

2022

Análisis in-silico de candidatos como biomarcadores de conjuntivitis alérgica

Nicolle Vallentina Guillen Suárez
Universidad de La Salle, Bogotá, nguillen75@unisalle.edu.co

Alexandra Catalina Esquivel Alonso
Universidad de La Salle, Bogotá, aesquivel79@unisalle.edu.co

Paola Andrea Ramírez Rey
Universidad de La Salle, Bogotá, pramirez50@unisalle.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria>



Part of the [Optometry Commons](#)

Citación recomendada

Guillen Suárez, N. V., Esquivel Alonso, A. C., & Ramírez Rey, P. A. (2022). Análisis in-silico de candidatos como biomarcadores de conjuntivitis alérgica. Retrieved from <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/1917>

This Trabajo de grado - Pregrado is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias de la Salud at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Optometría by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

**ANÁLISIS IN-SILICO DE CANDIDATOS COMO BIOMARCADORES DE
CONJUNTIVITIS ALÉRGICA**

Nicolle Vallentina Guillen Suarez 50181024

Alexandra Catalina Esquivel Alonso 50181013

Paola Andrea Ramírez Rey 50181007

Director:

Sandra Carolina Durán Cristiano

Magister en Ciencias Básicas Biomédicas

MODALIDAD DE GRADO: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN INTERDISCIPLINAR

Línea de investigación

Diagnóstico y tecnología en salud visual

Universidad de la Salle

Ciencias de la Salud

Optometría

Bogotá

2022

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo investigativo lo dedicamos principalmente a Dios, por ser nuestra fuerza e inspiración para continuar este proceso de obtener unos de los anhelos más deseados.

A nuestros padres por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos.

A nuestras hermanas (os) por estar siempre presentes, acompañándonos y por el apoyo moral que nos brindaron a lo largo de esta etapa de nuestras vidas.

A nuestra directora Sandra Carolina Durán por abrirnos las puertas, compartir sus conocimientos y por ser nuestra guía en este proceso de aprendizaje.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 12 |
| 2. OBJETIVOS..... | 15 |
| 2.1 GENERAL | 15 |
| 2.2 ESPECÍFICOS | 15 |
| 3. MARCO TEÓRICO | 16 |
| 3.1 GENERALIDADES DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA | 16 |
| 3.2 FISIOPATOLOGÍA | 16 |
| 3.3 CLASIFICACIÓN..... | 19 |
| 3.4 TRATAMIENTO..... | 20 |
| 3.4.1 TIPOS DE ANTIALÉRGICOS OCULARES | 20 |
| 3.5 BIOMARCADORES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: GENERALIDADES | 21 |
| 3.6 BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD OCULAR: | 22 |
| 3.7 ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA..... | 24 |
| 3.8 BASES DE DATOS Y SERVIDORES BIOINFORMÁTICOS EMPLEADOS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA | 26 |
| 3.8.1 NCBI | 26 |
| 3.8.2 UNIPROT | 26 |
| 3.8.3 I-TASSER | 27 |
| 4. METODOLOGÍA | 28 |
| 5. RESULTADOS..... | 30 |
| 5.1 BIOMARCADORES QUE INTERVIENEN EN LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA..... | 30 |
| 5.2 IDENTIFICACIÓN DE LAS SECUENCIAS PROTEICAS DE LOS CANDIDATOS COMO BIOMARCADORES QUE INTERVIENEN EN LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA LEVE Y SEVERA..... | 35 |
| 5.3 CARACTERIZACIÓN DE LAS FUNCIONES MOLECULARES-CELULARES Y FISIOPATOLOGÍA DE LOS CANDIDATOS DE BIOMARCADORES EN LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA LEVE Y SEVERA | 65 |
| 5.4 DETERMINAR <i>IN-SILICO</i> EL MODELO 3D DE LOS MARCADORES PROTEICOS EN LA CONJUNTIVITIS LEVE Y SEVERA | 92 |
| 5.4.1 Biomarcador Conjuntivitis Leve (Eotaxina-1) | 92 |
| 5.4.2 Biomarcador Conjuntivitis Severa ECP (Eosinophil Cationic Protein) | 95 |
| 5.5 CLASIFICACIÓN SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN | 97 |

| | |
|--------------------------|-----|
| 6. DISCUSIÓN | 98 |
| 7. CONCLUSIONES | 108 |
| 8. RECOMENDACIONES | 109 |
| REFERENCIAS | 110 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Evidencia científica de los biomarcadores que intervienen en la CA..... | 31 |
| Tabla 2. Resultado de secuencias proteicas de biomarcadores de conjuntivitis alérgica leve..... | 36 |
| Tabla 3. Resultado de secuencias proteicas de biomarcadores de conjuntivitis alérgica severa | 37 |
| Tabla 4. Resultado de secuencias proteicas de biomarcadores de conjuntivitis alérgica leve y severa..... | 64 |
| Tabla 5. Caracterización de las funciones moleculares-celulares y fisiopatología de los candidatos de biomarcadores en la conjuntivitis alérgica leve..... | 66 |
| Tabla 6. Caracterización de las funciones moleculares-celulares y fisiopatología de los candidatos de biomarcadores en la conjuntivitis alérgica severa..... | 69 |
| Tabla 7. Caracterización de las funciones moleculares-celulares y fisiopatología de los candidatos de biomarcadores en la conjuntivitis alérgica leve y severa..... | 87 |
| Tabla 8. Sitios de unión a ligandos predichos por I-TASSER de la proteína Eotaxina-1..... | 93 |
| Tabla 9. Sitios de unión a ligandos predichos por I-TASSER de la proteína ECP..... | 95 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Reacción de hipersensibilidad tipo I | 17 |
| Figura 2. Reacción de hipersensibilidad tipo IV..... | 18 |
| Figura 3. Plan de trabajo bioinformático..... | 30 |
| Figura 4. Se representa la actividad y función molecular: actividad quimiotáctica que contribuye a otras funciones biológicas | 95 |
| Figura 5. Modelo 3D de la proteína hipotética Eotaxina-1 de Homo Sapiens..... | 95 |
| Figura 6. Se representa la actividad y función molecular: la actividad ribonucleasa..... | 97 |
| Figura 7. Modelo 3D de la proteína hipotética Catiónica de Eosinófilo (ECP) de Homo sapiens | 98 |
| Figura 8. Clasificación de los biomarcadores que intervienen en la CA, según su mecanismo de acción..... | 98 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------------|--|
| CA | Conjuntivitis alérgica |
| IG | Inmunoglobulina |
| AG | Antígeno |
| NAABAK | N Acetil Aspartil Gluta Ácido |
| RANTES | Quimiocinas como las reguladas por activación de células T normales expresada y secretadas |
| DDBJ | Banco de Datos de ADN de Japón |
| MMP | Metaloproteinasa de la matriz extracelular |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| ARN | Ácido ribonucleico |
| CPA | Célula Presentadora de antígeno |
| ECV | Enfermedades cardiovasculares |
| MCP | Proteína quimio atrayente de monocitos |
| ENA | Archivo Europeo de Nucleótidos |
| IL2RA | Subunidad del receptor de Interleucina-2 alfa |
| LB | Linfocitos B |
| IL | Interleucina |
| CMH | Complejo mayor de histocompatibilidad |

| | |
|-------------|--|
| CA | Conjuntivitis alérgica |
| RCV | Riesgo de enfermedad cardiovascular |
| MPI | Proteína inflamatoria de macrófagos |
| EDN | Neurotoxina |
| MBP | Proteína Básica Mayor |
| FNT | Factor de necrosis Tumoral |
| SAC | Conjuntivitis alérgica estacional |
| PAC | Conjuntivitis alérgica Perenne |
| VKC | Queratoconjuntivitis vernal |
| ICAM | Molécula de adhesión intracelular |
| VCAM | Molécula de adhesión de células vasculares |
| NCBI | Centro Nacional para la Información Biotecnológica |
| NGF | Factor de crecimiento nervioso |
| ECP | Proteína catiónica de los eosinófilos |
| GAL | Galectina |
| VIP | Péptido relacionado al gen calcitonina |
| SP | Sustancia P |
| CGRP | Péptido relacionado al gen calcitonina |
| HR | Receptor de histamina |

CA

Conjuntivitis alérgica

MUC

Mucina

RESUMEN

Introducción. La conjuntivitis alérgica es un proceso inflamatorio inmunológico común de la superficie anterior del ojo. Diferentes autores, describen la CA como una de las afecciones más comunes en la práctica clínica y su etiología depende de diferentes factores. Algunos biomarcadores pueden medirse a partir del fluido lagrimal el cual nos brinda información del diagnóstico de la enfermedad y de su respuesta farmacológica. Dichas moléculas pueden ser estudiadas mediante análisis *in-sílico* o bioinformáticos y dada su relevancia en la identificación de estas como biomarcadores, sería interesante describir las moléculas implicadas en la enfermedad de conjuntivitis alérgica, y con ello generar futuras investigaciones. **Objetivo general.** Determinar candidatos de biomarcadores proteicos de la conjuntivitis alérgica leve y severa. **Metodología.** Estudio *in silico* descriptivo y analítico en el que se analizará y se describirá la función de los biomarcadores candidatos de la conjuntivitis alérgica en su forma leve y severa a través de un análisis bioinformático utilizando programas como UniprotKB del servidor público gratuito de UniProt, NCBI (protein) y GenBank. **Resultados.** Dentro de los candidatos encontrados en la CA leve se encontraron 4 marcadores específicos, tales como IL-8, MIP - 1, GAL -3 y EDN, en el caso de la CA severa 24 y 5 biomarcadores que se expresan en las reacciones de hipersensibilidad tanto leves como severas. **Conclusiones.** Se identificaron 4 biomarcadores específicos de la CA leve y 21 de la severa.

Palabras claves. Conjuntivitis alérgica, biomarcadores, análisis *in-sílico*, hipersensibilidad, bioinformática.

ABSTRACT

Introduction. Allergic conjunctivitis is a common inflammatory process of the anterior surface of the eye. Different authors describe AC as one of the most common conditions in clinical practice and its etiology depends on different factors. Some biomarkers can be measured from tear fluid, which provides us with information on the diagnosis of the disease and its pharmacological response. These molecules can be studied by *in-silico* or bioinformatic analysis and given their relevance in identifying these as biomarkers, it would be interesting to describe the molecules involved in allergic conjunctivitis disease, and thus generate future research. **General objective.** To determine candidates for protein biomarkers for mild and severe allergic conjunctivitis. **Methodology.** Descriptive and analytical *in silico* study in which the function of candidate biomarkers of allergic conjunctivitis in its mild and severe form will be analyzed and described through a bioinformatic analysis using bioinformatics programs such as UniprotKB from the free public server of UniProt, NCBI (protein) and GenBank. **Results.** Among the candidates found in mild CA we found 4 specific markers, such as IL-8, MIP - 1, GAL -3 and EDN, in the case of severe CA 24 and 5 biomarkers that are expressed in both mild and severe hypersensitivity reactions. **Conclusions.** Four biomarkers specific to mild CA and 21 to severe CA were identified.

Keywords. Allergic conjunctivitis, biomarkers, *in-silico* analysis, hypersensitivity, bioinformatics.

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad juegan un papel importante en las patologías alérgicas, a nivel ocular, en condiciones crónicas pueden conducir a eventos biológicos que alteren las estructuras de la superficie ocular, es por esto que no afectan solo la calidad visual, sino la calidad de vida de los pacientes. La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en las últimas décadas en los países desarrollados, generando principalmente alteraciones a nivel ocular. Según estudios realizados, la prevalencia de conjuntivitis alérgica en Colombia es del 30%, siendo la población infantil y adolescente más afectada con un 16% (1). En la alergia ocular se presentan los trastornos de hipersensibilidad tipo I y IV que afectan directamente los párpados, conjuntiva y córnea (2). Del 15% al 20% de la población mundial presenta algún tipo de alergia, y se estima que del 40% al 60% de los pacientes alérgicos padecen síntomas oculares que pueden afectar significativamente la calidad de vida. Entre los síntomas más importantes se encuentra prurito, ardor, ojo rojo, epifora y secreción mucosa, ya sea monocular o bilateral (3).

La patogénesis de la conjuntivitis alérgica comprende una fase de sensibilización o primer contacto con el antígeno (Ag), este es cualquier sustancia o agente que el organismo reconoce como no propio; y otra fase que es la efectora, en donde se presenta por segunda vez el Ag y se generan células de memoria. Dentro de las hipersensibilidades de las conjuntivitis alérgicas predominan el tipo I que está mediado por IgE y la tipo IV por célula T y macrófagos (4).

Estos trastornos conjuntivales alérgicos se clasifican en conjuntivitis alérgica leve, en la que se encuentra la estacional y perenne, y en la severa, la queratoconjuntivitis vernal y queratoconjuntivitis atópica, en donde además se darán dos procesos; el primero cuando hay una fase de sensibilización seguido de una fase efectora es decir, cuando se presenta por segunda vez el alérgeno, y en donde hay liberación de mediadores químicos en la conjuntiva por la degranulación de los mastocitos, algunos de estos incluyen: histamina, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxano A2 y factor activador de plaquetas, mientras que en la fase tardía o retardada la reacción inflamatoria se

caracteriza por la infiltración de células específicas como neutrófilos, macrófagos, y células mononucleares principalmente LTh (helpers) (CD4+) y LTc (citotóxicos) (CD8+) (5).

Actualmente, la bioinformática es un precursor en el desarrollo e introducción en la medicina que responde a la necesidad de gestionar distintos niveles de información sobre patologías, esto gracias a que organiza, analiza y distribuye información biológica usando ADN (ácido desoxirribonucleico), ARN (ácido ribonucleico) y secuencias de aminoácidos, dando nacimiento a nuevas áreas como la genómica y proteómica (6). Esta disciplina permite al investigador no solo realizar experimentos *in-vivo* (en organismo vivos) e *in-vitro* (fuera de seres vivos), sino que además un análisis *in-silico*, el cual difiere de estos procesos y se realizan a través de ordenadores computacionales gracias a programas y bases de datos (7). Por tanto, el objetivo de la bioinformática es la extracción de conocimiento partiendo de una cantidad de datos para conseguir una representación de las células y organismos, y prescindir sistemas de complejidad como lo son la interacción entre los procesos celulares y el fenotipo de los organismos (6).

La aplicación de la bioinformática clínica ha potenciado la investigación ya que da la posibilidad del estudio de las secuencias, estructuras proteicas, de genes y de desarrollo de microarrays y de la espectrometría de masas, permitiendo así la identificación de biomarcadores (6) que interactúan en diferentes procesos fisiopatológicos desencadenando una serie de sintomatología y que por lo tanto, permite a los profesionales de la salud comprender las causas moleculares de las enfermedades (8), y así mismo poder realizar la identificación de factores de riesgo, selección de medicamentos, evaluación de la progresión de la enfermedad y sus posibles tratamientos (9).

La presente investigación se enfocó en determinar los principales biomarcadores de la conjuntivitis alérgica leve y severa a través de análisis en bioinformática, por tal motivo se realizó primero un acercamiento de los mecanismos biológicos implicados en la enfermedad. Dicho de otra manera, se pretendió elaborar una profundización teórica y analítica computacional acerca del proceso fisiopatológico de la conjuntivitis alérgica,

mediante herramientas en biología computacional para que de esta manera se puedan proporcionar bases científicas con el objetivo de realizar estudios futuros experimentales que aporten propuestas en la investigación básica y así ampliar los conocimientos científicos del proceso inflamatorio inmunológico de la CA y con ello generar nuevas targets en el diagnóstico y tratamiento de la misma.

A través del análisis *in-silico* se pueden desarrollar estrategias de biología celular y molecular que permiten comprender los efectos y modificaciones que tienen sobre las estructuras oculares como lo es la córnea y la conjuntiva, así mismo, los cambios que se generan en las proteínas dentro de la patogénesis de la enfermedad (10), y así posibilitar al clínico a desarrollar conductas y planes de tratamiento que mejoren la sintomatología y signos clínicos que cursan en la patología, además se espera optimizar la calidad de vida de los pacientes que presentan este trastorno de hipersensibilidad.

Finalmente, a partir de los candidatos de biomarcadores encontrados y analizados mediante el análisis *in-silico* en la conjuntivitis alérgica tanto leve como severa, se pueden generar futuras investigaciones que utilicen dichas moléculas para crear ensayos que permitan hacer la detección en fluido lagrimal o en conjuntiva mediante procesos *in vivo* e *in vitro*.

2. OBJETIVOS

2.1 GENERAL

Determinar candidatos de biomarcadores proteicos de la conjuntivitis alérgica leve y severa.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar las secuencias proteicas de los candidatos como biomarcadores que intervienen en la conjuntivitis alérgica leve y severa
- Caracterizar las funciones celulares de los candidatos de biomarcadores que intervienen en la conjuntivitis leve y severa
- Determinar *in-silico* el modelo 3D de dos marcadores proteicos en la conjuntivitis leve y severa.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 GENERALIDADES DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

La alergia es una respuesta inmune adaptativa anormal, que se asocia con la producción de inmunoglobulina E (IgE) específica y la expansión de poblaciones de células T. Este trastorno inmunológico afecta al 25% de la población mundial (11). La mayoría de alergias oculares se presentan como conjuntivitis alérgica perenne y estacional, mientras que en un porcentaje más pequeño en condiciones más graves se encuentra la queratoconjuntivitis atópica y vernal. El síntoma patognomónico es el prurito que viene acompañada de una vasodilatación, leve quemosis e inflamación de los párpados (12).

3.2 FISIOPATOLOGÍA

La hipersensibilidad tipo I o también llamada hipersensibilidad inmediata, inicia con la llegada del alérgeno a las estructuras oculares, aquí es reconocido por la célula dendrítica llamada célula presentadora de antígeno (CPA) en el epitelio corneal o conjuntival, la CPA le presenta el alérgeno al linfocito el cual activa el fenotipo Th2 y hace que se liberen citoquinas como la Interleuquina 4 y 5 (IL-4 e IL-5). La IL-4 favorece la diferenciación de los linfocitos B (LB) a células plasmáticas, estas liberaran IgE que se unen a los receptores de la membrana de los mastocitos, mientras que la quemoquina IL-5 atrae mediadores como los eosinófilos (13), los cuales confirman la etiología alérgica de la patología inflamatoria (14). Seguido a esto, cuando llega por segunda vez el alérgeno, este se une directamente a los receptores de alta afinidad de la IgE los cuales se encuentran unidos a los mastocitos y basófilos, al menos dos de ellos deben reconocer el alérgeno causando diferentes señales intracelulares tal es el caso de las concentraciones de Ca^{2+} , lo cual genera que haya un complejo de fusión entre los gránulos y la membrana plasmática del mastocito liberando mediadores preformados como la histamina. Dicha degranulación induce la activación de las células endoteliales vasculares que incrementan su permeabilidad causando edema conjuntival, además estas células, junto con los mastocitos presentan receptores en sus membranas

celulares que pueden interactuar con neuropéptidos presentes en el tejido nervioso de la córnea y activan la respuesta neuronal causando el ardor y prurito, el cual es el signo patognomónico de la alergia (15). Otro trastorno que se presenta en el tejido conjuntival es el aumento de la expresión de la secreción mucosa causado por la alteración de las uniones de las células de goblet (4).

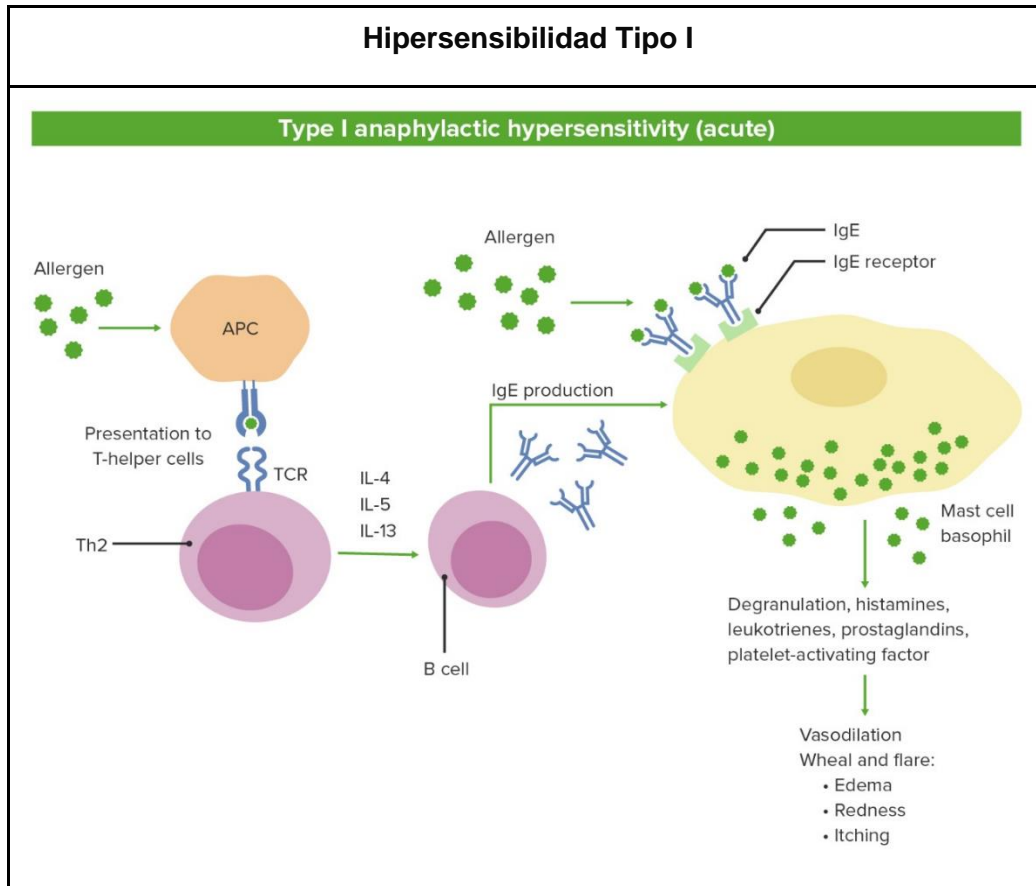


Figura 1. Reacción de hipersensibilidad tipo I. Representación gráfica de la reacción de hipersensibilidad mediada por IgE, la cual se une a receptores específicos ubicados en los mastocitos y basófilos, induciendo la degranulación y liberación de mediadores que generan las manifestaciones clínicas de la CA leve.

Tomado de: Oiseth S, Jones L, Maza E. Hipersensibilidad anafiláctica Tipo I (aguda) [Internet]. Lectorio; 2022. Disponible en: <https://www.lecturio.com/es/concepts/reaccion-de-hipersensibilidad-tipo-i/>

La hipersensibilidad tipo IV o retardada es mediada por los LTh1 y es típica de la reacción de contacto (16), cuando las sustancias son muy pequeñas y no pueden generar respuestas inmunológicas, actúan como haptenos formando complejos con las proteínas de la piel o mucosa para ser presentadas a los LTh por medio de las CPA, estos LTh se activan y liberan quemoquinas de macrófagos y LTC₄, iniciando la reacción de hipersensibilidad retardada a las 48-72 horas después del segundo contacto con el alérgeno (13).

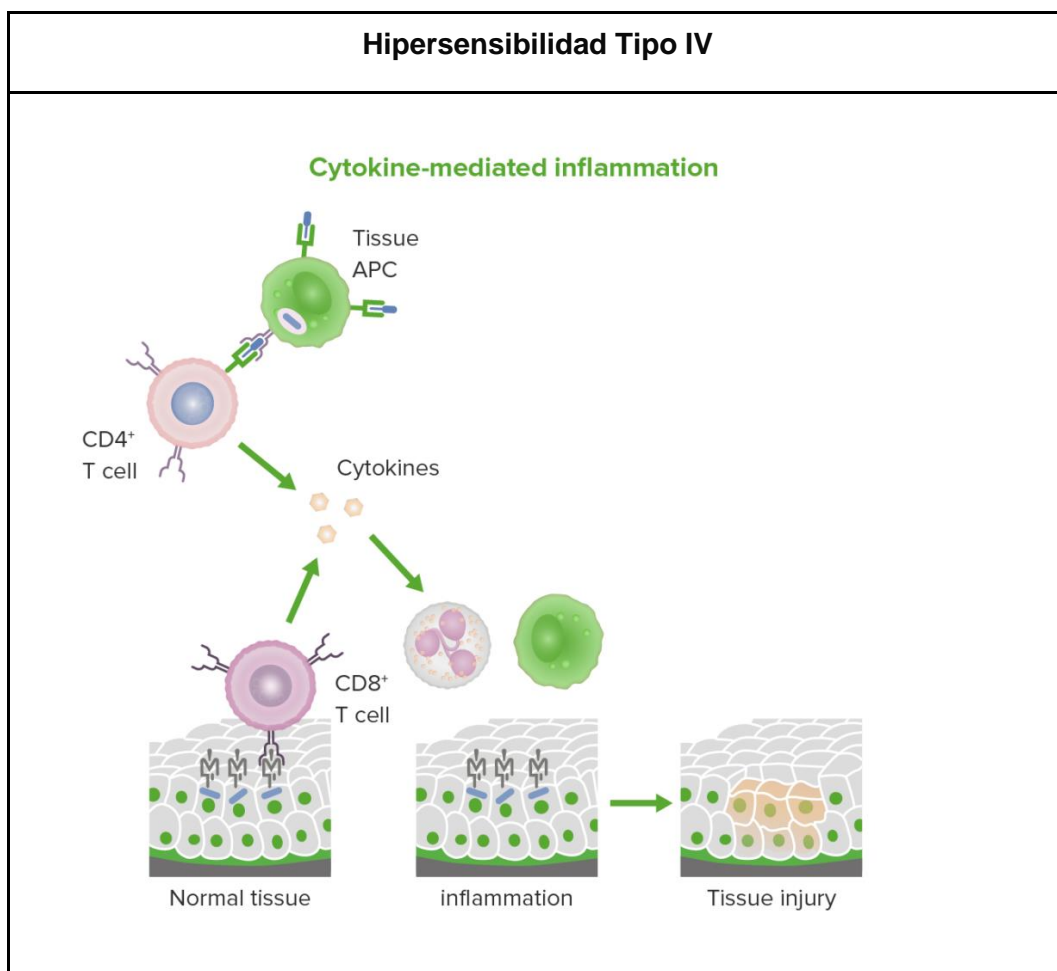


Figura 2. Reacción de hipersensibilidad tipo IV. Representación gráfica de la reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos Th.

