profundas. El equivalente corneal que se construyó con colágenos fue similar a la córnea nativa. Las proteínas de unión adherentes se expresaron a partir de las capas epiteliales y endoteliales, que insinuaron la potencia de las uniones celulares y la morfología polarizada de estas capas. Además, un aumento en el diámetro de fibrillas corneales observado en la córnea periférica puede haber surgido a través del refuerzo que implica el colágeno escleral. En la esclerocórnea, se encontró que el nivel de colágeno tipo I era similar al de la córnea normal, mientras que el colágeno tipo III era débil tanto en la córnea normal como en la esclerocórnea, pero era fuerte en la esclerótica normal. Por lo tanto, este cambio podría contribuir potencialmente al ensamblaje de fibrillas anormales en la esclerocórnea. En comparación, el

inmunofenotipo de las cicatrices corneales encontradas en la anomalía de Peters y el glaucoma congénito difiere del de la córnea normal por la intensidad del etiquetado de colágeno tipo I y tipo III. A su vez, las alteraciones estructurales exhibidas por los ratones nulos en colágeno XII y XIV, que demuestran una maduración endotelial retardada, sugieren que los cambios funcionales en la función endotelial dan como resultado un grosor corneal incrementado. Las interacciones endoteliales-estromales sugieren la implicación de una vía de transducción de señales para la transducción de señales. Las isoformas de colágeno tipo XII constituyen el componente de superficie de las fibrillas de colágeno tipo I, que contribuyen a la estabilidad de las fibrillas en la capa de Bowman y la matriz interfacial asociada que se encuentra entre la capa de Bowman y el estroma propiamente dicho. Cabe destacar que el colágeno tipo XII se sobreexpresa en cicatrices corneales humanas y de ratón permanentes y, por lo tanto, puede representar un nuevo objetivo para tratar cicatrices corneales, aunque debe notarse que la estructura de la córnea de diferentes especies difiere debido al ambiente circundante. En un nivel morfológico grueso, las fibras de colágeno y la enzima de maduración de fibrillas de colágeno, lisil oxidasa, también se ha demostrado que conducen a la desregulación de las fibras de colágeno corneal (Figura 7)(28).



*Figura 7.* Análisis de componentes de colágeno y funciones relativas. Adaptado de: Zhou HY, Cao Y, Wu J, Zhang WS. Role of corneal collagen fibrils in corneal disorders and related pathological conditions. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(5):803-11. (28).

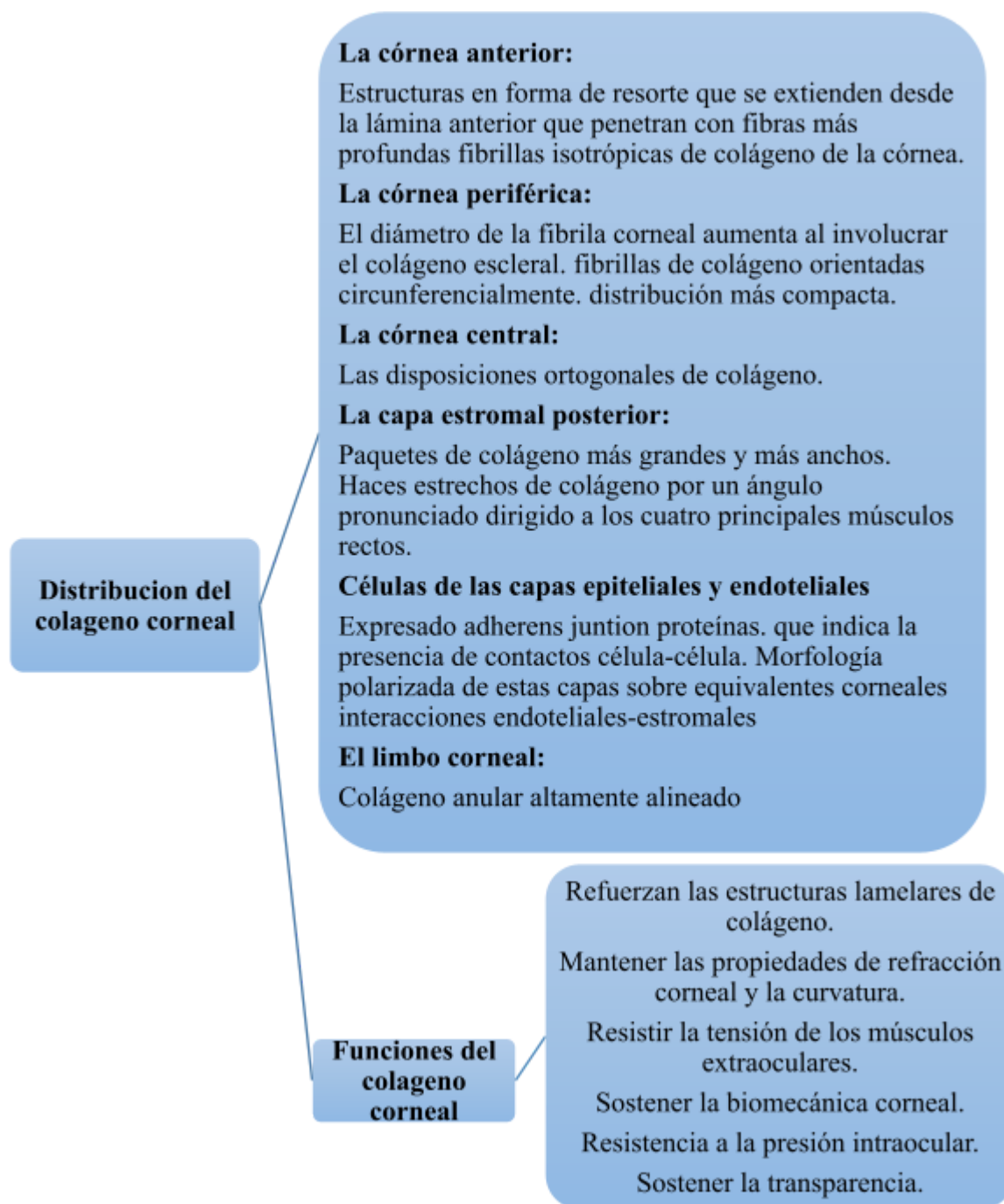
#### ***IV.J.1.h. Distribución de los colágenos corneales***

Las fibras de colágeno estromal corneal (lamelas) se ordenan sistemáticamente en un retículo tridimensional de fibras laterales que aumenta la rigidez estromal y sostiene la forma corneal. La compactación corneal y escleral en el limbo corneal por colágeno anular altamente alineado es necesaria para la curvatura corneal y, por lo tanto, para el poder de enfoque del ojo. El estroma corneal consiste principalmente en un retículo de colágenos fibrilares que afecta las acciones ópticas y biomecánicas corneales. El uso de la difracción de rayos X para mapear la organización fibrilar, que comprende la orientación y distribución de las lamelas de colágeno en el plano corneal, ha demostrado además que esta organización puede variar debido a la

enfermedad y los procedimientos quirúrgicos. En particular, las fibrillas de colágeno en la parte anterior de la córnea son más isotrópicas, mientras que las fibrillas de colágeno se dirigen hacia los cuatro principales músculos rectos en la parte posterior. La disposición ortogonal multitudinaria de fibrillas de colágeno en la parte media y posterior del estroma corneal ayuda a resistir la tensión de los músculos extraoculares. Simultáneamente, la disposición más isotrópica de la parte anterior de la córnea puede jugar un papel clave en la biomecánica de la córnea al resistir la presión intraocular y la curvatura corneal. Además, las fibrillas de colágeno en la córnea prepupilar parecen ser más compactas que las de la córnea periférica. La alineación característica de las fibrillas de colágeno puede ayudar a mantener la transparencia y los requisitos de índice de refracción de la córnea. Específicamente, la alta densidad de empaquetamiento de las fibrillas de colágeno es importante para la fuerza corneal y la curvatura en áreas más delgadas de la córnea. La disposición regular de las fibrillas de colágeno es crítica para la transparencia de la córnea humana, como lo es el mantenimiento de una hidratación óptima. Tal disposición se basa en la presencia de proteoglicanos estromales y glicosaminoglicanos. Los proteoglicanos regulan específicamente la organización de las fibrillas de colágeno en el estroma corneal a través de su núcleo proteico y sus cadenas laterales de glucosaminoglucano aniónico. Además, las orientaciones de fibrillas de colágeno corneal a lo largo de los meridianos superior-inferior y nasal-temporal se dispersan para reforzar las estructuras lamelares de colágeno, que mantienen las propiedades refractivas de la córnea. Sin embargo, se han observado cambios en la modalidad y alineación de las lamelas de colágeno corneal en algunos estados patológicos. En la córnea humana normal, las laminillas de colágeno cercanas a la capa de Bowman son estrechas por un ángulo pronunciado, mientras que una disminución en el ancho y el ángulo relativo a la capa de Bowman se puede observar con el acercamiento a la membrana de Descemet. Por el contrario, las características de las lamelas de colágeno están alteradas en el queratocono, lo que induce anomalías en la forma corneal. Además, el espacio entre las fibrillas de colágeno disminuye y las fibrillas de colágeno con un gran diámetro anteroposterior se pueden observar en la distrofia

corneal macular tipo I, y el estroma profundo se ve afectado en mayor grado. La orientación de la fibrilla del colágeno corneal también se altera como consecuencia de algunos cambios y lesiones patológicas. Por ejemplo, la exposición corneal al álcali indujo la disposición irregular de una gran cantidad de fibroblastos y fibras de colágeno, combinados con infiltración de células inflamatorias. Además, durante el proceso de cicatrización de una herida corneal de conejo penetrante, se puede observar que el colágeno exhibe un patrón circular alrededor de la herida. Posteriormente, la orientación de las fibrillas de colágeno corneal durante el proceso de cicatrización de las heridas penetrantes gradualmente se volvió más normal (Figura 8)(28).





*Figura 8.* Distribuciones de colágenos corneales, sus características arquitectónicas y ventajas funcionales. Adaptado de: Zhou HY, Cao Y, Wu J, Zhang WS. Role of corneal collagen fibrils in corneal disorders and related pathological conditions. Int J Ophthalmol. 2017;10(5):803-11.(28)

#### ***IV.J.1.i. Degradación del colágeno corneal***

La arquitectura del colágeno es importante para la estructura y la función de la córnea. Las anomalías en la concentración de colagenasa pueden conducir a la destrucción del colágeno normal de la córnea, mientras que una disminución en la actividad de la colagenasa puede reducir la degradación del colágeno corneal. En particular, la acumulación extracelular de colágeno fibrilar puede conducir a la cicatrización del tejido. Alternativamente, se demostró que las fibras de colágeno adicionales se separan mediante enzimas proteolíticas, incluidas las metaloproteinasas de matriz de endopeptidasa dependiente de zinc (MMP). En particular, demostramos que las MMP están significativamente reguladas positivamente en los trastornos destructivos del colágeno de la córnea. La degradación de la córnea en las enfermedades de la córnea se observa ampliamente en la práctica clínica, como en la queratitis infecciosa, los trastornos de la superficie ocular autoinmune, las quemaduras químicas y la cirugía refractiva. Las proteínas comunes relacionadas con la cicatrización de heridas, MMP-2, -8, -9, -13, y el inhibidor tisular de MMP1, 2 (TIMP-1,2) se detectaron en diferentes momentos en un experimento de ratón con queratitis fúngica. Se demostró que los niveles transcripcionales y traduccionales de MMP-8, -9, -13 y TIMP-1 se incrementaron durante las primeras etapas de la queratitis por *Candida albicans*. MMP-9 y TIMP-1 también se detectaron en otros modelos de queratitis infecciosa. *Pseudomonas aeruginosa* queratitis se caracteriza por la degradación grave del colágeno corneal y la ulceración corneal. La activación de MMP desempeña un papel clave en la queratitis bacteriana y se descubrió que era un objetivo principal para la inflamación crónica que implicaba la destrucción del tejido patológico. MMP13 puede contribuir a la queratitis por *P. aeruginosa* a través de la degradación de la membrana basal corneal, y podría ser una terapia adicional para tratar la queratitis microbiana. Los desequilibrios en el sistema MMP / TIMP durante las inflamaciones inducidas por virus responden a los cambios en la progresión de la enfermedad. El lipopolisacárido (LPS) aumenta la expresión de

