

Zelulen mikroingurunea: Korneako medikuntza birsortzailearen aurrerapenen giltzarri?

Medikuntza birsortzaileak kausa askotarikoen ondorioz galdutako zelula, ehun edo organoak ordezkatzeko edo birsortzea du helburu. Azken hamarkadan, eraldaketa nabarmenak jasan ditu alor honek, terapia modernoak garatzen eta material berriak hedatzen ari baitira. Kornearen kasuan aurrerapauso nabarmenak eman dira, aurrera egin baitu zelula amen bidezko terapia, 3D inprimaketa, kornea bioingenierizatu, terapia geniko eta exosoma bidezko tratamenduen garapenak. Kornea-gaixotasunak tratatzeko modua aldatzen ari dira horiek guztiak, eta itxaropena eskaintzen ikusmen-arazoak dituzten milioika pertsoneri.

Kornearen birsortzeaz ari garenean, kaltetutako zelulen ordezkapena irudikatzen dugu askotan, baina gaur egun Europar Batasunean, zelula ama eta mintz amniotikoaren mentuen transplanteak eskuragarri daude kornea-gaixotasunen tratamendurako. Horrez gain, martxan daude metodo eta material berriak lantzen dituzten zenbait ikerketa eta entsegu kliniko, eta horrek agerian uzten du esparru honetan dagoen beharra. Terapia zelularren eta biomaterialen konbinazioak eta mikroingurunearen garrantzia argitzeak bidea ireki diete tratamendu tradizionaletatik (kornea-transplanteak, kasurako) askoz harago doazen soluzio integratzaileei.

Aurrerapen horren erdigunean, zelulen mikroingurunea berebiziko garrantzia duen osagaia da. Zeregin aktiboa eta funtsezkoa du terapia birsortzaileen arrakastan. Uste da kornea birsortzeko konponbide berrien oinarria izan daitekeela zelulen, biomaterialen eta horiek inguratzen dituen ingurunearen ar-

teko elkarrekintza, eta horretara ari dira bideratzen egungo ikerketak.^[1]

Kornea, zenbait geruza ezberdinetan antolatutako ehuna.

Ezaugarri eta funtzio ezberdinak dituzten 5 geruzatan dago antolatua kornea, eta guztien elkarrekintza beharrezkoa da ikusi ahal izateko: epitelioa, Bowmanen mintza, estroma, Descemeten mintza eta endotelioa (1. irudia).