Tomado de: Reacción de Hipersensibilidad Tipo IV [Internet]. Lectorio. [citado el 8 de agosto de 2022].
Disponibile en: <https://www.lecturio.com/es/concepts/reaccion-de-hipersensibilidad-tipo-iv/>

3.3 CLASIFICACIÓN

La conjuntivitis alérgica se clasifica de diferentes formas de acuerdo al tipo de hipersensibilidad. En la tipo I se encuentra la conjuntivitis alérgica estacional (SAC) y la conjuntivitis alérgica perenne (PAC), donde la primera tiene una duración menor a 4 semanas, la respuesta está desencadenada por un nivel elevado de alérgenos como el polen, principalmente en la primavera y otoño, y se presentan signos como la picazón, enrojecimiento, lagrimeo, secreción mucosa (17) y edema conjuntival bulbar agudo si existe exposición a una gran cantidad de antígenos (18). Por el contrario, en la PAC la duración es mayor a 4 semanas, se manifiesta por ácaros del polvo doméstico, hongos y pelos de animales (17), y sus signos principales son prurito, lagrimeo, hiperemia conjuntival, secreción y papilas sin cambios proliferativos en conjuntiva (19).

De la hipersensibilidad tipo IV hace parte la queratoconjuntivitis vernal (VKC) que se caracteriza por un prurito intenso y/o persistente (en casos graves) y probablemente lo desencadene estímulos como la exposición al viento, polvo, calor y sudoración (18). Además, presenta unos cambios proliferativos en la conjuntiva que conllevan a una hiperplasia epitelial de la conjuntiva palpebral, que es un hallazgo físico característico, una proliferación limbal (hiperplasia gelatinosa limbal y puntos de Horner-Trantas) y lesiones corneales como queratitis puntiforme superficial, erosiones y/o úlceras corneales (19). Es importante resaltar que en una biopsia conjuntival histopatológicamente se observa que las papilas contienen células como mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, células mononucleares, fibroblastos y colágeno sintetizado de novo que conllevan a la sensación de cuerpo extraño, fotofobia y lagrimeo (13).

Por otra parte, está la queratoconjuntivitis atópica (AKC) que se asocia con la dermatitis atópica y manifiesta prurito, secreción mucosa, hiperplasia papilar, lesiones corneales (19), lagrimeo, fotofobia y visión borrosa. La conjuntiva puede estar hiperémica y edematosa, y contener un elevado número de eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos, y niveles altos de mediadores como la proteína catiónica de los eosinófilos (ECP) que colabora a un daño crónico. En cuanto a la córnea, está comprometida un 75% de los casos y se presentan queratitis punteada, erosiones, neovascularización y

úlceras. Los síntomas son más graves que las conjuntivitis expuestas anteriormente, y tienden a presentarse durante todo el año (18).

3.4 TRATAMIENTO

El tratamiento de la conjuntivitis alérgica es específico para cada paciente ya que depende de la sintomatología y signos encontrados en cada uno de ellos por lo que debe enfocarse en tres grandes perspectivas: preventiva, sintomática y etiológica o primaria, secundaria y terciaria respectivamente. La primaria consta en evitar el causante de la reacción alérgica, es decir, evitar al máximo el alérgeno, o los factores ambientales, es la solución con mayor efectividad sin embargo no siempre es factible por lo que se consideran otros tratamientos complementarios en esta primera fase que incluye compresas frías sobre los párpados y lubricante ocular. En la terapia secundaria ya existe sintomatología del paciente por lo que se emplearán antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos y medicamentos de acción dual; como tratamiento terciario en donde la conjuntivitis es severa y los síntomas persisten, se prescriben corticosteroides tópicos que por sus efectos secundarios se tendrán que tener en constante vigilancia (20).

3.4.1 TIPOS DE ANTIALÉRGICOS OCULARES

3.4.1.1 Estabilizadores de membrana de mastocitos

Actúan en la membrana de los mastocitos inhibiendo la degranulación mediante el bloqueo de la entrada de calcio al interior de la célula, por lo tanto, no permite que se liberen los mediadores inflamatorios y se desencadene el proceso de alergia posterior causante de la sintomatología. Dentro de estos se encuentra el cromoglicato de sodio, lodoxamida y ácido N acetil Aspartil Glutámico (Naabak). Se recomienda para las conjuntivitis alérgicas leves como la estacional y perenne (21).

3.4.1.2 Antihistamínicos

Reduce la inflamación conjuntival de origen alérgico mediante el bloqueo competitivo de los receptores de histamina (22). Es decir, en el proceso fisiopatológico común de la

alergia, una vez los mastocitos se degranulan, liberan la histamina y se unen a los receptores H1 que se encuentran presentes en las mucosas y vasos sanguíneos generando los síntomas, sin embargo, cuando se incorpora un antihistamínico a nivel ocular, este tiene la capacidad de unirse a dichos receptores y evitar que la histamina se adhiera y continúe con la respuesta alérgica. Por ello se recomiendan en alergias moderadas con sintomatología y acompañado de un vasoconstrictor, dentro de este grupo de fármacos se encuentran la fenilamina, emedastina y levocabastina.

3.4.1.3 Acción dual

Cumplen con las dos funciones mencionadas anteriormente, inhiben la degranulación de los mastocitos y compiten con la histamina ya liberada. Recomendado mayormente en pacientes con conjuntivitis alérgicas marcadas y con gran sintomatología, es decir en paciente con conjuntivitis alérgica severa como la queratoconjuntivitis vernal. Dentro de este grupo se encuentra la azelastina, epinastina, fumarato de ketotifeno, olopatadina, bepotastina y alcaftadina siendo esta última la de mayor acción (21).

3.5 BIOMARCADORES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: GENERALIDADES

En 1998 los biomarcadores fueron definidos por el Grupo de Trabajo de Definiciones de Biomarcadores de los Institutos Nacionales de Salud como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica” (23). De esta manera también se entiende como marcador biológico la subcategoría de signos médicos que pueden ser analizados y medidos de forma precisa y reproducible desde el exterior del paciente, sin embargo, se menciona que una definición más completa y declarada por la Organización Mundial de la Salud incluye, “casi cualquier medida que refleje una interacción entre un sistema biológico y un peligro potencial, que puede ser químico físico o biológico. La respuesta puede ser funcional y fisiológica, bioquímica a nivel celular o una interacción molecular” (24). Por ello los biomarcadores cumplen con ser aquellos elementos que permiten la obtención de información sobre diferentes tipos de enfermedades, la identificación de factores de riesgo, selección de medicamentos,

evaluación de la progresión de la enfermedad y sus posibles tratamientos, entre otros (8).

Los biomarcadores a nivel general son de gran importancia, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial, por ello la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular (RCV) es una de las actividades más constantes y precisas que se deben realizar a diario, y junto con la identificación y análisis de la utilidad de los biomarcadores encontrados para la patología, permite la disminución del riesgo de ECV y el desarrollo de tratamientos precisos dependiendo de las variaciones que causen en cada individuo. Esto quiere decir que los biomarcadores son una pieza fundamental de la medicina de precisión que busca ofrecer un cuidado personalizado, teniendo en cuenta variaciones genéticas individuales y la influencia de factores ambientales y de estilo de vida, con el propósito de una terapia efectiva y puntual (25).

Además, suelen ser útiles en estudios predictores de mortalidad, como fue en el estudio realizado por Pascual y otros (2020) titulado: potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el servicio de urgencias. Allí realizan estudios con pacientes con sospecha de la enfermedad y realizaron un primer análisis de los biomarcadores para posteriormente permitir estratificar según el riesgo de la enfermedad y definir los mejores biomarcadores de predicción de mortalidad, que como resultado del estudio se definieron la glucosa, creatinina y leucocitos (26).

3.6 BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD OCULAR:

Los biomarcadores a nivel ocular se pueden medir a partir de fluidos biológicos como lo es la lágrima y la conjuntiva, es por esto que constituyen una herramienta alternativa para diagnosticar el síndrome de ojo seco, así mismo, permiten explicar con mayor precisión los subtipos de la enfermedad para obtener un tratamiento más específico para cada paciente (23). Se ha sugerido que cambios en la expresión de mucinas y metaloproteinasas pueden estar alterados en la lágrima de individuos con ojo seco, estas modificaciones contribuyen a una inestabilidad de la película lagrimal y al daño tisular

corneal (27). Otras proteínas que actúan como biomarcadores en el síndrome de ojo seco son la albúmina, puesto que es un indicador objetivo para evaluar los estados inflamatorios de la superficie ocular cuando no son evidentes los síntomas; la transferrina cuando ocurre una disminución de esta, debido a que causa un desequilibrio de hierro en las lágrimas que conduce al daño celular, disminución que también se ha visto en pacientes con ojo seco acuodeficiente; la IL-1 β ya que se exagera en ojos con deficiencia acuosa, y se aumenta en la producción y activación pro-inflamatoria; y finalmente la IL-17 aumenta su concentración en pacientes con ojo seco, probablemente jugando un papel importante en los procesos de inflamación de la superficie ocular, adicionalmente la presencia de IL-17 estimula la producción de MMP-9 (Metaloproteinasa 9 de matriz) y causa daño en el epitelio corneal (23).

La CA es una respuesta inflamatoria inducida por alérgenos que interactúan con la IgE unida a los mastocitos sensibilizados causando la expresión alérgica ocular, por tanto, la patogenia de la CA puede darse por una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. En este proceso la degranulación de mastocitos induce la activación de células endoteliales vasculares que expresan quimioquinas y moléculas de adhesión intracelular (ICAM) y de adhesión de células vasculares (VCAM). Además, en este mecanismo inmunológico son secretadas otras quimioquinas como las reguladas por activación de células T normales expresadas y secretadas (RANTES), de igual forma se incluyen las proteínas quimio atrayentes de monocitos (MCP), interleucina (IL-8), eotaxina y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) -1 alfa (28).

En el estudio de Shoji, Aso e Inada (2017), tomaron muestras de lágrimas para establecer los biomarcadores de la conjuntivitis alérgica, en él encontraron que en los pacientes con CA, KCA y KCV los niveles de CCL17/TARC (Quemoquina ligando 17), CCL24 /eotaxin-2, e IL-16 fueron mayores que en los de control, además determinaron que en los pacientes con CA con altos niveles de IL-16 el tratamiento con epinastina después de 7 días disminuyeron sus niveles, esto gracias a su mecanismo de acción dual, puesto que bloquea selectivamente los receptores H1 y H2 y previene la degranulación de los mastocitos. Y en aquellos pacientes con KCA y KCV se observó una correlación

significativa entre los niveles de lágrimas de CCL24 / eotaxina-2 y ECP (Proteína Catiónica de Eosinófilos) (5).

Sin embargo, en el estudio de Shoji (2020) acerca del Test de alergia ocular y biomarcadores en la superficie ocular, en donde se realizó la prueba de lágrimas para determinar la concentración de biomarcadores y una prueba de superficie ocular para evaluar los niveles de expresión de biomarcadores de ARNm, se demostró que en pacientes con CA la ECP y la eotaxina-2 son biomarcadores específicos de la inflamación eosinofílica, la IL-4 y CCL17 / TARC de la inflamación mediada por los Th2 y la eotaxina, factor de necrosis tumoral alfa e IL-6 como biomarcadores de la conjuntivitis papilar gigante (29).

3.7 ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Diversos autores han descrito que gracias a los análisis moleculares y celulares se han encontrado moléculas y procesos biológicos claves en la conjuntivitis alérgica en su forma leve y severa. Por ejemplo, algunos biomarcadores como la Inmunoglobulina E (IgE), histamina, sustancia p, triptasa y quimasa pueden medirse a partir del fluido lagrimal el cual nos brinda información del diagnóstico de la enfermedad y de su respuesta farmacológica (27). Los métodos *in vitro* comprenden pruebas que analizan los mediadores alérgicos como la prueba de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) que utilizan anticuerpos específicos contra los mediadores a evaluar y los *in vivo* incluyen el test de provocación conjuntival que analiza la IgE en conjuntiva y el lacrytest que lo mide en lágrimas. Estos métodos poseen baja sensibilidad (20%) y requieren un laboratorio con procedimientos costosos (38). Otros autores mencionan la recolección de la muestra a partir de la citología de impresión para aquellos pacientes con conjuntivitis alérgica, y realizar análisis moleculares para cuantificar la expresión de tal como la reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (qRT-PCR), o análisis ómicos como la proteómica al igual que la espectrometría de masas (26). En otro estudio, se utilizó el iTRAQ (etiqueta isobárica para cuantificación relativa y absoluta) útil para la caracterización cuantitativa y cualitativa del peptidoma en lágrimas.

Esta técnica logra identificar proteínas que se utilizan para el diagnóstico y tratamiento de la Queratoconjuntivitis vernal y otras alteraciones de la superficie ocular (28).

Por otro lado, dichas moléculas pueden ser estudiadas mediante ensayos clínicos, de laboratorio y análisis *in-silico* o bioinformáticos. La bioinformática es una ciencia interdisciplinaria que vincula varios campos de estudios con el objetivo de utilizar herramientas computacionales para la simulación y análisis de problemas que excedan los métodos tradicionales de análisis y experimentación (30).

En el estudio realizado por Rodríguez y otros (2018), los resultados muestran que el análisis *in silico* es interesante con relación al funcionamiento y determinación de la participación o no de genes esenciales en mutaciones genéticas de un organismo. Además de encontrar que este tipo de análisis se puede tener en cuenta para investigaciones de ingeniería genética con la finalidad de lograr nuevas funcionalidades en sistemas vivos de forma dirigida (30).

Para Lee y Brusica (2008), las alergias han traído un gran impulso para comprender la naturaleza de estas, y se ha realizado mediante el uso de nuevos métodos como la genómica y proteómica que han generado gran cantidad de datos con el fin de almacenarse, recuperarse y analizarse por medio de enfoques y herramientas bioinformáticas especializadas que permitan predecir la alergenicidad. Por lo tanto, aquellas bases de datos especializadas permiten incorporar diversa información que se encuentra en las bases de datos generales. Además de esto, se presenta como un conjunto coherente de datos que proporcionan herramientas bioinformáticas adecuadas para análisis posteriores (31).

Es por esto, que el análisis *in-silico* es importante en la salud visual porque se ha generado un gran avance en la caracterización de la variabilidad genética en seres humanos y en la manera en que ésta se vincula con determinados riesgos de enfermedades (32), permitiendo la aplicación en la práctica médica, a través de un enfoque nuevo en el tratamiento de patologías (10).

3.8 BASES DE DATOS Y SERVIDORES BIOINFORMÁTICOS EMPLEADOS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dentro de las herramientas en biología computacional o bioinformática, se encuentran análisis que permiten predecir la secuencia de genes y su homología con otros, así como el análisis de proteínas, las interacciones entre ellas y su rol en la enfermedad. Posteriormente, esto resulta útil en la construcción de modelos de la estructura tridimensional de las proteínas para identificar las regiones que son importantes en la interacción con receptores, dominios con actividad enzimática etc. Por lo tanto, a continuación, se detalla un listado de las bases de datos utilizadas en el análisis bioinformático realizado:

3.8.1 NCBI

National Center for Biotechnology Information (NCBI), “es un recurso nacional de información sobre biología molecular y uno de los más poderosos en las llamadas ciencias de la vida en general, el centro desarrolla constantemente nuevas tecnologías de información para ayudar a comprender, tanto los procesos genéticos como moleculares que controlan la salud y la enfermedad. Proteins contiene secuencias de proteínas de diversos organismos provenientes de bases de datos, así como de la traducción de las regiones codificables de las secuencias de ADN anotadas disponibles en GenBank, RefSeq, EMBL y DDBJ. Registra, además, secuencias de estructuras descubiertas y permite la búsqueda por el nombre del gen y de la proteína de interés” (33).

3.8.2 UNIPROT

“La base de conocimiento UniProt (UniProtKB) es el eje central para la recopilación de información funcional sobre proteínas con anotaciones precisas, consistentes y ricas. Captura los datos básicos obligatorios para cada entrada de UniProtKB principalmente la secuencia de aminoácidos, el nombre o descripción de la proteína, los datos taxonómicos y la información de citas. Además, se agrega tanta información de anotación

como sea posible, donde se incluyen ontologías biológicas, clasificaciones y referencias cruzadas ampliamente aceptadas, e indicaciones claras de la calidad de la anotación en forma de atribución de evidencia de datos experimentales y computacionales” (34).

3.8.3 I-TASSER

Iterative Threading ASSEmbly Refinement “El servidor I-TASSER es una plataforma en línea que implementa los algoritmos basados en I-TASSER para la predicción de funciones y estructuras de proteínas. Permite a los usuarios académicos generar automáticamente predicciones de modelos de alta calidad de la estructura 3D, reconocimiento de los dominios con actividad biológica relevante y la función biológica de las moléculas de proteínas a partir de sus secuencias de aminoácidos” (35).

4. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio *in silico*. Para esto, inicialmente se revisaron artículos publicados entre el 2000 y el 2022 realizados en procesos *in vivo* (organismos vivos), e *in vitro* donde se incluyeron los que se hicieron en seres humanos. Estos artículos se encontraron en la base de datos científica NCBI. Inicialmente se realizó una búsqueda de información en las bases de datos mencionadas anteriormente para extraer, según diversos autores, los candidatos como biomarcadores que intervienen en el proceso de conjuntivitis alérgica. Seguido a esto, ya teniendo el grupo de marcadores biológicos, se pasaron a una base de datos de Excel, y se procedió a clasificarlos según su severidad, leve o severa, y así mismo en los subtipos de cada una; en el caso de la conjuntivitis leve, cuando la conjuntivitis es Estacional (SAC) o Perenne (PAC), o en el caso de la CA severa, cuando ya hay un proceso de queratoconjuntivitis vernal (KCV).

Posteriormente, se realizó una búsqueda de las secuencias proteicas por medio de la base de datos NCBI (protein), se hizo esta búsqueda a través de la opción de despliegue <<All Databases>>, consiguiente a esto, se colocó el nombre de la proteína de la cual se quería conseguir información, obteniendo diferentes resultados a cerca de cada marcador, por lo que se seleccionó el resultado con respecto a la proteína que tenía información de la especie <<homo sapiens>>, para después obtener la secuencia proteica de los candidatos por medio del formato FASTA, que es el formato para Secuencias de Nucleótidos, el cual permitió obtener la secuencia proteica en texto. Dicho análisis, hace parte de las estrategias bioinformáticas con el objetivo de identificar sus secuencias y con ello tener el perfil proteico de los posibles candidatos.

Luego, se caracterizaron los biomarcadores que participan en la CA para realizar un análisis de la función celular y molecular, fisiopatología e interacción de estos marcadores biológicos de conjuntivitis alérgica en su forma leve y severa, esto se realizó a través de un análisis bioinformático por medio de la base de datos UniProt, específicamente la herramienta <<UniProtKb>>, en donde se realizó nuevamente la búsqueda de cada candidato, y en los resultados se seleccionó la opción de la proteína que venía acompañada de la especie <<homo sapiens (humano)>>. Seguido a esto, la

herramienta arroja todas las funciones de la proteína, por lo que únicamente se eligió información de las funciones del biomarcador que se veían involucradas en la CA. El análisis mediante UNIPROT permite predecir elementos relevantes de las proteínas como lo son localización celular, secuencia, dominios y función celular y molecular, lo cual resulta ser útil en posteriores análisis experimentales que requieren conocer la secuencia de la proteína.

Finalmente, de acuerdo con la literatura y análisis de funciones celulares y moleculares de los candidatos, se seleccionaron dos candidatos proteicos que juegan un rol en la CA (uno para la CA leve y uno para la severa). Con el objetivo de facilitar la comprensión del aspecto espacial de la proteína y de sus implicaciones en diversos procesos biológicos y cuales elementos estructurales son importantes para generar diseñar posteriormente ensayos de identificación y cuantificación proteica se pueden utilizar herramientas de modelamiento de proteínas en 3D. Por lo tanto, se generó el modelo de las secuencias proteicas que ya se habían recopilado previamente, a partir del programa I – TASSER (por sus siglas en inglés Iterative Threading ASSEmbly Refinement).

5. RESULTADOS

Teniendo en cuenta algunas sugerencias de los análisis *in-silico*, se estableció un plan de trabajo bioinformático siguiendo una coherencia en el análisis con los diferentes programas (Figura 3).

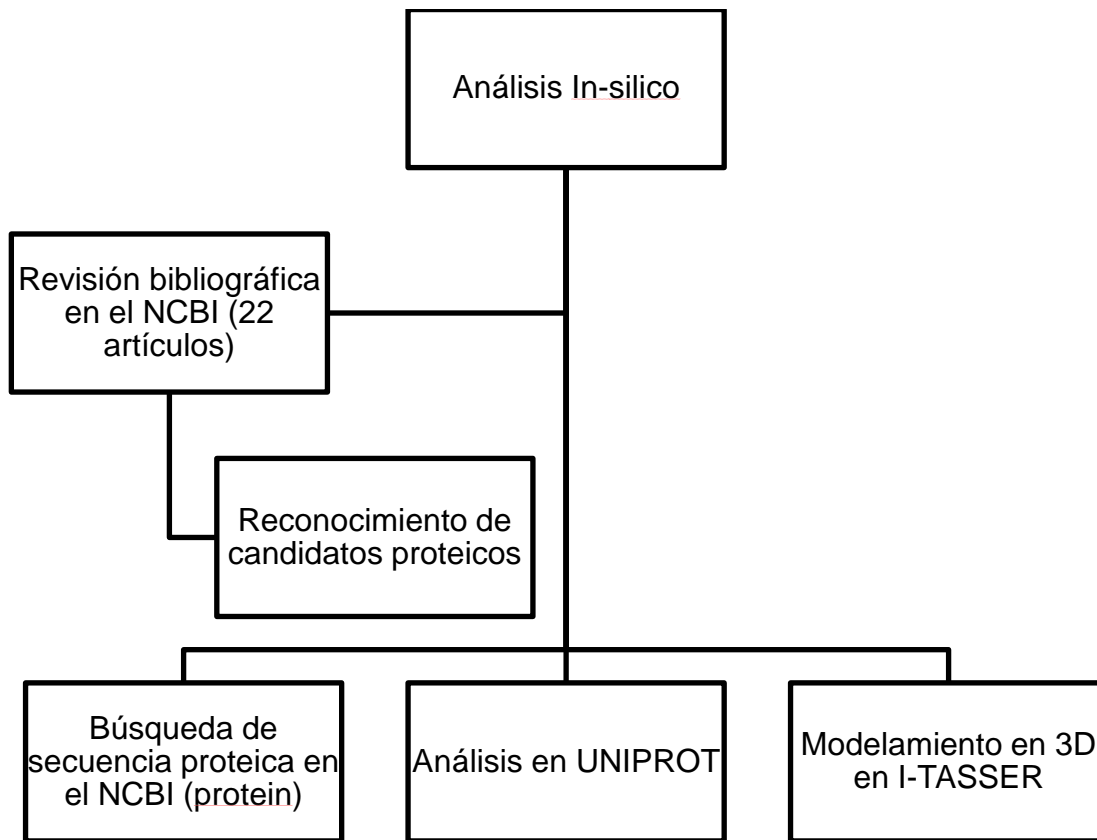


Figura 3. Plan de trabajo bioinformático.

5.1 BIOMARCADORES QUE INTERVIENEN EN LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

Teniendo en cuenta las diversas investigaciones en modelos *in-vitro*, *ex-vivo* y clínicos, se evidencia que la búsqueda de biomarcadores no solo ha establecido parámetros de diagnóstico, sino que dichos marcadores biológicos podrían ser una herramienta para determinar el seguimiento y pronóstico de la enfermedad posterior al tratamiento.

Por ello, al realizar una revisión bibliográfica acerca de los biomarcadores involucrados en la fisiopatología de la CA, se escogieron aquellos con mayor relevancia en su papel fisiopatológico y los más mencionados por diferentes estudios. Posteriormente, se seleccionaron y se clasificaron los candidatos como biomarcadores de la CA según su severidad. Se obtuvieron 33 candidatos como biomarcadores en total de la conjuntivitis alérgica, sin embargo, 5 fueron específicos de la CA leve, 22 de la CA severa y 6 se hallaron involucrados en ambas severidades de la CA.

En la tabla 1 se muestran los artículos de diferentes autores que sugieren que dichos candidatos tienen acción sobre la CA leve, severa, o ambas.