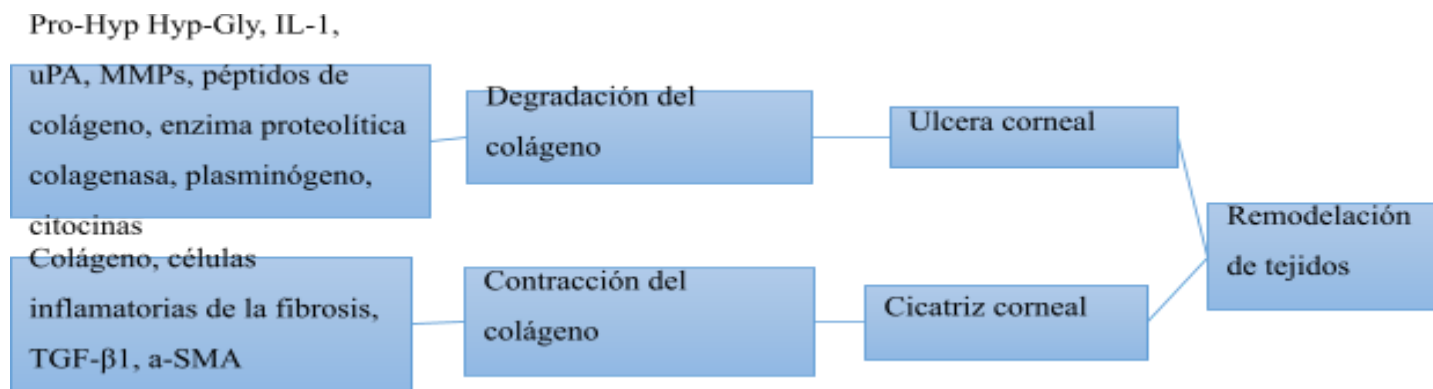
MMP y citoquinas en fibroblastos corneales de pacientes con queratitis microbiana, proporcionando una teoría local para remediar la infección bacteriana, incluso la ulceración corneal y la degradación grave del colágeno. El trastorno autoinmune se asoció con el síndrome del ojo seco, la queratitis ulcerosa periférica, la escleritis y las derretidas corneales. El daño tisular en la superficie ocular de los pacientes fue mediado por autoinmunidad y podría tratarse mediante la inhibición de MMP y subconjuntos de células T, señalización de células B o citocinas. Las respuestas inflamatorias y la neovascularización después de la quemadura química agravan el daño corneal. Las MMP son el factor angiogénico involucrado en el proceso patológico de la quemadura química corneal. En consecuencia, se piensa que la degradación de la MEC preexistente y sintetizada desempeña un papel importante en la remodelación tisular. En particular, se ha demostrado que la degradación de los geles de colágeno 3-D se ve afectada por la producción y activación de las MMP. La variación en la modalidad corneal también puede conducir a enfermedad corneal. Por ejemplo, las enzimas involucradas en las deficiencias de glicosaminoglicanos en los síndromes de mucopolisacaridosis (MPS) conducen a un rango de alteraciones en los componentes de la córnea tanto MEC fibrilares como interfibrilares. Los mecanismos que involucran exceso de dermatan sulfato, sulfato de condroitina, sulfato de heparina o sulfato de queratina en MPS VII pueden conducir a la desregulación de la forma de la fibrilla. Por el contrario, dos péptidos principales de colágeno, prolil-hidroxiprolina (Pro-Hyp) e hidroxipropil-glicina (Hyp-Gly) ejercen un efecto de quimiotaxis sobre los fibroblastos dérmicos y potencian la proliferación celular. En consecuencia, la aplicación de colágeno hidrolizado con un mayor contenido de Pro-Hyp e Hyp-Gly condujo a una mejoría marcada en las afecciones faciales de la piel, incluida la humedad, elasticidad, arrugas y asperezas de la piel facial. Además, la reconstrucción de la superficie corneal usando membranas de colágeno tipo I podría considerarse en pacientes con ulceraciones de desunión, ya que la proteína transformante del factor de crecimiento  $\beta$  inducida (TGF $\beta$ 1p) representa una proteína MEC reticulada al colágeno tipo XII a través de un enlace reducible en la córnea. Sin embargo, si las membranas con propiedades de degradación más rápidas o más lentas serían

preferibles para el tratamiento de ulceraciones corneales persistentes, puede depender de la patología corneal subyacente y del grado de inflamación co-instantánea. Además, para aumentar la resistencia a la degradación enzimática, el pretratamiento con entrecruzamiento corneal intraestromal y superficial de muy alta fluencia (CXL) junto con la tiporatotoprosthesis de Boston puede representar un tratamiento adyuvante seguro y eficaz. Las MMP son responsables de la degradación de las proteínas de la MEC que participan en diferentes procesos patológicos, que incluyen la remodelación tisular, el desarrollo del cáncer y la cicatrización de heridas. Por ejemplo, se ha demostrado que los fibroblastos corneales residentes median en la degradación a través de la liberación de MMP después de una lesión e infección. Específicamente, los queratinocitos se cambian a miofibroblastos para fagocitar restos en el proceso de curación de heridas del estroma corneal. La producción de queratinocitos de las MMP está mediada por la interleucina-1 (IL-1), el plasminógeno y el activador del plasminógeno urinario (uPA). Posteriormente, la disolución excesiva de tejido corneal por MMP que se han activado por citoquinas y quimiocinas puede conducir a la úlcera corneal. A su vez, la MMP-9 puede ser escindida por la integrina  $\alpha 6\beta 4$  y el colágeno XVII, que es defectuoso en la ampollosa epidermólisis ampollosa de la unión de la enfermedad. Además, se ha demostrado que un inhibidor de MMP-9 reduce la lámina lúcida de daño de separación epitelial-estromal en la córnea, y se encontró que la inhibición de la expresión y actividad de MMP en fibroblastos corneales estimulados por IL-1 $\beta$  suprime la degradación del colágeno por estas células. Por lo tanto, la inhibición de la degradación del colágeno corneal inducida por las citoquinas se ha sugerido como un objetivo potencial para el tratamiento de la úlcera corneal. Esta aplicación también puede mejorar la estabilidad biomecánica y la resistencia a enfermedades externas de la córnea del donante en pacientes con enfermedad externa avanzada. Por el contrario, la degradación del colágeno puede considerarse una intervención potencialmente adecuada para mediar en el daño posterior a las lesiones e infecciones corneales(28).

#### ***IV.J.1.j Contracción del colágeno corneal***

La síntesis de colágeno y la degradación del colágeno se equilibran con precisión para mantener la arquitectura normal del tejido corneal. En particular, la contracción del colágeno mediada por fibroblastos corneales está implicada en el mantenimiento de la forma corneal. Por el contrario, la fibrosis en el pulmón representa la destrucción de la arquitectura normal con la aparición de células inflamatorias y exceso de colágeno. La transformación del factor de crecimiento beta 1 (TGF- $\beta$ 1), que desempeña un papel clave en la mediación de la expresión génica de la MEC, aumentó significativamente la contracción de la MEC. En ratones, se requiere disminuir la gravedad de la fibrosis tisular para la eliminación del colágeno acumulado. Además, aunque la cicatrización corneal apropiada puede evitar que la córnea sufra daños excesivos durante la cicatrización y la infección corneal, la reparación excesiva del tejido puede caracterizarse por una degradación inhibida y una mayor deposición de MEC, que se ha demostrado que interviene en la destrucción y fibrogénesis del tejido. En particular, la sobreproducción de colágeno se asocia con muchas enfermedades, como el cáncer y la fibrosis. Las disposiciones irregulares de la fibra de colágeno se produjeron por exposición a álcalis corneales, además de exceso de fibroblastos y células inflamatorias. El queratocono es una enfermedad progresiva relacionada con defectos en el estroma corneal. La exposición a TGF- $\beta$ 1 aumentó significativamente la expresión de contracción de MEC, colágeno I y colágeno V en células de queratocono humano. La extracción de lenticulas de incisión pequeña es superior a la extracción de lenticulas de femtosegundos en los cambios tempranos de la superficie ocular y el factor de crecimiento nervioso. TGF- $\beta$ 1 e IL-1 $\alpha$  pueden contribuir al proceso de recuperación de la superficie ocular. Quemar la contractura de la cicatriz en función de la acción del músculo liso  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) y la deposición de colágeno inducida por TGF- $\beta$ 1 puede conducir a un aumento en la población de miofibroblastos, lo que puede inducir una deformación grave y deterioro funcional. Para evitar la contracción de la herida por quemadura sin demora, el objetivo de la terapia será cerrar la herida. El aumento de

colágeno I y III en la matriz corneal promueve los defectos de la cicatrización. Además, se cree que la remodelación de MEC tiene profundos efectos en la arquitectura y la función del tejido. Por lo tanto, la acumulación de matriz estimulada por TGF- $\beta$  conduce a una morfología alterada. Además, la transformación de queratinocitos quiescentes a fenotipos activos y la consiguiente respuesta fibrótica desempeñan un papel importante en la formación de cicatrices corneales. En consecuencia, la mediación de un efecto antifibrótico puede representar un nuevo enfoque para el tratamiento de la opacidad corneal y la formación de cicatrices durante el proceso de curación de la herida corneal. Además, la formación de una red de colágeno compuesta de colágenos fibrilares en la MEC corneal tiene un efecto decisivo sobre la rigidez del tejido. Por lo tanto, se requieren investigaciones adicionales para dilucidar las características y la regulación de las fibrillas de colágeno corneal (Figura 9)(28).



*Figura 9.* Balance de la degradación y contracción del colágeno corneal. La transformación del factor de crecimiento beta 1(TGF- $\beta$ 1), la actina del músculo liso  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA), prolil-hidroxiprolina (Pro-Hyp) e hidroxipropil-glicina (Hyp-Gly), interleucina-1 (IL-1), el activador del plasminógeno urinario (uPA), las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP). Adaptado de: Zhou HY, Cao Y, Wu

J, Zhang WS. Role of corneal collagen fibrils in corneal disorders and related pathological conditions. Int J Ophthalmol. 2017;10(5):803-11.(28).

### ***V.J.2. Esclerótica***

La esclerótica está formada principalmente por colágeno de tipo I y proteoglicanos (decorina, biglicano y agrecano). Otros componentes son elastina y glucoproteínas como la fibronectina. Los fibroblastos se apoyan a lo largo de los haces de colágeno. Los nervios ciliares posteriores largos inervan la zona anterior de la esclerótica. Un bucle intraescleral (asa de Axenfeld) de alguna de las ramas de estos nervios a veces forma un nódulo visible sobre el cuerpo ciliar. La esclerótica es normalmente un tejido densamente blanco, pero se vuelve más translúcida cuando disminuye su grosor o cuando cambia su contenido de agua, a menos del 40% o más del 80%, respectivamente. Por ejemplo, las placas seniles esclerales son áreas de depósitos de fosfato cálcico situadas inmediatamente por delante de las inserciones de los músculos rectos medial y lateral que se deshidratan y muestran el color azulado de la úvea subyacente(29).

### ***V.J.3. Cristalino***

Es una estructura intraocular biconvexa, relativamente acelular, ópticamente transparente que con la córnea sirve para transmitir luz a la retina con una mínima dispersión de la luz. El cristalino puede cambiar de forma con la ayuda de los músculos ciliares, cambiando la distancia focal a la retina y enfocando la imagen en la retina. Este ajuste de la lente se conoce como acomodación (similar al enfoque de una cámara fotográfica a través del movimiento de sus lentes) La lente es más plana en su lado anterior que en su lado posterior. Se origina en el ectodermo superficial y se desarrolla a través de un proceso altamente organizado correlacionado con la capa de células germinales del neuroectodermo. Se compone de 4 estructuras: cápsula, epitelio, corteza y núcleo. La cápsula es la membrana basal con colágeno tipo VI elaborada por la capa de epitelio, y se tiñe positivamente con tinción con ácido

peryódico-Schiff (PAS). Es ópticamente claro y acelular. La lente se mantiene en su lugar mediante fibras zonulares, también conocidas como las zónulas de Zinn. Estas fibras elásticas se originan en la capa epitelial no pigmentada del cuerpo ciliar y se articulan con la capa externa de la cápsula, la capa capsular laminar. Hay una reducción de la tensión zonular con contracción del músculo ciliar que conduce a una forma más esférica que permite enfocarse en objetos más proximales. Este proceso se llama acomodación(30).

Como se ha dicho, se sabe que el cristalino es un tejido transparente compuesto por dos tipos de células polarizadas, células epiteliales del cristalino y células de fibra alargadas, cuyas puntas basales interactúan con la cápsula de la lente, una membrana basal engrosada que rodea completamente la lente. La adhesión y la comunicación célula-célula y cápsula-célula son importantes para la integridad estructural de la lente, la comunicación celular, la supervivencia celular y, en última instancia, la transparencia del lente. La lente expresa una amplia variedad de moléculas de adhesión celular que pueden regular la estructura y la fisiología de la lente, aunque su complejidad funcional generalmente no se entiende bien(31).

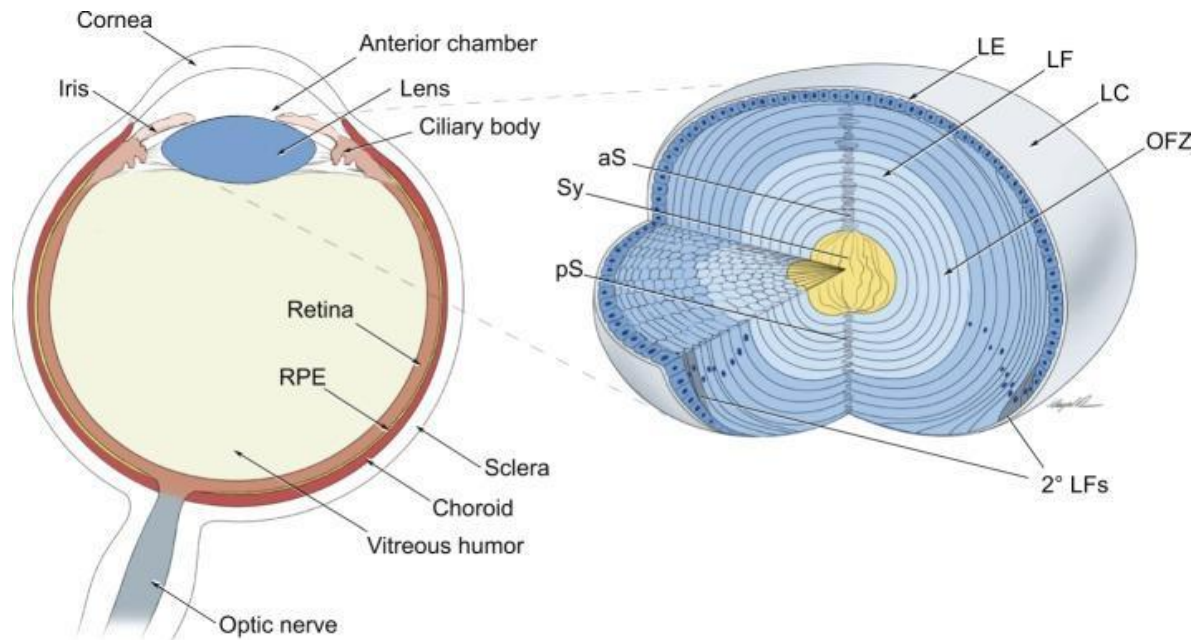
Otra manera para hablar del cristalino es que es un órgano avascular y transparente, que es responsable de enfocar la luz sobre la retina. La lente se compone de dos tipos de células: una monocapa de células epiteliales que cubre la superficie anterior y células de fibra que forman la mayor parte del órgano. Las células epiteliales en la región ecuatorial se diferencian en células de fibra a través de un proceso complejo caracterizado por elongación celular y eliminación de todos los orgánulos celulares, incluidos los núcleos. La diferenciación continúa ocurriendo a lo largo de la vida del organismo con células de fibra recién formadas que migran a lo largo de las generaciones anteriores de células de fibra. La pérdida de organelos y el apretado empaquetamiento de las células de fibra de la lente contribuye a minimizar la dispersión de la luz(32).