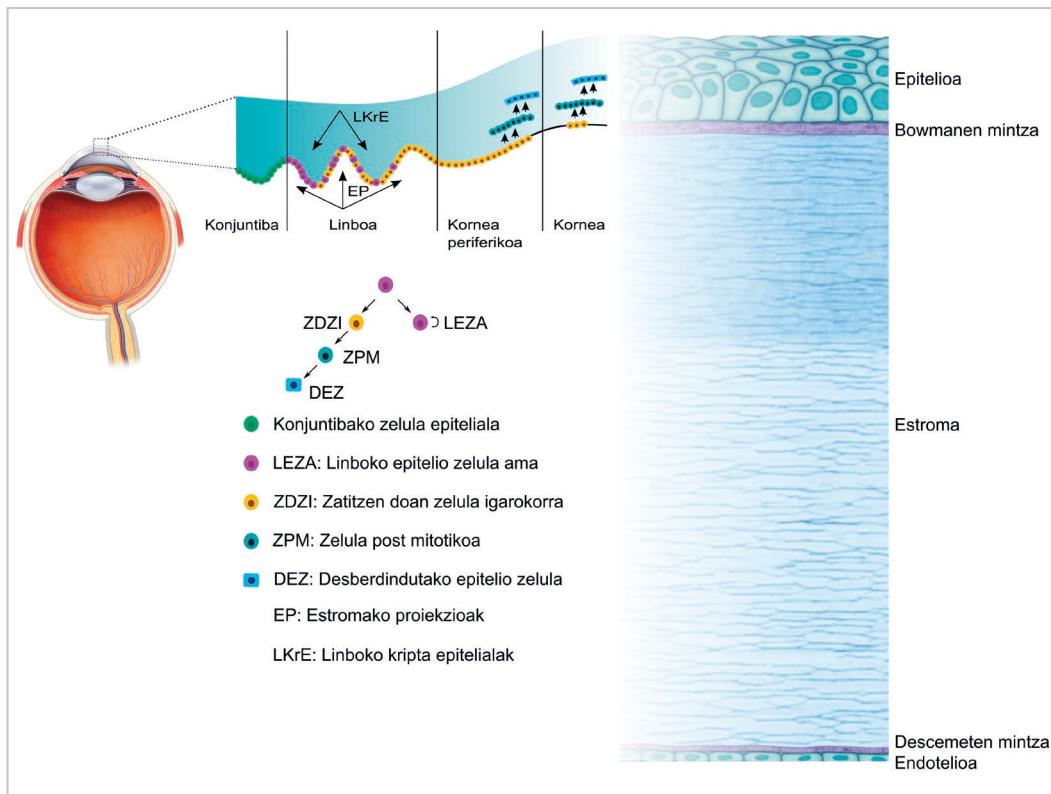
Epitelioa kanpoko geruza da, eta ehuna kanpoko mehatxuetatik babesten du. Epitelioaren oinarrian linboko epitelio zelula amak (LEZA) daude. Zelula horiek oinarritik goiko geruzetara migratzen dute gainazaleko zelulak ezkatatzen doazen heinean, goiko geruzetako zelulak ordezkatzeko. Bowmanen mintza epitelioaren azpialdean dago, eta epitelioa eta azpiko estroma fisikoki banatzen ditu. Ausaz antolatutako kolagenozko zuntz-sare batez osatuta dago eta korneako zelularik gabeko lehen geruza da. Estroma, kornea osoaren % 90a osatzen duen geruza da, eta haren zelulaz kanpoko matrizearen eta keratozitoen antolaketa zehatzak egitura-osotasuna eta gardentasuna ematen dizkio korneari. Korneako bigarren geruza azelularra, Descemeten mintza, endotelioaren mintz basala da, eta kornearen homeostasiaren, egituraren eta gardentasunaren mantenuan inplikaturik dago. Azkenik, endotelioa dago, geruza bakarrean antolatutako zelulaz osatua. Horrek ehunaren hidratazioa erregulatzen du, gehiegizko likidoa estromatik kanpo ponpatuz eta kornearen argitasuna eta funtzioa mantenduz.

Aipatutako geruzetako bat kaltetzen bada, bere funtzioa galdu eta ikusmena kolokan jar daiteke. Hala, terapia birsortzaileek geruza horietan kalte-tutako zelulak konpondu edo ordeztzea dute helburu, beren mikroingurunearekin zerikusia duten arazoei heldu bitartean.

Zelulen mikroingurunea paturako gako

Zelulen mikroingurunea zera da, zelula bat inguratzen duten elementu fisiko zein jariatutako seinale guztiak kontutan hartzen dituen eremua. Elementu horiek eragina dute zelulen portaeran, eta sortzen

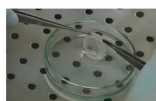
duten ingurugiroa beharrezkoa da zelulek bizirau- teko. Zelula amen kasuan, jakina da ehunetako nitxo jakin batzuetan daudela, hango baldintzak mantentzerako beharrezkoak beren mantentze- rako.^[2] Kornean, linbo esklerokornealeko zelula amen nitxoak garbi erakusten du mikroinguruneak funtzio zelularrean izan dezakeen eragina. Linboko nitxoak linboko epitelio zelula amentzako (LEZA) mikroingurune oso arautu, babesle eta espeziali- zatu bat eskaintzen du, eta birsortzeko potentziala mantentzeko seinale biokimikoak, egiturazko eus- karria eta estimulu fisikoak ematen ditu.



