

## Heridas corneales: nuevas terapias basadas en el factor de crecimiento de hepatocitos

Corneal wounds: new therapies based on hepatocyte growth factor

Sandra Martínez Pizarro<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Hospital comarcal de Huércal Overa, España.

\*Autor para la correspondencia: [mpsandrita@hotmail.com](mailto:mpsandrita@hotmail.com)

Recibido: 10/03/2020

Aceptado: 16/04/2020

Señor editor:

La curación de heridas corneales es un proceso complejo que consiste en la integración celular de múltiples señales bioquímicas solubles y respuestas celulares a los atributos biofísicos asociados con la matriz del espacio de la herida.

Tras la lesión del estroma corneal se promueve la transformación de fibroblastos corneales en miofibroblastos mediante la transformación del factor de crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Este proceso es crítico para la curación de heridas; sin embargo, la persistencia excesiva de miofibroblastos en el espacio de la herida se ha asociado con fibrosis corneal, lo que resulta en pérdida de visión severa.

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) es una glucoproteína producida por las células mesenquimales y funciona como una molécula clave para la generación y renovación de tejidos. Durante la lesión corneal, el HGF es secretado principalmente por fibroblastos estromales y promueve la curación de heridas epiteliales de manera paracrina. Además, HGF desempeña un papel antifibrótico al inhibir la generación de miofibroblastos y la posterior producción de una matriz extracelular desorganizada y fibrosis tisular. Por lo tanto, el HGF

representa una herramienta terapéutica potencial en numerosos órganos en los que los miofibroblastos son responsables de la cicatrización de los tejidos. En los estudios de los últimos años se ha propuesto el desarrollo de terapias de HGF para la cicatrización de heridas corneales.<sup>(1)</sup>

En el estudio de *Miyagi* y otros,<sup>(2)</sup> realizado en el año 2018 en EE.UU., se analizó el efecto del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) en la modulación de la señalización de TGF $\beta$ , en la transformación de miofibroblastos corneales. Los resultados mostraron que la rigidez celular disminuyó por HGF en presencia de TGF $\beta$ 1. En este estudio se demostró que HGF puede suprimir el fenotipo de miofibroblastos promovido por TGF $\beta$ 1 en las células del estroma corneal humano. Estos datos sugieren que HGF tiene el potencial como agente terapéutico para mejorar los resultados de curación de heridas al minimizar la fibrosis corneal.

*Omoto* y otros,<sup>(3)</sup> en un estudio realizado en Japón en el año 2017, investigaron el efecto de HGF sobre la proliferación de las células epiteliales corneales (CEC) en condiciones inflamadas tanto *in vitro* como *in vivo*, y demostraron que el HGF no solo promueve la proliferación de las células epiteliales corneales en condiciones homeostáticas, sino que también revierte el efecto antiproliferativo del ambiente inflamatorio en estas células. Además, el tratamiento con HGF es capaz de suprimir la inflamación ocular y aumenta activamente la proliferación de CEC, lo que lleva a una reparación epitelial corneal mejorada y acelerada. Estos hallazgos tienen implicaciones potenciales y podrían proporcionar un marco para el desarrollo de nuevas terapias basadas en HGF para defectos epiteliales corneales.

*Mittal* y otros<sup>(4)</sup> expusieron en el año 2016 en EE.UU. que el trauma ocular es una de las principales causas de opacidad corneal, lo que lleva a 25 millones de casos de ceguera al año. En este estudio se examinó el potencial de las células madre mesenquimales (MSC) para restaurar la transparencia corneal después de una lesión ocular. Los resultados mostraron que las MSC tienen la capacidad de restaurar la transparencia corneal al secretar altos niveles de HGF. Los datos también muestran que el HGF solo puede restaurar la transparencia corneal, una observación que tiene implicaciones traduccionales para el desarrollo de la terapia basada en HGF.

Por su parte, *Szentmáry* y otros<sup>(5)</sup> analizaron en el año 2018 en Alemania la eficacia del factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGFb), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) y la concentración del factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) en el sobrenadante de los queratocitos, después de la incubación con suero humano (HS) para defectos epiteliales corneales resistentes a la terapia. La concentración de HGF fue, para ambas concentraciones de HS, significativamente más alta en

el sobrenadante de los queratocitos que en los controles de HS (sin queratocitos) después de 24 horas. La concentración de FGFb aumentó significativamente en el 30 % de HS con queratocitos en comparación con el 30 % de HS sin queratocitos después de 24 horas. Las concentraciones de TGF- $\beta$ 1 y KGF permanecieron sin cambios a través de los queratocitos. Por tanto, las concentraciones de HGF y FGFb aumentan en el sobrenadante de los queratocitos 24 horas después de la incubación con suero humano. Estos cambios de concentración pueden desempeñar un papel en la curación de heridas de defectos epiteliales corneales.

Tras examinar los resultados de los estudios científicos expuestos anteriormente, realizados en los últimos años en diversos países (EE.UU., Japón, Alemania), se puede observar el potencial del factor de crecimiento de hepatocitos sobre las heridas corneales.

Resulta fundamental transmitir estos conocimientos a los profesionales sanitarios que trabajan en su día a día en la investigación de nuevas terapias oculares. La evidencia revisada parece mostrar que se pueden esperar resultados positivos en este tratamiento. Por eso es necesario incrementar la investigación científica en este campo, con la que se podrán desarrollar nuevas terapias oculares basadas en HGF, examinar la eficacia y las posibles complicaciones de dicho tratamiento a corto y largo plazo, explorar su posible efecto sinérgico con otras terapias, la dosis más adecuada y su rentabilidad económica. De esta forma, los sanitarios podrán ofrecer a sus pacientes los mejores tratamientos basados en las últimas evidencias científicas demostradas, y con esto incrementar la calidad de vida.

## **Referencias bibliográficas**

1. Miyagi H, Thomasy SM, Russell P, Murphy CJ. The role of hepatocyte growth factor in corneal wound healing. *Exp Eye Res.* 2018;166:49-55.
2. Miyagi H, Jalilian I, Murphy CJ, Thomasy SM. Modulation of human corneal stromal cell differentiation by hepatocyte growth factor and substratum compliance. *Exp Eye Res.* 2018;176:235-42.
3. Omoto M, Suri K, Amouzegar A, Li M, Katikireddy KR, Mittal SK, et al. Hepatocyte Growth Factor Suppresses Inflammation and Promotes Epithelium Repair in Corneal Injury. *Mol Ther.* 2017;25(8):1881-8.
4. Mittal SK, Omoto M, Amouzegar A, Sahu A, Rezazadeh A, Katikireddy KR, et al. Restoration of Corneal Transparency by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Reports.* 2016;7(4):583-90.

5. Szentmáry N, Stachon T, Wu MF, Bischoff M, Huber M, Langenbucher A, et al. Growth factor concentration in keratocyte supernatant after incubation with human serum *in vitro*. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(7):840-5.

### **Conflicto de intereses**

La autora declara que no tiene conflicto de intereses.