En cuanto a la acomodación en el ojo humano sigue siendo aún un área de investigación en marcha. La teoría más ampliamente aceptada es la propuesta por



Helmholtz en su *Handbuch der Physiologischen Optik* en 1867. Esta teoría Helmholtziana de la acomodación establece que la contracción del cuerpo del músculo ciliar reduce la tensión zonular y capsular, permitiendo que la lente se forme de forma más abrupta y convexa. Esto corresponde al estado acomodado, con un aumento asociado en la potencia de refracción lenticular; el estado acomodado proporciona una visión clara a distancias cercanas. Para la visión distante, el músculo ciliar se relaja (se dilata) y, como resultado, la lente se estira en una forma más delgada con un poder de refracción reducido. Esta es la *ONU* estado acomodado, en el que el cristalino se mantiene bajo tensión constante. El soporte experimental para esta teoría de Helmholtzian más comúnmente aceptada incluye, entre muchos otros, un interesante artículo de Shao *et al.* (2013) que muestran imágenes en tiempo real de cambios acomodativos en el segmento anterior del ojo(33).

Las células del cristalino son de origen ectodérmico y finalmente se distinguen en fibras de la lente, que constituyen la mayor parte de la masa de la lente, o el epitelio del cristalino, que es una lámina de epitelio cuboidal que cubre la superficie anterior de la lente (Figura 4). Este origen de tipo de célula única combinado con la morfología relativamente simple de la lente lo convierte en un sistema modelo ventajoso con el que abordar muchos problemas fundamentales de la biología celular y del desarrollo(34).



*Figura 4.* El ojo vertebrado y la estructura 3D de la lente. Vemos una ilustración de una sección transversal del ojo vertebrado, que muestra los principales tejidos del ojo y su disposición dentro del globo ocular. La lente, que es parte del segmento anterior del ojo, consiste en el epitelio de la lente y las fibras de la lente, que constituyen la mayor parte de la masa de la lente. Las fibras de lentes recién formadas se depositan en la parte superior de las células centrales "antiguas" en forma de capas concéntricas de células de fibra alineadas de forma hexagonal y radialmente alineadas. aS, sutura anterior; LE, epitelio del cristalino; LF, fibras de lente; LC, cápsula del cristalino; OFZ, zona libre de orgánulos; pS, sutura posterior; 2 ° LF, fibras de lentes secundarias; Sy, sincitio(34).

#### ***IV.J.3.a. Biología molecular del desarrollo del cristalino***

Durante el desarrollo, se logra un control preciso de la expresión génica a través de distintos niveles de regulación. Estos incluyen la modulación de la estructura de la cromatina y la memoria epigenética, la regulación transcripcional y el control postranscripcional de la estabilidad y traducción del ARN. Hasta ahora, el análisis molecular del control de la expresión génica en el desarrollo del cristalino de vertebrados ha identificado varios reguladores de cromatina y factores de

transcripción (TF) con función temprana durante la inducción del cristalino. Al principio del desarrollo del cristalino, las lisina acetiltransferasas CBP y p300 que funcionan para modificar las proteínas de las histonas centrales son necesarias para establecer la identificación celular. Estas modificaciones epigenéticas facilitan la expresión de los TF clave Six3, Pax6 y Sox2 que funcionan para iniciar la formación de placodo de lente. El coactivador transcripcional Pygo2 también funciona para controlar positivamente la expresión de Pax6 en una vía independiente de Wnt durante la inducción del cristalino. Además, la señalización de la vesícula óptica, que refleja las actividades de Raldh2, Hes1, Lhx2, Mab2112, Rx, Fgf, Bmp4 y Bmp7, regula positivamente la expresión de Pax6 durante la inducción del cristalino. Además, el control preciso de la señalización de ERK por la proteína activadora de GTPasa Nf1 también es importante para la inducción del cristalino. Pax6 también está regulado por TALS de la familia TALE Meis1 y Pknox1 (Prep1) y por Six3, el complejo Sox2-Oct1, o por su propia actividad, en circuitos de retroalimentación positiva. A su vez, Pax6 regula los TF Sox11 y AP-2 $\alpha$  que están implicados en la invaginación del placodo del cristalino y la separación de vesículas del cristalino, respectivamente, mientras que se requiere otro TF Pitx3 para el mantenimiento del epitelio anterior del cristalino (AEL)). Pax6 también regula positivamente el TF Mab2111 que a su vez regula el TF Foxe3 restringido por AEL, que también está regulado por un dedo de zinc TF Zeb2 (Sip1) y el TF Msx2). En etapas posteriores, los TF Foxe3 y Prox1, en AEL y zona de transición / células de fibra, respectivamente, funcionan para controlar la salida del ciclo celular epitelial y la diferenciación de las células de fibra(35).

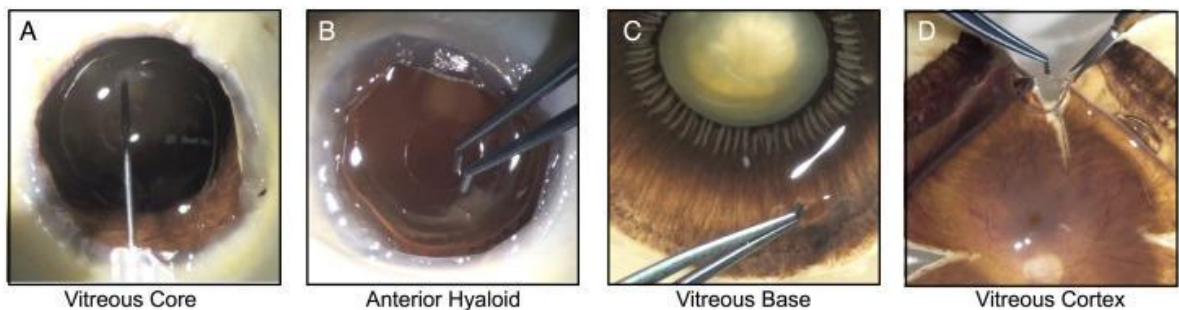
#### ***V.J.4. Vítreo***

El humor, cuerpo o fluido vítreo (HV) es un gel claro que ocupa la cavidad vítrea o cavidad posterior del globo ocular y cuyas funciones son las de dar volumen al ojo, sostener la retina y mantener su transparencia de manera que los haces de luz puedan atravesarla. El humor vítreo pesa cerca de 4 g y ocupa un volumen de

aproximadamente 4 mL. El peso y volumen exactos varían con la edad y el tamaño del ojo. Las células vítreas se clasifican en: hialocitos, células ovales o reniformes, de 10 a 15 micrómetros de diámetro y tienen la capacidad de sintetizar colágeno; y fibroblastos, que llegan a constituir menos del 10% de la población celular total del humor vítreo, situados en la base del mismo. El vítreo está compuesto por 99% de agua y algunas fibras de colágeno tipo II y tipo IX con muchos mucopolisacáridos y ácido hialurónico que retienen agua dentro del vítreo. El vítreo está unido a la retina periférica y a la pars plana. Además, está unido a la mácula, el nervio óptico y los vasos. El accesorio más fuerte está en la base vítrea, mientras que el accesorio más débil se encuentra a lo largo de los vasos retinianos(36).

El humor vítreo es una matriz extracelular ópticamente transparente que recubre la retina, el cuerpo ciliar y el cristalino. Este ocupa aproximadamente el 80% del ojo interno y tiene más del 98% de agua. El 2% restante contiene proteínas, polisacáridos, proteoglicanos y metabolitos, pero la función fisiológica de esta fracción es en gran parte desconocida. Por el contrario, la función patológica del vítreo es evidente en varias enfermedades retinianas. La tracción vitreoretiniana, por ejemplo, subyace a una serie de afecciones adquiridas que comprenden desprendimiento de retina, membrana epirretiniana, retinopatía diabética proliferativa, agujero macular y vitreoretinopatía proliferativa. La degeneración vítrea relacionada con la edad produce opacidades visualmente significativas. Debido a que las mutaciones en los colágenos vítreos pueden provocar un tamaño anormal del ojo y degeneración vitreoretiniana, algunas vitreoretinopatías congénitas proporcionan algún conocimiento molecular. La extirpación quirúrgica del vítreo puede ser efectiva para controlar muchas de estas afecciones, pero los mecanismos moleculares subyacentes siguen siendo poco conocidos. Las funciones de desarrollo y enfermedad del vítreo enfatizan su función estructural, pero las matrices extracelulares tienen funciones biológicas importantes que se revelan cuando se conocen los componentes moleculares. El vítreo humano se puede dividir en cuatro regiones anatómicas diferentes (Figura 5). El núcleo vítreo es el compartimento más grande y ocupa el

centro del ojo. La corteza vítrea forma una capa alrededor del núcleo vítreo y forma conexiones sueltas a la retina adyacente. La base vítrea ancla el vítreo y no se puede eliminar por completo, ya que es firmemente adherente al cuerpo ciliar y la retina anterior. La hialoides anterior se extiende desde el cuerpo ciliar hasta la lente. Las ubicaciones anatómicas, las diferentes propiedades biomecánicas y la localización de la enfermedad asociada con estas regiones vítreas sugieren diferencias funcionales(37).



*Figura 5.* Imágenes de disección del componente vítreo humano. Adaptado de: Skeie JM, Roybal CN, Mahajan VB. Proteomic insight into the molecular function of the vitreous. PLoS One. 2015;10(5):e0127567.(37).

La imagen anterior muestra el orden en que se diseccionaron. A. El núcleo vítreo se sustrae con una aguja de calibre 23 después de la extracción de la porción anterior del ojo. B. Después de aspirar el núcleo vítreo, la hialoides anterior se vuelve visible como un anillo translúcido. Este tejido se puede agarrar con pinzas Colibri, cortar y recolectar. C. La base vítrea es un tejido espeso y viscoso que se extiende sobre la ora serrata. Esta imagen es para fines de visualización (que aún contiene el iris anterior y la lente) para mostrar la pars plicata, la pars plana, el cuerpo ciliar y la ora serrata. La base vítrea se agarra con pinzas Colibri, se separa de la ora serrata y se corta con

tijeras Vannas. D. La corteza vítrea se recolecta cortando el polo posterior en cuadrantes y aferrándose entre dos secciones. Se levanta y se corta del polo posterior(37).

El humor vítreo es un tejido ocular trascendente que sufre un cambio extenso en el desarrollo que posteriormente resulta en un tejido ópticamente transparente. Durante el primer trimestre (1-12 semanas de gestación) de desarrollo ocular, una compleja red vascular compuesta por la arteria hialoidea, la vasa hyaloidia propria y la túnica vasculosa lentis se desarrolla dentro del cuerpo vítreo para nutrir el desarrollo ojo, particularmente el segmento anterior y el cristalino. Durante el segundo trimestre (aproximadamente 13-26) esta vasculatura hialoidea regresa, y al nacer el cuerpo vítreo es un gel ópticamente transparente acelular(38).

## **VI. MÉTODO**

### **VI.A. Tipo de estudio:**

Estudio secundario tipo revisión de tema

### **VI.B. Línea de investigación:**

Lente de contacto y cuidado primario ocular

### **VI.C. Recolección de información:**

Se realizó una búsqueda sistemática en Pubmed, Scielo y ScienceDirect y se utilizando las siguientes palabras clave: colágeno, colágeno y ojo, enfermedades relacionadas con el colágeno, estructura del colágeno, enfermedades del colágeno y el ojo. Resúmenes relevantes y manuscritos fueron estudiados. No hubo criterios de exclusión basados en el año de publicación. Se incluyeron los documentos de interés histórico y la descripción temprana de la entidad de 1940. Se incluyeron investigaciones originales, documentos de revisión y series de casos. Se utilizaron todos los documentos en inglés y resúmenes en inglés de documentos en otros

idiomas. También se utilizaron los artículos citados en las listas de referencias de otros artículos. También se consultaron las bibliografías de los principales libros de texto. No hubo restricciones en cuanto a año de publicación, filtro metodológico e idioma.

Divulgaciones: los autores no comunican ningún provecho comercial o de propiedad en ningún producto o concepto discutido en este trabajo.

#### **VI.D. Marco legal:**

Normatividad sobre derechos de autor y propiedad intelectual en Colombia Ley 23 de 1982 nos habla “los autores de obras literarias, científicas y artísticas gozarán de protección para sus obras en la forma prescrita por la presente ley y, en cuanto fuere compatible con ella, por el derecho común. También protege esta ley a los intérpretes o ejecutantes, a los productores de fonogramas y a los organismos de radiodifusión, en sus derechos conexos a los del autor”.

Sobre los Derechos de Autor, Ley 44 de 1993 nos habla de “Todo acto en virtud del cual se enajene el Derecho de Autor, o los Derechos Conexos así como cualquier otro acto o contrato vinculado con estos derechos, deberá ser inscrito en el Registro Nacional del Derecho de Autor como condición de publicidad y oponibilidad ante terceros”.

Ley investigación sin riesgo 8430 de 1993 nos habla de “Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

## **VII. RESULTADOS**

### **VII.A. Trastornos en el colágeno**

Las siguientes son alteraciones que pueden afectar el colágeno y provocar cambios tisulares, en estos mecanismos se afectan la expresión del gen del colágeno como en los defectos adquiridos.

#### ***VII.A.1. Trastornos genéticos del colágeno***

##### ***VII.A.1.a. Osteogénesis imperfecta***

Comprende un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizados por el deterioro de la maduración del colágeno. Excepto en raras ocasiones, el trastorno surge de la heterocigosidad por mutación en uno de los dos genes que guían la formación del colágeno Tipo I: el gen COL1A1 en el cromosoma 17 y el gen COL1A2 en el cromosoma 7. Las características clínicas observadas son la formación anormal de hueso, deficiencia de crecimiento, fragilidad ósea, esclerótica azul, pérdida de audición, laxitud articular, hipermovilidad y dentinogénesis imperfecta y osteoporosis. En la fractura, se produce la curación con una formación de callos exuberante (1, 39).

El pronóstico de la OI varía según la severidad clínica, donde la falla respiratoria corresponde a la causa de muerte más frecuente, generalmente posterior a un trauma accidental(40).

La recuperación de una persona depende del tipo de OI que tenga:

Tipo I u OI leve: Es el más común. Las personas pueden tener una expectativa de vida normal.

Tipo II: Es una forma grave que a menudo lleva a la muerte en el primer año de vida.



Tipo III. También se la conoce como OI grave. Las personas con este tipo presentan muchas fracturas en el comienzo de su vida y pueden sufrir graves deformidades óseas. Muchas personas necesitan utilizar una silla de ruedas y a menudo tienen una expectativa de vida un tanto más corta.

Tipo IV u OI moderadamente grave: Es similar al tipo I, aunque las personas con el tipo IV a menudo necesitan dispositivos ortopédicos o muletas para caminar. La expectativa de vida es normal o cerca de lo normal.

