

# Síndrome de la superficie ocular permeable

Alejandro Aguilar<sup>a</sup>, Fernanda Girado<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Superficie Ocular, Grupo Médico Las Lomas, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.*

<sup>b</sup> *Departamento de Superficie Ocular, Hospital Policial Churruca Visca, Buenos Aires, Argentina.*

---

**Recibido:** 12 de abril de 2024.

**Aprobado:** 17 de mayo de 2024.

## **Autor corresponsal**

Dr. Alejandro Aguilar

Departamento de Superficie Ocular

Grupo Médico Las Lomas

Monseñor Magliano 3041

(1642) San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

+54 11 7072-1400

aguilar.alejandrojavier@usal.edu.ar

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(2): e174-e179.

## **Resumen**

Desde hace tiempo se reconoce que la permeabilidad intestinal se ve alterada cuando las uniones estrechas entre las células epiteliales no regulan correctamente el transporte transcelular de macromoléculas, lo que puede provocar una interacción entre los antígenos de los microorganismos que habitan la luz intestinal y el sistema inmune del huésped. Esta pérdida de la función de la barrera intestinal aumenta su permeabilidad pudiendo desencadenar fenómenos inflamatorios, autoinmunológicos e inclusive tumorales. Factores genéticos, el clima, la dieta, el estrés agudo y crónico, las condiciones y hábitos socioeconómicos y la microbiota están vinculados con esta alteración. Distintos autores señalan el aumento de la permeabilidad intestinal y su impacto en los pulmones, en la piel y en el cerebro, motivando la descripción de los ejes intestino-pulmón, intestino-piel e intestino-cerebro. Siguiendo esta línea descriptiva postulamos nuestra hipótesis personal sobre la posible manifestación de un eje intestino-superficie ocular. De la misma manera, y dado que tanto el intestino como la conjuntiva son mucosas con barreras epiteliales, proponemos la potencialidad de que la superficie ocular (fundamentalmente a expensas de la conjuntiva) se comporte como el intestino, y ante la pérdida de su impermeabilidad pueda desencadenar los fenómenos inflamatorios, autoinmunológicos y tumorales anteriormente mencionados.

**Palabras clave:** intestino permeable, inflamación, autoinmunidad, cáncer, superficie ocular, córnea, conjuntiva, alergia, ojo seco, toxicidad, superficie ocular permeable, conjuntiva permeable.

## Leaky ocular surface syndrome

### Abstract

It has long been recognized that intestinal permeability is altered when the tight junctions between epithelial cells do not properly regulate the transcellular transport of macromolecules and can cause an interaction between the antigens of the microorganisms that inhabit the intestinal lumen and the host immune system. This loss of the intestinal barrier function increases its permeability and can trigger inflammatory, autoimmune and even tumor phenomena. Genetic factors, climate, diet, acute and chronic stress, socioeconomic conditions and habits and microbiota are linked to this alteration. Different authors point out the increase in intestinal permeability and its impact on the lungs, skin and brain, motivating the description of the intestine-lung, intestine-skin and intestine-brain axes. Following this descriptive line, we postulate our personal hypothesis on the possible manifestation of a gut-ocular surface axis. In the same way, and given that both the intestine and the conjunctiva are mucous membranes with epithelial barriers, we propose the potential for the ocular surface (mainly at the expense of the conjunctiva) to behave like the intestine, and upon loss of its impermeability it could trigger the aforementioned inflammatory, autoimmune and tumor phenomena.

**Keywords:** ocular surface, allergy, dry eye, gut-ocular surface axis, leaky ocular surface, leaky conjunctiva, leaky gut.

### Síndrome da superfície ocular permeável

#### Resumo

Há muito se reconhece que a permeabilidade intestinal é alterada quando as junções estreitas entre as células epiteliais não regulam corretamente o transporte transcelular de macromoléculas, o que pode causar uma interação entre os antígenos dos microrganismos que habitam o lúmen intestinal e o sistema imunológico do hospede. Esta perda da função de barreira intestinal aumenta a sua permeabilidade e pode desencadear fenômenos inflamatórios, autoimunes e até tumorais. Fatores genéticos, clima, dieta, estresse agudo e crônico, condições e hábitos socioeconômicos e a microbio-