1. irudia. Korneako osagaien ilustrazio xehatua eta linboko epitelio zelula amen bidezko kornearen birsortze hipotesiaren azalpen grafikoa. Linbo eremuko epitelio basalean kokatutako zelula amak asimetrikoki banatzen dira, zatitzen doazen zelula igarokor horiek kornea zentralako eremura migratzen dute, eta, pixkanaka, zelula post mitotiko eta, ondoren, desberdindutako epitelio zelula bilakatzen dira.

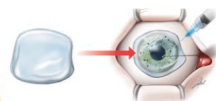
KORNEA BIRSORTZEKO KONPONBIDEAK

Terapia Zelularra

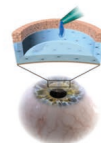


Laborategian
hazitako zelulak

Biomaterialen erabilera



Epiteliorako mitz
terapeutikoak



Estromarako
hidrogelak

Exosomak eta besikula txikiak

2. irudia. Kornea birsortzeko konponbideak. Terapia zelularrak, biomaterialetan oinarritutako terapiak edo zeluletatik ateratako besikula txikiekin egindako terapiak mikroingurunea mantentzean eta optimizatzean ere oinarritzen dira.

Nitxoko zelulaz kanpoko matrizeari erreparatuz —osagai diren lamininak eta kolagenoak adibidez—, zelula amen jarduera erregulatu eta haiek atxikitze-ko euskarria eskaintzen dute. Hazkuntza-faktoreek, hala nola VEGFak eta TGFak, ziurtatzen dute zelula amak desberdindu gabe mantentzea eta lesioen aurrean erantzuteko prest egotea. Indar mekanikoek ere, hala nola kliskatzeak edo inguruko substratuaren zurruntasunak, zelula amak erregulatzen laguntzen dute.

Hala, mikroingurunea aldatzen baldin bada hantura edo gaixotasun batengatik edo adinagatik, ez da gai birsortze osasuntsu bati eusteko. Beraz, argi dago,

kornea-terapia eraginkorrek zelulak ordezkatzear gain, mikroingurunea leheneratu edo birsortu behar dutela.^[1,3]

Mikroingurunea kontuan hartzen duten kornea birsortzeko konponbideak: Terapia zelularrak, biomaterialak eta exosomak

Medikuntza birsortzaileak aurrerapen handiak lortu ditu kornearako terapia zelularretan, eta zelulen ordezkapena ez ezik, mikroingurunea mantentzea eta optimizatzea ere oinarritzko zaizkio. Linboko zelula amen transplanteak korneako epitelioa berrezartzear ahalbidetzen du, eta induzitutako zelula ama pluripotenteek ehunen birsortzea ahalbidetzen

dute zelula ama emaileen beharrik gabe. Gainera, zelula endotelialekin egindako terapiak transplante osoak saihestea ekarri du, kornea-endotelioa zelulen injekzioekin lehengoratzeari lortu baita. Zelulen mikroinguruneak funtsezko eginkizuna du terapia horien eraginkortasunean; izan ere, gehitutako biomaterialek, euskarriek edo seinale biokimikoek zelulen integrazioa eta biziraupena errazten dute. Zelula ametatik eratorritako exosomek aukera ez hain inbaditzailea eskaintzen dute, ehunaren birsortzea ehun-mentu edo zelulen injekzioak erabili gabe modulatzeko saiatzen baitira. Aurrerapen horiei esker, zelula-terapiak kornea-gaixotasunen tratamendua eraldatzen ari dira, begi-ehunaren birsorkuntza hobetzen eta transplante tradizionalen mendekotasuna murrizten baitute (2. irudia).