Existen otros tipos de OI, pero ocurren con poca frecuencia y la mayoría se consideran subtipos de la forma moderadamente grave (tipo IV)(41).

El tratamiento requiere un enfoque y trabajo multidisciplinario basado en terapia física, medicamentos, intervenciones quirúrgicas y apoyo psicosocial, actualmente se usa bifosfonatos, tales sustancias son de beneficio para mejorar la densidad ósea, corregir la osteopenia y reducir el número de fracturas(40).

#### ***VI.A.1.b. Ehler: síndrome de Danlos (SED)***

Es un nombre dado a un grupo de más de diez trastornos hereditarios diferentes, todos ellos relacionados con un defecto genético en la síntesis y estructuras del colágeno y del tejido conectivo. De los 10 tipos iniciales se les han modificado a 6: SED Clásico (SEDC), antiguamente llamado SED tipo I-II, SED Hiperponible, antiguamente llamado SED tipo III, SED Vascular, antiguamente llamado SED tipo IV, SED tipo Cifoescoliosis antiguamente incluido en el tipo VII, SED tipo Dermatoparaxis antiguamente incluido en el tipo VII(42). Este síndrome es clínicamente heterogéneo, la anormalidad del colágeno subyacente es diferente para cada tipo. En algunas formas del síndrome de Ehler-Danlos (EDS), se informa una mutación en los genes COL1A1 y COL1A2 que da como resultado interferencias con la conversión de procolágeno en colágeno. Esto conduce a una reticulación defectuosa y la consiguiente reducción de la resistencia a la tracción de los tendones. EDS se caracteriza por hipermovilidad de las articulaciones, hiperextensibilidad y fragilidad de la piel y los vasos sanguíneos, la presencia de

cicatrices distróficas y la tendencia a sangrar excesivamente, que se manifiesta por hematomas y equimosis. En caso de síndrome de hiper movilidad articular (SHA) existen manifestaciones oculares como escleras celestes, miopía, estrabismo, xeroftalmia. La manifestación oral incluye encía frágil, periodontitis, pérdida prematura de dientes caducos y permanentes. También se ha informado de hipoplasia del esmalte, subluxación recurrente de la articulación temporomandibular(1, 43, 44).

El pronóstico de pacientes que padecen del Síndrome de Ehlers Danlos, dependerá del tipo de síndrome al cual correspondan, lo que determinará la calidad de vida que llevará el paciente(45).

No hay tratamiento curativo, por lo que el tratamiento es sintomático. El ingerir colágeno no ayuda. Es posible que en el futuro la terapia génica, sea una solución(44).

Medidas preventivas: Evitando la sobreextensión de las articulaciones es posible prevenir el dolor y la osteoartritis.

Tratamiento de la fase aguda: Es necesario el reposo de la articulación afectada. Por lo general se requiere aplicación de calor o frío y a veces el uso de férulas. Son útiles los masajes, ultrasonido y ultratermia. Es necesario evitar la actividad repetitiva que produjo la lesión.

Tratamiento de la fase crónica: El reumatólogo es el especialista más indicado para tratar estos pacientes por su conocimiento de las EHTC, ya que es necesario ser capaz de diferenciar el SHA de las otras formas más graves como el SEDV, SMF y la OI. A pesar de que el dolor es el principal síntoma del SHA, los antiinflamatorios son de efecto limitado y es preferible usar analgésicos.

Kinesiterapia: La terapia ocupacional es muy útil en caso de ser efectuada por un terapeuta con conocimientos sobre la hiper movilidad articular, de lo contrario los resultados no son buenos.

Medicamentos: Un estudio publicado en Departamento de Reumatología, Departamento de Medicina Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios. Santiago de Chile recomiendan a estos enfermos tomar de 0,4 a 1 mg de ácido fólico (AF) diarios en forma permanente, ya que hay estudios que demuestran que la deficiencia de AF altera los enlaces del colágeno, produciendo debilidad de los tejidos.

Tratamiento de la disautonomía: Se trata con medidas generales, tomar 2 a 3 litros de líquidos al día, aumentar la ingesta de sal (excepto contraindicaciones), usar medias elásticas hasta la rodilla y reposar después de almuerzo. *Tratamiento en equipo*. En ocasiones es necesaria la opinión de un cardiólogo, ginecólogo u otro especialista, incluyendo psicólogos, psiquiatras, fisiatras, kinesiólogos y terapeutas ocupacionales(44).

#### ***VI.A.1.c. Síndrome de Alport***

Es un trastorno hereditario generalizado de las membranas basales. Las mutaciones ocurren en el gen localizado en el cromosoma X. El síndrome de Alport vinculado a X clásico afecta a la cadena  $\alpha$ -5 del colágeno tipo IV del gen del colágeno (COL4A5). Mientras que la cadena  $\alpha$ -3 y  $\alpha$ -4 del colágeno tipo IV de colágeno (COL4A3 y COL4A4) son responsables de formas recesivas menos frecuentes. Se caracteriza por implantes renales, pérdida de audición y anormalidad del cristalino, hipertensión, hematuria y proteinuria(1).

Pronóstico: En la forma de enfermedad ligada al cromosoma X, el tipo más común de síndrome de Alport, aproximadamente el 50% de los hombres requieren diálisis o trasplante renal a la edad de 25 años, y aproximadamente el 90% desarrollan enfermedad renal terminal antes de los 40 años. Las mujeres con síndrome de Alport X-linked tienen un mejor pronóstico con alrededor del 12% de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) a los 40 años. A los 60 años, esta tasa aumenta a aproximadamente 30% y para los 60 años, la tasa de ESRD se acerca al

40%. En la población femenina, la proteinuria y la pérdida de audición son factores de riesgo para la progresión a la ESRD. En comparación, la forma autosómica recesiva del síndrome de Alport puede causar insuficiencia renal a los 20 años, mientras que la forma autosómica dominante de la enfermedad suele presentar un retraso en la ESRD hasta la mediana edad(46).

Tratamiento: Lamentablemente, no existe un tratamiento específico para el síndrome de Alport. El tratamiento se centra en el control de los síntomas y en limitar la progresión de la enfermedad renal. Las opciones incluyen inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), bloqueadores del receptor de angiotensina para la presión arterial, diuréticos y una dieta restringida en sal. Aunque las opciones de tratamiento enumeradas pueden retrasar el inicio de la insuficiencia renal, la mayoría de las personas afectadas por Alports en última instancia necesitarán diálisis o un trasplante de riñón.

Para aquellos pacientes con afectación ocular, específicamente lenticonus anterior, se puede considerar la facoemulsificación clara de la lente con implantación de lente intraocular. Para los pacientes con pérdida auditiva concomitante, los audífonos suelen ser muy efectivos. Por supuesto, la pérdida de audición no se ve afectada por el trasplante de riñón. Como con cualquier enfermedad hereditaria, el apoyo psicosocial para todos los miembros de la familia afectados es importante(46).

#### ***VI.A.1.d. Síndrome de Stickler***

Es un síndrome autosómico dominante de osteoartritis prematura, puede incluir hallazgos oculares de miopía, cataratas y desprendimiento de retina, agujero retiniano, degeneración reticular, también, pérdida de la audición y anomalías orofaciales. Es causada por una mutación en los genes procolágeno COL2A1, COL11A1 y COL11A2 del colágeno tipo II y XI (1, 47, 48).

Los hallazgos oculares incluyen miopía alta ( $> -3$  dioptrías) que no es progresiva y detectable en el período neonatal [Snead y Yates 1999] y anomalías vítreas. Se observan dos tipos de anormalidades vítreas(48):

- El tipo 1 ("membranoso"), que es mucho más común, se caracteriza por la persistencia de un gel vítreo vestigial en el espacio retroental que está bordeado por una membrana plegada.
- El tipo 2 ("con cuentas"), mucho menos común, se caracteriza por haces escasos e irregularmente engrosados en toda la cavidad vítrea.

Alrededor del 75% de todos los pacientes de Stickler tienen síndrome de Stickler tipo I, causado por mutaciones en *COL2A1*. Este tipo tiene el mejor pronóstico con respecto a la audición: el 52.2% de las personas afectadas exhiben pérdida de audición, que es principalmente neurosensorial(49).

Tratamiento de las manifestaciones: manejo en una clínica craneofacial integral cuando sea posible; traqueostomía según sea necesario en lactantes con secuencia de Robin; procedimiento de avance mandibular para corregir la maloclusión para aquellos con micrognatia persistente; corrección de errores de refracción con gafas; tratamiento estándar del desprendimiento de retina y la pérdida de audición sensorineural y conductiva; tratamiento sintomático para la artropatía(48).

#### ***VI.A.1.e. Síndrome de Marfán***

Incluye un espectro de trastornos causados por un defecto genético hereditario del tejido conectivo que tiene un modo de transmisión autosómico dominante. El defecto está en el gen *FBN1* en el cromosoma 15, bandas q15-q23, que codifica la proteína del tejido conectivo, la fibrilina. En general, los pacientes presentan estatura alta, ectopia lentis y dilatación de la raíz aórtica. Los hallazgos oculares incluyen miopía (la característica ocular más común); ectopia lentis (se observa en aproximadamente el 60% de los individuos afectados); y un mayor riesgo de desprendimiento de retina,

glaucoma y cataratas tempranas. El diagnóstico se realiza cuando un paciente presenta complicaciones del síndrome, como disección aórtica o con afectación pulmonar, piel / tegumento o sistema nervioso(1, 47, 50).

Tratamiento de manifestaciones: Una gestión integral por parte de un equipo multidisciplinario que incluya un genetista clínico, un cardiólogo, un oftalmólogo, un ortopedista y un cirujano cardiorácico. El tratamiento típicamente incluye la corrección de las gafas para los defectos refractivos y a veces, la extirpación quirúrgica de una lente dislocada con la implantación artificial de la lente (preferiblemente después de completar el crecimiento). La escoliosis puede requerir estabilización quirúrgica; la reparación de la deformidad pectus es en gran parte cosmética. Los soportes ortopédicos y de arco pueden disminuir la fatiga de la pierna, el dolor articular y los calambres musculares. La reparación quirúrgica de la aorta está indicada cuando la medida máxima de la raíz aórtica se aproxima a 5.0 cm en adultos o niños mayores, la tasa de aumento del diámetro de la raíz aórtica se aproxima a 0.5-1.0 cm por año o hay regurgitación aórtica progresiva y grave. Para los niños más pequeños, la cirugía de la raíz aórtica se debe considerar una vez: (1) la tasa de aumento del diámetro de la raíz aórtica se aproxima a 0.5-1.0 cm por año, o (2) hay regurgitación aórtica progresiva y severa. La regurgitación valvular mitral grave y progresiva con disfunción ventricular concomitante es la principal indicación de cirugía cardiovascular en niños con síndrome de Marfán. Los agentes reductores de la poscarga pueden mejorar la función cardiovascular cuando hay insuficiencia cardíaca congestiva. La regurgitación valvular mitral grave y progresiva con disfunción ventricular concomitante es la principal indicación de cirugía cardiovascular en niños con síndrome de Marfan. Los agentes reductores de la poscarga pueden mejorar la función cardiovascular cuando hay insuficiencia cardíaca congestiva. La regurgitación valvular mitral grave y progresiva con disfunción ventricular concomitante es la principal indicación de cirugía cardiovascular en niños con síndrome de Marfán. Los agentes reductores de la poscarga pueden mejorar la función cardiovascular cuando hay insuficiencia cardíaca congestiva(50).

Pocas correlaciones genotipo – fenotipo existen en el síndrome de Marfán; ninguno es definitivo. por lo tanto, poco valor pronóstico y no se ha demostrado que guíe de manera confiable el manejo individual(50).

### ***VII.A.2. Trastornos autoinmunes del colágeno***

#### ***VII.A.2.a. Lupus eritematoso sistémico (LES)***

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, colágena o de tejido conectivo humana prototípica mediada por complejos inmunes patógenos. Los hallazgos generalizados incluyen fiebre, pérdida de peso, artritis, fatiga y malestar general. También se caracteriza por una erupción de mariposa junto con afectación renal, pulmonar y gastrointestinal. Las lesiones orales incluyen ulceración, dolor, eritematismo, hiperqueratosis, enfermedad periodontal, xerostomía y candidiasis(1, 51). Fácilmente cualquier órgano puede verse afectado, incluido el ojo. La afectación ocular relacionada con LES se puede diagnosticar en aproximadamente un tercio de los pacientes. Las lesiones perioculares, como la afectación de los párpados y la inflamación orbitaria, son relativamente raras y, en el caso de las masas orbitarias, pueden requerir un control de la biopsia. La queratoconjuntivitis sicca o síndrome de Sjögren secundario es la manifestación oftálmica más frecuente del LES. La epiescleritis y la escleritis a veces pueden detectarse como un hallazgo inicial de LES y revelarse como un dolor ocular de moderado a intenso, enrojecimiento, visión borrosa y lagrimeo en caso de la existencia de una retinopatía unilateral o más a menudo bilateral es responsable de la pérdida visual de gravedad variable y se atribuye a la vasculitis de los capilares y arteriolas de la retina(52).

Dentro de los tratamientos se encuentra en caso de ojo seco, lubricantes oculares pueden ser suficientes en los casos leves, mientras que la solución oftálmica de ciclosporina A, los glucocorticoides (GC), el metotrexato y / u otros fármacos inmunosupresores pueden ser necesarios en los casos más graves, La oclusión parcial del punto lagrimal por cauterio térmico rara vez se aplica, en caso de retinopatías el

tratamiento combinado adecuado para todos los pacientes con LES activo, bevacizumab intravítreo debe considerarse en casos de retinopatía vasoclusiva severa y fotocoagulación con láser en casos de neovascularización(52).

#### ***VI.A.2.b. Esclerosis sistémica***

Es una enfermedad crónica caracterizada por esclerosis difusa de la piel, el tracto gastrointestinal, el músculo cardíaco, los pulmones y el riñón. Los hallazgos patológicos indican que los fibroblastos se activan para formar una cantidad excesiva de colágeno y otros componentes de la matriz celular. Los hallazgos clínicos incluyen engrosamiento de la piel, comenzando con edema con fovea y durante varios meses el edema con fovea se reemplaza por endurecimiento y endurecimiento de la piel debido a su firme fijación al tejido conectivo profundo. Esta contractura de la piel le da una apariencia similar a la máscara en la cara. La abertura de la boca está contraída y surgen surcos radiales, dando un aspecto fruncido. El borde bermellón se reduce y los labios se vuelven inamovibles dificultando la entrada a la cavidad oral. La mucosa oral es pálida y rígida a la palpación. Cuando la lengua está afectada, pierde su movilidad y patrón papilar y se encoge en etapas posteriores. Otro cambio característico es un aplanamiento de la rupa palatina. El ensanchamiento del ligamento periodontal también se observa en esta enfermedad(1, 51, 53).