Tabla 1. Evidencia científica de los biomarcadores que intervienen en la CA

| TÍTULOS PAPERS/ AÑO | CANDIDATO | CONJUNTIVITIS ALÉRGICA LEVE O SEVERA | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| | | LEVE | SEVERA |
| Ocular allergy test and biomarkers on the ocular surface: Clinical test for evaluating the ocular surface condition in allergic conjunctival diseases (2020) | ECP (proteína catiónica eosinófila) | SAC Y PAC | KCV |
| Association of Hemopexin in Tear Film and Conjunctival Macrophages With Vernal Keratoconjunctivitis (2011) | Hemopexina | | KCV |

| | | | |
|---|---|-----------|-----|
| Alergia ocular: un reto diagnóstico (2007) Alteraciones del sistema inmune de la mucosa ocular en la alergia ocular grave pediátrica (2017) | VCAM (Molécula de adhesión de células vasculares) | SAC Y PAC | KCV |
| Las implicaciones de la regulación positiva de la expresión de ICAM-1/VCAM-1 de los fibroblastos corneales en la patogenia de la queratopatía alérgica (2005) Alergia ocular: un reto diagnóstico (2007) | ICAM-1 (Molécula de adhesión intercelular) | SAC Y PAC | KCV |
| Biomarcadores potenciales para enfermedades conjuntivales alérgicas (2020) | MCP (Proteína quimiotáctica de monocitos) | SAC | KCV |
| Ocular Allergy (2017) | IL-8 (Interleucina 8) | SAC | |
| Frecuencia de sensibilización a Aeroalérgenos en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y perenne (2014) | MIP-1 (Proteína inflamatoria de macrófagos -1 alfa) | SAC | |
| Treatment with olopatadine and naphazoline hydrochloride reduces allergic conjunctivitis in mice through alterations in inflammation, NGF and VEGF (2016) | NGF (Factor de crecimiento nervioso) | | KCV |
| Tear Levels and Activity of Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in Vernal Keratoconjunctivitis (2003). | MMP-1 (Metaloproteinasa 1) | | KCV |
| Tear Levels and Activity of Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in Vernal Keratoconjunctivitis (2003). | MMP-9 (Metaloproteinasa 9) | | KCV |
| Ocular Allergy (2017) | Eotaxina | SAC Y PAC | KCV |

| | | | |
|---|---------------------------------------|------------------|------------|
| <p>Eotaxina-1 y eotaxina-2 lagrimales y mucosas en la queratoconjuntivitis alérgica (2003).</p> <p>Ocular allergy test and biomarkers on the ocular surface: Clinical test for evaluating the ocular surface condition in allergic conjunctival diseases (2020)</p> <p>Potential Biomarkers for Allergic Conjunctival Diseases (2020)</p> | | | |
| <p>A comprehensive review on vernal keratoconjunctivitis with emphasis on proteomics (2015)</p> <p>T helper subsets in allergic eye disease (2014)</p> | <p>CD25, CD26, CD71 y CD30</p> | | <p>KCV</p> |
| <p>Allergic mediators in tears from childrens with seasonal and perennial allergic conjunctivitis (2011)</p> | <p>Neurotoxina (EDN)</p> | <p>SAC y PAC</p> | |
| <p>Allergic mediators in tears from childrens with seasonal and perennial allergic conjunctivitis (2011)</p> | <p>MBP (Proteína básica mayor)</p> | | <p>KCV</p> |
| <p>Potential Biomarkers for Allergic Conjunctival Diseases (2020)</p> | <p>H1R (Receptor de histamina H1)</p> | | <p>KCV</p> |
| <p>Potential Biomarkers for Allergic Conjunctival Diseases (2020)</p> | <p>H4R (Receptor de histamina H4)</p> | | <p>KCV</p> |
| <p>Mediadores alérgicos en lágrimas de niños con conjuntivitis alérgica estacional y perenne (2011)</p> <p>Alergia ocular (2018)</p> <p>Allergy and allergic mediators in tears (2013)</p> | <p>Triptasa</p> | <p>SAC Y PAC</p> | |

| | | | |
|--|-------------------------------------|-----------|-----|
| <p>Mediadores alérgicos en lágrimas de niños con conjuntivitis alérgica estacional y perenne (2011)</p> <p>A Practical Approach to Management of Allergic Eye Conditions in Children (2010)</p> | Quimasa | SAC Y PAC | |
| <p>Ocular Mucin Gene Expression Levels as Biomarkers for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome (2011)</p> <p>Elastasa de neutrófilos elevada en lágrimas de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped ocular (2017)</p> | Elastasa de neutrófilos | | KCV |
| Myeloperoxidase Release After Allergen-Specific Conjunctival Challenge (2004) | Mieloperoxidasa de neutrófilos | | KCV |
| Neuropathic Pain and Itch Mechanisms Underlying Allergic Conjunctivitis (2019) | CGRP | | KCV |
| Tear levels of neuropeptides increase after specific allergen challenge in allergic conjunctivitis (2011) | VIP (Péptido intestinal vasoactivo) | | KCV |
| Naso-ocular neuropeptide interactions in allergic rhinoconjunctivitis, rhinitis, and conjunctivitis (2021) | SP (Sustancia P) | | KCV |
| Expresión alterada de receptores de neurotransmisores y neuro mediadores en la queratoconjuntivitis vernal (2006) | Receptor muscarínico | | KCV |
| Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis (2006) | MUC1 | | KCV |

| | | | |
|---|----------------------|-----------|-----|
| Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis (2006) | MUC2 | | KCV |
| Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis (2006) | MUC4 | | KCV |
| Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy (2022) | MUC16 | | KCV |
| Biomarcadores oculares (2020) Conjunctival Epithelial and Goblet Cell Function in Chronic Inflammation and Ocular Allergic Inflammation (2014) | MUC5AC | | KCV |
| Disfunción de la barrera epitelial en la alergia ocular (2022) Galectinas en enfermedades alérgicas inflamatorias (2021) | Gal -3 (Galectina 3) | SAC Y PAC | KCV |

5.2 IDENTIFICACIÓN DE LAS SECUENCIAS PROTEICAS DE LOS CANDIDATOS COMO BIOMARCADORES QUE INTERVIENEN EN LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA LEVE Y SEVERA

Las secuencias proteicas de los candidatos como biomarcadores de la conjuntivitis alérgica leve (Tabla 2), severa (Tabla 3) y aquellos presentes en ambas (Tabla 4) fueron localizados por la base de datos NCBI bajo el formato FASTA.

Mediante el análisis *in silico* realizado, se determinan los aminoácidos que forman parte de un péptido o de toda la proteína, debido a que de ella depende que sea biológicamente activa o no. Las secuencias proteicas almacenadas en la base de datos de Excel

presentadas a continuación, permiten a futuros investigadores estudiarlas y determinar las regiones importantes del candidato proteico, ya sea para estudios diagnósticos o tratamiento de la CA leve o severa. Esto se puede realizar mediante programas como I-TASSER que requieren inicialmente de la secuencia proteica para así obtener el modelado tridimensional y poder analizar la proteína y sus interacciones.

Tabla 2. Resultado de secuencias proteicas de biomarcadores de conjuntivitis alérgica leve

| NOMBRE DEL BIOMARCADOR | SECUENCIA PROTEICA |
|---|---|
| <i>IL-8</i> (<i>Interleucina 8</i>) | MTSKLAVALLAAFLISAALCEGAVLPRSAKELRCQCICKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPH CANTEIIVKLSDBGRELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENS |
| <i>MIP-1</i> (<i>Proteína inflamatoria de macrófagos - 1 alfa</i>) | MQVSTAALAVLLCTMALCNQFSASLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFETSSQCS KP GVIFLTKRSRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA |
| <i>Neurotoxina (EDN)</i> | MVPKLFTSQICLLLLLGLLAVEGSLHVKPPQFTWAQWFETQHINMTSQQCTNAMQVIN NY QRRCKNQNTFLLTTFANVVNVCGNPNMTCPSNKTRKNCHHSGSQVPLIHCNLTTPSP QNI SNCRYAQTPANMFYIVACDNRDQRRDPPQYPVVPVHLDRII |
| <i>Triptasa</i> | MLSLLLLALPVLASRAYAAPAPVQALQQAGIVGGQEAPRSKWPWQVSLRVRDRYWM HFCGGSLIHPQWVL TAAHCLGPDVKDLATLRVQLREQHLYYQDQLLPVSRIIVHPQFYIIQTGADIALLELEEP VNISSRVHTV |

| | |
|----------------|--|
| | MLPPASETFPFGMPCWVTGWGDVDNDEPLPPPFPLKQVKVPIMENHICDAKYHLGA YTGDDVRIIRDDML CAGNSQRDSCKGDSGGPLVCKVNGTWLQAGVVSWEDEGCAQPNRPGIYTRVTTYLD WIHHYVPPKP |
| <i>Quimasa</i> | MLLLPLLLLFLLCSTRAEAGEIIGGTECKPHSRPYMAYLEIVTSNGPSKFCGGFLIRRF VLTAHCAGR SITVTLGAHNITEEDTWQKLEVIKQFRHPKYNTSTLHHDIMLLKLKEKASLTAVGTLP FPSQFNFP GRMCRVAGWGRTGVLKPGSDTLQEVKLRMLMDPQACSHFRDFDHNQLQCVGNPRKT KSAFKGDSGGPLLCA GVAQGIVSYGRSDAKPPAVFTRISHYRPWINQILQAN |

Tabla 3. Resultado de secuencias proteicas de biomarcadores de conjuntivitis alérgica severa.

| NOMBRE DEL BIOMARCA DOR | SECUENCIA PROTEICA |
|--------------------------------|--|
| <i>Hemopexina</i> | MARVLGAPVALGLWSLCWSLAIATPLPPTSAHGNVAEGETKPDVTERCSDGWSF DATT LDDNGTMLFFKGEFVWKSHKWDRELISERWKNFPSPVDAAFRQGHNSVFLIKGDKV WVYP PEKKEKGYPKLLQDEFPGIPSPLDAAVECHRGECAEGVLFFQGDREWFWDLATGT MKER SWPAVGNCSALRWLGRYYCFQGNQFLRFDPVRGEVPPRYPRDVRDYFMPCPGR GHGHRN GTGHGNSTHHGPEYMRCSPHLVLSALTSNHDGATYAFSGTHYWRLDTSRDGWHWSW PIAHQ WPQGSAVDAAFSWEEKLYLVQGTQVYVFLTKGGYTLVSGYPKRLEKEVGTPHGIIL DSV |

| | |
|--|--|
| | <p>DAAFICPGSSRLHIMAGRRLWWLDLKSGAQATWTELPWPHEKVDGALCMEKSLGPN SCSA NGPGLYLIHGPNLYCYSDVEKLNAAKALPQPQNVTSLLGCTH</p> |
| <p><i>NGF (Factor de crecimiento nervioso)</i></p> | <p>MSMLFYTLITAFBIGIAEPHSESNVPAGHTIPQAHWTKLQHSLDTALRRARSAPAAAI A ARVAGQTRNITVDPRLFKKRRLRSPRVLFSTQPPREAADTQDLDFEVGGAAPFNRTH RSK RSSSHPIFHRGEFSVCDSVSVWVGDKTTATDIKGKEVMVLGEVNINNSVFKQYFFETK CR DPNPVDSGCRGIDSKHWNSYCTTTHTFVKALTMDGKQAAWRFIRIDTACVCVLSRKA VRR A</p> |
| <p><i>MMP-1 (Metaloprotei nasa 1)</i></p> | <p>MHSFPPLLLLLFWGVVSHSFPATLETQEQDVDLVQKYLEKYYNLKNDRQVEKRRNS GPV VEKLGKMQEFFGLKVTGKPD AETLKVMKQPRCGVPDVAQFVLTEGNPRWEQTHLTY RIEN YTPDLPRADVDHAIEKAFQLWSNVTPLTFTKVSEGGADIMISFVRGDHRDNSPFDGP GGN LAHAFQPGPGIGGDAHFDEDERWTNNFREYNLHRVAAHELGHSLGLSHSTDIGALMY PSY TFSGDVQLAQDDIDGIQAIYGRSQNPVQPIGPQTPKACDSKLTDAITIRGEVMFFKD R FYMRTNPFYPEVELNFISVFWPQLPNGLEAAYEFADRDEVRFKGNKYWAVQGQNV LHGY PKDIYSSFGFPRTVKHIDAALSEENTGKTYFFVANKYWRYDEYKRSMDPGYPKMAIH DFP GIGHKVDVAVFMKDGFFYFFHGTRQYKFDPKTKRILTLQKANSWFNCRKN</p> |
| <p><i>MMP -9 (Metaloprotei nasa 9)</i></p> | <p>MSLWQPLVLLVLLVVGCCFAAPRQRQSTLVLFPGDLRTNLTDRLAEEYLYRYGYTRV AEM RGESKSLGPALLLLQQLSLPETGELDSATLKAMRTPRCGVPDLGRFQTFEGDLKWH HHN ITYWIQNYSEDLPRAVIDDAFARAFALWSAVTPLTFTRVYSRDADIVIQFGVAEHGDGY P</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>FDGKDGLLAHAFPPGPGIQGDAHFDDELWLSLGGKGVVVPTRFGNADGAACHFPFIFE GRS YSACTTDGRSDGLPWCSTTANYDTDDRFGFCPSERLYTQDGNADGKPCQFPFIFQG QSYS ACTTDGRSDGYRWCATTANYDRDKLFGFCPTRADSTVMGGNSAGELCVFPFTFLGK EYST CTSEGRGDGRLWCATTSNFSDSKKWGFCPDQGYSLFLVAAHEFGHALGLDHSSVP EALMY PMYRFTEGPPLHKDDVNGIRHLYGPRPEPEPRPPTTTTPQPTAPPTVCPTGPPTVHP SER PTAGPTGPPSAGPTGPPTAGPSTATTVPLSPVDDACNVNIFDAIAEIGNQLYLFDKDGK YW RFSEGRGSRPQGPFLIADKWPALPRKLDVFEERLSKKLFFFSGRQVWVYTGASVLG PRR LDKLGADVAQVTGALRSGRGKMLLFSGRRLWRFDVKAQMVDPRSASEVDRMFP GVPLD THDVFQYREKAYFCQDRFYWRVSSRSELNQVDQVGYYTYDILQCPED</p> |
| <p><i>CD25</i> o <i>IL2RA</i> (Subunidad del receptor de interleucina-2 alfa)</p> | <p>MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAE LCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNCECKRGFR RIKS GSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQP VDQAS LPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKT RWTQP QLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTE YQ VAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI</p> |
| <p><i>CD26</i> (Dipeptidil peptidasa 4)</p> | <p>MKTPWKVLLGLLGAAALVTIITVPVLLNKGTD DATADSRKTYTLTDYLNKNTYRLKLYS L RWISDHEYLYKQENNILVFNAEYGNSSV FLENSTFDEF GHSINDYSISPDGQFILLEYN Y VKQWRHSYTASYDIYDLNKRQLITEERIPNNTQWVTWSPVGHKLAYVWNNDIYVKIEP NL PSYRITWTGKEDIYNGITDWVYEEEEVFSAYSALWWSPNGTFLAYAQFNDTEVPLIEYS F</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>YSDESLQYPKTVRVPYPKAGAVNPTVKFFVVNTDSLSSVTNATSIQITAPASMLIGDHY L CDVTWATQERISLQWLRRIQNYSVMDICDYDESSGRWNCLVARQHIEMSTTGWVGR FRPS EPHFTLDGNSFYKIISNEEGYRHICYFQIDKKDCTFITKGTWEVIGIEALTSDYLYYISN EYKGMPPGGRNLYKIQLSDYTKVTCLSCELNPERCQYYSVSFSKEAKYYQLRCSGPGL PLY TLHSSVNDKGLRVLEDNSALDKMLQNVQMPSKKLDFIILNETKFWYQMILPPHFDKSK KY PLLLDVYAGPCSQKADTVFRLNWATYLASTENIIVASFDGRGSGYQGDKIMHAINRRL GT FEVEDQIEAARQFSKMGFVDNKRIAIWGSYGGYVTSMLVLSGSGVFKCGIAPVPS RWE YYDSVYTERYMGLPTPEDNLDHYRNSTVMSRAENFKQVEYLLIHGTADDNVHFQQSA QIS KALVDVGVDFQAMWYTDEDHGIASSTAHQHIYTHMSHFQKCFSLP</p> |
| <p><i>CD71</i> (<i>Proteína 1</i> <i>del receptor</i> <i>de</i> <i>transferrina</i>)</p> | <p>MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAVDEEENADNNTKANV TKPK RCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPAA R RLYWDDLKRKLSEKLDSTDFTGTIKLLNENSYPREAGSQKDENLALYVENQFREFKL SK VWRDQH FVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANF GTK KDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSSFFGH AHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAA EKLFGNMEGDCPSDW KTD STCRMVTSSEKNVKLTVSNVLKEIKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGPGA AK SG VGTALLLKL AQMFSDMVLK DGFQPSRSIIFASWSAGDFGSGATEWLEGYLSSLHLK AFT YINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWASKVEKLTLD NA AFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIK</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>LTHDVELNLDYERYNSQLLSFVRDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLT TDF GNAEKTRDFVMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRRHVFWGSGSHTLPALLENL KLRK QNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF</p> |
| <p><i>CD30</i> (Miembro 8 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral)</p> | <p>MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYDDKAVRRCYRCPMGLFPTQ QCPQ RPTDCRKQCEPDYYLDEADRCTACVTCSRDDLVEKTPCAWNSSRVCECRPGMFCS TSAVN SCARCFHHSVCPAGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSSGTIPQA KPT PVSPATSSASTMPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSPTQPCPEG SGDC RKQCEPDYYLDEAGRCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGMICATSATNS CARC VPYPICAAETVTKPQDMAEKDTTTFEAPPLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLD SQA SKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFVWVILVLLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQK L HLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVG AAYL ESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNKKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRG L AGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK</p> |
| <p><i>CGRP</i> (Péptido relacionado con el gen de la calcitonina)</p> | <p>MGFQKFSPFLALSILVLLQAGSLHAAPFRSALESSPADPATLSEDEARLLLAALVQDYV QMKASELEQEQ EREGSRIIAQKRACDTATCVTHRLAGLLSRGGVVKNNFVPTNVGSKAFGRRRRDLO A</p> |
| <p><i>VIP (Péptido intestinal vasoactivo)</i></p> | <p>HSDAVFTDNYSRIRKQMAVKKYINSLLA</p> |

| | |
|------------------------------------|---|
| <p><i>SP</i> (Sustancia P)</p> | <p>KPRPGQFFGLM</p> |
| <p><i>Receptor muscarínico</i></p> | <p>MEGDSYHNATTVNGTPVNHQPLERHRLWEVITIAAVTAVVSLITIVGNVLMISFKVNS QLKTVNNYYLL SLACADLIIGIFSMNLYTTYILMGRWALGSLACDLWLALDYVASNASVMNLLVISFDRYF SITRPLTYRA KRTPKRAGIMIGLAWLISFILWAPAILCWQYLVGKRTVPLDECQIQFLSEPTITFGTAIAA FYIPVSVMT ILYCRIYRETEKRTKDLADLQGSDSVTKAEKRKPAHRALFRSCLRCPRPTLAQRERNQ ASWSSRRSTST TGKPSQATGPSANWAKAEQLTTCSSYPSEDEDKPATDPVLQVVYKSQGKESPGEE FSAEETEETFVKA TEKSDYDTPNYLLSPAAAHRPKSQKCVAYKFRLVVKADGNQETNNGCHKVKIMPCPF PVAKEPSTKGLNP NPSHQMTKRKRVLVKERKAAQTL SAILLAFIITWTPYNIMVLVSTFCDKCVPVTLWHL GYWLCYVNSTV NPICYALCNRTFRKTFKMLLLCRWKKKKVEEKLYWQGNSKLP</p> |
| <p><i>MUC1</i> (Mucina 1)</p> | <p>MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAFNSSL EDPSTDYYQELQ RDISMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAAS RYNLTISDVS VSDVFPPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCRKKNYGQLDIFPA RDTYHPMSEYP TYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAATS</p> |
| <p><i>MUC2</i> (Mucina 2)</p> | <p>GPPTHTSTAPIAELTTSNPPPESSTPQTSRSTSSPLTESTLLSTLPPAIEMTSTAPPST PTAPTTTSGG HTLSPPPSTTTSPPGTPTRGTTTGSSSAPTSTVQTTTTSAWTPPTPLSTPSIIRTG LRPYPSSVLIC CVLNDTYYPAGEEVYNGTYGDTCYFVNCSLSCTLEFYNWSCPSTPSPTPTPSKSTPT PSKPSSTPSKPTP GTKPPECPDFDPPRQENETWWLDCDFMATCHYNNNTVEIVKVECEPPPMPTCSNGLQ PVRVEDPDGCCWHW</p> |

| | |
|---|--|
| | <p> ECDCYCTGWGDPHYVTFDGLYYSYQGNCTYVLEEISPSVDNFGVYIDNYHCDPND KVSCPRTLIVRHET QEVLIKTVHMMPMQVQVQVNRQAVALPYKKYGLEVYQSGINYVVDIPELGLVLSYNG LFSVRLPYHRFG NNTKGQCGTCTNTTSDDCILPSGEIVSNCEAAAADQWLVNDPSKPHCPHSSSTTKRP AVTVPGGGKTTPHK DCTPSPLCQLIKDSLFAQCHALVPPQHYYDACVFDSCFMPGSSLECASLQAYAALCA QQNICLDWRNHHT GACLVECPHREYQACGPAEEPTCKSSSSQNNNTVLVEGCFCPEGTMNYAPGFDV CVKTCGCVGPDNVPR EFGHEFEFDCKNCVCLEGGSGIICQPKRCSQKPVTHCVEDGTYLATEVNPADTCCNIT VCKCNTSLCKEK PSVCPLGFEVKSKMVPGRCCPFYWCESKGVCVHGNAEYQPGSPVYSSKCQDCVCT DKVDNNTLLNVIACT HVPCNTSCSPGFELMEAPGECCKCEQTHCIIKRPDNQHVILKPGDFKSDPKNNCTF FSCVKIHNQLISS VSNITCPNFDASICIPGSITFMPNGCCKTCTPRNETRVPCSTVPVTTEVSYAGCTKTVL MNHCSGSCGTF VMYSAKAQALDHSCSCCKEEKTSQREVVLSCPNGGSLTHTYTHIESCQCQDTVCGL PTGTSRRARRSPRH LGSG </p> |
| <p> <i>MUC4</i> <i>(Mucina 4)</i> </p> | <p> MKGARWRRVPWVSLSCCLCLLPHVVPGTTEDTLITGSKTPAPVTTGSTATLEGQS TAASSRTSNQDI SASSQNHQTKSTETTSKAQDTLTQMMTSTLFSSPSVHNVMETVTQETAPPDEMSTS FPSSVTNTLMMTS KITITMTTSTDSTLGNTTEETSTAGTESSTPVTSAVSITAGQEGQSRTTSWRTSIQD TSA SSQNHWTRSTQT TRESQTSTLHRTTSTPSFSPSVHNVTGTVSQKTSPSGETATSSLCSVTNTSMMTSE KITVTTSTGSTLG NPGETSSVPVTGSLMPVTSAAALVTVDPEGQSPATFSRTSTQDTTAFSKNHQTQSVET TRVSQINTLNTLT PVTTSTVLSSPSGFNPSGTVSQETFPSGETTISSPSSVSNFLVTSKVFRMPISRDL GNTTEETSLSVS GTISAITSKVSTIWWSDTLSTALSPSSLPPKISTAFHTQQSEGAETTGRPHERSSFS VSQEIFTLHET </p> |