ta estão ligados a essa alteração. Diferentes autores apontam o aumento da permeabilidade intestinal e seu impacto nos pulmões, na pele e no cérebro, motivando a descrição dos eixos intestino-pulmão, intestino-pele e intestino-cérebro. Seguindo esta linha descritiva postulamos nossa hipótese pessoal sobre a possível manifestação de um eixo intestino-superfície ocular. Da mesma forma, e dado que tanto o intestino como a conjuntiva são mucosas com barreiras epiteliais, propomos o potencial para a superfície ocular (principalmente à custa da conjuntiva) se comportar como o intestino, e no caso da perda devido à sua impermeabilidade pode desencadear os fenômenos inflamatórios, autoimunes e tumorais mencionados acima.

**Palavras-chave:** intestino permeável, inflamação, autoimunidade, câncer, superfície ocular, córnea, conjuntiva, alergia, olho seco, toxicidade, superfície ocular permeável, conjuntiva patente.

### Función de barrera de la mucosa intestinal: conceptos para plantear homología en superficie ocular

Durante la última década, numerosas publicaciones sugieren que la pérdida de la función de la barrera mucosa intestinal puede estar involucrada en el pasaje de antígenos y endotoxinas desde la luz intestinal hacia la circulación sanguínea. Esta interacción entre los antígenos provenientes del microbioma intestinal y el sistema inmunológico parece tener un rol clave en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas, metabólicas y tumorales<sup>1</sup>. Las uniones estrechas intercelulares del epitelio intestinal junto con el tejido linfoide asociado y la red neuroendócrina controlan el equilibrio entre la tolerancia y la inmunidad a los antígenos no propios (anergia). Al alterarse la barrera epitelial, aumenta el tráfico de antígenos y endotoxinas desde la microbiota presente en la luz del intestino hacia la circulación sanguínea. Cuando estos elementos ingresan a la vía serológica activan en primera instancia la respuesta inflamatoria mediada por la inmunidad innata. A medida que este proceso continúa en el tiempo se dispara la respuesta de la inmunidad adaptativa que llevará a la producción y liberación

de factores proinflamatorios como interferón gamma (INF- $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), los que a su vez provocan una mayor apertura de la vía paracelular al paso de antígenos creando un círculo vicioso. Individuos genéticamente susceptibles, ante la alteración de la tolerancia inmunitaria, pueden generar enfermedades inflamatorias crónicas<sup>2</sup>. Tiempo atrás se pensaba que las uniones intercelulares estrechas (*tight junctions* o TJ, por su denominación y sigla en inglés) eran impermeables y estáticas, formando una barrera hermética en el epitelio intestinal. Recientes estudios de un grupo de proteínas llamadas zónula ocludens (ZO-1), que se encuentran en la zona más apical de estas uniones, establecieron que existe un tráfico paracelular de macromoléculas; más específicamente de antígenos provenientes de la microbiota. Si bien no se conoce con exactitud cómo se regula este tráfico, se encontró que existe una relación directa entre la expresión de una proteína llamada zonulina y la permeabilidad<sup>3</sup>. Esta proteína es en la actualidad el único biomarcador conocido de la permeabilidad intestinal.

El papel de la barrera intestinal defectuosa ha sido profundamente estudiado en órganos diana como el pulmón, la piel y el cerebro, estableciéndose el eje intestino-pulmón relacionado con la inflamación y el asma<sup>4</sup>, el eje intestino-piel descrito en la dermatitis alérgica<sup>5</sup> y el eje intestino-cerebro descrito en los procesos neudodegenerativos<sup>6</sup>.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, podemos inferir la presencia de un eje intestino-ojo. En este punto —y es el objetivo de este trabajo—, la superficie ocular podría actuar como barrera física y biológica, y ante su pérdida hacerse permeable y potenciar la manifestación de inflamación, autoinmunidad y cáncer.

## Evidencias actuales sobre eje intestino-ojo

Existen indicios que relacionan a la pérdida de la función barrera ocular con la aparición de fenómenos inmunológicos e inflamatorios como la alergia ocular<sup>7</sup>.