En general, el tratamiento es de apoyo y se aconseja a los pacientes que mastiquen bien los alimentos, eviten los grandes bocados y que usen agua como complemento para los alimentos sólidos. Además, en pacientes con esclerosis sial sintomática con afectación esofágica, podría ofrecerse una administración de fármacos dirigida a síntomas de (enfermedad por reflujo gastroesofágico) ERGE o síntomas de dismotilidad(54).

Tanto el EULAR (Liga Europea Contra el Reumatismo) como el Canadian Scleroderma Research Group recomiendan inhibidores de la bomba de protones para la prevención de la enfermedad gastrointestinal relacionada con la esclerosis



sistémica. Para la vasculopatía digital relacionada con la esclerosis sistémica (que incluye el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales), estas directrices recomiendan los bloqueadores del canal de calcio como tratamiento de primera línea. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se recomiendan para el tratamiento de la crisis renal de la esclerodermia. El metotrexato puede considerarse para el tratamiento de la afectación cutánea relacionada con la esclerosis. Otros tratamientos pueden incluir micofenolato mofetilo o azatioprina dependiendo de las características del paciente. Las opciones de tratamiento para los pacientes con HAP asociada dependen de la gravedad de la enfermedad e incluyen antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostanoides(55).

#### ***VI.A.2.c. Fibrosis submucosa oral***

La fibrosis submucosa oral (OSMF) es una enfermedad crónica, progresiva y con cicatrices; que afecta predominantemente a las personas de origen del sudeste asiático. Esta condición fue descrita primero por Schwartz (1952). La presencia de diversos autoanticuerpos en títulos variables en varios estudios confirma la base autoinmune de la enfermedad. La susceptibilidad genética se asocia con OSMF debido a la frecuencia elevada de HLA-A10, -B7 y -DR3 en pacientes con OSMF comparados con sujetos normales. La enfermedad se considera como una consecuencia de las alteraciones en el equilibrio homeostático entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular, en la que el colágeno forma un componente principal, que puede reconocerse como un trastorno metabólico del colágeno. Se caracteriza por una reacción inflamatoria yuxta-epitelial seguida de un cambio fibroelástico en la lámina propia y atrofia epitelial asociada. Esto conduce a una apertura de la boca restringida, lo que resulta en trismo que conduce a la restricción del consumo de alimentos, dificultad para mantener la salud oral, así como afecta la capacidad de hablar. Los cambios fibroelásticos se deben casi por completo a la acumulación anormal de colágeno en las capas subepiteliales, lo que produce bandas densas en la boca(1, 56).

#### ***VI.A.2.d. Escorbuto***

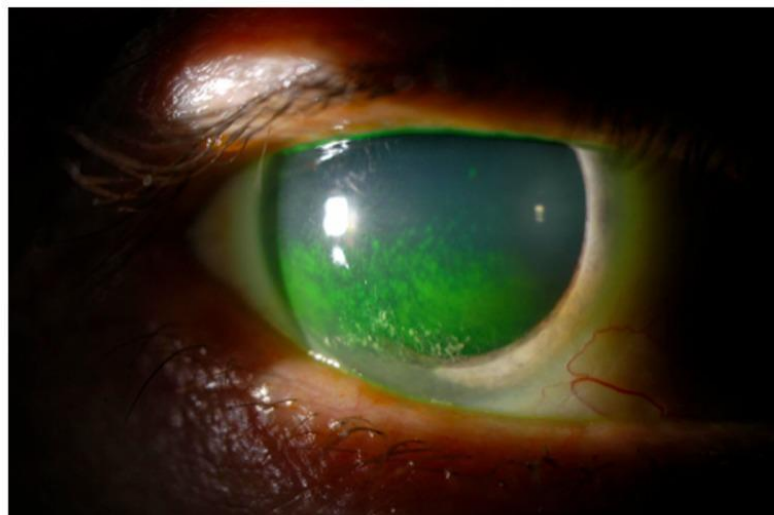
Prolongar la deficiencia de vitamina C provoca escorbuto. Hay una formación defectuosa de colágeno en los tejidos conectivos debido a la falla de la hidroxilación de la prolina a la hidroxiprolina, que es un aminoácido característico del colágeno. También hay una mayor permeabilidad de los capilares (hemorragia), anemia por eritropoyesis y formación defectuosa de colágeno. Las características clínicas incluyen lasitud, anorexia, extremidades dolorosas y agrandamiento de la unión costocondral, foliculitis, hemorragia, epistaxis, anemia y retraso en la cicatrización de heridas. Los signos orales pueden ser cardinales: olor fétido y aflojamiento de los dientes, las encías son pantanosas, ulceradas y sangran, y la encía interdental y marginal se vuelve roja brillante, lisa, hinchada y brillante(1).

Tratamiento: Los bebés y niños generalmente se tratan con vitamina C 100-300 mg al día y adultos 500-1000 mg al día durante 1 mes o hasta que se recuperen por completo los signos y síntomas clínicos. El sangrado espontáneo y los síntomas orales y constitucionales son los primeros en recuperarse (en días), mientras que las anomalías óseas y la resolución de las equimosis toman más tiempo (en semanas). Junto con la terapia con vitamina C, el tratamiento sintomático también debe administrarse en forma de analgésicos y descansar en la parte a través de la escisión. No hay papel de los antibióticos en el tratamiento de tales pacientes(57).

#### ***VI.A.2.e. Síndrome de Sjogren***

El Síndrome de Sjogren (SS) es un trastorno crónico que produce una secreción insuficiente de ciertas glándulas del cuerpo, es una enfermedad inflamatoria autoinmune de las glándulas salivales y lagrimales, que se manifiesta clínicamente como queratoconjuntivitis sicca (KCS u ojo seco) (Figura 6) y xerostomía (boca seca). El diagnóstico de SS se basa en los signos y síntomas clínicos (ojo seco y boca seca) y una biopsia positiva de la glándula salival que muestra cambios inflamatorios o anticuerpos anti-Ro o anti-suero positivos. Hay dos formas de SS. La SS primaria

se produce en pacientes sin enfermedades inflamatorias o autoinmunes comórbidas y es relativamente rara (incidencia 3,9 / 100.000). SS secundario se diagnostica cuando los síntomas de SS complican otras afecciones inflamatorias, como artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerodermia. La SS secundaria es significativamente más común que la primaria. La etiología de los síntomas de KCS observados en SS es la hipofunción de la glándula lagrimal y la destrucción del tejido, y se cree que es el resultado de dos procesos autoinmunes separados. En las glándulas lagrimales sanas, las neuronas eferentes controlados por el sistema nervioso autónomo inervan las glándulas lagrimales y luego sobre muscarínico ( $M_3$ ) receptores para estimular la secreción lagrimal. En SS, los autoanticuerpos al receptor  $M_3$  bloquean las señales del sistema nervioso central a las glándulas lagrimales, lo que resulta en una hiposecreción de las lágrimas. La destrucción concurrente del tejido glandular lagrimal parece ser el resultado de  $CD4^+$  Liberación mediada por linfocitos T de granzima A, perforina y citocinas proinflamatorias, que inducen la apoptosis en las células de la glándula lagrimal. El resultado final es la disfunción de la glándula y la destrucción del tejido. Los síntomas de KCS son el resultado de una reducción en la producción de lágrimas e incluyen sequedad, incomodidad, irritación, ardor, sensación de cuerpo extraño y fotofobia. El tejido epitelial corneal crónicamente seco se desvitaliza rápidamente y se desprende fácilmente durante el parpadeo o el frotamiento de los ojos, lo que puede conducir a erosiones epiteliales y queratopatía punteada superficial. Estas interrupciones en la integridad del epitelio corneal predisponen al ojo a la queratitis bacteriana y aumentan el riesgo de infecciones oculares(58).



*Figura 6.* Queratoconjuntivitis sicca en un paciente con síndrome de Sjögren primario. Adaptado de: Simpson RG, Moshirfar M, Edmonds JN, Christiansen SM, Behunin N. Laser in situ keratomileusis in patients with collagen vascular disease: a review of the literature. Clin Ophthalmol. 2012;6:1827-37.(58).

En el síndrome de Sjögren, la afectación orgánica más prevalente se manifiesta con disminución de la función de la glándula salival y lagrimal, xerostomía, queratoconjuntivitis sicca y agrandamiento de la glándula parótida (denominados colectivamente glándulas exocrinas). Es decir, se supone que la función de las glándulas dañadas es el resultado de una destrucción progresiva del tejido glándula exocrina mediada por linfocitos que conduce a las manifestaciones cardinales, hiposalivación y queratoconjuntivitis seca (KCS), así como a síntomas devastadores de sequedad oral y ocular. Estos hallazgos no se limitan al síndrome de Sjögren. Los síntomas de Sicca se pueden encontrar en otros trastornos, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la cirrosis biliar primaria y otros trastornos reumáticos(59).

La etiología del síndrome de Sjögren no está definida, pero parece diferente de la etiología del LES. Al igual que con SLE, la etiología de SS aún no se ha definido por completo. La etiología de la SS sigue siendo desconocida, pero la patogénesis del daño de las células exocrinas es aparentemente multifactorial, involucrando componentes inmunológicos, genéticos, hormonales y virales. Estas etiologías se han descrito ampliamente. La infección viral puede estar involucrada en la inducción de SS. Virus de Epstein-Barr (EBV), virus linfotrófico T humano 1 (HTLV-1), herpesvirus humano 6 (HHV-6), virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), virus

de hepatitis C (VHC) y citomegalovirus (CMV) puede tener un papel, pero los hallazgos no son consistentes. La hiperreactividad de linfocitos B policlonales es uno de los fenómenos inmunológicos más importantes en SS. Produce hipergammaglobulinemia y la presencia de los siguientes inmunocomplejos y diversos anticuerpos: anticuerpos anti-Ro / SS-A, anticuerpos anti-La / SS-B (95%), factor reumatoide, anticuerpos antitiroglobulina (25%), anticuerpos antimicrosómicos, anticuerpos antihistona (ocasionalmente), anticuerpos anti-U4 / U6snRNP-específicos (únicos), autoanticuerpos contra el complejo GPIIb-IIIa plaquetario, anticuerpos anti-ssDNA, crioglobulinas, tanto citoplásmicos como anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos perinucleares (ANCA) y anticuerpos precipitantes a los extractos de las glándulas lagrimales y salivales. Una etiología autoinmune también se demuestra por la aparición de un síndrome de tipo Sjögren después del trasplante alogénico de médula ósea. Se cree que un defecto selectivo en aquaporin-5 contribuye a la disminución de lagrimeo y sequedad ocular en pacientes con SS. Una respuesta inmune de  $\alpha$ -fodrina anti-120-kDa juega un papel crítico en el desarrollo de la SS primaria(59).

En las células epiteliales de las glándulas salivales, hay una expresión pronunciada de las moléculas proapoptóticas Bax y caspasa-3. La infiltración intensa de linfocitos B (20-25%) y la infiltración de células T CD4 + (70-8%) centrada en las glándulas salivales promueve la erradicación de las células epiteliales. El papel de varias citocinas, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), también se considera en el desarrollo de SS. La alta expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) por el epitelio salival en pacientes con SS sugiere que tiene un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Ninguno de estos mecanismos no se ha descrito en LES(59).

Dentro del tratamiento síndrome de Sjogren se consideran:

**Signos oculares:** Sensación de arena o grava en los ojos?

Ojos secos diarios, persistentes y molestos por más de 3 meses.

Use gotas para los ojos más de 3 veces al día?

Pruebas oculares

Prueba de Schimner sin anestesia  $\leq 5$  mm en 5 min

Puntaje de Rosa de Bengala  $\geq 4$  según el puntaje de van Bijsterveld

Signos orales

¿Sensación diaria de boca seca por más de 3 meses?

Glándulas salivales recurrentes o persistentemente hinchadas como adulto?

¿Bebe líquidos con frecuencia para ayudar a tragar la comida seca?

Pruebas orales

Flujo salival total no estimulado  $\leq 1.5$  ml en 15 minutos

La sialografía parotídea muestra sialectasis difusa

La gammagrafía salival muestra una captación retrasada del marcador

La gammagrafía salival muestra una concentración reducida de trazador

Serología

Presencia de anticuerpos anti-Ro o anti-La(58).

Tabla 6. *Manifestaciones oculares en enfermedades relacionadas con el colágeno(1).*

Manifestaciones oculares en enfermedades relacionadas con el colágeno
---

Nombre de la enfermedad	Tipo de colágeno afectado	Manifestación ocular
Osteogénesis imperfecta	Colágeno tipo I	<p>Esclerótica azul: más característico en el tipo I</p> <p>Esclerótica oscura: más característico del tipo II</p> <p>Esclerótica gris: más característico del tipo III</p> <p>Esclerótica gris o blanca: más característico del tipo IV</p> <p>Esclerótica blanca: más característico del tipo V</p>
Síndrome de Ehlers-Danlos	Colágeno tipo I	Escleróticas celestes: más notorio en Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA)
Síndrome de Alport	Colágeno tipo IV	<p>Lenticono: signo Patognomónico</p> <p>Otras incluyen: cataratas, erosiones corneales y manchas en la retina</p>
Síndrome de Stickler	Colágeno tipo II, XI y IX?	Pueden incluir excepto en la tipo III: miopía,

		cataratas y desprendimiento de retina, agujero retiniano, degeneración reticular
Síndrome de Marfán	Enfermedad del tejido conectivo  Genes alterados: FBN1 y TFGBR2	Puede haber: ectopia lentis, miopía.  Mayor riesgo de: desprendimiento de retina, glaucoma y cataratas tempranas

## VII. B. Compromiso ocular

### VII.B.1. El colágeno y la miopía

La miopía principalmente la patológica que es una de las principales causas de discapacidad visual en todo el mundo. El desarrollo y progresión es biomecánico y está dominado por la elongación axial, el estiramiento del globo ocular parece depender de cambios esclerales basados en la experiencia genética y / o visual, que reducen su grosor y el módulo elástico de modo que se vuelve más susceptible a las fuerzas de distensión de la presión intraocular. Estos cambios incluyen síntesis de colágeno reducida, fibras de colágeno alteradas, pérdida de tejido, proteoglicanos alterados y actividad aumentada de metaloproteinasas de matriz. Dichos cambios están asociados con una rigidez escleral reducida y un mayor potencial relacionado para estirarse en respuesta a la presión intraocular. A medida que progresa el alargamiento axial, es probable que la esclerótica continúe reduciendo su espesor y su capacidad para resistir la presión intraocular, especialmente cuando la presión se



eleva. La teselación, las grietas de laca, las semilunas miopes, los estafiloomas, la atrofia coriorretiniana y el desprendimiento de retina se examinan dentro de un modelo para el estiramiento del fondo del ojo. La edad, los defectos refractivos y la longitud axial, por ejemplo, se asocian con un aumento de la progresión patológica. La progresión patológica miope puede verse dominada por cambios vasculares e incluir un mayor riesgo de pérdida de agudeza visual y ceguera. Las formas para controlar la patología miópica que disminuyan con éxito o evitan el estiramiento del fondo de ojo, parecen ser factores clave para reducir o incluso evitar la pérdida visual permanente asociada con esta afección(60).