TTWPSSFSSKGHTTWSQTELPSTSTGAATRLVTGNPSTRAAGTIPRVPSKVSAIGEP
GEPTTYSSHSTTL
PKTTGAGAQTQWTQETGTTGEALLSSPSYSVIQMIKTATSPSSSPMLDRHTSQQITTA
PSTNHSTIHSTS
TSPQESPAVSQRGHTRAPQTTQESQTTRSVPMTDTKTVTTPGSSFTASGHSPSEIV
PQDAPTISAATTF
APAPTGNHHTTQAPTALQAAPSSH DATLGPSGGTSLSKTGALTLANSVVSTPGGPE
GQWTSASASTSPD
TAAAMTHTHQAESTEASGQTQTSEPASSGSRRTTSAGTATPSSSGASGTTPSGSEGIS
TSGETTRFSSNPS
RDSHTTQSTTELLSASASHGAIPVSTGMASSIVPGTFHPTLSEASTAGRPTGQSSPTS
PSASPQETA AIS
RMAQTQRTGTSRGS DTISLASQATDTFSTVPPTPPSITSSGLTSPQTQHTLSPSGSG
KTFTTALISNAT
PLPVTSTSSASTGHATPLAVSSATSASTVSSDSPLKMETSGMTT PSLKTDGGRRTAT
SPPPTTSQTIIST
IPSTAMHTRSTA APIPILPERGVSLFPYGADAGDLEFVRRTVDFTSPLFKPATGFPLGS
SLRDSLYFTDN
GQIIFPESDYQIFSYNPLPTGFTGRDPVALVAPFWDDADFSTGRGTTFFYQEYETFYG
EHLLVQQAESW
IRKITNNGGYKARWALKVTWVNAHAYPAQWTLGSNTYQAILSTDGSRSYALFLYQSG
GMQWDVAQRSGKP
VLMGFSSGDGFFENSPLMSQPVWERYRPDRFLNSNSGLQGLQFYGLHREERP NYR
LECLQWLKSQPRWPS
WGWNQVSCPCSWQQGRRDLRFQPV SIGRWGLGSRQLCSFTSWRGGVCCSYGPW
GEFREGWHVQRPWQLAQ
ELEPQSWCCRWNDKPYLCALYQQRPHVGCATYRPPQPAWMFGDPHITTL DGVSY
TFNGLGDFLLVGAQD
GNSSFLLQGRTAQTGSAQATNFIAFAAQYRSSLGPVTVQWLLEPHDAIRVLLDNQTV
TFQPDHEDGGGQ
ETFNATGVLLSRNGSEASAFDGWATVSVIALSNILHSSASLPPEYQNRTEGLLG VWN
NNPEDDFRMPNG
STIPPGSPEEMLFHFGMTWQINGTGLLGKRNDQLPSNFTP VFYSQLQKNSSWAEHLI
SNCDGDSSCIYDT
LALRNASIGLHTREVSKNYEQANATLNQYPPSINGGRVIEAYKGQTTLIQYTSNAEDAN
FTLRDSC TDLE

| | |
|---|--|
| | <p>LFENGTLLWTPKSLEPFTLEILARSAKIGLASALQPRTVVCHCNAESQCLYNQTSRVG NSSLVAGCKCD GGTFGRYCEGSEDACEEPCFPSVHCVPKGKCEACPPNLTGDGRHCAALGSSFLCQ NQSCPVNYCYNQGHC YISQTLGCQPMCTCPPAFTDSRCFLAGNNFSPTVNLELPLRVIQLLLSEENASMAEV NASVAYRLGTLN MRAFLRNSQVERIDSAAPASGSPIQHWMVISEFQYRPRGPVIDFLNNQLLAAVVEAFL YHVPRRSEEPN DVVFQPISGEDVRDVTALNVSTLKAYFRCDGYKGYDLVYSPQSGFTCVSPCSRGYCD HGGQCQHLPSPGR CSCVSFSIYTAWGEHCEHLSMKLDAFFGIFFGALGGLLLLGVGTFVVLRFWGCSEAR FSYFLNSAEALP</p> |
| <p><i>MUC16</i> (<i>Mucina 16</i>)</p> | <p>MLKPSGLPGSSSPTRSLMTGSRSTKATPEMDSGLTGATLSPKTSTGAIVVTEHTLPFT SPDKTLASPTSS VVGRTTQSLGVMSSALPESTSRGMTHSEQRTSPSLSPQVNGTPSRNYPATSMVSGL SSPRTRTSSTEGNF TKEASTYTLTVETTSGPVTEKYTVPTETSTTEGDSTETPWDTRYIPVKITSPMKTFADS TASKENAPVSM TPAETTVTDSHTPGRTNPSFGTLYSSFLDLSPKGTNPNSRGETSLELILSTTGYPFSSPE PGSAGHSRIST SAPLSSSASVLDNKISETSIFSGQSLTSPSLSPGVPEARASTMPNSAIPFSMTLSNAETS AERVRSTISSL GTPSISTKQTAETILTFHFAETMDIPSTHIAKTLASEWLGSPGTLGGTSTSALTTTSPS TTLVSEETNT HHSTSGKETEGTLNNTSMTPLETSAPGEESEMTATLVPTLGFTTLDSKIRSPSQVSSSH PTRELRTTGSTS GRQSSSTA AHGSSDILRATTSSTSKASSWTSESTAQQFSEPQHTQWVETSPSMKTE RPPASTSVAAPITT SVPSVVSFGFTTLKTSSTKGIWLEETSADTLIGESTAGPTTHQFAVPTGISMTGGSSTR GSQGTTHLLTRA TASSETSADLTLATNGVPVSVSPAVSKTAAGSSPPGGTKPSYTMVSSVIPETSSLQSS AFREGTSLGLTP LNTRHPFSSPEPDSAGHTKISTSIPLLSSASVLEDKVSATSTFHHKATSSITTGTPEIS TKTKPSSAVL</p> |

SSMTLSNAATSPERVRNATSPLTHPSPSGEETAGSVLTLSTSAETTDSPNIHPTGTLT
SESSESPSTLSL
PSVSGVKTTFFSSSTPSTHLFTSGEETETSSNPSVVSQPETSVSRVRTLASTSVPTPVF
PTMDTWPTRSAQ
FSSSHLVSELRATSSTSVTNSTGSALPKISHLTGTATMSQTNRDTFNDSAAPQSTTWP
ETSPRFKTGLPS
ATTTVSTSATSLSATVMMVSKFTSPATSSMEATSIREPSTTILTTETTNGPGSMAVAST
NIPIGKGYITEG
RLDTSHLPIGTTASSETSMDFTMAKESVSMVSPSQSMDAAGSSTPGRTSQFVDTFS
DDVYHLTSREITI
PRDGTSSALTPQMTATHPPSPDPGSARSTWLGILSSSPSSPTPKVTMSSTFSTQRVT
TSMIMDTVETSRW
NMPNLPSTTSLTPSNIPTSGAIGKSTLVPLDTPSPATSLASEEGGLPTLSTYPESTNTP
SIHLGAHASSE
SPSTIKLTMASVVKPGSYTPLTFPSIETHIVSTARMAVSSGSSPEMTAPGETNTGST
WDPTTYITTTDP
KDTSSAQVSTPHSVRTLRTTENHPKTESATPAAYSGSPKISSPNLTSPATKAWTID
TTEHSTQLHYTK
LAEKSSGFETQSAPGPVSVVIPTSPTIGSSTLELTSVDPGEPLVLAPSEQTTITLPMAT
WLSTSLTEEMA
STDLDISSPSSPMSTFAIFPPMSTPSHELKSEADTSAIRNTDSTTLDQHLGIRSLGRT
GDLTTVPITPL
TTTWTSVIEHSTQAQDTLSATMSPHTVQSLKDQTSIPASASPSHLTEVYPELGTQGR
SSEATTFWKPS
TDTLSREIETGPTNIQSTPPMDNTTGGSSSSGVTLGIAHLPIGTSSPAETSTNMALERR
SSTATVSMAGT
MGLLVTSAPGRSISQSLGRVSSVLSESTTEGVTDSSKGSSPRLNTQGNTALSSSLEPS
YAEGSQMSTSIP
LTSSPTTPDVEFIGSTFWTKEVTTVMTSDISKSSARTESSATLMSTALGSTENTGKEK
LRTASMDLPS
PTPSMEVTPWISLTLSNAPNTTDSLDSLHGVHTSSAGTLATDRSLNTGVTRASRENG
SDTSSKSLSMGN
STHTSMTYTEKSEVSSSIHPRPETSAPGAETTLTSTPGNRAISLTLPFSSIPVEEVISTGI
TSGPDINSA
PMTHTSPITPPTIVWTSTGTIEQSTQPLHAVSSEKVSQVQSTPYVNSVAVSASPTHEN
SVSSGSSTSSPY

SSASLESLDSTISRRAITSWLWDLTTSPLPTTWPSTSLSELLOSSSGHSGVSNPSST
TTEFPLFSAASTSA
AKQRNPETETHGPQNTAASTLNTDASSVTGLSETPVGASISSEVPLPMAITSRSDVSG
LTSESTANPSLG
TASSAGTKLTRTISLPTSESLVSRMNKDPWTVSIPLGSHPTTNTETSIPVNSAGPPGL
STVASDVIDTP
SDGAESIPTVSFSPSPDTEVTTISHFPEKTTTHSFRTISSLTHELTSRVTPIPGDWMSS
AMSTKPTGASPS
ITLGERRTITSAAPTTSPIVLTASFTETSTVSLDNETTVKTS DILDARKTNELPSDSSSSS
DLINTSIAS
STMDVTKTASISPTSISGMTASSSPSLFSSDRPQVPTSTTETNTTATSPSVSSNTYSLD
GGSNVGGTPSTL
PPFTITHPVETSSALLAWSRPVRTFSTMVSTDTASGENPTSSNSVVTSPAPGTWTS
VGSTTDLPAMGFL
KTSPAGEAHSLLASTIEPATAFTPHLSAAVVTGSSATSEASLLTSESKAIHSSPQTPTT
PTSGANWETS
ATPESLLVVTETS DTTLSKILVTDILFSTVSTPPSKFPSTGTLGASFP TLLPDTPAIP
LTATEPTSS
LATSFDSTPLVTIASDSLGTVPETTLT MSETSNGDALVLKTVSNPDRSIPGITIQQVTES
PLHPSSTSPS
KIVAPRNTTYEGSITVALSTLPAGTTGSLVFSQSSSENSETTALVDSSAGLERASVMPLT
TGSQGMASGG
IRSGSTHSTGKTFSSLPLTMNPGEVTAMSEITNRLTATQSTAPKGIPVKPTSAESGL
LTPVSASSSPS
KAFSLTTAPPTWGIPQSTLTFFEFSEVPSLDTKSASLPTPGQSLNTIPDSDASTASSLS
KSPEKNPRAR
MMTSTKAISASSFQSTGFTETPEGSASPSMAGHEPRVPTSGTGDP RYASESMSYPD
PSKASSAMTSTSLA
SKLTTLFSTGQAARSGSSSSPISLSTEKETSFLSPTASTSRKTS LFLGPSMARQPNILV
HLQTSALTLSP
TSTLNMSQEEPELTSSQTIAEEEGTTAETQTLTFTPSETPTSLLPVSSPTEPTARRKS
SPETWASSISV
PAKTSLVETTDGTLVTTIKMSSQAAQGNSTWPAPAEETGSSPAGTSPGSP EMSTTLKI
MSSKEPSISPEI
RSTVRNSPWKTPETTVPMETTVEPVTLQSTALGSGSTSISHLPTGTTSP TKSPTENML
ATERVSLSPSP

EAWTNLYSGTPGGTRQSLATMSSVSLESPTARSITGTGQQSSPELVSKTTGMEFSM
WHGSTGGTTGDTHV
SLSTSSNILEDPVTSPNSVSSLTDKSKHKTETWVSTTAIPSTVLNNKIMAAEQQTSRSV
DEAYSTSSWS
DQTSGSDITLGASPDVTNTLYITSTAQTSLVSLPSGDQGITSLTNPSSGGKTSSASSVT
SPSIGLETLRA
NVAVKSDIAPTAGHLSQTSSPAEVSILDVTTAPTPGISTTITMGTNSISITTPNPEVG
MSTMDSTPAT
ERRTTSTEPSTWSSTAASDSWTVTDMTSNLKVARSPTISTMHTTSFLASSTELDS
MSTPHGRITVIGT
SLVTPSSDASAVKTETSTSERLSPSDTTASTPISTFSRVQRMSISVPDILSTSWTPSS
TEAEDVPVSMV
STDHASTKTDPNPLSTFLFDSLSTLDWDTGRSLSSATATTSAPQGATTPQELTLETM
ISPATSQLPFSI
GHITSAVTPAAMARSSGVTFSRPDPTSKKAEQTSTQLPTTTSAHPGQVPRSAATLD
VIPHTAKTPDATF
QRQGQALTTEARATSDSWNEKEKSTPSAPWITEMMNSVSEDTIKEVTSSSSVLRTL
NTLDINLESGTTS
SPSWKSSPYERIAPSESTTDKEAIHPSTNTVETTGWVTSSEHASHSTIPAHSASSKLT
SPVVTTSTREQA
IVSMSTTTWPESTRARTEPNFLTIELRDVSPYMDTSSTTQTSIISSPGSTAITKGPRT
ITSSKRISS
FLAQMRSSDSPSEAITRLSNFPAMTESGGMILAMQTSPPGATSLSAPTLDTSATAS
WTGTPLATTQRFT
YSEKTTLFSKGPEDTSQPSPPSVEETSSSSSLVPIHATTSPSNILLTSQGHSPSSTPPV
TSVFLSETSGL
GKTTDMSRISLEPGTSLPPNLSSTAGEALSTYEASRDTKAIHHSADTAVTNMCARNES
SESPIGHTKPSK
ATSPLVTSHIMGDITSSTSVFGSSETTEIETVSSVNQGLQERSTSQVASSATETSTVIT
HVSSGDATTHV
TKTQATFSSGTSISSPHQFITSTNTFTDVSTNPSTSLIMTESSGVITTTQTGPTGAATQ
GPYLLDTSTMP
YLTETPLAVTPDFMQSEKTTLISKGPKDVSWTSPPSVAETSYPSSLTPFLVTTIPPATS
TLQGQHTSSPV
SATSVLTSGLVKTTDMLNTSMEPVTNSPQNLNPSNEILATLAATTDIETIHPSINKAVT
NMGTAASSAHV

LHSTLPVSSEPSTATSPMVPASSMGDALASISIPGSETTDIEGEPTSSLTAGRKENSTL
QEMNSTTESNI
ILSNVSVGAIITEEATKMEVPSFDATFIPTPAQSTKFPDIFSVASSRLSNSPPMTISTHMT
TTQTGSSGATS
KIPLALDTSTLETSAGTPSVVTEGFAHSKITTAMNNDVKDVSQTNPPFQDEASSPSSQ
APVLVTTLPSSV
AFTPQWHSTSSPVMSSVLTSVLKTAGKVDTSLETVTSSPQSMNTLDDISVTSAAAT
DIETHPSINT
VVTNVGTTGSFAESHSTVSAYPEPSKVTSNVTSTMEDTTISRSIPKSSKTRTETET
TSSLTPKLRET
SISQEITSSTETSTVPYKELTGATTEVSRTDVTSSSSTSFPQDQSTVSLDISTETNTRL
STSPIMTESA
EITITTQTGPHGATSQDFTTMDPSNTPQAGIHSAMTHGFSQLDVTTLMSRIPQDVSW
TSPPSVDKTSSP
SSFLSSPAMTTPSLISSTLPEDKLSSPMTSLLTSGLVKITDILRTRLEPVTSSLPNFSSTS
DKILATSKD
SKDTKEIFPSINTEETNVKANNSGHESHSPALADSETPKATTQMVIITTVGDPAPSTM
PVHGSSETTNI
KREPTYFLTPRLRETSTSQESSFPTDTSFLLSKVPTGTITEVSSTGVNSSKISTPDHD
KSTVPPDTFTG
EIPRVFTSSIKTKSAEMTITQASPPEASASHSTLPLDTSTTLSQGGTHSTVTQGFYSE
VTTLMGMGPGN
VSWMTTPPVEETSSVSSLMSSPAMTSPSPVSSTSPQSIPSSPLPVTALPTSVLVTTTD
VLGTTSPESVTS
SPPNLSSITHERPATYKDTAHTTEAMHHSTNTAVTNVGTSGSGHKSQSSVLADSETSK
ATPLMSTTSTLG
DTSVSTSTPNISQTNQIQTEPTASLSPRLRESSTSEKTSSTTETNTAFSYVPTGAIQA
SRTEISSRSTS
ISDLDRPTIAPDISTGMITRLFTSPIMTKSAEMTVTTQTTTPGATSQGILPWDSTTLFQ
GGTHSTVSQG
FPHSEITTLRSRTPGDVSWMTTPPVEETSSGFSLMSPSMTSPSPVSSTSPESIPSSPL
PVTALLTSVLVT
TTNVLGTTSPPEVTSSPPNLSSPTQERLTTYKDTAHTTEAMHASMHTAVANVGTSISG
HESQSSVPADS
HTSKATSPMGITFAMGDTSVSTSTPAFFETRIQTESTSSLIPGLRDTRTSEEINTVTETS
TVLSEVPTTT

TTEVSRTEVITSSRTTISGPDHSMSPYISTETITRLSTFFVVTGSTEMAITNQTGPIGTI
SQATLTLDT
SSTASWEGTHSPVTQRFPHSEETTTMSRSTKGVSWQSPPSVEETSSPSSPVPLPAIT
SHSSLYSAVSGSS
PTSALPVTSLLTSGRRKTIDMLDTHSELVTSSLPSASSFSGEILTSEASTNTETIHFSEN
TAETNMGTTN
SMHKLHSSVSIHSQPSGHTPPKVTGSMMEDAIVSTSTPGSPETKNVDRDSTSPLTPE
LKEDSTALVMNST
TESNTVFSSVSLDAATEVSRAEVTTYDPTFMPASAQSTKSPDISPEASSSHSNPPLTI
STHKTIATQTG
PSGVTSLGQLTLDTSTIATSAGTPSARTQDFVDSETTSVMNNDLNDVLKTSFSAEEA
NSLSSQAPLLVT
TSPSPVTSTLQEHSTSSLVSVTSVPTPTLAKITDMDTNLEPVTRSPQNLRLNTLATSEAT
TDTHTMHPSIN
TAVANVGTSSPNEFYFTVSPDSDPYKATSAVVITSTSGDSIVSTSMPRSSAMKKIESE
TTFSLIFRLRE
TSTSQKIGSSSDTSTVFDKAFTAATTEVSRTELTSRSSRTSIQGTEKPTMSPDTSTRSVT
MLSTFAGLTKS
EERTIATQTGPHRATSQGLTWDTSISSQAGTHSAMTHGFSQLDLSTLTSRVPEYIS
GTSPPEKTSS
SSSLLSLPAITSPSPVPTTLPESRPSSPVHLTSLPTSGLVKTTDMLASVASLPPNLGST
SHKIPTTSEDI
KDTEKMYPSTNIAVTNVGTTTSEKESYSSVPAYSEPPKVTSPMVTSFNIRDIVSTSM
GSSEITRIEME
STFSLAHLKGTSTSQDPIVSTEKSAVLHKLTTGATETSRTEVASSRRTSIPGPDHSTE
SPDISTEVIPS
LPISLGITESSNMTIITRTGPPLGSTSQGTFTLDTPTTSSRAGTHSMATQEFPHSEM
VMNKDPEILSW
SUGERENCIAKTSFSSSLMPSPAMTSPPVSSSTLPKTIHTTSPMTSLLTPSLVMTDTL
GTSPEPTTSSPPL
SSTSHEILTTDDTTAIEAMHPSTSTAATNVETTSSGHGSQSSVLADSEKTKATAPMDT
TSTMGHVTVST
SMSVSSETTKIKRESTYSLTPGLRETSISQNASFSTDTIVLSEVPTGTTAEVSRTEVTS
SGRTSIPGPS
QSTVLPEISTRMTRLFASPTMTESAEMTIPTQTGPSGSTSQDTLTLDTSTTKSQA
HSTLTQRFPHSE

MTTLMSRGP GDMSWQSSPSLENPSSLPSLLSLPATTSPPPISSTLPVTISSSPLPVTSL
LTSSPVTTTTDM
LHTSPELVTSSPPKLSHTSDERLTTGKDTTNEAVHPSTNTAASNVEIPSSGHESPSS
ALADSSSETSKAT
PMFITSTQEDTTVAISTPHFLETSRIQKESISSLSPKLRETGSSVETSSAIETSAVLSEVS
IGATTEISR
TEVTSSSRTSISGSAESTMLPEISTTRKIIKFPTSPILAESSEMTIKTQTSPPGSTSESTF
TLDTSTTPS
LVITHSTMTQRLPHSEITTLVSRGAGDVPRPSSLPVEETSPPSSQLSLSAMISPSPVSS
TLPASSHSSSA
SVTSLLLTPGQVKTEVLDASAEPETSSPPSLSSTSVEILATSEVTTDTEKIHPPFSNTAVT
KVGTSSSSGHE
SPSSVLPDSETTKATSAMGTISIMGDTSVSTLTPALSNTRKIQSEPASSLTTRLRETTS
SETSLATEAN
TVLSKVSTGATTEVSRTEAISFSRTSMMSGPEQSTMSQDISIGTIPRISASSVLTESAKMT
ITTQTGPSES
TLESTLNLNTATTPSWVETHSIVIQQGFHPEMTTSMGRGPGGVSWSPPPFVKETSPP
SSPLSLPAVTSPH
PVSTTFLAHIPPSPPLPVTSLLTSGPATTDDILGTSTEPGTSSSSSLSTTSHERLTTYKD
TAHTEAVHPST
NTGGTNVATTSSGYKSQSSVLADSSPMCTTSTMGDTSVLTSTPAFLETRRIQTELASS
LTPGLRESSGSE
GTSSGTKMSTVLSKVPTGATTEISKEDVTSIPGPAQSTISPDISTRVSWFSTSPVMTE
SAEITMNTHTS
PLGATTQGTSTLDTSSSTSLTMTHSTISQGFHSQMSTLMRRGPEDVSWMSPPLLEK
TRPSFSLMSSPAT
TSPSPVSSTLPESISSSPLPVTSLLTSGLAKTTDMLHKSSEPVTNSPANLSSTSVEILAT
SEVTTDTEKT
HPSSNRTVTDVGTSSSGHESTSFVLADSQTSKVTSMPVITSTMEDTSVSTSTPGFFET
SRIQTEPTSSLT
LGLRKTSSSEGTSLATEMSTVLSGVPTGATAEVSRTEVTSSSRTSISGFFAQLTVSPE
TSTETITRLPTSS
IMTESAEMMIKTQDPPGSTPESTHTVDISTTPNWWETHSTVTQRFHSEM TTLVSRS
PGDMLWPSQSSV
EETSSASSLLSLPATTSPSPVSSTLVEDFPSASLPVTSLLLNPGLVITDRMGISREPGT
SSTSNLSSTSH

ERLTTLEDTVDTEDMQPSTHTAVTNVRTSISGHESQSSVLSDSETPKATSPMGTTYT
MGETSVSISISTDF
FETSRIQIEPTSSLTSGLRETSSSERISSATEGSTVLSEVPSGATTEVSRTEVISSRGTS
MSGPDQFTIS
PDISTEAITRLSTSPIMTESAESAITIETGSPGATSEGLTLTDTSTTTFFWSGTHSTASPG
FSHSEM TTLM
SRTPGDVPWPSLPSVEEASSVSSSLSSPAMTSTSFTSTLPESISSSPHPVTALLTLGP
VKTTDMLRTSSE
MASCOTASSPPNLSSTSAEILATSEVTKDREKIHPSSNTPVVNVGTVIYKHLSPSSVLA
DLVTTKPTSPMATTSS
TLGNTSVSTSTPAFPETMMTQPTSSLTSGLREISTSQETSSATERSASLSGMPTGATT
KVS RTEALS LGR
TSTPGPAQSTISPEISTETITRISTPLTTTGAEMTITPKTGHSGASSQGTFTLDTSSRA
SWPGTHSAAT
HRSPHSGMTTPMSRGPEDVSWPSRPSVEKTSPSSLVLSAVTSPSPLYSTPSESS
HSSPLRVTSLFTPV
MMKTTDMLDTSLEPVTTSPPSMNITSDESLATSKATMETEAIQLSENTAVTQMGTISA
RQEFYSSYPGLP
EPSKVTSPVVTSSTIKDIVSTTIPASSEITRIEMESTSTLTPTPRETSTSQEIHSATKPST
VPYKAL TSA
TIEDSMTQVMSSSRGPPSPDQSTMSQDISTEVITRLSTSPIKTESTEMTITTQTGSPGAT
SRGTLTLDTST
TFMSGTHSTASQGFSHSQMTALMSRTPGDVPWLSHPSVEEASSASFSLSSPVM TSS
SPVSS TLPDSIHSS
SLPVTSLLTSGLVKTELLGTSSEPETSSPPNLSSTSAEILAITEVTTDTEKLEMTNVVT
SGYTHESPSS
VLADSVTTKATSSMGITYPTGDTNVL TSTPAFSDTSRIQTKSKLSLTPGLMETSISEETS
SATEKSTVLS
SVPTGATTEVSRTEAISSSRTSIPGPAQSTMSSDTSMETITRISTPLTRKESTDMAITPK
TGPSGATSQG
TFTLDSSSTASWPGTHSATTQRFPQSVVTTTPMSRGPEDVSWPSPLSVEKNSPPSSL
VSSSSVTSPSPLYS
TPSGSSHSSPVPVTSLFTSIMMKATDMLDASLEPETTSAPNMNITSDESLAASKATTE
TEAIHV FENTAA
SHVETTSATEELYSSSPGFSEPTKVISPVVTSSSIRDNMVSTTMPGSSGITRIEIESMSS
LTPGLRETRT

SQDITSSTETSTVLYKMPSGATPEVSRTEVMPSSRTSIPGPAQSTMSLDISDEVVTRL
STPIMTESAEI
TITTQTGYSLATSQVTLPLGTSMTFLSGTHSTMSQGLSHSEMNLMSRGPESLSWTS
PRFVETTRSSSSL
TSLPLTTSLSPVSSTLLDSSPSSPLPVTSLILPGLVKTTEVLDTSSSEPKTSSSPNLSSTS
VEIPATSEIM
TDTEKIHPSNTAVAKVRTSSSVHESHSSVLADSETTITIPSMGITSAAVDDTTVFTSNP
AFSETRRIPE
PTFSLTPGFRETSTSEETTSITETSAVLYGVPTSATTEVSMTEIMSSNRIHIPDSQSTM
SPDIITEVIT
RLSSSSMMSESTQMTITTQKSSPPGATAQSTLTLATTTAPLARTHSTVPPRFLHSEMT
TLMSRSPENPSWK
SSLFVEKTSSSSSLLSLPVTTPSPVSSTLPQSIPSSSFVTSLLTPGMVKTTDTSTEPG
TSLSPNLSGTS
VEILAASEVTTDTEKIHPSMAVTNVGTTSSGHELYSSVSIHSEPSKATYPVGTPESSM
AETSISTSMPA
NFETTGFEAEPFSLTSGFRKTNMSLDTSSVTPNTNPSSPGSTHLLQSSKTDFTSSAK
TSSPDWPPASQY
TEIPVDIITPFNASPSITESTGITSFPESRFTMSVTESTHHLSTDLLPSAETISTGTMPS
LSEAMTSFA
TTGVPRAISGSGSPFSRTEGPGDATLSTIAESLPSSTPVPFSSSTFTTTDSSTIPALHE
ITSSSATPYR
VDTSLGTESSTTEGRLVMVSTLDTSSQPGRTOSSPILDTRMTESVELGTVTSAYQVPS
LSTRLTRTDGIM
EHITKIPNEAAHRTIRPVKGPQTSTSPASPKGLHTGGTKRMETTTTALKTTTTALKTT
SRATLTTSVYT
PTLGLTLPNASMQMASTIPEMMITTPYVFPDVPETTSSLATSLGAETSTALPRTTTPS
VFNRESETTAS
LVSRSGAERSPIQTLDVSSSEPDTTASWVIHPAETIPTVSKTTPNFFHSELDTVSSTA
TSHGADVSSAI
PTNISPSELDALTPLVTISGDTSTTFPTLTKSPHETTRTTWLTHPAETSSTIPRTIPNFS
HHESDATP
SIATSPGAETSSAIPIMTVSPGAEDLVTSQVTSSGTDNRNMTIPTLTLSPGEPKTIASLVT
HPEAQTSSAI
PTSTISPAVSRVLVSMVTSLSAAKTSTNRALTNSPGEPATTVSLVTHPAQTSPTVPWT
TSIFFHKSDDT