En la superficie ocular encontramos dos barreras biológicas, el glicocálix epitelial que actúa como barrera transcelular y la barrera paracelular compuesta por las uniones del epitelio corneal y conjuntival. El glicocálix está formado por las mucinas transmembrana o ancladas que se encuentran en el lado apical de los epitelios y constituyen una barrera protectora que previene la penetración de agentes extracelulares. Las más importantes son la 1, 4 y 16 (MUC1, MUC4 y MUC16). El epitelio corneal y conjuntival expresa MUC1 y MUC16, mientras que el epitelio conjuntival MUC4. Los N-glucanos y los O-glucanos garantizan la interacción entrecruzada entre las mucinas y la galectina-3 en las células apicales, necesaria para preservar la integridad de la barrera epitelial. Esto previene el daño celular, las infecciones y permite modular la inflamación<sup>8</sup>. La barrera paracelular conjuntival está formada por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, epitelio columnar estratificado y células especializadas: las células caliciformes. Estas células mucoscretantes expresan mucinas, especialmente la mucina 5 (MUC5AC). El estroma conjuntival funciona como una matriz mecánicamente estable y elástica para el epitelio y a nivel subepitelial presenta tejido linfóide asociado en forma de folículos linfoides organizados. La barrera paracelular de la córnea está conformada por el epitelio corneal de tipo escamoso estratificado no queratinizado sin células caliciformes, anclado a la capa de Bowman, que cubre el estroma corneal avascular. Las células en las capas apicales del epitelio conjuntival y corneal están unidas por uniones estrechas, uniones adherentes y desmosomas<sup>9</sup>. Ambos epitelios presentan fuertes uniones celulares y ZO-1; componentes fundamentales de las uniones estrechas. Las uniones adherentes y desmosomas están presentes en diferentes capas, mientras que los hemidesmosomas de las capas basales proporcionan integridad estructural y soporte de anclaje al conectar los citoesqueletos de células adyacentes con la membrana basal<sup>10</sup>. Los epitelios de la córnea y de la conjuntiva sirven como barrera física mediante la proteína de unión estrecha zónula ocludens (ZO-1).

Independientemente de estas firmes uniones, las células epiteliales asumen un papel significativo en la iniciación y regulación de las respuestas inflamatorias. Expresan moléculas inmunomoduladoras que participan del equilibrio de la respuesta inmune, previniendo la inflamación y ejerciendo un rol clave en la conexión entre la inmunidad innata y la adaptativa<sup>11</sup>.

Pensamos que cuando esta barrera está alterada, los alérgenos y patógenos tienen acceso al tejido conectivo subyacente de la lámina propia, pudiendo desencadenar la respuesta inmune innata a través de los receptores de reconocimiento de patógenos presentes en las células epiteliales, así como también en los macrófagos y en los mastocitos. La posterior sensibilización y activación de la respuesta inmune adaptativa conduciría a la inflamación asociada a los distintos fenómenos de hipersensibilidad.

Existen indicios que sugieren que la alteración de la permeabilidad intestinal puede afectar de manera directa al ojo. Horai describió la relación directa entre la microbiota y la uveítis<sup>12</sup>. Estos hallazgos apuntan a la idea que la microbiota intestinal puede imitar antígenos retinales y también puede proporcionar señales innatas que amplifican y dirigen la respuesta inmune del huésped, y de esta manera provocar la inflamación uveal. Otros trabajos plantean la relación directa entre la disbiosis de la microbiota intestinal y la gravedad del ojo seco en pacientes portadores de síndrome de Sjögren<sup>13</sup>. Es interesante destacar que el Dr. Muravchik publicó una extensa revisión del tema que sustenta la relevancia de la microbiota en la salud ocular, incluyendo su función en la homeostasis de la superficie ocular<sup>14</sup>.

## Eje intestino-superficie ocular: posibles implicancias clínicas

Teniendo en cuenta estos conceptos, podemos inducir la presencia de un nuevo eje fisiopatológico que involucra a la alteración de la permeabilidad del intestino y su relación directa con la superficie ocular. De esta manera la presencia del eje intestino-superficie ocular podría estar impli-

cado en los procesos inmunológicos e inflamatorios que implicar a la superficie externa del ojo. El ojo seco, la alergia, la queratoconjuntivitis urbana por contaminación ambiental y las enfermedades inmunológicas como el penfigoide ocular de las membranas mucosas podrían estar relacionados con este desequilibrio.