### **VII.C. Queratocono y colágeno**

El queratocono se describió por primera vez en detalle en 1854 como ectasia crónica y no inflamatoria de la córnea. Es la ectasia primaria más común, y se caracteriza por una inclinación de la córnea, distorsión visual, adelgazamiento de la córnea apical y cicatrización corneal central. El adelgazamiento de la córnea ocurre típicamente de forma inferotemporal y central, aunque también se ha descrito un adelgazamiento superior. El queratocono generalmente se manifiesta durante la segunda década de la vida, normalmente durante la pubertad, y generalmente progresa hasta la cuarta década de la vida, cuando por lo general se estabiliza. El adelgazamiento de la córnea induce astigmatismo irregular, miopía y protuberancia cónica, lo que provoca un deterioro de leve a marcado en la calidad de la visión y, a menudo, tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente. El queratocono es relativamente poco común con una incidencia anual informada de 2 por 100.000 y una prevalencia de 54,5 por 100.000, aunque las tasas varían mucho en diferentes regiones geográficas. El queratocono generalmente afecta a ambos ojos, aunque inicialmente solo se puede afectar a un ojo. La enfermedad puede ser muy asimétrica y los síntomas y signos oculares del queratocono varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Al principio de la enfermedad y en el queratocono subclínico, puede haber síntomas mínimos o nulos, mientras que en la enfermedad avanzada hay una distorsión significativa de la visión acompañada de una pérdida visual profunda.

Varios sistemas de clasificación para el queratocono se han propuesto en la literatura. El sistema Amsler-Krumeich (AK) está entre los más antiguos y sigue siendo el más utilizado. En el sistema de AK, la gravedad del queratocono se clasifica desde la etapa 1-4 mediante la refracción de las gafas, la queratometría central, la presencia o ausencia de cicatrices y el grosor corneal central. Otros han utilizado este sistema con varias modificaciones y adiciones en un intento de un mejor diagnóstico o caracterización de la gravedad de la enfermedad(61).

Además de los diversos sistemas de clasificación y clasificación descritos en la literatura, tener un método estandarizado para documentar la progresión ectásica es igual, si no más, importante. La decisión clínica de recomendar tratamientos tales como la reticulación corneal se basa en gran medida en la ectasia progresiva documentada. De acuerdo con el Consenso Global sobre Queratocono y Ectatic Diseases (2015), no existe una definición consistente o clara de la progresión de la ectasia. Este panel definió la progresión mediante un cambio constante en al menos dos de los siguientes parámetros: inclinación de la superficie corneal anterior, abrupción de la superficie posterior de la córnea y adelgazamiento y / o adelgazamiento o cambios en la tasa de cambio paquimétrico, sin embargo, el panel también convino en que no existen datos cuantitativos específicos para definir la progresión(61).

### ***VII.C.1. Cross-Linking Corneal para el tratamiento del queratocono***

La córnea es una de las principales estructuras refractivas en el ojo humano y juega un papel crucial en el proceso de la visión. El queratocono es la distrofia corneal más común, que se encuentra principalmente entre los adultos jóvenes. Se caracteriza por una reducción número de enlaces cruzados de colágeno en el estroma corneal, lo que resulta en una estabilidad biomecánica reducida y una forma anormal de la córnea. Estos cambios conducen a una miopía progresiva, adelgazamiento de la córnea, cicatrización central y astigmatismo irregular, que puede causar una pérdida grande de visión. Los lentes de contacto duros, la queratectomía fotorrefractiva o los anillos

intracorneales son el tratamiento más común para los defectos refractivos causados por el queratocono. Sin embargo, estas técnicas no tratan la causa subyacente de la ectasia corneal y, por lo tanto, no son capaces de detener la progresión de la enfermedad. Riboflavina fotoinducida polimerización del colágeno corneal, también conocido como reticulación corneal (CXL), se ha introducido como la primera terapia que, al estabilizar la estructura de la córnea, previene la progresión del queratocono. Endurece la córnea usando la fotofosforizante riboflavina en combinación con irradiación ultravioleta(62).

#### **VII.D. Distrofia corneal endotelial de Fuchs**

La distrofia corneal endotelial de Fuchs (FECD o FED, por sus siglas en inglés) es un trastorno genético, lentamente progresivo e irreversible que afecta la monocapa de células endoteliales corneales, Los signos más importantes de FED son el engrosamiento de la membrana de Descemet y las excrecencias colágenas microscópicas conocidas como guttae. La progresión de la enfermedad da como resultado una reducción de la visión como resultado del edema en la córnea, que es causado por la pérdida de la función de bombeo de fluido del endotelio (63). Es la distrofia corneal más común y frecuentemente da como resultado la pérdida de la visión. Las características particulares de la enfermedad incluyen la pérdida de células endoteliales corneales y la formación de excrecencias de la membrana de Descemet(64).

##### ***VII.D.1. Implicación genética***

Se han registrado dos subtipos clínicos de FECD. El inicio temprano, que es raro y se presenta dentro de la primera década que progresa a través de la segunda a tercera décadas, y el inicio tardío típico que comienza en la segunda a tercera décadas y evoluciona con síntomas en la quinta a la sexta década. Estos dos subtipos parecen tener un cierto tiempo de progresión similar desde el inicio de la enfermedad hasta que ocurre la descompensación corneal. Se produce transmisión autosómica

dominante de FECD, aunque los casos esporádicos son los más comunes. La base genética de FECD es compleja y heterogénea, demostrando expresividad variable y penetrancia incompleta. Se ha demostrado o sugerido que las mutaciones en una variedad de genes desempeñan un papel patogénico en FECD. El Comité Internacional para la Clasificación de Distrofias Corneales (IC3D) ha clasificado la FECD en tres categorías(64):

- Categoría 1: es una distrofia corneal bien definida en la cual el gen ha sido mapeado e identificado y las mutaciones específicas son conocidas.
- Categoría 2: es una distrofia corneal bien definida que ha sido asignada a uno o más loci cromosómicos específicos, pero el (los) gen (es) permanece (s) por identificar.
- Categoría 3: es una distrofia corneal bien definida en la que el trastorno aún no se ha mapeado en un locus cromosómico.

Dentro de la categoría 1, se describe:

Alpha 2 colágeno VIII: Este colágeno tiene dos isoformas, alfa 1 (COL8A1) y alfa 2 (COL8A2), que se asocian para formar moléculas triméricas organizadas en una estructura tridimensional altamente ordenada. Dos mutaciones causales (Gln455Lys y Leu450Trp) en COL8A2 dan como resultado una acumulación intracelular anormal de péptidos de colágeno VIII mutantes y afectan a la estabilidad de triple hélice. Estas mutaciones también se observaron en pacientes con distrofia polimorfa posterior, un fenotipo diferente con presentación clínica distinta.

Dentro de las categorías 2 y 3 se describe:

Factor de transcripción 4: El factor de transcripción 4 (TCF4) es un factor de transcripción codificado por el gen *TCF4* localizado en el cromosoma 18. El Gen con dominio de homología de Lipoxigenase 1: El gen 1 que contiene el dominio de homología de lipoxigenasa (LOXHD1) es una proteína que se encuentra en la

membrana plasmática. Dos mutaciones causales en el gen LOXHD1 se han asociado con pérdida auditiva no sindrómica progresiva, autosómica y recesiva. Y finalmente en el portador de soluto miembro 4 transportador de borato de sodio miembro 11: El miembro 11 transportador de borato de sodio de la familia de portadores de soluto 4 (SLC4A11) codifica la proteína NaBC1, un cotransportador normalmente localizado en la superficie de la célula. Se encontraron mutaciones heterocigóticas no solo en pacientes con FECD de inicio tardío, sino también en la distrofia endotelial hereditaria congénita tipo 2 y dieron como resultado que NaBC1 no migrara a la superficie celular(64).

Dentro de los tratamientos se incluyen colgajos conjuntivales, punción del estroma anterior, queratectomía fototerapéutica, trasplante de membrana amniótica, lente de contacto de terapéutico, reticulación de colágeno y soluciones hiperosmóticas. Un tratamiento definitivo consiste en un trasplante de córnea con el objetivo principal de restaurar la visión mediante dos enfoques diferentes: trasplante de espesor completo y lamelar(64).

#### **VII.F. Factor de crecimiento transformante $\beta$ - inducido asociado a distrofias corneales**

Las mutaciones en el factor de crecimiento transformante  $\beta$ - inducida proteína (TGFBIP) Causa fenotípicamente diversas distrofias corneales, tales mutaciones en el gen TGFBI humano que codifica TGFBIp se han relacionado con depósitos de proteínas en la córnea lo que conduce a un deterioro visual grave(65). Estudios han demostrado una relación entre los fenotipos de distrofia corneal específica de mutante y la estabilidad termodinámica de TGFBIp. La proteína inducida por el factor de crecimiento transformante beta (TGFBIP) es una proteína de matriz extracelular de 72 kDa muy abundante en la córnea humana. Además de ser expresado en una amplia gama de tejidos humanos, TGFBIp es un constituyente principal del ser humano en córnea y se encuentra en todas sus diversas capas. La proteína consiste en un N-terminal dominio

rico en cisteína (CRD), cuatro dominios consecutivos de fasciclina-1 (FAS1) y un enlace de integrina motivo cerca de su C-terminal(66). El papel claro de TGFBIp no se entiende completamente, aunque se ha demostrado que la proteína está implicada en la adhesión celular. El TGFBIp se asocia con varios trastornos de la córnea determinadas genéticamente tales como celosía corneal tipo distrofia 1 (tipo LCD 1) caracterizada por depósitos de amiloide, granular corneal distrofia tipo 1 (GCD de tipo 1) que conduce a agregados amorfos, granular distrofia corneal tipo 2 (GCD de tipo 2 ) que resulta en una combinación de agregados amiloides y amorfos y distrofia corneal Thiel-Behnke (TBCD), representada por la formación de fibras rizadas en el estroma corneal superficial. Se cree que las mutaciones dentro de TGFBIp son responsables de los depósitos corneales y, más de 50 sustituciones de aminoácidos diferentes se han relacionado con estos trastornos. En el LCD tipo 1 conduce a la deposición amiloide a través del estroma corneal. Se han identificado las proteínas presentes en los depósitos derivados de personas no relacionadas que sufren de LCD tipo 1 con una mutación V624M o A546D dentro de TGFBIp. En esos estudios indicaron que diferentes mutaciones en TGFBIp causaban una composición proteica similar de los depósitos de amiloide. Además, una región polipeptídica que abarca el péptido tríptico Y571-R588 estaba presente en cantidades desproporcionadamente grandes, lo que sugiere que un núcleo de fibrilla no degradable es una parte importante del material amiloide corneal *in vivo*(67).

Las mutaciones A546D y A546D / P551Q se producen en el dominio FAS1-4 de TGFBIp, pero se han asociado con diferentes fenotipos. Por lo tanto, la única mutación A546D se ha encontrado con múltiples opacidades polimórficas, poligonales, refráctiles, grises y blancas con aspecto de hielo astillado, mientras que el doble mutante A546D / P551Q ha mostrado depósitos estromales corneales refractarios similares a la retícula por ramificación y figuras de celosía no ramificadas que se asemejan a los tubos de tubería. La sustitución P551Q sola no se ha informado en asociación con ningún trastorno corneal ni en ninguna córnea normal. Mostramos que tanto la mutación A546D TGFBIp como la mutación doble TGFBIp A546D /

P551Q dan como resultado una composición de amiloide corneal similar. La similitud se observa tanto en la composición proteica de los depósitos de amiloide corneal como en la identidad de los sitios de procesamiento proteolítico dentro del TGFBIp depositado. Además, los dos hermanos con las mutaciones TGFBIp A546D / P551Q tenían proteas amiloides corneales casi idéntico. La mutación P551Q parece alterar la estabilidad del genotipo TGFBIp A546D suficiente para causar cambios estructurales de TGFBIp. Estos cambios pueden influir en la tasa de fibrilación y en la tasa de recambio proteolítico de TGFBIp, lo que da como resultado las diferentes observaciones morfológicas para los respectivos genotipos de LCD(67).

Tabla 7. *Correlación entre el genotipo, el fenotipo y la estabilidad de la distrofia corneal de TGFBIp(66).*

Genotipo	Fenotipo	FAS1-4	TGFBIp	Estabilidad comparado con proteína WT	Edad de comienzo (década)	Penetrancia
A546D	LCD ATIPIC O	+		Disminuido	4-5	Estroma anterior
A546D/P551Q	LCD I	+		Disminuido	3-4	Estroma medio
A546T	LCD IIIA	+ +	+	Disminuido Disminuido	3-4	Estroma medio
R555Q	TBCD	+	+	Sin alterar	1-2	Membrana de bowman

R555W	GCD1	+	+	Aumentado	1-2	
		+		Aumentado		
			+	Disminuido		
		+		Aumentado		
		+		Aumentado		

*Nota:* \* LCD: distrofias corneales, TGFBIp: factor de crecimiento transformante proteína inducida por  $\beta$ , TBCD: distrofia corneal Thiel-Behnke, GCD1: corneal distrofia tipo 1(66).