PSMTTSHGAESSAVPTPTVSTEVPGVVTPLVTSRAVISTTIPILTLSPGEPETTPSM
ATSHGEEASSA
IPTPTVSPGVPGVVTSLVTSRAVTSTTIPILTFSLGEPETTPSMATSHGTEAGSAVPTV
LPEVPGMVT
LVASSRAVTSTTLPTLTLSPGEPETTPSMATSHGAEASSTVPTVSPEVPGVVTSLVTS
SSGVNSTSIPTL
ILSPGELETTSPMATSHGAEASSAVPTPTVSPGVSGVVTPLVTSRAVSTTIPILTLSS
EPETTPSMA
TSHGVEASSAVLTVSPEVPGMVTSLVTSSRAVTSTTIPTLTISSDEPETTTSLVTHSEA
KMISAIPTLAV
SPTVQGLVTSLVTS SSGSETSAFNLTVASSQPETIDSWVAHPGTEASSVVPTLVSTG
EPFTNISLVTHP
AESSSTLPRTTSRFHSSELDTMPSTVTSPEAESSAISTTISPGIPGVLTSLVTS SGRDI
SATFPTVPES
PHESEATASWVTHPAVTSTTVPRTPNYSHSEPDTTPSIATSPGAEATSDFPTITVSP
DVPDMVTSQVTS
SGTDTSIPTLTLSSGEPETTTSFITYSEHTSSAIPTLPVSPGASKMLTSLVISSGTDS
TTTTPTLTE
TPYEPETTAIQLIHPAETNTMVPRTTPKFHSHKSDTTLPVAITSPGPEASSAVSTTTISP
DMSDLVTSLV
PSSGTDSTTFPTLSETPYEPETTATWLTHPAETSTTVSGTIPNFHSHRGSDTAPSMVT
SPGVDTRSGVPT
TTIPPSIPGVVTSQVTSSATDTSTAIPTLTPSPGEPETTASSATHPGTQTGFTVPIRTVP
SSEPDTMASW
VTHPPQTSTPVSRTTSSFSHSSPDATPVMATSPRTEASSAVLTTISPGAPEMVTSQIT
SSGAATSTTVPT
LTHSPGMPETTALLSTHPRTETS KTFPASTVFPQVSETTASLTIRPGAETSTALPTQTT
SSLFTLLVTGT
SRVDLSPTASPGVSAKTAPLSTHPTETSTMIPTSTLSLGLLETTGLLATSSSAETSTS
TLTLTVSPAVS
GLSSASITTDKPQTVTSWNTETSPSVTSVGPPEFSRTVTGTTMTLIPSEMPTPKTSH
GEGVSPTTILRT
TMVEATNLATTGSSPTVAKTTTTFNLAGSLFTPLTTPGMSTLASESVTSRTSYNHR
WISTTSSYNRRY
WTPATSTPVTSTFSPGISTSSIPSSTAATVPFMVPFTLNFTITNLQYEEDMRHPGSRKF
NATERELQGLL

KPLFRNSSLEYLYSGCRLASLRPEKDSSATAVDAICTHRPDPEDLGLDRERLYWELSN
LTNGIQELGPYT
LDRNSLYVNGFTHRSSMPTTSTPGTSTVDVGTSGTPSSSPSPTTAGPLLMPFTLNFTI
TNLQYEEDMRRT
GSRKFNTMESVLQGLLKPLFKNTSVGPLYSGCRLTLRPEKDGAATGVDAICTHRLDP
KSPGLNREQLYW
ELSKLTNDIEELGPYTLDRNSLYVNGFTHQSSVSTTSTPGTSTVDLRTSGTPSSLSSPT
IMAAGPLLVPF
TLNFTITNLQYGEDMGHPGSRKFNTTERVLQGLLGPIFKNTSVGPLYSGCRLTSLRSE
KDGAATGVDAIC
IHHLDPKSPGLNRERLYWELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRTSVPTSSTPG
TSTVDLGTSGTP
FSLPSPATAGPLLVLFTLNFTITNLKYEEDMHRPGSRKFNTTERVLQTLGPMFKNTSV
GLLYSGCRLTL
LRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGVDREQLYWELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLY
VNGFTHWIPVPTS
STPGTSTVDLGSSTPSSLPSPTTAGPLLVPFTLNFTITNLKYEEDMHCPGSRKFNTTE
RVLQSLLGPMFK
NTSVGPLYSGCRLTLRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGVDREQLYWELSQLTNG
IKELGPYTLDRNS
LYVNGFTHQTSAPNTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLPSPTSAGPLLVPFTLNFTINLQYEE
DMHPGSRKF
NTERVLQGLLGPMFKNTSVGLLYSGCRLTLRPEKNGAATGMDAICSHRLDPKSPG
LNREQLYWELSQL
THGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSVAPTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLPSPTTAVP
LLVPFTLNFTIT
NLQYGEDMRHPGSRKFNTTERVLQGLGPIFKNTSVGPLYSGCRLISLRSEKDGAAT
GVDAICTHHLNPQ
SPGLDREQLYWQLSQMTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSGLTTSTPWTSTVDL
GTSGTPSPVPSPT
TTGPLLVPFTLNFTITNLQYEENMGHPGSRKFNTESVLQGLLKPLFKSTSVGPLYSGC
RLTLRPEKDG
VATRVDAICTHRPDPKIPGLDRQQLYWELSQLTHSITELGPYTLDRDSLYVNGFTQRS
SVPTTSTPGTFT
VQPETSETPSSLPGPTATGPVLLPFTLNFTITNLQYEEDMRRPGSRKFNTTERVLQGL
LMPLFKNTSVSS

LYSGCRLTLLRPEKDGAATRVDVCTHRPDPKSPGLDRERLYWKLSQLTHGITELGP
YTLDRHSLYVNGF
THQSSMTTTRTPDTSTMHLATSRTPASLSGPMASPLLVFTINFTITNLRYEENMHHP
GSRKFNTTERV
LQGLLRPVFKNTSVGPLYSGCRLTLLRPPKDGAAATKVDICTYRPDPKSPGLDREQLY
WELSQLTHSITE
LGPYTLDRDLSLYVNGFTQRSSVPTTSIPGTPTVDLGTSGTPVSKPGPSAASPLLVFTL
NFTITNLRYEE
NMQHPSGRKFNTTERVLQGLLRSLFKSTSVGPLYSGCRLTLLRPEKDGATGVDAIC
THHPDPKSPRLDR
EQLYWELSQLTHNITELGPYALDNDLSLVNGFTHRSSVSTTSTPGTPTVYLGASKTPA
SIFGPSAASHLL
ILFTLNFTITNLRYEENMWPGSRKFNTTERVLQGLLRPLFKNTSVGPLYSGCRLTLLRP
EKDGEATGVDA
ICTHRPDPTGGLDREQLYLELSQLTHSITELGPYTLDRDLSLYVNGFTHRSSVPTTST
GVVSEEPFTLNF
TINNLRYMADMGGQPGSLKFNITDNVMQHLLSPLFQRSSLGARYTGCRVIALRSVKNG
AETRVDLLCTYLQ
PLSGPGLPIKQVFHELSSQTHGITRLGPYSLDKDSLYLNGYNEPGPDEPPTTPKPATT
FLPPLSEATTAM
GYHLKTLTLNFTISNLQYSPDMGKGSATFNSTEGVLQHLLRPLFQKSSMGPFFYLGQCQL
ISLRPEKDGAAT
GVDTTCTYHPDPVGPGLDIQQLYWELSQLTHGVTQLGFYVLDLDRDLSLFINGYAPQNLSI
RGEYQINFHIVN
WNLSNPDPPTSSEYITLLRDIQDKVTTLYKGSQQLHDTFRFCLVTNLTMDSVLVTVKALFS
SNLDPSLVEQV
FLDKTLNASFHWLGSTYQLVDIHVTEMESSVYQPTSSSSTQHLYNFTITNLPYSQDK
AQPGTTNYQRNK
RNIEDALNQLFRNSSIKSYFSDCQVSTFRSVPNRHHTGVDSLCNFSPLARRVDRVAIY
EEFLRMTRNGTQ
LQNFTLDRSSVLVDGYSPNRNEPLTGNSDLPFWAVILIGLAGLLGVITCLICGVLVTTR
RRKKEGEYNVQ
QQCPGYYQSHLDLEDLQ

| | |
|--|---|
| <p><i>MBP</i> (Proteína básica mayor) (PRG2)</p> | <p>MKLPLLLALLFGAVSALHLRSETSTFETPLGAKTLPEDDEETPEQEMEETPCRELEEEE EW GSGSEDASKKDGAVESISVPMVDKNLTCPEEEDTVKVVGIPGCQTCRYLLVRSLQT FSQ AWFTCRRCYRGNLVSIIHNFNINYRIQCSVSALNQGQVWIGGRITGSGRCRRFQWVD GSRW NFAYWAAHQPWSRGGHCVALCTRGGHWRRRAHCLRRLPFICSY</p> |
| <p><i>H1R</i> (Receptor de histamina H1)</p> | <p>MSLPNSSCLEDKMCESNKTTMASPQLMPLVVVLSTICLVTVGLNLLVLYAVRSEKRLH TVGNLYIVSLS VADLIVGAVVMPMNILYLLMSKWSLGRPLCLFWLSMDYVASTASIFSVFILCIDRYRSV QQPLRYLKYRT KTRASATILGAWFLSFLWVIPILGWNHFMQQTSVRREDKCETDFYDVTWFKVMTAIIIN FYLPTLLMLWFI AKIYKAVRQHCQHRELINGSLSFSEIKLRPENPKGDAKKPGKESPWEVLKRKPKDAG GGSVLKSPSQTP KEMKSPVFSQEDDREVDKLCFPLDIVHMQTAAEGSSRDYVAVNQSHGQLKTDEQ GLNTHGASEISEDQ MLGDSQSFSRTDSDTTTETASGKGLRSGSNTGLGYIKFTWKRLRSHSRQYVSGLH MNRERKAAKQLGFI MAAFILCWIPYFIFFMVIAFCKNCCNEHLHMFTIWLGYINSTLNPLIYPLCNENFKKTFK RILHIRS</p> |
| <p><i>H4R</i> (Receptor de histamina H4)</p> | <p>MSESNSTGILPPAAQVPLAFLMSSFAFAMVGNNAVILAFVVDNRNLRHRSNYFFLNLA SDFLVGLISIP LYIPHVLFNWNFGSGICMFWLITDYLLCTASVYNIVLISYDRYQSVSNVSYRAQHTGI MKIVAQMVAVW ILAFLVNGPMILASDSWKNSTNTKDCEPGFVTEWYILTITMLLEFLLPVISVAYFNVQIY WSLWKRRALS RCPSHAGFSTTSSSASGHLHRAGVACRTSNPGLKESAASRHSESSPRRKSSILVSLR THMNSSITAFKVG FWRSESAALRQREYAELLRGRKLARSLAILLSAFAICWAPYCLFTIVLSTYPRTERPKS VWYSIAFWLQW FNSFVNPFLYPLCHRRFQKAFWKILCVTKQPALSQNQSVSS</p> |

| | |
|--|--|
| <p><i>Elastasa de neutrófilos</i></p> | <p>MTLGRRLACLFLACVLPALLGGTALASEIVGGRRARPHAWPFMVSLQLRGGHFCGA TLIAPNFVMSAAH CVANVNVRAVRVVLGAHNLSRREPTRQVFAVQRIFENGYDPVNLNDIVILQLNGSATI NANVQVAQLPA QGRRLGNGVQCLAMGWLLGRNRGIASVLQELNVTVVTSLCRRSNVCTLVGRQA GVCFGDSGSPLVCNG LIHGIAFVRGGCASGLYPDAFAPVAQFVNWIDSIIQRSEDNPCPHRPDPDPASRTH</p> |
| <p><i>Mieloperoxidasa de neutrófilos</i></p> | <p>MGVPPFSSLRCMVDLGPCWAGGLTAEMKLLLALAGLLAILATPQPSEGAAPAVLGEV DTSLVLSSMEEAK QLVDKAYKERRESIKQRLRSGSASPMELLSYFKQPVAATRTAVRAADYLHVALDLLER KLRSLWRRPFNV TDVLTPAQLNVLSKSSGCAYQDVGVTCPEDQKYRTITGMCNRRSPTLGASNRAFVR WLPAEYEDGFSLP YGWTPGVKRNQFPVALARAVSNEIVRFPTDQLTPDQERSLMFMQWGQLLDHDLDF PEPAARASFVTGVN CETSCVQQPPCFPLKIPPNDPRIKNQADCIPFFRSCPACPGSNITIRNQINALTSFVDAS MVYGSEEPLA RNLRNMSNQLGLLAVNQRFDNQRALLPFDNLHDDPCLLTNRSARIPCFLAGDTRSS EMPELTSMHTELL REHNRLATELKSLNPRWDGERLYQEARKIVGAMVQIITYRDYLPVLGPTAMRKYLP YRSYNDSDPRI ANVFTNAFRYGHTLIQPFMFRLDNRYQMEPNPRVPLSRVFFASWRVVLEGGIDPILR GLMATPAKLNQ NQIAVDEIRERLFEQVMRIGLDLPALNMQRSRDHGLPGYNARRFCGLPQPETVGQL GTVLRNLKARKL MEQYGTNNIDIWMGGVSEPLKRKGRVGPLLACIIGTQFRKLRDGRFVWENEGVF SMQQRQALAQISLP RIICDNTGITTVSKNNIFMSNSYPRDFVNCSTLPALNLAWSREAS</p> |
| <p><i>MUC5AC (Mucina 5AC)</i></p> | <p>MSVGRRKLALLWALALALACTRHTGHAQDGSSESSYKHPALSPIARGPSGVPLRGA TVFPSLRTIPVVR ASNPAHNGRVCSTWGSFHYKTFDGDVFRFPGLCNVVFSEHCGAAYEDFNIQLRRSQ ESAAPTLSRVLMKV DGVVIQLTKGSVLVNGHPVLLPFSQSGVLIQQSSSYTKVEARLGLVLMWNHDDSLLE LDTKYANKTCGL</p> |

CGDFNGMPVVSELLSHNTKLTPMEFGNLQKMDPTDQCQDPVPEPPRNCSTGFGICE
ELLHGQLFSGCVA
LVDVGSYLEACRQDLFCEDTDLLSCVCHTLAEYSRQCTHAGGLPQDWRGPDFCPQ
KCPNNMQYHECRSP
CADTCSNQEHSRACEDHCVAGCCFCPEGTVLDDIGQTGCVPVSKCACVYNGAAYAP
GATYSTDCNCTCSG
GRWSCQEVPCPGTCSVLGGAHFSTFDGKQYTVHGDCSYVLTKPCDSSAFTVLAELR
RCGLTDSETCLKSV
TSLDGAQTVVVIKASGEVFLNQIYTQLPISAAVNTIFRPSTFFIIAQTSLGLQLNLQLVP
TMQLFMQLA
PKLRGQTCGLCGNFNSIQADDFRTLSGVVEATAAAFFNTFKTQAACPNIIRNSFEDPCS
LSVENEKYAQHW
CSQLTDADGPFGRCHAAVKPGTYYSNCMFDTNCERSEDCLCAALSSYVHACAAKG
VQLGGWRDGVCTKP
MTTCPKSMTYHYHVSTCQPTCRSLSEGDIITCSVGFIPVDGCICPKGTFLDDTGKCVQ
ASNCPCYHRGSMI
PNGESVHDSGAICTCTHGLKSCIGGQAPAPVCAAPMVFFDCRNATPGDTGAGCQKS
CHTLDMTCYSPQCV
PGCVCPDGLVADGEGGCITAEDCPCVHNEASYRAGQTIRVGCNTCTCDSRMWRCT
DDPCLATCAVYGDGH
YLTFDGGQSYFNGDCEYTLVQNHCGGKDSTQDSFRVVTENVPCGTTGTTC SKAIKIIF
LGGFELKLSHGKV
EVIGTDESQEVPIYRQMGYLVVDTDIGLVLLWDKKTSIFINLSPEFKGRVCGLCGNFD
DIAVNDFATR
SRSVVDVLEFGNSWKLSPSCP DALAPKDPCTANPFRKSWAQKQCSILHGPTFAAC
HAHVEPARYYEACV
NDACACDSGGDCECFCTAVAAYAQAACHEVGLCVSWRTPSICPLFCDYYPPEGQCEP
OR QPCGVPCLRTCR
NPRGDCLRDVRGLEGCYPKCPPEAPIFDEDKMQCVATCPTPPLPPRCHVHGKSYRP
GAVVPSDKNCQSCL
CTERGVECTYKAEACVCTYNGQRFHPGDVIYHTTDGTGGCISARCGANGTIERRVYP
CSPTTPVPPTTFS
FSTPPLVVSSTHTPSNGPSSAHTGPPSSAWPTTAGTSPRTRLPTASASLPPVCGEKC
LWSPWMDVSRPGR
GTDSGDFDTLENLRAHGYRVCESPRSVE CRAEDAPGVPLRALGQRVQCSPDVGLTC
RNREQASGLCYNQ

IRVQCCTPLPCSTSSSPAQTTPPTTSKTTETRASGSSAPSSTPGTVSLSTARTTPAPG
TATSVKKTFFSTP
SPPPVPATSTSSMSTTAPGTSVVSSKPTPEPSTSSCLQELCTWTEWIDGSYPAGIN
GGDFDTFQNLRD
EGYTFCESPRSVQCRAESFPNTPLADLGQDVICSHTEGLICLNKNQLPPICYNYEIRIQ
CCETVNVCRDI
TRLPKTVATTRPTPHPTGAQTQTTFTTHMPSASTEQPTATSRGGPTATSVTQGTHTT
LVTRNCHPRCTWT
KWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAKSHPEVSIEHLGQV
VQCSREEGLVCR
NQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCEPRGCHMTSTPGSTSSSPAQTTPSTTSKTTETQA
SGSSAPSSTPGTVS
LSTARTTPAPGTATSVKKTFFSTPSPPPVPATSTSSMSTTAPGTSVVSSKPTPEPSTS
SCLQELCTWTEW
IDGSYPAGINGGDFDTFQNLRDEGYTFCESPRSVQCRAESFPNTPLADLGQDVIC
HTEGLICLNKNQL
PPICYNYEIRIQCCETVNVCRDITRPPKTVATTRPTPHPTGAQTQTTFTTHMPSASTEQ
PTATSRGGPTA
TSVTQGTHTTPVTRNCHPRCTWTTWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRP
EEITRLQCRAKSH
PEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCEPKGCPVTSTP
VTAPSTPSGRATSP
TQSTSSWQKSRTTTLVTTSTTSTPQTSTTYAHTTSTTSAPTARTTSAPTTRTTSASPA
STTSGPGNTPSP
VPTTSTISAPTTSTTSAPTTSTTSAPTSSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSAPTT
STTSARTSST
TSATTTSRISGPETTPSPVPTTSTTSATTTSTTSAPTTSTTSAPTSSTTSSPQTSTTSAP
TTSTTSGPGT
TPSPVPTTSTTSAPTTRTTSAPKSSTTSAATTSTTSGPETTPRPVPTTSTTSSPTTSTT
SAPTTSTTSAS
TTSTTSGAGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSAPISSTTSATTTSTTSGPGTTPSPVPTT
TTSAPTTSTTS
GPGTTPSAVPTTSTTSAPTTSTNSAPISSTTSATTTSRISGPETTPSPVPTASTTSASTT
STTSGPGTTP
SPVPTTSTISVPTTSTTSASTTSTTSASTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSAP
TTSTISAPTT

STTSATTTSTTSAPTPRRTSAPTTSTISASTTSTTSATTTSTTSATTTSTISAPTTSTTLS
PTTSTTSTT
ITSTTSAPISSTTSTPQTSTTSAPTTSTTSGPGTTSSPVPTTSTTSAPTTSTTSAPTRT
TSVPTSSTTS
TATTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTRRTSAPTTSTTSAPTTSTTSAPTSSTTSATT
TSTISVPTTST
TSVPGTTPSPVPTTSTISVPTTSTTSASTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSA
PTTSTISAPTT
STPSAPTTSTTLAPTTSTTSAPTTSTTSTPTSSTTSSPQTSTTSASTTSITSGPGTTPSP
VPTTSTTSAP
TTSTTSAATTSTISAPTTSTTSAPTTSTTSASTASKTSGLGTTSPPIPTTSTTSPPTTST
SASTASKTS
GPGTTPSPVPTTSTIFAPRTSTTSASTTSTTPGPGTTPSPVPTTSTASVSKTSTSHVSI
SKTTHSQPVTR
DCHLRCTWTKWFDIDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAESHPE
VSIEHLGQVVQC
SREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCETPKGCPVTSTPVTAPSTPSGRATSP
TQSTSSWQKSRTTT
LVTTSTTSTPQTSTTSAPTTTSTTSAPTTSTTSAPTTSTTSTPQTSISSAPTSSTTSAPT
SSTISARTTSI
ISAPTTSTTSSPTTSTTSATTTSTTSAPTSSTTSTPQTSKTSAASTTSSTSGSGTTPSPVT
TTSTASVSKT
STSHVSVSKTTHSQPVTRDCHPRCTWTKWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKI
CRRPEEITRLQCR
AKSHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCETPKGCPV
TSTSVTAPSTPSGR
ATSPTQSTSSWQKSRTTTLVTSSITSTTQSTTSAPTTSTTPASIPSTTSAPTTSTTSAP
TTSTTSAPTT
STTSTPQTTTSSAPTSSTTSAPTTSTISAPTTSTISAPTTSTTSAPTASTTSAPTSTSSA
PTTNTTSAPT
TSTTSAPITSTISAPTTSTTSTPQTSTISSPTTSTTSTPQTSTTSSPTTSTTSAPTTSTTS
APTTSTTST
PQTSISSAPTSSTTSAPTASTISAPTTSTTSFHTTSTTSPPTSSTSPQTSKTSAASTSS
TTSAGSGTTPS
PVPTTSTASVSKTSTSHVSVSKTTHSQPVTRDCHPRCTWTKWFDVDFPSPGPHGGD
KETYNNIIRSGEKI

CRRPEEITRLQCRAESHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQQDQQGPFKMCLNYEV
RVLCCEPKGCPVT
STPVTAPSTPSGRATSPTQSTSSWQKSRTTLLVTTSTTSTPQTSTTSAPTTSTIPASTP
STTSAPTTSTT
SAPTTSTTSAPTHRRTTSGPTTSTTLAPTTSTTSAPTTSTNSAPTTSTISASTTSTISAPT
TSTISSPTSS
TTSTPQTSKTSAASTSTTSGSGTTPSPVPTTSTTSASTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSP
VPSTSTTSAAT
TSTTSAPTRRTTSAPTSSMTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPTTS
TTSAPITSTTSG
PGSTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSASTASTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTRRTTSASTA
STTSGPGSTPS
PVPTTSTTSAPTRRTPASTASTTSGPGTTPSPVPTTSTTSASTTSTISLPTTSTTSAPI
TSMTSGPGTT
PSPVPTTSTTSAPTTTSTTSASTASTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSASTAST
SGPGTSLSPVPT
TSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTPVSKTST
SHLSVSKTTHS
QPVTSDCHPLCAWTKWFDVDFPS
HGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAESHPEVNIEHLG
QVVQCSREEGLVCRNQQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCEPRGCPVTSVTPYGTSPNTN
ALYPSLSTSMVSASV
ASTSVASSSVASSSVAYSTQTCFCNVADRLYPAGSTIYRHRDLAGHCYYALCSQDCQ
VVRGVDSDCPSTT
LPPAPATSPSISTSEPVELGCPNAVPPRKKGETWATPNCSEATCEGNNVISLRPRTC
PRVEKPTCANGY
PAVKVADQDGCCHHYQCQCVCSGWGDPHYITFDGTYTFLDNCTYVLVQQIVPVYG
HFRVLVDNYFCGAE
DGLSCPRSIILEYHQDRVVLTRKPVHGVMTNEIIFNNKVVSPGFRKNGIVSRIGVKMY
ATIPELGVQVM
FSGLIFSVEVPFSKFANNTGQCGTCTNDRKDECRTPRGTVVASCSEMSGLWNVSIP
DQPACHRPHTPT
TVGPTTVGSTTVGPTTVGSTTVGPTTPPAPCLPSPICQLILSKVFEPCHTVIPLLFYEG
CVFDRCHMTD
LDVVCSSLELYAALCASHDICIDWRGRTGHMCPFTCPADKVYQPCGSPNPSYCYGN
DSASLGALPEAGPI

| |
|---|
| <p>TEGCFCEPMTLFFSTSAQVCVPTGCPRLGPHGEPVKVGH TVGMDCQECTCEAAT WLTLCRPKLCPLPPA CPLPGFVPVPAAPQAGQCCPQYSCACNTSRC PAPVGCPEGARAIPTYQEGACCPVQ NCSWTVCSINGTLY QPGAVVSSSLCETCRCELPGGPPSDAFVVSCE TQICNTHCPVGFYQE QSGQCCGT CVQVACVTNTSKSP AHLFYPGETWSDAGNHCVTHQCEKHQDGLVVVTTKAC PPLSCSLDEARMSKDGC CRFCPPPPPPYQNS TCAVYHRSLIIQQQGCSSSEPVRLAYCRGN CGDSSSMYSLEGNTVEHRCQCCQELR TSLRNVT LHCTDGS SRAFSYTEVEECGCMGRRCPAPGDTQHSEEAEPEPSQEAESGSW ERGVPVSPMH</p> |
|---|