La hiperosmolaridad presente en el ojo seco desencadena la activación de las vías de señalización de las quinasas de proteínas (MAPK) y el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), lo que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias<sup>15</sup>, como la interleucina IL-1 $\beta$ , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina IL-6. Estas citocinas, a su vez, provocan disfunción de la barrera epitelial corneal y pérdida de células calciformes en la conjuntiva, exacerbando la respuesta inflamatoria y creando un ciclo vicioso autoperpetuante que reduce la producción de lágrimas y empeora los signos y síntomas<sup>16</sup>. Es sabido que existe una significativa disminución de MUC5AC y una expresión alterada de mucinas en los diferentes tipos de ojo seco. Algunos estudios sugieren que los cambios en la glicosilación de las mucinas MUC2 y MUC5AC pueden ocurrir como resultado directo de la inflamación local inducida por mediadores proinflamatorios como la interleucina IL-1<sup>17</sup>. Independientemente de estos hechos, se produce además una disminución de la expresión de los genes MUC1, MUC4 y MUC16, todas mucinas del glicocáliz. La expresión alterada de estas estructuras mucosas puede llevar a una protección deteriorada de la superficie ocular y una lubricación menos efectiva. En este punto, la integridad de la barrera epitelial se ve significativamente alterada en los epitelios expuestos al medio hiperosmolar característico del ojo seco, lo que a su vez modifica la expresión de proteínas de unión estrecha (TJ, ZO-1, ocludina y claudina) y proteínas de unión adherente —cadherina— y por lo tanto alterar la función barrera epitelial<sup>18</sup>.

La pérdida de la función barrera de la superficie ocular quedó demostrada en pacientes con blefaroconjuntivitis alérgica que evidenciaron tinción corneal positiva a la fluoresceína<sup>19</sup>.

Estudios en contaminación ambiental determinaron que los poluyentes producen la pérdida

de la función barrera de la superficie ocular<sup>20-21</sup>. Modelos experimentales evidenciaron la reducción del espesor epitelial ante la exposición a poluyentes<sup>22</sup>, así como también la liberación de mediadores proinflamatorios. Otros autores describieron el aumento del estrés oxidativo de las células epiteliales ante la exposición a partículas de diésel (DEP) lo que potencia la pérdida de la función barrera<sup>23-24</sup>.

Trabajos sobre modelos de experimentación en animales establecieron el vínculo directo entre la pérdida de la función barrera mucosa y la alteración en número y función de las células mucosecretantes<sup>25</sup>. La alteración de las células mucosecretantes produce ojo seco que a través del aumento de la osmolaridad del film induce a la inflamación y a la apoptosis<sup>26</sup>. A su vez, esto aumenta la actividad linfocítica a expensas de su población Th2<sup>27</sup> y por lo tanto estimula aún más a la inflamación y la alergia<sup>28</sup>, lo que podría provocar el aumento de la permeabilidad a la vía sanguínea y comportarse de esta manera como el intestino permeable, y desencadenar fenómenos inflamatorios, autoinmunológicos y tumorales. Es muy interesante también el trabajo publicado por autores Galletti y de Paiva, quienes realizaron una analogía entre el intestino, el tracto respiratorio y los cambios que se producen en la superficie ocular con el envejecimiento, poniendo énfasis en la inmunorregulación por mecanismos similares<sup>29</sup>. Todo lo expresado anteriormente en nuestro trabajo ha buscado unir el estado del conocimiento para poder subrayar la importancia de pensar y plantear la fisiopatología de la superficie ocular en este contexto y de esta forma abrir nuevas futuras vías terapéuticas.

## Conclusión

Al considerar la relación directa entre la alteración de la permeabilidad intestinal y la aparición de enfermedades inflamatorias y autoinmunológicas sistémicas con los descritos ejes intestino-pulmón, intestino-piel e intestino-cerebro, podemos inducir la presencia de un eje intestino-superficie ocular que involucre a las principales y ya estudia-

das patologías que impactan en la región externa del ojo.

Teniendo en cuenta que el ojo seco, la alergia y la contaminación ambiental afectan la función de barrera de la superficie córneo conjuntival y analizando las similitudes entre la mucosa conjuntival y la mucosa intestinal, podemos pensar en la posibilidad de que ante la pérdida de la función barrera conjuntival, ésta se comporte como el intestino, pierda su función barrera, aumente su permeabilidad y permita la entrada de endotoxinas y antígenos a la circulación sanguínea.

