

Resumen

RESUMEN

La cornea es el tejido transparente hemisférico y avascular que juega importantes roles en el ojo. Está formada por 6 capas celulares y acelulares diferentes: la más externa es el epitelio con su membrana basal, luego la capa de Bowman, seguida por el estroma el cual asienta sobre la recientemente descrita membrana pre-Descemet o de Dua, luego la membrana de Descemet, y la capa más interna una monocapa de células endoteliales.

Las enfermedades que pueden afectar a la córnea son numerosas y la capacidad de respuesta corneal es limitada debido a su peculiar estructura. Entre las numerosas patologías corneales encontramos la Queratopatía climática esferoidea (**QCE**), una enfermedad bilateral degenerativa, caracterizada por la aparición de un velamiento progresivo de sus capas más anteriores, que puede producir un alto grado de discapacidad visual. Otra enfermedad degenerativa de la superficie ocular es el pterigion. Ésta ha sido descrita como una hiperplasia benigna de la conjuntiva bulbar asociada a inflamación que crece en la zona conjuntival inter-palpebral, pudiendo invadir el epitelio corneal adyacente. Otro desorden común de la superficie ocular es pinguécula, constituido por depósitos de color amarillento, ligeramente elevados, en la zona interpalpebral nasal o temporal de la conjuntiva que se puede manifestar con irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, dolor y lagrimeo. Estas tres patologías, que usualmente ocurren en individuos mayores de 30 años de edad, son consideradas oftalmoheliosis de la superficie ocular debido a que se presentan fundamentalmente en regiones geográficas alrededor del mundo con alta exposición a la luz solar. Además son de origen multifactorial ya que su desarrollo está afectado por varios componentes intrínsecos y extrínsecos (en donde los daños que produciría el estrés oxidativo / peroxidación lipídica serían muy importantes). La completa comprensión de las bases moleculares responsables de las anormalidades observadas en estas enfermedades proporcionará potenciales nuevas oportunidades terapéuticas para prevención y/o disminución de la progresión de las mismas. Es por ello que el objetivo general de esta tesis fue investigar alteraciones corneales inducidas por diversos factores ambientales desfavorables en seres humanos y luego aplicar esas condiciones adversas en animales de experimentación, para estudiar la respuesta de la superficie ocular a los mismos durante una exposición crónica.

En esta tesis encontramos QCE en solo una región de la Patagonia Argentina y demostramos que esta oftalmoheliosis está claramente asociada a una escasa ingesta de frutas y vegetales ricos en AA, a bajos niveles de AA en suero, y a carencia de protección ocular frente a la RUV. Por lo tanto no es una patología asociada únicamente con el clima ya que no encontramos QCE en otras regiones de

Argentina con condiciones climáticas similares. Los valores de O₃ determinados durante los últimos diez años en todas las regiones estudiadas de Argentina estuvieron dentro de los valores normales, descartando así la posibilidad de un adelgazamiento de la capa de O₃ en cualquiera de estas zonas.

Empleando cobayos como animales de experimentación, estudiamos y establecimos valores de referencia para diferentes parámetros que evalúan la superficie ocular (frecuencia de parpadeo, dinámica del sueño, y test de Schirmer,), describimos la histología de anexos oculares, reportamos la existencia de enzimas con importante actividad anti-oxidante (ALDH3A1 y ALDH1A1) en los tres principales compartimentos celulares de la córnea de estos animales y realizamos lipidómica de lágrima, la cual demostró abundante presencia de triacilgliceroles, lo que explicaría la mayor estabilidad cuando se la compara con la película lagrimal humana.

Por último, en el intento por desarrollar un modelo experimental para reproducir QCE en cobayos, exponiendo a los animales a condiciones ambientales semejantes a las que están expuestas las córneas de los pacientes con esta enfermedad (erosiones frecuentes, déficit parcial de AA en la dieta, y prolongada exposición a RUV-B) encontramos que los principales cambios se observaron en las córneas erosionadas con fresa y dieta baja en AA presentando éstas, opacidades subepiteliales y neovascularización, además de la presencia de cataratas (cristalino). Mas aún, la actividad de la enzima ALDH3A1 se redujo significativamente a los 30 meses luego del inicio del modelo, y los niveles de MDA, que a los 18 meses del inicio del tratamiento se encontraban elevados, también decayeron hacia el final del modelo experimental, evidenciado el estado de estrés oxidativo de las córneas de los cobayos expuestos a estas condiciones experimentales.

Más allá de estos hallazgos, las córneas de los cobayos no presentaron lesiones degenerativas semejantes a las encontradas en los pacientes con QCE, pudiéndose atribuir estas diferencias a diversos factores: que sea una enfermedad excluyente de la especie humana en donde además de las condiciones ambientales previamente descriptas estarían involucrados ciertos genes particulares; que al ser una enfermedad crónica que afecta a individuos adultos mayores de 30 años se requerirían muchos más años de exposición a factores ambientales desfavorables de los animales de experimentación para lograr la agregación de depósitos proteicos a nivel sub epitelial; sumado esto a que los cobayos tienen una película lagrimal más estable y además de poseer ALDH3A1, cuentan con otra poderosa enzima con actividad anti-oxidante como la ALDH1A1 en sus córneas, que contribuye a disminuir de esta manera el nivel de estrés oxidativo.

Basado en nuestros resultados, sería apropiado entonces que, esta enfermedad degenerativa de la cornea humana, causada no solamente por condiciones climáticas sino mas bien por condiciones

ambientales desfavorables; sea denominada Degeneración ambiental proteinácea de la cornea (DAPC).

Palabras clave: cornea, oftalmoheliosis, QCE, AA, cobayos, ALDH3A1, ALDH1A1, DAPC.