Tabla 4. Resultado de secuencias proteicas de biomarcadores de conjuntivitis alérgica leve y severa

| NOMBRE DEL BIOMARCADOR | SECUENCIA PROTEICA |
|--|---|
| <i>ECP</i> (proteína catiónica eosinófila) | <p>MVPKLFTSQICLLLLLGLMGVEGSLHARPPQFTRAQWF AIQHISLNPPRCTIAMRAINN Y RWRCKNQNTFLRRTTFANVVNVCGNQSI RCPHNRTLNNCHRSRFRVPLLHCDLINPGA QNI SNCTYADRPGRRFYVVACDNRDPRDSPRY PVPVHLDTTI</p> |
| <i>ICAM-1</i> (Molécula de adhesión intercelular 1) | <p>MAPSSPRPALPALLVLLGALFPGPGNAQTSVSPSKVILPRGGSVLVTCSTSCDQPKLL GI ETPLPKKELLPLGNNRKYVELSNVQEDSQPM CYSNCPDGQSTAKTFLTVYWTPERVE LAP LPSWQPVGKNLTLRCQVEGGAPRANLTVVLLRGEKELKREPAVGEPAEVTTTVLVRR DHH GANFSCRTELDLRPQGLELFENTSAPYQLQTFVLPATPPQLVSPRVLEVDTQGTVCS LD</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>GLFPVSEAQVHLALGDQRLNPTVTYGNDSFSAKASVSVTAEDEGTQRLTCAVILGNQ SQE</p> <p>TLQTVTIYSFPAPNVILTKPEVSEGTEVTVKCEAHPRAKVTLNGVPAQPLGPRAQLLLK A</p> <p>TPEDNGRSFSCSATLEVAGQLIHKNQTRELRVLYGPRLDERDCPGNWTWPENSQQT PMCQ</p> <p>AWGNPLPELKCLKDGTFFPLPIGESVTVTRDLEGTYLCRARSTQGEVTRKVTNVLSPR YE</p> <p>IVIITVVAAAVIMGTAGLSTYLNRQRKIKKYRLQQAQKGTMPKPNTQATPP</p> |
| <p><i>VCAM</i> (<i>Molécula de adhesión de células vasculares</i>)</p> | <p>MPGKMVVILGASNILWIMFAASQAFKIETTPESRYLAQIGDSVSLTCSTTGCESPFFSW R</p> <p>TQIDSPLNGKVTNEGTTSTLTMNPVSFGNEHSYLCTATCESRKLEKGIQVEIYSFPKDP E</p> <p>IHLSGPLEAGKPITVKCSVADVYPFDRLEIDLLKGDHLMKSQEFLEDADRKSLETKSLE V</p> <p>TFTPVIEDIGKVLVCRAKLHIDEMDSVPTVRQAVKELQVYISPKNTVISVNPSTKLQEGG SVTMTCSSEGLPAPEIFWSKKLDNGNLQHLSGNATLTLIAMRMEDSGIYVCEGVNLIG KN</p> <p>RKEVELIVQEKPFTEIISPGPRIAAQIGDSVMLTCSVMGCESPSFSWRTQIDSPLSGKV R</p> <p>SEGTNSTLTLSPVSFENEHSYLCTVTCGHKKLEKGIQVELYSFPRDPEIEMSGGLVNG SS</p> <p>VTVSKVPSVYPLDRLEIELLKGETILENIEFLEDTDMKSLENKSLEMTFIPTIEDTGKA LVCQAKLHIDDMEFEPKQRQSTQTLVNVAPRDTTVLVSPSSILEEGSSVNMTCLSQG FP</p> <p>APKILWSRQLPNGELQPLSENATLTLISTKMEDSGVYLCEGINQAGRSRKEVELIIQVT P</p> <p>KDIKLTAFPSESVKEGDTVIISCTCGNVPETWIIKKKAETGDTVLSIDGAYTIRKAQL KDAGVYECESKNKVGSQLRSLTLDVQGRENNKDYFSPELLVLYFASSLIIPAIGMIIYFA RKANMKGSYSLVEAQKSKV</p> |
| <p><i>MCP</i> (<i>Proteína quimiotáctica</i>)</p> | <p>MKVSAALLCLLLIAATFIPQGLAQPDAINAPVTCCYNFTNRKISVQRLASYRRITSSKCP KEAVIFKTIVAKEICADPKQKWWQDSMDHLDKQTQTPKT</p> |

| | |
|---------------------------------|--|
| <i>de monocitos)</i> | |
| <i>Eotaxina</i> | MKVSAALLWLLLIAAAFSPQGLAGPASVPTTCCFNLANRKIPLQRLESYRRITSGKCPQ K AVIFKTKLAKDICADPKKKWVQDSMKYLDQKSPTPKP |
| GAL 3 (<i>Galectina 3</i>) | MADNFSLHDALSGSGNPNPQGWPGAWGNQPAGAGGYPGASYPGAYPGQAPPGAY PGQAPPGAYPGAPGAY PGAPAPGVYPGPPSGPGAYPSSGQPSATGAYPATGPYGPAGPLIVPYNLPLPGGVV PRMLITILGTVKP NANRIALDFQRGNDVAFHFNPRFNENRRVIVCNTKLDNNWGREERQSVFPFESGKP FKIQVLVEPDHFK VAVNDAHLLQYNHRVKKLNEISKLGISGDIDLTSASYTMI |

5.3 CARACTERIZACIÓN DE LAS FUNCIONES MOLECULARES-CELULARES Y FISIOPATOLOGÍA DE LOS CANDIDATOS DE BIOMARCADORES EN LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA LEVE Y SEVERA

Las funciones celulares y moleculares se obtuvieron por medio de la herramienta UniProtKB, de la base de datos UniProt, sin embargo, se almacenaron únicamente aquellas funciones posiblemente relevantes para la CA en la base de datos de Excel.

A partir del análisis de las funciones celulares y moleculares junto con la fisiopatología de cada biomarcador, se evidencian que las proteínas como MCP, IL-8 Y MMP-9 no poseen un papel importante para considerarlos biomarcadores específicos de la CA para futuras investigaciones con fines de diagnóstico y tratamiento.

Tabla 5. Caracterización de las funciones moleculares-celulares y fisiopatología de los candidatos de biomarcadores en la conjuntivitis alérgica leve

| NOMBRE DEL BIOMARCADOR | FUNCIÓN MOLECULAR Y CELULAR | FISIOPATOLOGÍA CA | AUTOR |
|-------------------------------------|---|--|--|
| <p><i>IL-8 (Interleucina 8)</i></p> | <p>Molecular: Actividad de las quimiocinas, unión al receptor de quimiocinas CXCR, unión al receptor de interleucina-8.</p> <p>Celular: Señalización mediada por calcio, respuesta celular al estímulo del factor de crecimiento de fibroblastos, respuesta celular a la interleucina-1, respuesta celular al lipopolisacárido, respuesta celular al factor de necrosis tumoral, vía de señalización mediada por quimiocinas, quimiotaxis, vía de señalización mediada por citoquinas, vía de señalización del receptor acoplado a proteína G, inducción de quimiotaxis positiva, respuesta inflamatoria, muerte de células de otro organismo, activación de neutrófilos, quimiotaxis de neutrófilos.</p> | <p>Una vez se activan los mastocitos conjuntivales y se produce su degranulación, se libera la IL-8 (CA Perenne).</p> <p>La IL-8 ayuda a inducir el reclutamiento de células dendríticas, las cuales potencian la presentación antigénica a células efectoras del sistema inmune, entre otras funciones.</p> <p>IL-8 liberada de los mastocitos conjuntivales degranulados inician el reclutamiento de eosinófilos en la fase tardía. Se ha demostrado su mayor expresión en el epitelio conjuntival de pacientes con VKC y AKC y ha demostrado ser un potente atractor de células T, eosinófilos y neutrófilos.</p> | <p>Navarrete-Rodríguez E, Sierra-Mongé JLL, Ureña-Ortiz L (2018). Alergia ocular</p> <p>Rodríguez-García A (2015). Conjuntivitis Alérgica.</p> <p>Cortés-Morales G, Velasco-Medina AA, Arroyo-Cruz M, Velázquez-Sámano G (2014). Frecuencia de sensibilización a Aeroalérgenos en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y perenne.</p> |

| | | | |
|---|---|---|--|
| | | | |
| <i>MIP-1 (Proteína inflamatoria de macrófagos - 1 alfa)</i> | <p>Molecular: Actividad de la proteína quinasa C dependiente del calcio, unión al receptor de quimiocinas CCR1, CCR5 y CCR, actividad quimio atrayente</p> | <p>Participa en la fase de reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa conjuntival, lo que conduce a la reacción de fase tardía.</p> <p>MIP-1 puede ser señal co-estimuladora para reacciones de hipersensibilidad inmediata mediada por mastocitos en la conjuntiva.</p> | <p>Cortés-Morales G, Velasco-Medina AA, Arroyo-Cruz M, Velázquez-Sámamo G (2014). Frecuencia de sensibilización a Aero alérgenos en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y perenne.</p> <p>Miyazaki D, Nakamura T, Toda M, Cheung-Chau KW, Richardson RM, Ono SJ (2005). Macrophage inflammatory protein-1alpha as a costimulatory signal for mast cell-mediated immediate hypersensitivity reactions. J Clin Invest.</p> |
| <i>EDN (Neurotoxina)</i> | <p>Molecular: Actividad de liasa, unión de ácido nucleico, actividad de la ribonucleasa A, actividad ribonucleasa.</p> <p>Celular: Quimiotaxis, respuesta inmune innata</p> | <p>Es derivada de los eosinófilos activados, y se encuentra en la matriz de los gránulos de eosinófilos.</p> <p>La EDN tiene 100 veces más actividad ribonucleasa que la ECP. Esta Neurotoxina puede ser un</p> | <p>Martínez, R, Acera, A, Soria, J, González, N, Suárez, T (2011). Mediadores alérgicos en lágrimas de niños con conjuntivitis alérgica estacional y perenne.</p> |

| | | | |
|-----------------|---|--|---|
| | <p>en la mucosa, degranulación de neutrófilo.</p> | <p>mediador de la activación de los eosinófilos y de la degranulación.</p> <p>En la CA, EDN es liberada a partir de los eosinófilos de la conjuntiva y pueden contribuir a la activación de citoquinas pro-inflamatorias.</p> | |
| <i>Triptasa</i> | <p>Molecular: Actividad de endopeptidasa de tipo serina, actividad de peptidasa de tipo serina.</p> <p>Proceso biológico: Proteólisis</p> | <p>Se ha demostrado específicamente que la histamina y la triptasa están asociadas con la activación y degranulación de los mastocitos mediada por IgE en la fase temprana de la conjuntivitis alérgica.</p> <p>La triptasa se libera por la activación de los mastocitos conjuntivales.</p> | <p>Leonardi A. (2013). Allergy and allergic mediators in tears.</p> <p>Lung-Leung DY. (2010) A Practical Approach to Management of Allergic Eye Conditions in Children.</p> |
| <i>Quimasa</i> | <p>Molecular: Actividad endopeptidasa, unión de péptidos, actividad de endopeptidasa de tipo serina, actividad de peptidasa de tipo serina.</p> <p>Proceso biológico: La principal proteasa secretada por los</p> | <p>La quimasa se libera por la activación de los mastocitos conjuntivales.</p> <p>La proteasa quimasa actúa sobre proteínas como el cininógeno, para producir bradicininas que provocan el aumento de la</p> | <p>Lung-Leung DY. (2010). A Practical Approach to Management of Allergic Eye Conditions in Children.</p> |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | mastocitos con funciones sospechosas en la generación de péptidos vasoactivos, la degradación de la matriz extracelular y la regulación de la secreción glandular. | permeabilidad vascular, y activan anafilotoxinas. | Toribio E. (2001). Conjuntivitis alérgica. |
|--|--|---|--|

Tabla 6. Caracterización de las funciones moleculares-celulares y fisiopatología de los candidatos de biomarcadores en la conjuntivitis alérgica severa

| NOMBRE DEL BIOMARCADOR | FUNCIÓN MOLECULAR Y CELULAR | FISIOPATOLOGÍA | AUTOR |
|---|--|--|--|
| <i>Hemopexina</i> | <p>Molecular: Actividad del transportador transmembrana de hemo y unión de iones metálicos.</p> <p>Biológico: Regulación positiva de la respuesta inmune humoral mediada por inmunoglobulina circulante, regulación positiva de la producción de inmunoglobulina y regulación positiva de la vía de señalización mediada por interferón gamma.</p> | La Hemopexina se ha demostrado que se encuentra en la lágrima junto con otros biomarcadores. La concentración de ella se asocia con la forma grave de la enfermedad por lo que se ha atribuido únicamente al incremento de permeabilidad vascular, aunque parece también que actúa modulando la respuesta inflamatoria local y la recuperación de tejido a partir de la fibrosis y angiogénesis. | Iglesias-Blanco B (2014). Utilidad diagnóstica y terapéutica del análisis molecular en la queratoconjuntivitis vernal. |
| <i>NGF (Factor de crecimiento nervioso)</i> | <p>Molecular: Actividad activadora de endopeptidasa de tipo</p> | En la sustancia propia de la conjuntiva y en el epitelio se han encontrado tanto | Iglesias-Blanco B (2014). Utilidad diagnóstica y |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>cisteína involucrada en el proceso apoptótico, actividad inhibidora de enzimas, actividad del factor de crecimiento, unión de lípidos, actividad inhibidora de metalendopeptidasa.</p> <p>Celular: Activación de la actividad endopeptidasa de tipo cisteína implicada en el proceso apoptótico, memoria, modulación de la transmisión sináptica química, regulación negativa del proceso apoptótico, de la proliferación de la población celular, de la actividad endopeptidasa de tipo cisteína implicada en el proceso apoptótico y del proceso apoptótico neuronal, procesamiento del factor de crecimiento nervioso, vía de señalización del factor de crecimiento nervioso, proceso apoptótico neuronal, señalización mediada por fosfatidilinositol, regulación positiva del proceso apoptótico, regulación de la diferenciación neuronal y</p> | <p>receptores para el factor de crecimiento nervioso como niveles séricos elevados de esta sustancia, los cuales se pueden encontrar en la forma activa de la enfermedad, además se relacionan directamente con el número de mastocitos en el tejido conjuntival, lo que indica que las relaciones neuronales tienen un papel importante en la patogénesis de la enfermedad alérgica.</p> <p>Su distribución en el estroma limbal podría estar relacionada con la hiperplasia fibrosa reparadora tisular y la neovascularización típica de la KCV.</p> | <p>terapéutica del análisis molecular en la queratoconjuntivitis vernal.</p> <p>Pattnaik L, Acharya L (2015). A comprehensive review on vernal keratoconjunctivitis with emphasis on proteomics</p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|---|---|--|---|
| | vía de señalización de la proteína tirosina quinasa del receptor transmembrana. | | |
| <i>MMP-1</i> (<i>Metaloproteinasa</i> 1) | <p>Molecular: Actividad endopeptidasa, actividad metaloendopeptidasa, actividad peptidasa.</p> <p>Celular: Proceso metabólico de las proteínas celulares, procesos catabólicos del colágeno, vía de señalización mediada por citoquinas, desmontaje de la matriz extracelular, organización de la matriz extracelular, migración de leucocitos, regulación positiva del ensamblaje del complejo que contiene proteínas.</p> | <p>Mayores niveles y actividad de MMP se correlaciona con los hallazgos clínicos en los pacientes con KCV en donde se encuentran aumentados sugiriendo que las proteasas están involucradas en la inflamación alérgica. El desequilibrio entre las MMP y sus inhibidores facilitan la trans migración de células inflamatorias, remodelación de tejidos y el daño corneal en esta enfermedad.</p> <p>La MMP-1 normalmente degrada los colágenos I, III y V, que son los principales colágenos conjuntivales y corneales.</p> | Leonardi A, Brun P, Abatangelo G, Plebani M, Secchi AG (2003). Tear Levels and Activity of Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in Vernal Keratoconjunctivitis. |
| <i>MMP-9</i> (<i>Metaloproteinasa</i> 9) | <p>Molecular: Unión de colágeno, actividad endopeptidasa, unión a proteínas idénticas, actividad metaloendopeptidasa, actividad metalopeptidasa, actividad peptidasa.</p> <p>Celular:</p> | Normalmente degrada el constituyente de la membrana basal, el colágeno IV y otras proteínas de la matriz y, por lo tanto, puede estar involucrado en la migración de eosinófilos durante la inflamación alérgica. | Leonardi A, Brun P, Abatangelo G, Plebani M, Secchi AG (2003). Tear Levels and Activity of Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in Vernal Keratoconjunctivitis. |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | <p>Respuesta celular a especies reactivas de oxígeno, proceso metabólico del colágeno, vía de señalización mediado por citoquinas, desmontaje de la matriz extracelular, organización de la matriz extracelular, migración de leucocitos, diferenciación de macrófagos, regulación negativa del proceso apoptótico, degranulación de neutrófilos, regulación positiva del proceso apoptótico, de la migración de queratinocitos, de la fosforilación de proteínas, de la unión al receptor y de la proliferación de células de músculo liso asociada a vasos, regulación de la respuesta neuroinflamatoria.</p> | | |
| <p><i>CD25 o IL2RA (Subunidad del receptor de interleucina-2 alfa)</i></p> | <p>Molecular: Unión de interleucina-2 y actividad del receptor de interleucina-2.</p> <p>Celular: Muerte celular inducida por activación de células T, vía de señalización mediada por citoquinas, respuesta</p> | <p>Una vez se activan los linfocitos T en la respuesta alérgica, expresan marcadores como el CD25, CD 26, CD 30 y CD71, siendo el CD25 el más numeroso, seguido del CD26. Estos biomarcadores son importantes para la adhesión de los linfocitos a</p> | <p>Pattnaik L, Acharya L (2015). A comprehensive review on vernal keratoconjunctivitis with emphasis on proteomics</p> |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | <p>inmune, respuesta inflamatoria, respuesta inflamatoria al estímulo antigénico, vía de señalización mediada por interleucina-2, regulación positiva de la proliferación de células T activada y de la diferenciación de células T, regulación de la diferenciación de células T reguladoras, regulación de la proliferación homeostática de células T y regulación de la inducción de tolerancia de células T.</p> | <p>las vénulas endoteliales y así mismo a la migración a los sitios de inflamación, es por ello que los marcadores de activación de linfocitos junto con los quimioatrayentes cumplen un papel fundamental en la respuesta inflamatoria crónica.</p> | |
| <p><i>CD26 (Dipeptidil peptidasa 4)</i></p> | <p>Molecular: Actividad aminopeptidasa, actividad quimio atrayente, unión a proteínas idéntica, unión a proteasa.</p> <p>Celular: Adhesión celular, migración de células endoteliales, regulación negativa del desmontaje de la matriz extracelular, regulación negativa de la quimiotaxis de neutrófilos, regulación positiva de la proliferación de poblaciones celulares, proteólisis, regulación de la adhesión célula-célula mediada por la integrina,</p> | | |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | <p>activación de células T y coestimulación de células T.</p> | | |
| <p><i>CD71 (Proteína 1 del receptor de transferrina)</i></p> | <p>Molecular: Unión a proteínas idéntica, unión compleja que contiene proteínas, unión a proteína quinasa, unión de ARN, actividad del receptor de transferrina.</p> <p>Biológico: Transducción de señales intracelulares, organización de la membrana, regulación negativa del proceso apoptótico, regulación positiva de la proliferación de células B, del cambio de isotipo, de la localización de proteínas en el núcleo, de la fosforilación de proteínas y de la proliferación de células T.</p> | | |
| <p><i>CD30 (Miembro 8 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral)</i></p> | <p>Molecular: Actividad del receptor de señalización transmembrana.</p> <p>Celular: Respuesta celular al estímulo mecánico, regulación negativa de la proliferación de la población</p> | | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| | <p>celular, regulación positiva del proceso apoptótico, y de la producción del factor de necrosis tumoral, transducción de señales y vías de señalización mediada por el factor de necrosis tumoral.</p> | | |
| <p><i>CGRP (Péptido relacionado con el gen de la calcitonina)</i></p> | <p>Molecular: Actividad hormonal, unión compleja que contiene proteínas, unión al receptor de señalización.</p> <p>Proceso biológico: Vía de señalización del receptor acoplado a proteína G de adenilato ciclasa, respuesta inmune innata, adhesión leucocitaria célula-célula, regulación positiva de la concentración de iones de calcio citosólico involucrada en la vía de señalización acoplada a proteína G activadora de fosfolipasa, regulación positiva de la producción de interleucina-1 alfa, regulación positiva de la producción de interleucina-8, regulación positiva de la diferenciación de</p> | <p>La inhalación del alérgeno también regula la expresión de genes implicados en la producción de sustancia P y CGRP, que actúan como neuropéptidos que aumentan la sensación de picor.</p> <p>El CGRP provoca estimulación antidrómica de las fibras nociceptivas en tejido corneal, lo que provoca activación de las fibras C y aumenta sinérgicamente la reacción inflamatoria alérgica.</p> | <p>Kuruvilla M, Kalangara J, Lee F. (2019). Neuropathic Pain and Itch Mechanisms Underlying Allergic Conjunctivitis.</p> |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | macrófagos, desarrollo vascular y vasodilatación. | | |
| <i>VIP (Péptido intestinal vasoactivo)</i> | <p>Molecular: Actividad hormonal, actividad de la hormona neuropeptídica, unión al receptor de la hormona peptídica.</p> <p>Proceso biológico: Vía de señalización del receptor acoplado a proteína G activadora de adenilato ciclasa, vía de señalización del receptor acoplada a proteína G, respuesta inmune innata, regulación positiva de la proliferación de la población celular y regulación de la percepción sensorial del dolor.</p> | <p>Se ha encontrado un aumento en la expresión de VIP en QCV.</p> <p>Las reacciones alérgicas están influenciadas por el sistema nervioso periférico a través de la liberación de neuromediadores como VIP, Se ha demostrado el papel del VIP en los sitios de inflamación neurogénica tanto en modelos animales como en humanos. Además, inducen vasodilatación y secreción de moco, aumentan la permeabilidad vascular y estimulan la extravasación de leucocitos. Desempeñan un papel inmunomodulador al inducir reacciones T auxiliares (Th2) e inhibir las reacciones Th1.</p> | <p>Escobar MF, Cardona R (2007). Alergia ocular: un reto diagnóstico.</p> <p>Sacchetti M, Micera A, Lambiase A, et al. (2011). Tear levels of neuropeptides increase after specific allergen challenge in allergic conjunctivitis.</p> <p>Lundy FT, Linden GJ. (2004) Neuropeptides and Neurogenic Mechanisms in Oral and Periodontal Inflammation.</p> |
| <i>SP (Sustancia P)</i> | <p>Molecular: Actividad del receptor de sustancia P, actividad del receptor de taquicinina.</p> <p>Proceso biológico: Respuesta inflamatoria aguda, respuesta conductual al dolor, respuesta inflamatoria, vía</p> | <p>SP constituye un péptido anfipático corto que se almacena en vesículas de núcleo denso y se libera con la entrada de calcio en las terminales nerviosas periféricas. Induce a los mastocitos a degranulación y liberar mediadores inflamatorios como la</p> | <p>Meng Y, Lu H, Wang C, Wang Y, Meng N, Yang K, et al. (2021). Naso-ocular neuropeptide interactions in allergic rhinoconjunctivitis, rhinitis, and conjunctivitis</p> |

| | | | |
|------------------------------------|---|---|--|
| | <p>de señalización del receptor acoplado a proteína G activadora de fosfolipasa C, regulación positiva de la migración de células epiteliales, regulación positiva de la proliferación de células epiteliales, regulación positiva de la proliferación de linfocitos, regulación positiva de la permeabilidad vascular, regulación positiva de la vasoconstricción.</p> | <p>prostaglandina D2, la histamina y los leucotrienos.</p> <p>Se ha descrito un aumento de los niveles lagrimales y plasmáticos de SP y una expresión alterada de VIP y SP en la conjuntiva en pacientes con queratoconjuntivitis vernal.</p> | <p>Sacchetti M, Micera A, Lambiase A, Speranza S, Mantelli F, Petrachi G, et al. (2011). Tear levels of neuropeptides increase after specific allergen challenge in allergic conjunctivitis.</p> |
| <p><i>Receptor muscarínico</i></p> | <p>M1:</p> <p>Molecular: Actividad del receptor de acetilcolina acoplado a proteína G, actividad del receptor de serotonina acoplado a proteína G, actividad de fosfatidilinositol fosfolipasa C.</p> <p>Proceso biológico: vía de señalización del receptor de acetilcolina acoplado a proteína G que inhibe la adenilato ciclasa, transmisión sináptica simple, vía de señalización del receptor de acetilcolina acoplado a proteína G, desarrollo del sistema nervioso.</p> | <p>Hay disminución de los receptores M 1, disminución de los nervios y expresión desorganizada de los receptores M 2 /M 3 (evaluada mediante morfología de tinción) en biopsias conjuntivales de pacientes con queratoconjuntivitis primaveral.</p> | <p>Motterle L, Diebold Y, Enríquez de Salamanca A, et al. (2006). Altered expression of neurotransmitter receptors and neuromediators in vernal keratoconjunctivitis.</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | <p>M2:</p> <p>Molecular: Actividad del receptor de acetilcolina acoplado a proteína G, actividad del receptor de serotonina acoplado a proteína G.</p> <p>Proceso biológico: vía de señalización del receptor de acetilcolina acoplado a proteína G que inhibe la adenilato ciclasa, vía de señalización del receptor acoplada a proteína G, desarrollo del sistema nervioso, regulación de la contracción del músculo liso</p> <p>M3:</p> <p>Molecular: Unión de acetilcolina, actividad del receptor de acetilcolina acoplado a proteína G, actividad del receptor de serotonina acoplado a proteína G, actividad de fosfatidilinositol fosfolipasa C, actividad del receptor de señalización.</p> <p>Proceso biológico: Vía de señalización del receptor de acetilcolina, vía de señalización del receptor de</p> | | |
|--|--|--|--|