### VII.G. Distrofias corneales

Las distrofias corneales se definen como trastornos hereditarios raros de la córnea que son bilaterales, y por lo general simétricos, lentamente progresivos y no relacionados con el medio ambiente o factores sistémicos. La distrofia corneal macular (MCD) (por sus siglas en inglés) es una distrofia del estroma corneal que conduce a pérdida de visión progresiva. La MCD es una condición autosómica recesiva en la cual hay anormalidad de la síntesis de proteoglicanos. Mutaciones en el gen de carbohidrato sulfotransferasa (CHST6) prevenir la sulfatación normal del queratán corneal. Se han descrito diferentes inmunofenotipos dependiendo de la presencia de queratán sulfato en córnea y / o suero. La deposición de anormal los proteoglicanos producen pérdida de transparencia corneal y disminución de la visión. Técnicas de imagen en ayudas diagnosticas como la microscopía confocal invivo y la OCT del segmento anterior han ayudado a mejorar nuestra comprensión de los cambios ultraestructurales corneales en esta condición. Estas modalidades de imágenes brinden información adicional sin la necesidad de una biopsia o extirpación de tejido. Tradicionalmente, la Queratoplastia penetrante de completo espesor se utiliza para reemplazar la córnea opacificada, ha seguido siendo el estándar de tratamiento para mejorar la visión. Sin



embargo, las intervenciones quirúrgicas más nuevas, como la queratoplastia laminar profunda anterior y la queratectomía fototerapéutica también han demostrado tener un papel en tratamiento. La recurrencia de la enfermedad sigue siendo un desafío y la razón de un mal pronóstico visual. Las técnicas más nuevas, como las terapias dirigidas a genes y las terapias de reemplazo de enzimas están siendo estudiados para una posible solución permanente en MCD. La investigación reciente está dirigida hacia desarrollo de productos genéticamente modificados para integrar en el ADN corneal del huésped y bloquear el genes mutantes y, por tanto, superar la fisiopatología subyacente. Terapia de reemplazo de enzimas es otra intervención con potencial para tratar MCD. Los estudios en animales muestran la eliminación de sulfato de queratano acumulado en los tejidos del cuerpo en el tratamiento de sistémica mucopolisacaridosis por terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT). La investigación futura debería dirigirse hacia la elucidación de la relación entre el CHST6 mutado, el mecanismo de la formación de depósitos y el desarrollo de agentes farmacéuticos basados en la terapia génica. Se caracterizan por acumulaciones anormales de depósitos insolubles en diferentes capas de la córnea. Sin embargo, hay muchas excepciones a esta definición amplia como no todas las distrofias corneales son hereditarias, bilaterales, simétricas bilateralmente o demuestran la deposición de sustancias anormales en la córnea. Recientemente, el Comité Internacional de La clasificación de distrofias corneales (IC3D) desarrolló un sistema de catalogación para la córnea distrofias basadas en la capa de la córnea involucrada. Las cuatro categorías son: epitelial y subepitelial, sin embargo, las distrofias corneales estromales y endoteliales del TGFBI epitelial-estromal muchas distrofias involucran más de una capa corneal(68).

## **VII.F. Catarata**

Una catarata es una enfermedad multifactorial compleja que resulta de alteraciones en la arquitectura celular, es decir, proteínas del cristalino. Los genes asociados con el desarrollo del cristalino incluyen genes cristalinos. Aunque las cristalinas son

proteínas altamente conservadas entre los vertebrados, existe un número significativo de polimorfismos en la población humana. La catarata es la principal causa de ceguera, con 17,7 millones de personas afectadas alrededor de todo el mundo. Además, es un proceso irreversible relacionado con la edad para el cual no existe un tratamiento farmacológico efectivo. Las cristalinas son las proteínas de lente predominantes, e incluyen alfa, beta y gamma-cristalinas. La alfacristalina es una gran proteína multimérica compuesta por dos tipos de subunidades relacionadas, alfa-A y alfa-B dichas antes. Ambas subunidades comparten homología de secuencia con otros miembros de la pequeña familia de proteínas de choque térmico y exhiben actividad de tipo chaperona en la prevención de la agregación de otras proteínas. Las cataratas relacionadas con la edad contienen catarata nuclear, catarata cortical y catarata subcapsular posterior. Las cataratas nucleares se caracterizan por un aumento en la dispersión de la luz, a menudo acompañada de una coloración amarilla o marrón. Las cataratas corticales ocurren en células de fibra maduras en el tercio externo de la lente, lo que daña el citoplasma. Aumentan en gravedad al extenderse a lo largo de las células de fibra afectadas hacia el eje óptico. Las cataratas de tipo subcapsular posterior generalmente representan menos del 10% de las cataratas relacionadas con la edad. Alpha A-crystallin (CRYAA) se considera crítico para el mantenimiento de la transparencia de la lente y está relacionado con la patogénesis de las cataratas relacionadas con la edad, especialmente el subtipo nuclear(69).

Las cataratas relacionadas con la edad, que son una causa importante de ceguera en todo el mundo, se caracterizan por opacidades de la lente y deficiencia visual debido a cambios degenerativos en el cristalino de los ancianos. Este tipo de cataratas son multifactoriales, con variaciones ambientales y genéticas implicadas en la enfermedad. Estudios también indicaron que varios genes, como la galactoquinasa y eph-receptor tirosina quinasa tipo A2, fueron factores de riesgo genéticos para cataratas. Aunque se ha resaltado la importancia de los factores de riesgo genéticos para la catarata relacionada con la edad, la fisiopatología está lejos de ser claramente comprendida(69).

Una asociación entre diferentes mutaciones en los genes cristalina alfa y cataratas se ha identificado ya en varios estudios. La mutación R21W en el gen cristalina alfa A (*CRYAA*) se asocia con la catarata dominante y la microcórnea. La mutación R12C en el gen *CRYAA* se asocia con catarata laminar polar posterior, nuclear denso y laminar con afectación de los polos anterior y posterior. La mutación R116H en el gen *CRYAA* también se asocia con la catarata nuclear. En el exón 2 del gen *CRYAA*, la mutación F71L dio como resultado una función defectuosa tipo chaperona, asociada con una catarata relacionada con la edad Vicart et al. Informó la miopatía dominante asociada con la catarata, causada por la mutación sin sentido R120G. También en otros estudios *in vitro* mostraron que la mutación R120G causa funciones defectuosas tipo chaperona en la proteína alfa-B. Beta-cristalins se expresan desde las primeras etapas de desarrollo del cristalino en el ojo; su expresión continúa y aumenta después del nacimiento, de modo que las concentraciones más altas se encuentran en la corteza del cristalino. La base molecular de la expresión del gen de cristalina alfa B (*CRYAB*) no se ha entendido completamente. En los mamíferos, la mayoría de los estudios se han realizado sobre los promotores de los genes cristalina beta B1 (*CRYBB1*) y *CRYBB2*(70).

### **VII.G. Alpha-crystallin y los cambios en su estructura**

El cristalino de los mamíferos se dividen en dos familias: alfa y beta. Las familias alfa se componen de dos productos genéticos llamados alfa-A y alfa-B, tanto para ácido como básico y pueden ser inducidos por un choque térmico y son miembros de la familia de pequeñas proteínas de choque térmico (HSP20). En humanos, el gen alfa A se encuentra en el cromosoma 21 y codifica para un aminoácido de 173 proteína residual, mientras que el gen alfa B se encuentra en cromosoma 11 que codifica 175 residuos de aminoácidos proteína. La homología de la secuencia de aminoácidos entre alfa A y alfa B son aproximadamente 57%. Alfa-A cristalina se encuentra principalmente en el cristalino con pequeñas cantidades en otros tejidos. Alfa-B se considera esencialmente una proteína ubicua. Es un agregado ensamblado a partir de

dos polipéptidos, cada uno con un peso molecular de alrededor de 20,000 Da, comprende dos genes primarios productos, los polipéptidos O1A y aB, cada 170 a 180 aminoácidos de largo. Se pensaba que los papeles de  $\alpha$ -crystallin en la lente fueron pasivos, es decir, para contribuir al propiedades refractivas de la lente y para permanecen solubles durante la vida del organismo. El descubrimiento de que  $\alpha$ -crystallin es expresado en otros tejidos y elevado en una serie de enfermedades humanas llevó a especulaciones de que la proteína puede tener funciones específicas en la lente y en otros lugares. Además de las similitudes estructurales discutido anteriormente,  $\alpha$ -crystallin se asemeja muchas de las otras pequeñas proteínas de choque térmico en su capacidad para inhibir la precipitación de proteínas desnaturalizadas, incluidos los B- y los  $\gamma$ -crystallins. Protección similar se ofrece a partir de otros tipos de estrés que causan desnaturalización y precipitación de proteínas. Además, parece que la proteína puede impartir termotolerancia a células cultivadas. Estas funciones de protección se conocen como la chaperona molecular actividad Estas actúan como chaperonas moleculares aunque no renuevan las proteínas y las liberan a la manera de un verdadero chaperon; en su lugar, los mantienen en grandes agregados solubles. Las modificaciones posteriores a la traducción disminuyen la capacidad de acompañante. Estos agregados heterogéneos consisten en 30-40 subunidades; las subunidades alfa-A y alfa-B tienen una relación de 3: 1, respectivamente. Dos funciones adicionales de las alfa cristalinas son una actividad de autoquinasa y la participación en la arquitectura intracelular. La proteína codificada ha sido identificada como una proteína de pluriempleo basada en su capacidad para realizar funciones mecánicamente distintas. Los productos de los genes alfa-A y alfa-B se expresan diferencialmente; alfa-A se restringe preferencialmente a la lente y la alfa-B se expresa ampliamente en muchos tejidos y órganos. Los defectos en este gen causan catarata congénita autosómica dominante (ADCC)(71) (72, 73).

La mutacion en  $\alpha$ -crystallin puede causar catarata, al usar mutagénesis dirigida al sitio y ensayos in vitro, Varios investigadores han descubierto que la alfa-cristalina es

generalmente estable y puede tolerar muchas sustituciones de aminoácidos en su estructura primaria. Varias mutaciones que conducen a la catarata en la población humana fueron reportadas. El primero por Litt et al. (1998) describe una familia con catarata autosómica dominante debido a una única mutación sin sentido R116C en alfa A-crystallin. El segundo caso fue informado por Vicart et al. (1998), quien demostró que una miopatía relacionada con desmina y la catarata son causadas por una mutación sin sentido R120G en alfa B-crystallin. Identificación de estas mutaciones humanas resultó en un estallido de documentos de mutagénesis dirigida al sitio por múltiples investigadores. Análisis físico-químico de alfa A recombinante y alfa B-crystallin que contiene estas mutaciones demostraron un efecto dramático en la función chaperona de alfa-crystallin(72).

Por otra parte las mutaciones cataractogénicas en  $\alpha$ -Cristalina humana ( $\alpha$ A-Cry) se produce en los residuos Arg. Mientras que Arg54 está altamente conservado dentro de diferentes especies, las mutaciones cataractogénicas R54L, R54P y R54C se han identificado recientemente en el gen *CRYAA*, que codifica  $\alpha$ A-Cry humano. Los aspectos estructurales y funcionales detallados, la estabilidad y las propiedades amiloidogénicas de  $\alpha$ A-Cry. Las diferentes mutaciones en Arg54 dan como resultado diversas alteraciones estructurales entre las proteínas mutantes(73).

## VII.H. Escleritis

Es una inflamación crónica, dolorosa, de la esclera, es una enfermedad ocular grave debido al alto riesgo de las secuelas. La escleritis infecciosa representa aproximadamente el 8% de las etiologías y es principalmente de origen herpético (virus de la varicela-zona y virus del herpes). Una enfermedad sistémica se encuentra en casi 30% de escleritis: reumatismo inflamatorio (15%), artritis reumatoide, vasculitis sistémica (8%), granulomatosis predominal con poliangitis (antigua enfermedad de Wegener) y policondritis atrófica, y más raramente enfermedad lupus. Se dividen en formas anteriores, que posteriormente pueden subdividirse en difuso,

nodular y necrotizante, otra forma es en forma posterior. Escleritis necrosante puede ser inflamatorio o no inflamatorio (escleromalacia perforante)(74).

### **VII.I. La Epiescleritis**

Es una enfermedad ocular superficial, benigna, rápidamente regresiva, que puede ser de origen inmunológico o infeccioso, en su diagnóstico diferencial con la escleritis debe ser profunda bien establecida que requiere un tratamiento en colaboración con un oftalmólogo, internista o reumatólogo. Se clasifica en formas simples (80% casos) y formas nodulares. En la epiescleritis simple, la enrojecimiento y edema epiescleral pueden ser difusos o en el área. La curación ocurre espontáneamente en unos días unas pocas semanas, sin secuelas. En caso de epiescleritis nodular, enrojecimiento y edema son segmentarios en nivel de uno o más nódulos que se mueven en relación con plano escleral(74).

### **VII.J. Flotadores vítreos**

Los flotadores vítreos son fibras de colágeno microscópicas dentro del vítreo que tienden a agruparse y arrojar sombras sobre la retina, que aparecen como flotadores para el paciente. La causa más común de flotadores vítreos en oftalmología es el desprendimiento vítreo posterior (PVD, por sus siglas en inglés), una separación de la cara hialoidea posterior de la retina. A menudo, esta condición no es visualmente amenazante. Los pacientes que presentan signos y síntomas de flotadores vítreos deben ser evaluados por un oftalmólogo. La etiología de un flotador vítreo o PVD se debe a la sinéresis vítrea (licuefacción) y la contracción con la edad. Además, los traumatismos o lesiones en el globo pueden provocar flotadores vítreos. No se indica ningún tratamiento para un PVD o flotador vítreo. Si se encuentra una ruptura de la retina, siga las pautas de tratamiento para la rotura o rotura. Los flotadores vítreos o PVD tienen un buen pronóstico. El pronóstico es peor cuando un paciente presenta hemorragia vítrea o desprendimientos de retina. Dentro de 3 meses, los síntomas del flotador disminuirán. Algunos síntomas del paciente pueden no desaparecer. Si los

síntomas no disminuyen y afectan en gran medida la visión del paciente, se puede discutir una evaluación por parte de un especialista en retina(75).