Terapia zelularrak korneako gaixotasunak eta akatsak tratatzeko bide berriak ireki ditu

Epiteliorako, LEZAren transplantea soluzio eraldatzailea da linboko zelula amen gutxitasuna duten pertsonentzat. Zelula ama horiek laborategian hazteak eta begian transplantatzeak korneako epitelio-gainazala berritzen du, eta hantura eta orbainak saihesten. Estroman, keratozitoen transplanteak orbainak leheneratu eta kornearen egitura-osotasuna berrezartzeko ahalmena ematen du. Azkenik, endotelioaren kasuan, begiaren aurrealdeko ganbaran ereindako zelula endotelialen injekzioak erakutsi du hidratazioari eta argitasunari eusten dien ponpaketa-funtzio esentziala berrezartzen dela. Hala, agerikoa da kornea-geruzetarako berariazko tratamenduak oso eraginkorrak direla inguruko ingurunea kontuan hartzen duten estrategiekin konbinatzen direnean.

Biomaterialak medikuntza birsortzailearen katalogoa handitzen

Terapia zelularrez gain, biomaterialak gaur egungo medikuntza birsortzailearen giltzarri dira, eta transplantatutako zelulei bizirautean, integratzen eta funtzionatzen laguntzen dieten euskarri edo

garraio gisa dihardute. Naturalak, sintetikoak edo bien arteko konbinazio bat izan daitezke, eta kornearen propietate bakarrak erreplikatzeko diseinatu daude, hala nola gardentasuna, erresistentzia mekanikoa eta bateragarritasun biologikoa.

Giza mintz amniotikoa edo fibrinazko xafla edo itsasgarriak, LEZAren transplantean zelula horien euskarri-ingurune bezala erabili ohi dira. Biomaterial horiek, atxikipena eta zelulen hazkuntza sustatzeaz gain, hantura murrizten eta orbaintzen laguntzen dute, epitelioaren mikroingurunean esku hartuz.

Hidrogel formako biomaterial naturalek edo sintetikoek —hala nola kolagenoak, gelatinak, zeta fibroinak, PEGak edo deszellularizatutako zelulaz kanpoko matrizeetan oinarritutako hidrogelek— estromako zelulaz kanpoko matrizearen propietateak imitatzea dute helburu.^[4-12] Material horiek, linboko nitxoaren zurruntasun mekanikoa eta konposizio biokimikoa antzertatzeko doitu daitezke, zelulen jokaera gidatzeko eta integrazio egokia bermatzeko. Bestalde, hazkuntza-faktoreak edo hanturaren aurkako eragileak askatzeko gai diren biomaterialak ere diseinatzen ari dira, eta horrek modu aktiboan eragiten du ehunaren birsorkuntza hobetuko duen mikroingurunean. Adibidez, linboaren leuntasuna erreplikatzeko dituzten euskarriek LEZAk desberdindu gabe mantentzen lagundu dezakete; euskarri zurrunagoek, aldiz, zelulen desberdintzapena sustatuko dute beharrezkoa denean.

Zeluletatik ateratako besikula txikiak, terapia birsortzaileen etorkizuna

Exosomak zelulek askatutako besikula txikiak dira, eta proteinak, RNA eta beste molekula batzuk garraiatzen dituzte, kaltetutako zelulei seinale konpontzaileak bidaliz. Zelula-transplante tradizionalean ez bezala, exosomekin egindako terapiak mikroinguruneari eragite dute helburu, ehunaren berezko sendatze-mekanismoak sustatzeko.

Zelula ametatik eratorritako exosomek hantura murriztu dezakete, ehunen konponketa estimulatu, eta zelulen biziraupena hobetu. Ikuspegi horrek tratamendu-prozesua sinplifikatu dezake, zelulen hazkuntza edo transplanteen konplexutasunak saihestu eta zelulen berriztatze-propietatez baliatu bitartean.

Eta etorkizunerako, zer?

Kornearako terapia birsortzaileak, ordea, badute erronkarik aurrera begira.