| | | | |
|-------------------------------|--|--|---|
| | <p>acetilcolina acoplado a proteína G que inhibe la adenilato ciclasa, señalización mediada por calcio, proceso de modificación de proteínas celulares, vía de señalización del receptor acoplado a proteína G, contracción del músculo liso y regulación de la contracción del músculo liso vascular asociado.</p> | | |
| <p><i>MUC1 (Mucina 1)</i></p> | <p>Molecular: Enlace p53, unión de ADN específica de secuencia de la región reguladora cis de la ARN polimerasa, actividad del regulador de la transcripción.</p> <p>Proceso biológico: Respuesta al daño del ADN, transducción de señales por un mediador de clase p53 que da como resultado la detención del ciclo celular, respuesta al daño del ADN, transducción de señales por un mediador de clase p53 que da como resultado la transcripción del mediador de clase p21, regulación negativa de la adhesión celular mediada</p> | <p>En el epitelio de la superficie ocular, específicamente en el corneal y conjuntival se expresa la MUC1.</p> <p>La función de exclusión de patógenos del glucocáliz está asociada con la respuesta inmune innata mediada por TLR donde MUC1 regula la inflamación mediada por patógenos al inhibir la señalización de TLR y la activación del inflamasoma NLRP3 (criopirina).</p> <p>Las expresiones de ARNm de MUC1 son significativamente más altas en pacientes con queratoconjuntivitis atópica.</p> | <p>Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. (2022). Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy.</p> <p>Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, Igarashi A, Fukagawa K, Shimazaki J, et al. (2006). Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis.</p> |

| | | | |
|-------------------------------|--|--|---|
| | <p>por integrina, regulación negativa de la vía de señalización apoptótica intrínseca en respuesta al daño del ADN por el mediador de clase p53, regulación negativa de la transcripción por unión de promotor competitivo, regulación positiva de la acetilación de la histona H4, regulación positiva de la transcripción del promotor de la ARN polimerasa II en respuesta al estrés.</p> | | |
| <p><i>MUC2 (Mucina 2)</i></p> | <p>Proceso biológico: Recubre el epitelio las vías respiratorias y otros órganos que contienen membranas mucosas. Pensado para proporcionar una barrera protectora y lubricante contra partículas y agentes infecciosos en las superficies mucosas.</p> | <p>Se ha evidenciado la sobreproducción de MUC2 como mecanismo de defensa para compensar la pérdida de protección ofrecida por MUC5AC en VKC.</p> <p>Las expresiones de ARNm de MUC2 son significativamente más altas en pacientes con queratoconjuntivitis atópica.</p> | <p>Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. (2022). Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy.</p> <p>Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, Igarashi A, Fukagawa K, Shimazaki J, et al. (2006). Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis.</p> |

| | | | |
|-----------------------------------|---|--|---|
| <p><i>MUC4 (Mucina 4)</i></p> | <p>Molecular: Unión al receptor de clase ErbB-2, constituyente de la matriz extracelular, actividad lubricante.</p> <p>Proceso biológico: Adhesión de matriz celular.</p> | <p>Se ha demostrado que moléculas como la elastasa de neutrófilos y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) inducen la liberación de mucinas MUC1, MUC4 y MUC16 asociadas a la membrana en células epiteliales corneales-límbicas humanas.</p> <p>Se ha sugerido que los niveles de <i>MUC4</i> aumentan en las alergias oculares como un mecanismo de defensa de la superficie ocular para compensar la pérdida de otras mucinas en la superficie ocular.</p> <p>Se ha evidenciado que las expresiones de ARNm de MUC1 son significativamente más altas en pacientes con queratoconjuntivitis atópica.</p> | <p>Corrales RM, Narayanan S, Fernández I, Mayo A, Galarreta DJ, Fuentes-Páez G, et al. (2011). Ocular Mucin Gene Expression Levels as Biomarkers for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome.</p> <p>Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, Igarashi A, Fukagawa K, Shimazaki J, et al. (2006). Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis.</p> |
| <p><i>MUC16 (Mucina 16)</i></p> | <p>Proceso biológico: Pensado para proporcionar una barrera protectora y lubricante contra partículas y agentes infecciosos en las superficies mucosas.</p> | <p>Se ha evidenciado la sobreproducción de MUC16 en VKC como mecanismo de defensa para compensar la pérdida de protección ofrecida por MUC5AC.</p> | <p>Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. (2022). Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy.</p> |
| <p><i>MUC5AC (Mucina 5AC)</i></p> | <p>Molecular: Glicoproteína formadora de gel del tracto respiratorio que protege la mucosa de infecciones y</p> | <p>MUC5AC es una de las mucinas más importantes por ser productora de gel y un protector para la superficie</p> | <p>Rodriguez-Copete IM. (2020) Biomarcadores oculares.</p> |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | <p>daños químicos al unirse a los microorganismos y partículas inhalados que posteriormente son eliminados por el sistema mucociliar.</p> <p>Proceso biológico: Señalización mediada por fosfatidilinositol.</p> | <p>ocular, ya que las enfermedades inflamatorias crónicas en las que se agotan las células caliciformes muestran daños en la córnea y la conjuntiva.</p> <p>Los investigadores sostienen que la disminución de la regulación de MUC5AC sería el resultado de una respuesta primaria de la superficie del ojo a la inflamación en forma de regulación negativa de mucinas del epitelio.</p> | <p>Dartt Darlene A, Masli S. (2014). Conjunctival Epithelial and Goblet Cell Function in Chronic Inflammation and Ocular Allergic Inflammation</p> |
| <p><i>MBP (Proteína básica mayor)</i></p> | <p>Molecular: Unión de carbohidratos, constituyente estructural de la matriz extracelular que confiere resistencia a la compresión.</p> <p>Celular: Degranulación de neutrófilos.</p> | <p>Posterior a una estimulación y degranulación recurrente de los mastocitos en la conjuntivitis alérgica, se libera el factor quimiotáctico de eosinófilos, encargado de atraer y acumular los eosinófilos en la conjuntiva ocular provocando la eosinofilia característica de la KCV y de la papilar gigante. Mientras que en la conjuntivitis estacional están presentes, pero en mayor profundidad, por ello su ausencia en citologías conjuntivales.</p> <p>Dichos eosinófilos acumulados liberan la MBP junto con otras proteínas, sin</p> | <p>Stoppel J, O. (2010). Alergia ocular.</p> |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <p>embargo, esta es la más importante ya que genera un efecto tisular tóxico a nivel corneal como son úlceras y queratitis punctatas.</p> | |
| <p><i>H1R (Receptor de histamina H1)</i></p> | <p>Molecular: Actividad del receptor acoplado a proteína G, actividad del receptor de serotonina acoplado a proteína G, actividad del receptor de histamina, actividad del receptor de neurotransmisores.</p> <p>Proceso biológico: Respuesta celular a la histamina, transmisión sináptica química, quimiotaxis de eosinófilos, vía de señalización del receptor acoplado a proteína G, respuesta inflamatoria, señalización mediada por fosfato de inositol, memoria, vía de señalización acoplado a proteína G activadora de fosfolipasa C, regulación positiva del proceso biosintético del trifosfato de inositol, regulación positiva de la vasoconstricción, regulación de la plasticidad</p> | <p>Los H1R se expresan en muchas células, incluidos los mastocitos, y están implicados en las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1.</p> <p>La histamina liberada se une a los receptores H1 y H4 en el epitelio conjuntival, los mastocitos y las células Th2 para perpetuar aún más la inflamación conjuntival.</p> <p>El principal receptor de histamina asociado a la patología de la CA es el H1R por ello, los antagonistas de H1R son eficientes para el tratamiento de las CA. Este receptor se expresa en células endoteliales vasculares, células epiteliales, fibras nerviosas y células inmunitarias dentro de ellas los mastocitos, basófilos, eosinófilos, células Th2, linfocitos, macrófagos y células dendríticas, por ello la asociación con la CA.</p> | <p>Thangam EB, Jemima EA, Singh H, et al. (2018). The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets.</p> <p>Ohbayashi M, Manzouri B, Morohoshi K, Fukuda K, Ono S. (2010). The Role of Histamine in Ocular Allergy.</p> <p>Inada N, Shoji J, Shiraki Y, Aso H, Yamagami S. (2017). Expresión de los receptores de histamina H1 y H4 en la superficie ocular de pacientes con enfermedades conjuntivales alérgicas crónicas.</p> |

| | | | |
|---------------------------------------|---|--|--|
| | sináptica, regulación de la permeabilidad vascular. | Cabe resaltar que el H1R se expresa normalmente en la superficie ocular pero sus niveles de expresión se incrementan en las CA severas como AKC y VKC activas. | |
| <i>H4R (Receptor de histamina H4)</i> | <p>Molecular: Actividad del receptor de serotonina acoplado a proteína G, actividad del receptor de histamina.</p> <p>Proceso biológico: Vía de señalización del receptor de acetilcolina acoplado a proteína G que inhibe la adenilato ciclasa, transmisión sináptica química, vía de señalización del receptor acoplado a proteína G, acoplado al segundo mensajero del nucleótido cíclico, respuesta inflamatoria, regulación positiva de la concentración de iones de calcio.</p> | La interacción entre la histamina y el H4R en los mastocitos y las células Th2 se asocia con reclutamiento de estas células en el lugar de la inflamación conjuntival inducida por el alérgeno para potenciar la inflamación alérgica inducida por la histamina con remodelación de la conjuntiva. | DeGaulle I. Chigbu, Bhawanjot K. Minhas. (2018). Immunopathology of allergic conjunctivitis. |
| <i>Elastasa de neutrófilos</i> | Molecular: Unión de citoquinas, actividad endopeptidasa, actividad de peptidasa, unión a proteasa. | Se ha demostrado la presencia de depósito extracelular de elastasa de neutrófilos en muestras conjuntivales de pacientes con VKC y AKC. | Trocme SD, Leiferman KM, George T, et al. (2003). Participación de neutrófilos y eosinófilos en la |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>Proceso biológico: Respuesta inflamatoria aguda al estímulo antigénico, homeostasis de iones de calcio celular, desmontaje de la matriz extracelular, migración de leucocitos implicada en la respuesta inflamatoria, regulación negativa de la producción de quimiocinas, regulación negativa de la quimiotaxis, regulación negativa de la respuesta inflamatoria, regulación negativa de la producción de interleucina-8, regulación negativa de la transcripción por la ARN polimerasa II, fagocitosis, regulación positiva de la respuesta inmune, regulación positiva de la producción de interleucina-8, respuesta al lipopolisacárido.</p> | <p>Activa las MMP e inactiva las TIMP, lo que mejora la capacidad de las MMP para descomponer casi todos los componentes de la matriz extracelular . Por lo tanto, la elastasa de neutrófilos puede desempeñar un papel en la regulación de MMP.</p> <p>En un estudio se utilizó tinción inmunofluorescente indirecta para localizar la elastasa de neutrófilos y la MBP de los gránulos de eosinófilos, lo que dio como resultado MBP significativamente mayor en AKC y en VKC mostraron significativamente una tinción mayor en MBP como en elastasa de neutrófilos.</p> | <p>queratoconjuntivitis atópica y primaveral.</p> <p>Arafat, MC Robert, T. Abud, S. Spurr-Michaud, F. Amparo, CH Dohlman, R. Dana, IK Gipson. (2017). Elastasa de neutrófilos elevada en lágrimas de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped ocular.</p> <p>Trocme SD, Leiferman KM, George T, Bonini S, Foster CS, Smit EE, et al. (2003). Neutrophil and eosinophil participation in atopic and vernal keratoconjunctivitis.</p> |
| <p><i>Mieloperoxidasa de neutrófilos</i></p> | <p>Molecular: Enlace hemo, unión a heparina, unión de iones metálicos, actividad de la peroxidasa.</p> <p>Proceso biológico: Respuesta de defensa, regulación negativa del</p> | <p>La mieloperoxidasa de neutrófilos aumenta significativamente en la queratoconjuntivitis primaveral y atópica.</p> <p>Cuando hay provocación específica de un alérgeno se</p> | <p>Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Depaoli M, Secchi AG, Plebani M. (2000). Tear and serum soluble leukocyte activation markers in</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>proceso apoptótico, eliminación de radicales superóxido, estallido respiratorio implicado en la respuesta de defensa, respuesta al lipopolisacárido, respuesta al estímulo mecánico, respuesta al estrés oxidativo.</p> | <p>libera la mieloperoxidasa de neutrófilos.</p> | <p>conjuntival allergic diseases.</p> <p>Monteseirín J, Fernández-Pineda I, Chacón P, Vega A, Bonilla I, Camacho MJ, Fernández-Delgado L, Conde J, Sobrino F. (2004). Myeloperoxidase release after allergen-specific conjunctival challenge.</p> |
|--|--|--|---|

Tabla 7. Caracterización de las funciones moleculares-celulares y fisiopatología de los candidatos de biomarcadores en la conjuntivitis alérgica leve y severa

| NOMBRE DEL BIOMARCADOR | FUNCIÓN MOLECULAR Y CELULAR | FISIOPATOLOGÍA | AUTOR |
|---|---|--|--|
| <p><i>ECP (Proteína catiónica eosinófila)</i></p> | <p>Molecular: Actividad, endonucleasa, unión a lipopolisacáridos, unión de ácido nucleico y actividad ribonucleasa.</p> <p>Biológico: Respuesta inmune innata en la mucosa, degranulación de neutrófilos y proceso catabólico de ARN.</p> | <p>Se ha demostrado que esta se encuentra presente en lágrima y conjuntiva, sin embargo, cuando se presenta en conjuntivitis leves, esta tiene la capacidad de encontrarse más profunda por lo que no es visible en citologías.</p> <p>Su expresión se incrementa de manera especial en KCV, donde se relaciona la presencia de nódulos de trantas con su elevada expresión.</p> | <p>Stoppel J, O. (2010). Alergia ocular.</p> <p>Shoji J (2020). Ocular allergy test and biomarkers on the ocular surface: Clinical test for evaluating the ocular surface condition in</p> |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | | Los niveles de ECP dependen del tipo de conjuntivitis alérgica, se ha evidenciado mayor expresión de la proteína ECP en KCV Y KCA, mientras que en SAC, aunque hay presencia de esta proteína, está en menor cantidad. | allergic conjunctival diseases |
| <i>VCAM (Molécula de adhesión de células vasculares)</i> | <p>Molecular: Unión de moléculas de adhesión celular, unión de integrina.</p> <p>Celular: Respuesta inflamatoria aguda, envejecimiento, diferenciación de células B, señalización mediada por calcio utilizando una fuente de calcio intracelular, adhesión celular, adhesión célula-célula en respuesta a estímulos extracelulares, quimiotaxis celular, adhesión célula-matriz, respuesta inflamatoria crónica, vía de señalización mediada por citoquinas, organización de la matriz extracelular.</p> | Participa en todo tipo de conjuntivitis alérgicas, y se correlaciona con el grado de infiltración celular. Inician la inflamación conjuntival con predominio de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos Th2 e hiperreactividad de la mucosa. Una vez se activan las células endoteliales conjuntivales aumenta su expresión. En efecto, cuando el grado de hiperemia conjuntival se relaciona con la expresión de VCAM | Escobar MF, Cardona R (2007). Alergia ocular: un reto diagnóstico. |
| <i>ICAM-1 (Molécula de adhesión intercelular 1)</i> | <p>Molecular: Unión de integrina, actividad del receptor de señalización y de señalización transmembrana.</p> <p>Celular:</p> | Junto con la molécula VCAM inician la inflamación conjuntival con predominio de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos Th2 e hiperreactividad de la mucosa. Es decir que actúan en la migración de eosinófilos al tejido conjuntival | Escobar MF, Cardona R (2007). Alergia ocular: un reto diagnóstico. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | <p>Respuesta inflamatoria aguda al estímulo antigénico, adhesión celular, adhesión celular mediado por integrina, envejecimiento celular, respuesta celular a la interleucina-1 y 6, al lipopolisacárido, al factor de necrosis tumoral, vía de señalización mediada por citoquinas, organización de la matriz extracelular y adhesión célula-célula heterófila a través de moléculas de adhesión celular a la membrana plasmática.</p> | <p>para así iniciar todo el proceso alérgico.</p> | <p>Bielory L (2000). Allergic and immunologic disorders of the eye.</p> |
| <p><i>MCP (Proteína quimiotáctica de monocitos)</i></p> | <p>Molecular: Unión al receptor de quimiocinas CCR2, unión al receptor de quimiocinas CCR, actividad de las quimiocinas, actividad de la proteína quinasa, unión al receptor de señalización.</p> <p>Celular: Adhesión celular, vía de señalización del receptor de superficie celular, homeostasis celular, respuesta celular al estímulo del factor de crecimiento de fibroblastos, respuesta</p> | <p>Esta proteína es secretada después de la degranulación de mastocitos presentes en la conjuntiva, ya que en esta degranulación se induce la activación de las células endoteliales vasculares, que a su vez expresa quimiocinas como la MCP, la cual ayuda a iniciar la fase de reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa conjuntival, lo que conduce a la reacción de fase efectora.</p> | <p>Rubio MS (2016). Alteraciones del sistema inmune de la mucosa ocular en la alergia ocular grave pediátrica</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | <p>celular al interferón-gamma, respuesta celular a la interleucina-1, respuesta celular al lipopolisacárido, respuesta celular al factor de necrosis tumoral, vía de señalización mediada por quimiocinas, quimiotaxis, vía de señalización mediada por citoquinas, organización del citoesqueleto, quimiotaxis de eosinófilos, Vía de señalización del receptor acoplado a proteína G, Vía de señalización del receptor acoplado a proteína G, extravasación de células T auxiliares, respuesta inmune humoral, respuesta inflamatoria, vía de señalización mediada por lipopolisacáridos, quimiotaxis de linfocitos, quimiotaxis de macrófagos, quimiotaxis de monocitos, regulación negativa de la quimiotaxis de células asesinas naturales, regulación negativa del proceso apoptótico neuronal, regulación negativa de la proliferación de células endoteliales vasculares, quimiotaxis de neutrófilos, regulación positiva del aclaramiento de células</p> | | |
|--|--|--|--|

| | | | | |
|-------------------------|---|---|--|--------------------|
| | | apoptóticas, regulación positiva de la importación de iones de calcio, regulación positiva del proceso apoptótico de las células endoteliales, regulación positiva de la activación de células T, señalización de la proteína quinasa B. | | |
| <i>Eotaxina:</i> | | Molecular: | Las eotaxinas-1 y 2 aumentadas reclutan preferentemente a los eosinófilos circulantes y los atraen al epitelio y al estroma subepitelial causando la degranulación de los eosinófilos y la liberación de proteínas epitelio tóxicas. Su elevada expresión se observa en CA perenne y estacional. | Bonini, S. (2005). |
| <i>Eotaxina (CCL11)</i> | 1 | Unión al receptor de quimiocinas CCR3, unión al receptor de quimiocinas CCR, actividad de las quimiocinas, actividad de dimerización de proteínas, actividad del ligando del receptor. | | Avances y retos en |
| <i>Eotaxina (CCL24)</i> | 2 | | | alergias oculares. |
| <i>Eotaxina (CCL26)</i> | 3 | Celular: adhesión celular, homeostasis de iones de calcio celular, respuesta celular al interferón gamma, respuesta celular a la interleucina-1, respuesta celular al factor necrosis tumoral, vía de señalización mediada por quimiocinas, quimiotaxis, respuesta inflamatoria crónica, vía de señalización mediada por citoquinas, organización del citoesqueleto, quimiotaxis de eosinófilos, vía de | | |

| | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|
| | <p>señalización del receptor acoplado a proteína G, respuesta inflamatoria, muerte de células de otro organismo, aprendizaje o memoria, quimiotaxis de linfocitos, quimiotaxis de mastocitos, quimiotaxis de monocitos, quimiotaxis de neutrófilos, regulación positiva de la migración celular, regulación positiva de la proliferación de células endoteliales, regulación de la forma celular, respuesta a la interleucina-13, respuesta a la interleucina-4.</p> | | |
| <p><i>Gal-3 (Galectina 3)</i></p> | <p>Molecular: Actividad quimio atrayente, unión a IgE.</p> <p>Proceso biológico: Quimiotaxis de eosinófilos, diferenciación de células epiteliales, respuesta inmune innata, destrucción de células de otro organismo, quimiotaxis de macrófagos, quimiotaxis de monocitos, migración de células mononucleares, procesamiento de ARNm, regulación negativa de la activación de células T a través del contacto del receptor de células T con el</p> | <p>La galectina-3 epitelial regula las actividades inflamatorias en la respuesta alérgica uniéndose a la IgE.</p> <p>Pueden alterar selectivamente la supervivencia, activación o producción de citoquinas por parte de neutrófilos, eosinófilos, células T, macrófagos, mastocitos, células B o células epiteliales. Las galectinas pueden regular la polarización de las células T y los macrófagos, lo que resulta en la modulación del equilibrio entre las actividades pro-inflamatorias y antiinflamatorias en situaciones de alergia. Además, las galectinas pueden regular la producción de</p> | <p>Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. (2022). Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy.</p> <p>Wan L, Hsu Y, Wei C, Liu F. (2021). Galectins in allergic inflammatory diseases.</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | <p>antígeno unido a la molécula MHC en la célula presentadora de antígeno, quimiotaxis de neutrófilos, quimiotaxis positiva, regulación positiva de la importación de iones de calcio, de la migración de células mononucleares, de la localización de proteínas en la membrana plasmática y del ensamblaje complejo que contiene proteínas.</p> | <p>IgE, que es uno de los principales contribuyentes a la inflamación alérgica. A través de estos diversos mecanismos, las galectinas están implicadas en la patogenia de la conjuntivitis alérgica.</p> | |
|--|--|--|--|

5.4 DETERMINAR *IN-SILICO* EL MODELO 3D DE LOS MARCADORES PROTEICOS EN LA CONJUNTIVITIS LEVE Y SEVERA

Teniendo en cuenta las secuencias proteicas analizadas, se seleccionaron dos como candidatos proteicos en la CA leve y severa para realizar el modelamiento en 3D. Con el fin de obtener el modelo tridimensional de la proteína eotaxina-1 que juega un rol en la CA leve y la proteína catiónica del eosinófilo (ECP en sus siglas en inglés), se realizó el estudio *in – silico* mediante el programa I – TASSER.

Este programa permitió conocer la estructura 3D de la secuencia objetivo y la predicción de sus funciones.

Los resultados obtenidos se detallan a continuación:

5.4.1 Biomarcador Conjuntivitis Leve (Eotaxina-1)

Sitios de Unión de Ligandos: A partir del programa I-TASSER se realizó el análisis COFACTOR que busca deducir las funciones en relación con los sitios de unión y el análisis COACH que permite combinar los resultados de funciones múltiples de los sitios de unión (Tabla 8).

Tabla 8. Sitios de unión a ligandos predichos por I-TASSER de la proteína Eotaxina-1

| Rango | Puntuación C | Tamaño del clúster | Nombre del ligando | Residuos del sitio de unión del ligando |
|-------|--------------|--------------------|-------------------------|---|
| 1 | 0.23 | 9 | PÉPTIDO | 37,38,39,40,41,42,45,67,68,70,72,78 |
| 2 | 0.12 | 6 | H1S | 30,54,55,56 |
| 3 | 0.09 | 3 | ATF | 45,66,67,68,70 |
| 4 | 0.09 | 4 | GLC | 54,57,60 |
| 5 | 0.05 | 3 | BGC | 43,46,67,87,88 |

Para el análisis de la proteína de Eotaxina-1, se obtuvo un modelo único, con una puntuación C – score de 1.75, (los valores de C-score oscilan entre 0-1) donde más cercano a 1 indica que el modelo tiene una buena calidad. Dentro de los dominios de sitios de unión que se encuentran de la Eotaxina, se encuentran BGC (BETA-D-GLUCOSA), GLC (ALPHA-D-GLUCOSE), TFA (TRIFLUOROACETILO), H1S (DISACARIDO DE HEPARINA I-S).

Posteriormente, se estableció el consenso de predicción de la función C – score GO que permite evaluar la similitud global y local entre la proteína de consulta (Eotaxina-1). La puntuación GO fue de 0.23 [0-1] y los valores más altos indican predicciones más confiables. Los datos encontrados, muestran que acorde a los ancestros de Eotaxina-1, algunos dominios intervienen en procesos biológicos celulares principalmente quimiotaxis, sin embargo, dentro de los resultados se pone en evidencia la actividad quimiotáctica, respuesta innata y humoral (Figura 4).