## VIII. CONCLUSIÓN

Sabemos que el colágeno es una proteína, la más abundante del cuerpo humano y que representa el 30 % de su peso seco, es una molécula triple única helicoidal que forma la parte principal de la matriz extracelular(1). La molécula del colágeno se compone de una sucesión repetitiva de tres aminoácidos (Gly-XY), donde Gly es glicina; X es a menudo prolina e Y es hidroxiprolina o hidroxilisina(13). En 1940, Astbury y Bell propusieron que la molécula de colágeno consiste en una única cadena polipeptídica extendida con todos los enlaces amida en la conformación *cis* (14). En 1954, Ramachandran y Kartha avanzaron una estructura para la triple hélice de colágeno sobre la base de datos de difracción de fibra, su estructura era una triple hélice de tres hélices PPII escalonadas con todos los enlaces peptídicos en la conformación *trans* y dos enlaces de hidrógeno dentro de cada triplete(15). En 1955, esta estructura fue refinada por Rich y Crick y por North (16) (17) y compañeros de trabajo a la estructura de triple hélice aceptada hoy. El cuerpo humano tiene al menos 28 tipos de colágeno, cambios en la expresión genética pueden generar alteraciones que afectan el colágeno y provocar cambios tisulares, en estos mecanismos se afectan la expresión del gen del colágeno como ocurre en los defectos adquiridos. Los tipos de colágenos más abundantes en el globo ocular son tipo I, II, III, IV, V, VI, IX, XII, XIII, XXIV. En el ojo los tipos del colágeno están ubicados de la siguiente manera, el colágeno tipo I en córnea y esclera, el tipo II en humor vítreo, tipo IV en cristalino y córnea, el tipo V en córnea, el tipo VI en córnea y cristalino, el tipo IX en córnea y humor vítreo, el tipo XII en córnea, el tipo XIII en ojo y el tipo XXIV en córnea. Daños en la estructura del colágeno dan a lugar enfermedades genéticas como: Osteogénesis imperfecta, Síndrome de Ehler-danlos, Síndrome de Stickler, Síndrome

de Marfan, también trastornos autoinmunes como: Lupus eritematoso, Esclerosis sistémica, Escorbuto y Síndrome de Sjogren y en los cuales en su mayoría relacionados con manifestaciones oculares, ejemplo miopía, distrofias corneales. Con lo anterior se concluye que, los trastornos genéticos e inmunes del colágeno presentan en su gran mayoría manifestaciones oculares y otras con signo Patognomónico por ejemplo el Síndrome de Alport. Una gran cantidad de enfermedades oculares (unas más frecuentes que otras) se relacionan con defectos del colágeno o tejido conectivo, por ejemplo distrofia corneal endotelial de Fuchs, cataratas y queratocono. También se ha asociado al factor de crecimiento transformante beta inducido asociado a distrofias corneales y al gen Alpha-crystallin, este último implicado en la catarata. La extracción de colágeno de origen animal es compleja, el tiempo consumiendo y costoso, la producción obtenida también es menor en comparación con otras fuentes (aproximadamente 12 g de colágeno por 1 kg de la materia prima utilizada). Por lo tanto la fuente marina es más segura para obteniendo colágeno actualmente. Otra razón para aprobar esto que se debe a la creencia de que "la vida se originó a partir de mar"(21).

Una de las limitantes de este estudio son los pocos estudios experimentales para literatura reportada en base de datos consultadas, por lo cual se sugiere más estudios acerca de la relación enfermedades del colágeno y sus manifestaciones oculares. Se recomienda un trabajo interdisciplinario donde interactúen nutricionistas, biólogos, biólogos marinos y bioquímicos.



## IX. REFERENCIAS

1. Deshmukh SN, Dive AM, Moharil R, Munde P. Enigmatic insight into collagen. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2016;20(2):276-83.
2. Gartner LP HJ, Judy M. *Textbook of Cell Biology and Histology.* 5th ed. ed2002. 58–61 p.
3. Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(1):20-6.
4. Karolak JA, Gajecka M. Genomic strategies to understand causes of keratoconus. *Mol Genet Genomics.* 2017;292(2):251-69.
5. Fu Y, Dai Q, Zhu L, Wu S. Antidepressants use and risk of cataract development: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):31.
6. Hulmes DJ. The collagen superfamily--diverse structures and assemblies. *Essays Biochem.* 1992;27:49-67.
7. Perumal S, Antipova O, Orgel JP. Collagen fibril architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(8):2824-9.
8. A. N. Ten Cate's *Textbook of Oral Histology, Development, Structure & Function.* 7th ed. ed2008.
9. Holmes DF, Gilpin CJ, Baldock C, Ziese U, Koster AJ, Kadler KE. Corneal collagen fibril structure in three dimensions: Structural insights into fibril assembly,

mechanical properties, and tissue organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(13):7307-12.

10. Hulmes DJ. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures. *J Struct Biol*. 2002;137(1-2):2-10.

11. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:929-58.

12. Hulmes DJ, Jesior JC, Miller A, Berthet-Colominas C, Wolff C. Electron microscopy shows periodic structure in collagen fibril cross sections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(6):3567-71.

13. Pablo Bórquez M LGO, Carlos Manterola D,, Patricio Peña S CST, Juan José Orellana C,, Hugo Ulloa U JLPR. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review 2016; 19:[1273-9 pp.]. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1809-98232016000100153](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232016000100153)  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2016.14145>.

14. Astbury WT BF. The molecular structure of the fibers of the collagen group. *Nature* [Internet]. 1940; 145:[421–2 pp.].

15. RAMACHANDRAN GN, KARTHA G. Structure of collagen. *Nature*. 1954;174(4423):269-70.

16. RICH A, CRICK FH. The structure of collagen. *Nature*. 1955;176(4489):915-6.

17. COWAN PM, MCGAVIN S, NORTH AC. The polypeptide chain configuration of collagen. *Nature*. 1955;176(4492):1062-4.

18. Bella J, Eaton M, Brodsky B, Berman HM. Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.9 Å resolution. *Science*. 1994;266(5182):75-81.

19. Bella J, Berman HM. Crystallographic evidence for C alpha-H...O=C hydrogen bonds in a collagen triple helix. *J Mol Biol.* 1996;264(4):734-42.
20. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(2):190-4.
21. K. S. Silvipriya KKK, A. R. Bhat, B. Dinesh Kumar, Anish John, Panayappan lakshmanan. Collagen: Animal Sources and Biomedical Application March, 2015; Vol. 5:[123-7 pp.].
22. Traub W, Yonath A, Segal DM. On the molecular structure of collagen. *Nature.* 1969;221(5184):914-7.
23. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014;371(8):744-56.
24. Wahyudi H, Reynolds AA, Li Y, Owen SC, Yu SM. Targeting collagen for diagnostic imaging and therapeutic delivery. *J Control Release.* 2016;240:323-31.
25. Ludwig PE CC. Embryology, Eye, Malformations. StatPearls [Internet] [Internet]. 2018 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482496/#!po=94.4444>.
26. Matthyssen S, Van den Bogerd B, Dhubhghaill SN, Koppen C, Zakaria N. Corneal regeneration: A review of stromal replacements. *Acta Biomater.* 2018;69:31-41.
27. Fernández A. MJ, Prósper F., García M., Echeveste J. Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. *Anales Sis San Navarra* [Internet] [Internet]. 2008 vol.31. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000100005&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000100005&lng=es).
28. Zhou HY, Cao Y, Wu J, Zhang WS. Role of corneal collagen fibrils in corneal disorders and related pathological conditions. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(5):803-11.

29. Rada JA JJ. Sclera. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2005.
30. Aliancy JF MN. Crystalline Lens and Cataract. 2017 Aug 15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476171/>.
31. Wang Y, Terrell AM, Riggio BA, Anand D, Lachke SA, Duncan MK.  $\beta$ 1-Integrin Deletion From the Lens Activates Cellular Stress Responses Leading to Apoptosis and Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(10):3896-922.
32. Berthoud VM, Ngezahayo A. Focus on lens connexins. *BMC Cell Biol*. 2017;18(Suppl 1):6.
33. Sheil CJ, Bahrami M, Goncharov AV. An analytical method for predicting the geometrical and optical properties of the human lens under accommodation. *Biomed Opt Express*. 2014;5(5):1649-63.
34. Cvekl A, Ashery-Padan R. The cellular and molecular mechanisms of vertebrate lens development. *Development*. 2014;141(23):4432-47.
35. Anand D, Lachke SA. Systems biology of lens development: A paradigm for disease gene discovery in the eye. *Exp Eye Res*. 2017;156:22-33.
36. Montefusci P. C. DmPL. Vitreous humour as a biofluid of clinical importance in forensic sciences. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2016;50:27-35.
37. Skeie JM, Roybal CN, Mahajan VB. Proteomic insight into the molecular function of the vitreous. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127567.
38. Yee KM, Feener EP, Madigan M, Jackson NJ, Gao BB, Ross-Cisneros FN, et al. Proteomic Analysis of Embryonic and Young Human Vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(12):7036-42.
39. Gupte T, Iyer V, Damle SG, Malik N, Halbe A. Osteogenesis imperfecta. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2006;24 Suppl 1:S44-6.

40. S.I JH, ACL, CNN, PTF, AAG. Osteogenesis imperfecta, a case report. ANACEM. 2011;5:116-9.
41. Deeney VF AJOIZB, McIntire SC, Norwalk AJ. *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*. Philadelphia: Elsevier; 2018.
42. Bravo JF. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, llamado también Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA): Epidemiología y manifestaciones clínicas. Rev Chil reumatol. 2010;26(2):194-202.
43. Yen JL, Lin SP, Chen MR, Niu DM. Clinical features of Ehlers-Danlos syndrome. J Formos Med Assoc. 2006;105(6):475-80.
44. Bravo JF. Ehlers-Danlos syndrome, with special emphasis in the joint hypermobility syndrome. Rev méd Chile. 2009;137:1488-97.
45. Diana QPG. Síndrome de Ehlers Danlos (**SED**)2014; 45.
46. Watson S, . JSB. Alport Syndrome. StatPearls 2017.
47. Rose PS, Ahn NU, Levy HP, Magid D, Davis J, Liberfarb RM, et al. The hip in Stickler syndrome. J Pediatr Orthop. 2001;21(5):657-63.
48. Nathaniel H Robin RTM, Leena Ala-Kokko. Stickler Syndrome. GeneReviews® 2017.
49. Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F, De Leenheer EM. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:84.
50. H. D. Marfan Syndrome.2001 Abr. 18 [Actualizado el 12 de octubre de 2017].
51. Lourenço SV, de Carvalho FR, Boggio P, Sotto MN, Vilela MA, Rivitti EA, et al. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. J Cutan Pathol. 2007;34(7):558-64.

52. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med*. 2018;18(2):135-49.
53. Barnett AJ, Miller M, Littlejohn GO. The diagnosis and classification of scleroderma (systemic sclerosis). *Postgrad Med J*. 1988;64(748):121-5.
54. Denaxas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):165-70.
55. Fischer A, Zimovetz E, Ling C, Esser D, Schoof N. Humanistic and cost burden of systemic sclerosis: A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017;16(11):1147-54.
56. Rajalalitha P, Vali S. Molecular pathogenesis of oral submucous fibrosis--a collagen metabolic disorder. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(6):321-8.
57. Agarwal A, Shaharyar A, Kumar A, Bhat MS, Mishra M. Scurvy in pediatric age group - A disease often forgotten? *J Clin Orthop Trauma*. 2015;6(2):101-7.
58. Simpson RG, Moshirfar M, Edmonds JN, Christiansen SM, Behunin N. Laser in situ keratomileusis in patients with collagen vascular disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1827-37.
59. Scheinfeld N. Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus are distinct conditions. *Dermatol Online J*. 2006;12(1):4.
60. McMonnies CW. An examination of the relation between intraocular pressure, fundal stretching and myopic pathology. *Clin Exp Optom*. 2016;99(2):113-9.
61. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:6.
62. Kubrak-Kisza M, Kisza KJ, Misiuk-Hojło M. Corneal Cross-Linking: An Example of Photoinduced Polymerization as a Treatment Modality in Keratoconus. *Polim Med*. 2016;46(1):89-94.

63. Li D, Peng X, Sun H. Association of TCF4 polymorphisms and Fuchs' endothelial dystrophy: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:61.
64. Vedana G, Villarreal G, Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:321-30.
65. Runager K, Basaiawmoit RV, Deva T, Andreasen M, Valnickova Z, Sørensen CS, et al. Human phenotypically distinct TGFBI corneal dystrophies are linked to the stability of the fourth FAS1 domain of TGFBIp. *J Biol Chem.* 2011;286(7):4951-8.
66. Nielsen NS, Juhl DW, Poulsen ET, Lukassen MV, Poulsen EC, Risør MW, et al. Mutation-Induced Deamidation of Corneal Dystrophy-Related Transforming Growth Factor  $\beta$ -Induced Protein. *Biochemistry.* 2017;56(49):6470-80.
67. Poulsen ET, Runager K, Risør MW, Dyrland TF, Scavenius C, Karring H, et al. Comparison of two phenotypically distinct lattice corneal dystrophies caused by mutations in the transforming growth factor beta induced (TGFBI) gene. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8(3-4):168-77.
68. Aggarwal S, Peck T, Golen J, Karcioglu ZA. Macular Corneal Dystrophy: A Review. *Surv Ophthalmol.* 2018.
69. Zhao Z, Fan Q, Zhou P, Ye H, Cai L, Lu Y. Association of alpha A-crystallin polymorphisms with susceptibility to nuclear age-related cataract in a Han Chinese population. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):133.
70. Mynampati BK, Muthukumarappa T, Ghosh S, Ram J. A silent mutation in human alpha-A crystallin gene in patients with age-related nuclear or cortical cataract. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017;17(2):114-9.
71. Augusteyn RC. alpha-crystallin: a review of its structure and function. *Clin Exp Optom.* 2004;87(6):356-66.
72. Horwitz J, Bova MP, Ding LL, Haley DA, Stewart PL. Lens alpha-crystallin: function and structure. *Eye (Lond).* 1999;13 ( Pt 3b):403-8.

73. Khoshaman K, Yousefi R, Tamaddon AM, Abolmaali SS, Oryan A, Moosavi-Movahedi AA, et al. The impact of different mutations at Arg54 on structure, chaperone-like activity and oligomerization state of human  $\alpha$ A-crystallin: The pathomechanism underlying congenital cataract-causing mutations R54L, R54P and R54C. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1865(5):604-18.

74. Héron E, Bourcier T. [Scleritis and episcleritis]. *J Fr Ophtalmol*. 2017;40(8):681-95.

75. Bergstrom R CC. Vitreous Floaters. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470420/>.