Alde batetik, premiazkoa da oraindik zelula-hazkuntzarako eta transplanterako protokoloen estandarizazioa. Transplantatutako zelulen biziraupena eta funtzionaltasuna epe luzera bermatzea ere oztopo izaten jarraitzen du, bereziki errefus immunologikoa gertatzeko aukera dagoenean.

Korneako mikroingurunearen izaera dinamikoak beste konplexutasun-geruza bat gehitzen du. Hantura kronikoak edo fibrosiak kontrako ingurune bat sor dezakete, birsorkuntzaren arrakasta eragotziko duena. Erronka horiei aurre egiteko, ikuspegi orokorra behar da, mikroingurunea modulatzeko terapia zelularra, biomaterialak eta seinale espezifikoak konbinatzen dituen.

Beraz, kornearen birsorkuntza arrakastatsuak, zelulak ordezkatzear gain, mikroinguruneari, zelulen euskarriei eta portaera gidatzen duten seinale biologikoei erantzungo dien ikuspegi integratua eskatzen du. Elementu horiek konbinatuz, eraginkorrak ez ezik, terapia iraunkorrak ere sor daitezke.

Laburbilduz, korneako mikroingurunea zelulen jarduerarako eremu pasibo bat baino gehiago, birsorkuntzaren erregulatzaile aktibo eta ezinbestekoa da. Bere konplexutasuna ulertzea eta erreproduzitzeko gai izatea egungo medikuntza birsortzailearen oinarria dira. ●

Bibliografia

1. Suanno, G. *et al.* 2024. "Cell therapy in the cornea: The emerging role of microenvironment". *Prog Retin Eye Res* 102, 101275.
2. Birbrair, A. & Frenette, P. S. 2016. "Niche heterogeneity in the bone marrow". *Ann N Y Acad Sci* 1370, 82–96.
3. Genna, V. G., Maurizi, E., Rama, P. & Pellegrini, G. 2025. "Biology and medicine on ocular surface restoration: Advancements and limits of limbal stem cell deficiency treatments". *Ocul Surf* 35, 57–67.
4. Fernandes-Cunha, G. M. *et al.* 2022. "Supramolecular host-guest hyaluronic acid hydrogels enhance corneal wound healing through dynamic spatiotemporal effects". *Ocular Surface* 23.
5. Lee, Y. P. *et al.* 2019. "Facile fabrication of superporous and biocompatible hydrogel scaffolds for artificial corneal periphery". *Colloids Surf B Biointerfaces* 175.
6. Tang, Q. *et al.* 2022. "Exosomes-loaded thermosensitive hydrogels for corneal epithelium and stroma regeneration". *Biomaterials* 280.
7. Feng, L. *et al.* 2021. "Thermo-Gelling Dendronized Chitosans as Biomimetic Scaffolds for Corneal Tissue Engineering". *ACS Appl Mater Interfaces* 13.
8. McTiernan, C. D. *et al.* 2020. "LiQD Cornea: Pro-regeneration collagen mimetics as patches and alternatives to corneal transplantation". *Sci Adv* 6.
9. Chen, F., Le, P., Fernandes-Cunha, G. M., Heilshorn, S. C. & Myung, D. 2020. "Bio-orthogonally crosslinked hyaluronate-collagen hydrogel for suture-free corneal defect repair". *Biomaterials* 255.
10. Li, M. *et al.* 2023. A "T.E.S.T." hydrogel bioadhesive assisted by corneal cross-linking for in situ sutureless corneal repair. *Bioact Mater* 25.
11. Sharifi, S. *et al.* 2021. "Tuning gelatin-based hydrogel towards bioadhesive ocular tissue engineering applications". *Bioact Mater* 6.
12. Sani, E. S. *et al.* 2019. "Sutureless repair of corneal injuries using naturally derived bioadhesive hydrogels". *Sci Adv* 5.