Futuros estudios serán necesarios para demostrar la relación entre la permeabilidad de las barreras de la superficie ocular y la génesis de enfermedades inflamatorias, autoinmunológicas y tumorales, las que, de confirmarse, podrían abrir las puertas a nuevas opciones terapéuticas.

## Referencias

1. Fasano A, Not T, Wang W *et al.* Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 355: 1518-1519.
2. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91: 151-175.
3. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68: 1516-1526.
4. Wang L, Cai Y, Garssen J *et al.* The bidirectional gut-lung axis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 1145-1160.
5. Yokoi K, Yokoi N, Kinoshita S. Impairment of ocular surface epithelium barrier function in patients with atopic dermatitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 797-800.
6. Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein Cell* 2023; 14: 762-775.
7. Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy. *Allergy* 2022; 77: 1360-1372.

8. Martínez-Carrasco R, Argüeso P, Fini ME. Membrane-associated mucins of the human ocular surface in health and disease. *Ocul Surf* 2021; 21: 313-330.
9. Mantelli F, Mauris J, Argüeso P. The ocular surface epithelial barrier and other mechanisms of mucosal protection: from allergy to infectious diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 563-568.
10. Yoshida Y, Ban Y, Kinoshita S. Tight junction transmembrane protein claudin subtype expression and distribution in human corneal and conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 2103-2108.
11. Leong YY, Tong L. Barrier function in the ocular surface: from conventional paradigms to new opportunities. *Ocul Surf* 2015; 13: 103-109.
12. Horai R, Caspi RR. Microbiome and autoimmune uveitis. *Front Immunol* 2019; 10: 232.
13. Moon J, Choi SH, Yoon CH, Kim MK. Gut dysbiosis is prevailing in Sjogren's syndrome and is related to dry eye severity. *PLoS One* 2020; 15: e0229029.
14. Muravchik J. El microbioma y el ojo: ¿es posible una oftalmología sistémica? *Oftalmol Clin Exp* 2023; 16: e222-e232.
15. Aguilar A, Berra A. Hyperosmolarity of the tear film in the dry eye. En: Kopacz O (ed.). *Ocular surface diseases: some current date on tear film problem and keratoconic diagnosis*. London: IntechOpens, 2020.
16. Portal C, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. Ocular mucins in dry eye disease. *Exp Eye Res* 2019; 186: 107724.
17. Perez VL, Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammatory basis for dry eye disease flares. *Exp Eye Res* 2020; 201: 108294.
18. Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM *et al*. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res* 2019; 71: 68-87.
19. Yokoi K, Yokoi N, Kinoshita S. Impairment of ocular surface epithelium barrier function in patients with atopic dermatitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 797-800.
20. Jung SJ, Mehta JS, Tong L. Effects of environment pollution on the ocular surface. *Ocul Surf* 2018; 16: 198-205.
21. Leonardi A, Lanier B. Urban eye allergy syndrome: a new clinical entity? *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2295-2302.
22. Torricelli AA, Matsuda M, Novaes P *et al*. Effects of ambient levels of traffic-derived air pollution on the ocular surface: analysis of symptoms, conjunctival goblet cell count and mucin 5AC gene expression. *Environ Res* 2014; 131: 59-63.
23. Lasagni Vitar RM, Tau J, Janezic NS *et al*. Diesel exhaust particles (DEP) induce an early redox imbalance followed by an IL-6 mediated inflammatory response on human conjunctival epithelial cells. *Exp Eye Res* 2018; 171: 37-47.
24. Dogru M, Kojima T, Simsek C, Tsubota K. Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: DES163-DES168.
25. Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 477-483.
26. Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004; 78: 379-388.
27. Argüeso P, Guzman-Aranguéz A, Mantelli F *et al*. Association of cell surface mucins with galectin-3 contributes to the ocular surface epithelial barrier. *J Biol Chem* 2009; 284: 23037-23045.
28. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S *et al*. Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2483-2489.
29. Galletti JG, de Paiva CS. Age-related changes in ocular mucosal tolerance: Lessons learned from gut and respiratory tract immunity. *Immunology* 2021; 164: 43-56.