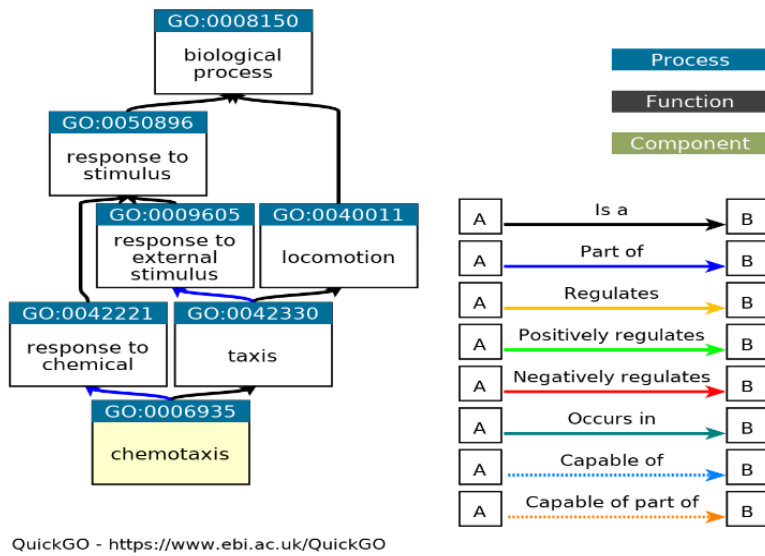


Figura 4. Se representa la actividad y función molecular: Actividad quimiotáctica que contribuye a otras funciones biológicas.

MODELO 3D



Figura 5. Modelo 3D de la proteína hipotética Eotaxina-1 de Homo Sapiens.

5.4.2 Biomarcador Conjuntivitis Severa ECP (Eosinophil Cationic Protein)

Sitios de Unión de Ligandos: A partir del programa I-TASSER se realizó el análisis COFACTOR que busca deducir las funciones en relación con los sitios de unión y el análisis COACH que permite combinar los resultados de funciones múltiples de los sitios de unión (Tabla 9).

Tabla 9. Sitios de unión a ligandos predichos por I-TASSER de la proteína ECP.

| Rango | Puntuación C | Tamaño del Cluster | Nombre del Ligando | Residuos del sitio de unión del ligando |
|-------|--------------|--------------------|-------------------------|---|
| 1 | 0.34 | 101 | U2P | 41,42,65,67,68,69,155,156,157,158 |
| 2 | 0.15 | 52 | IMP | 37,41,42,65,139,154,155,156 |
| 3 | 0.12 | 62 | 11BAA00 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,42,67,69,95,137,154,155 |
| 4 | 0.09 | 50 | PEPTIDE | 49,53,56,57,65,68,69,70,71,72,73,74,75,78,152,153,154,155,156 |
| 5 | 0.06 | 19 | PAP | 34,37,41,42,65,89,92,95,97,137,139,154,155,156 |

Para el análisis de la proteína de ECP, se obtuvo un modelo único, con una puntuación C – score de 1.75, (los valores de. C-score oscilan entre 0-1) donde más cercano a 1 indica que el modelo tiene una buena calidad. Dentro de los sitios de unión que se encuentran de la ECP. Algunos dominios de unión a ligando, que se encuentran incorporados en la secuencia peptídica son: PAP (3'-FOSFATO-ADENOSINA-5'-DIFOSFATO), hidrolasa, IMP (5'-MONOFOSFATO DE INOSINA), 2UP (2'-URIDINOMONOFOSFATO).

Posteriormente, se estableció el consenso de predicción de la función C – score GO que permite evaluar la similitud global y local entre la proteína de consulta (ECP). La puntuación GO fue de 0.32 [0-1] y los valores más altos indican predicciones más

confiables, lo cual indica que los resultados obtenidos son confiables para la predicción de la función de ECP. Los datos encontrados, muestran que acorde a los ancestros de ECP, algunos dominios intervienen en procesos biológicos celulares principalmente actividad ribonucleasa. Sin embargo, dentro de los resultados se pone en evidencia la actividad ribonucleasa, actividad catalítica y procesos implicados en el metabolismo y procesos metabólicos de ácidos nucleicos (Figura 6).

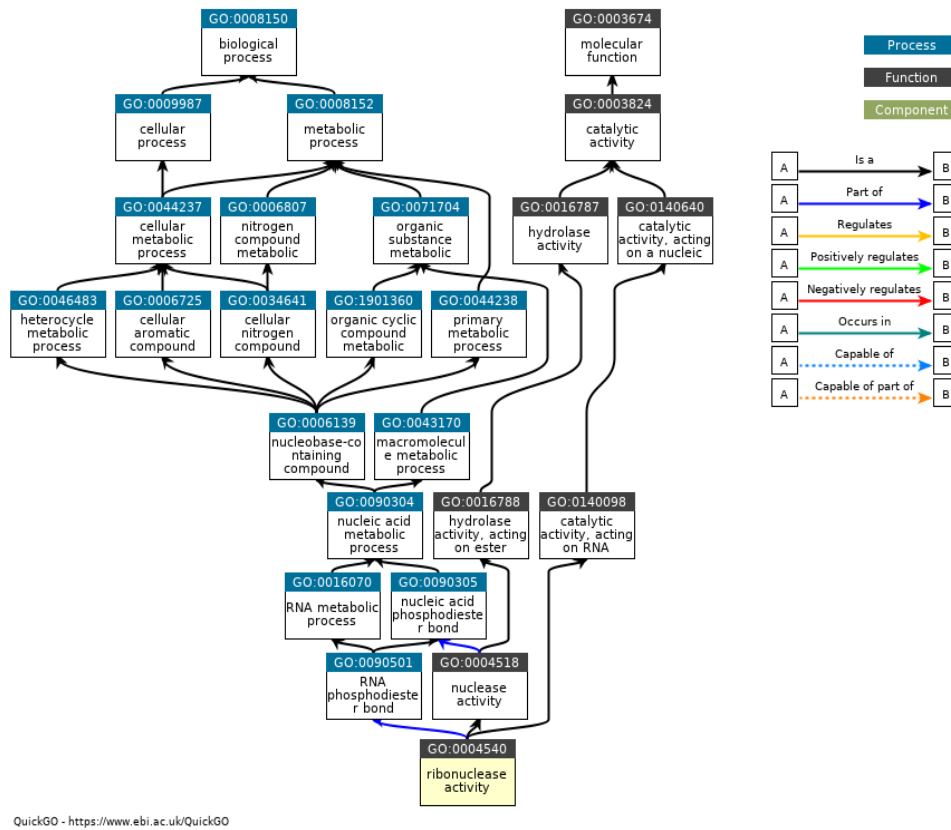


Figura 6. Se representa la actividad y función molecular: la actividad ribonucleasa.

MODELO 3D

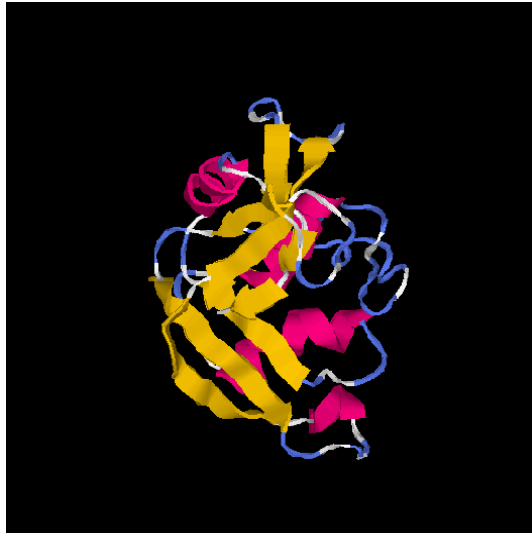


Figura 7. Modelo 3D de la proteína hipotética Catiónica del Eosinófilo (ECP) de Homo Sapiens.

5.5 CLASIFICACIÓN SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en la tabla 1, se pudo establecer una variedad de candidatos proteicos que influyen en la CA leve y severa; estos candidatos intervienen en múltiples procesos biológicos. Por lo tanto, basados en la literatura científica, se agruparon de acuerdo al principal rol en la fisiopatología de la CA, en tres grupos: respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, alteración en la matriz extracelular (figura 8).

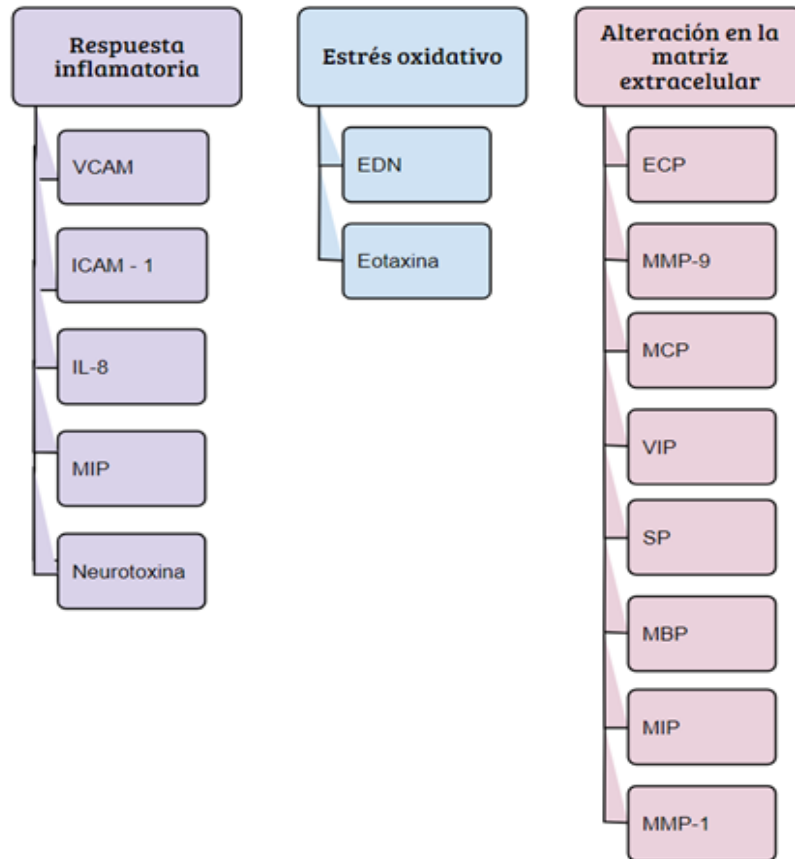


Figura 8. Clasificación de los biomarcadores que intervienen en la CA, según su mecanismo de acción.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio buscó establecer algunos biomarcadores proteicos mediante diversas herramientas bioinformáticas que tienen como objetivo predecir el rol de genes transcritos o proteínas en algún proceso biológico. En este caso se emplearon algunas de ellas para determinar los posibles candidatos proteicos en la CA leve y severa. Por medio de la herramienta computacional UniProt se describen las secuencias proteicas y se presenta la estructura tridimensional de dos de los biomarcadores que participan en el proceso de la patogénesis de CA leve y severa.

Dentro de los candidatos encontrados en la CA leve se hallaron 5 marcadores, como la IL-8, MIP -1, triptasa, quimasa y EDN, sin embargo, de estas 5 la IL-8 no se consideró específica de la leve por su principal acción en la fisiopatología del ojo seco (OS). En el caso de la CA severa se analizaron 22 de la cual la MMP-9 también se excluyó por su papel en el OS. Y 6 biomarcadores que se expresan en las reacciones de hipersensibilidad tanto leves como severas, en este caso, la ECP y la Gal-3 a pesar de estar presentes en ambas se sobre expresan en mayor cantidad en la KCV y KCA respectivamente, las eotaxinas definen la severidad dependiendo de los niveles encontrados en lágrima y por último la MCP es un biomarcador que se expresa en la alergia ocular pero también cursa en otras patologías de tipo inflamatorias.

La ECP se considera uno de los biomarcadores más utilizados para evaluar patologías con procesos inflamatorios alérgicos, dentro de ellos las conjuntivitis alérgicas tanto leves como severas, a pesar de ser un biomarcador que se puede encontrar en los dos tipos, se considera específica de la CA severa por su gran acción citotóxica, en donde se ha evidenciado que dicha proteína es capaz de construir poros en las membranas celulares que permiten el paso de pequeñas moléculas contribuyendo a su vez al tránsito de agua, generando que haya pérdida de la integridad celular y por lo tanto lisis osmótica (35), por lo cual se sugiere que la ECP se clasifique como proteína que contribuye a la toxicidad ocular a causa de la interacción de dichos gránulos y el epitelio corneal.

Como se menciona en los resultados (tabla 7) , la proteína catiónica eosinófila dentro de su gran variedad de funciones se encuentra involucrada en la respuesta inmune innata en la mucosa y en la degranulación de neutrófilos, lo cual toma gran importancia en la ubicación subcelular ya que esto permite entender que la ECP se encuentra en la matriz extracelular y que se libera tras la activación por un estímulo inmunitario, lo cual coincide con lo dicho por Álvarez et al (2005) en donde encuentra que está presente en los neutrófilos aunque también en los eosinófilos. Estos datos concuerdan con la construcción del modelo 3D en I-TASSER, donde se evidencia la actividad ribonucleasa y su participación en la respuesta inmunológica en la modulación de la expresión de algunos genes. Dicho análisis en I-TASSER es de gran utilidad en la investigación básica

aplicada, teniendo como base el análisis de la estructura tridimensional y el reconocimiento de los dominios que pueden ser empleados para el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico o la búsqueda de nuevas terapias farmacológicas.

Según el análisis realizado en UniProt, la ECP o también conocida como Ribonucleasa o ARNasa 3, se asocia con la severidad del comportamiento corneal durante las fases agresivas de la enfermedad, ya que los eosinófilos liberan esta proteína causando daño crónico sobre las estructuras oculares como lo menciona el estudio de Martínez et al (2011), o como el estudio por Wakamatsu et al (2011) en donde evaluaron el efecto de la solución oftálmica tacrolimus al 0.1% sobre la ECP en pacientes con queratoconjuntivitis atópica, cuyo resultado fue positivo, además, al medir los niveles de ECP en lágrimas de los pacientes se pudo estimar el grado de inflamación y la gravedad de los hallazgos clínicos, por lo cual se concluye que la medición de la ECP es un marcador importante en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad y logra ser una herramienta útil para la evaluación de nuevas terapias para la KCA (37).

Como se mencionó anteriormente y como se muestra en la tabla 7, la proteína catiónica eosinófila se puede encontrar tanto en las conjuntivitis alérgicas leves como en las severas, lo cual coincide con el estudio realizado por Martínez et al (2011), en donde evaluaron los biomarcadores en niños con conjuntivitis primaveral y estacional, allí encontraron niveles significativos de la ECP. Sin embargo, no se obtuvo mayor porcentaje de especificidad como si la tuvo la EDN, por lo tanto, determinan que la ECP nuevamente correlaciona con la severidad del comportamiento corneal durante las fases agresivas de la enfermedad (38).

Otra molécula involucrada en la patogénesis de la CA y encontrada mediante la base de datos UniProt fue la VCAM, la cual dentro de las funciones biológicas se destaca su interacción en la vía de señalización mediada por citoquinas y organización de la matriz extracelular, además de esto, actúa junto con la molécula ICAM en la respuesta inflamatoria aguda y crónica, esto concuerda con lo descrito por Rubio MS en el 2017, donde demostraron que estas moléculas son mediadoras de la respuesta tipo Th2 mediada por linfocitos T y eosinófilos, es decir que actúan en la CA crónica severa (39).

Sin embargo, en otros estudios como, por ejemplo, el de Rosa et al, 2013 se encontró que estas moléculas inician la fase de reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa conjuntival, lo que conduce a la reacción ocular de fase efectora de la CA estacional y perenne que se clasifican dentro de la CA leve y en KCV es decir CA severa (40). Por lo tanto, debido a que se ha relacionado estas moléculas con ambos tipos de CA, más no su acción en un tipo específico de estas, no se puede clasificar como un biomarcador que se pueda catalogar dentro de los tipos de CA según su severidad.

Dentro de la tabla 1 se identificó como posible candidato la proteína quimio atrayente de monocitos (MCP), de acuerdo al análisis de la función celular y molecular se estableció que influye en procesos como vía de señalización mediada por quimiocinas, vía de señalización mediada por citoquinas, quimiotaxis de eosinófilos, respuesta inmune humoral, respuesta inflamatoria y quimiotaxis de linfocitos, neutrófilos y monocitos. Estudios como el reportado por el de La Rosa et al (2013) sugieren que la proteína quimio atrayente de monocitos (MCP) es inducida por la degranulación de mastocitos ya que estas inducen la activación de células endoteliales vasculares que a su vez expresan quimiocinas, dentro de ellas la MCP, estas inician el proceso de reclutamiento de células inflamatorias en la conjuntiva lo que conduce a la reacción de fase tardía. Tomando en cuenta lo anterior, nuestros datos confirman que la MCP es un posible candidato de la CA (28).

Sin embargo, no se especifica si se expresa en la CA leve o severa, ya que diferentes estudios proponen que hay niveles aumentados de MCP incluso en pacientes controles como el realizado por Neeta et al (2020) en donde se midieron los niveles de citoquinas y quimioquinas de tipo Th1 y Th2 en diferentes tipos de CA, y se encontró que en los pacientes con CA estacional los niveles de IL-1 β e IL-2 estuvieron aumentados, en la KCA la IL-1 β , -6, -8 y MCP-1 también lo estuvieron con respecto a los del grupo control, en aquellos pacientes con KCV aumentaron los niveles de IL-1 β , -2, -4, -5, -6, -10, -12, -13, IFN γ , MCP-1 y eotaxina (41). Lo que concuerda con el estudio por Leonardi et al 2006, donde se encontraron niveles aumentados de IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-12, IL-13, MCP-1 en todos los grupos de lágrimas en comparación con los controles, es decir que

hay presencia de MCP-1 tanto en las CA leves como en las severas (42). A pesar de lo anterior, otros estudios demuestran que dicho perfil de citoquinas se encuentra elevado en enfermedades de la superficie ocular como es el caso del ojo seco y queratocono, por lo cual no son considerados biomarcadores exclusivos de la CA (43).

A través del análisis *in-silico* se pudo determinar que la IL-8 actúa como factor quimiotáctico que atrae a los neutrófilos, basófilos y células T, los cuales están encargados del reclutamiento de otras células inflamatorias contribuyendo a la aparición de la CA, esta interleucina también libera varios tipos de células en respuesta a un estímulo inflamatorio, lo cual se evidencia en el estudio de García (2015) en el que se encontró que la IL-8 se expresa gracias a la degranulación de mastocitos, esta ayuda a iniciar la fase de reclutamiento de las células inflamatorias en la mucosa de la conjuntiva, lo que conduce a la fase efectora de la hipersensibilidad tipo I (4), por lo tanto, este biomarcador hace parte de la CA leve. En este mismo estudio se sugiere como tratamiento para la CA la olopatadina en concentraciones de 0.1% y 0.2%, debido a que tiene un efecto supresor sobre diversos mediadores pro-inflamatorios como la IL-8 y otros, inhibiendo la liberación de taquinina y suprimiendo la infiltración de eosinófilos en la fase efectora (44). No obstante, la IL-8 puede verse sobre-expresada en ojo seco (45), por lo cual no es exclusiva dicha molécula como biomarcador de la CA.

Lo anterior resulta en una respuesta de la búsqueda de biomarcadores en la CA, búsqueda que puede realizarse en un principio mediante las herramientas bioinformáticas empleadas en este estudio, que no solo identifican la secuencia proteica, sino también la función biológica de cada biomarcador y que, en efecto, pueden ser utilizados dichos análisis en experimentos y posteriormente en la aplicabilidad clínica. Por ejemplo, análisis bioinformáticos demostraron que la MMP-9 juega un papel importante en el ojo seco, y mediante técnicas moleculares se construyó el Inflammadry, test de diagnóstico de ojo seco, basados en el papel de dicha molécula sobre la enfermedad de ojo seco, aspecto que podría extrapolarse a partir de los resultados de esta investigación (27) (23).

De esta manera, otra de las moléculas reportadas en este estudio es la eotaxina, dentro de la función biológica encontrada en UniProt se evidencia que en la tabla 7 la familia de las eotaxinas se divide en eotaxina-1 (CCL11), eotaxina-2 (CCL24) y eotaxina-3 (CCL26). Estas hacen parte de un ligando del receptor de quimiocina C-C tipo 3 (CCR3), el cual se expresa principalmente en eosinófilos, basófilos, Th2, mastocitos, células epiteliales, entre otras, por lo que se sugiere que la familia de las eotaxinas es una de las principales quimiocinas que controlan las células inflamatorias asociadas a la inflamación alérgica. Esto se evidencia en el estudio de Shoji (29), donde se explica que los niveles de expresión de ARNm de la familia de las eotaxinas en lágrima y en superficie ocular, son más altos en pacientes que presentan algún tipo de alergia ocular. Se encontró que la eotaxina-1 está significativamente aumentada cuando existe daño corneal en la queratoconjuntivitis atópica comparada en pacientes que no presentan daño corneal.

No obstante, se ha evidenciado que esta clase de eotaxina también se encuentra en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional (29). De acuerdo a esto, se determina que la severidad de la enfermedad depende de los niveles de eotaxina-1 encontrados en lágrimas, ya que, a mayor concentración de esta, la enfermedad cursa de manera crónica refiriéndose así a CA severas mientras que niveles más bajos, la reacción inflamatoria es aguda, es decir CA leves. Una de las características encontradas en la construcción del modelo 3D, es su actividad quimiotáctica, principalmente en los neutrófilos y eosinófilos.

La Hemopexina es una proteína que a nivel ocular se ha logrado identificar en la forma grave de la enfermedad, según la función molecular y celular encontrada en la tabla 6 al ser fundamental para el transporte y eliminación del grupo hemo, se ha podido atribuir únicamente al incremento de la permeabilidad vascular como lo menciona Iglesias (2014), lo que concuerda con los signos clínicos encontrados en la CA severa. En un estudio se analizaron células conjuntivales humanas en donde se encontró que los pacientes con KCV tenían un aumento de la Hemopexina citoplasmática en el epitelio conjuntival desqueratinizado y en los macrófagos necróticos, pero no en otras células

inflamatorias como los eosinófilos y neutrófilos, indicando el papel de esta proteína en la KCV (46).

La función de la Proteína Básica Mayor (MBP en sus cifras en inglés) encontrada en las herramientas bioinformáticas utilizadas, describen que este biomarcador induce la liberación de histamina no citolítica de basófilos humanos, lo cual se logra correlacionar con lo comparado con otros estudios que mencionan la acción fisiopatológica de la MBP a nivel ocular. Como se describe en la tabla 6, la MBP es una de las proteínas más importantes dentro de las conjuntivitis alérgicas severas ya que una vez hay degranulación de los mastocitos se produce una liberación de factores quimiotácticos de eosinófilos, los cuales se acumulan generando la eosinofilia característica de la KCV. Posteriormente, los eosinófilos liberan la MBP encargada del efecto tisular tóxico corneal llevando a la formación de úlceras y queratitis, lo que corresponde con lo mencionado por Escobar et al 2007 en donde afirma la presencia de eosinófilos degranulados y sus enzimas tóxicas como la MBP en la lágrima y en la periferia de las úlceras corneales; en formas más graves de la enfermedad se pueden obtener macro erosiones y úlceras de las cuales el 3% son asépticas, debido a que la liberación de eosinófilos y especialmente de la proteína básica mayor ya que generan la descamación de las células epiteliales, por lo cual se ven defectos epiteliales ovoides con bordes engrosados y opacos (18). En otros estudios al igual que en el anterior se han podido encontrar en pacientes con KCV niveles altos de MBP, histamina, triptasa, ECP, VCAM-1, leucotrienos, IgE e IgG, eosinófilos y eotaxina en lágrima mientras que en biopsias conjuntivales identificaron niveles incrementados de basófilos, linfocitos, mastocitos degranulados, eosinófilos y células plasmáticas (44). Esto demuestra que la predicción *in-silica* en el rol del sistema inmunológico es crucial en la fisiopatogenia de la enfermedad.

Además de la hemopexina y la MBP, la galectina 3 es otro biomarcador de la CA severa, sin embargo, no quiere decir que no se exprese en la CA leve ya que esta se encuentra presente, pero, como se menciona anteriormente la galectina 3 se ha caracterizado mayormente su sobre expresión en la KCA y KCV. Al hacer el análisis de sus funciones biológicas y moleculares se encontró que dentro de la patogenia de la CA influye la

respuesta inmune humoral, quimiotaxis de eosinófilos, respuesta inmune innata, quimiotaxis de macrófagos, unión a IgE, activación de mastocitos y quimiotaxis de monocitos y neutrófilos. Lo que coincide con lo mencionado en un estudio en el 2021 en donde menciona que la Gal-3 puede alterar, activar o producir citoquinas por parte de neutrófilos, eosinófilos, células T, macrófagos, mastocitos, células B o células epiteliales; y, además, concuerda en que las galectinas pueden regular la producción de IgE (48).

Por otra parte, se evidencia que la histamina actúa a través de sus receptores afines donde se encuentra la H1R y H4R. De acuerdo a la tabla 6, hace parte de la función molecular y biológica del receptor H1R la quimiotaxis de eosinófilos, respuesta inflamatoria y la regulación de la permeabilidad vascular, expresándose en células endoteliales vasculares, células epiteliales, fibras nerviosas y células inmunitarias dentro de ellas los mastocitos, basófilos, eosinófilos, células Th2, linfocitos, macrófagos y células dendríticas. Así mismo, el receptor H4R desempeña la actividad como receptor de histamina donde media la respuesta inflamatoria en la reacción alérgica mediante el reclutamiento de células inmunitarias asociadas a la alergia. Según el estudio realizado por Indana N et al (2017), los resultados concluyeron que el H1R tuvo mayor expresión en el subgrupo de pacientes con AKC/VKC en etapa activa que en la estable. También, se observó infiltración por células inflamatorias que expresan H4R en el tejido conjuntival de pacientes con VKC (49).

Otro grupo de moléculas que interactúan en la reacción de hipersensibilidad de la CA son las mucinas MUC1, MUC2, MUC4, MUC16 y MUC5AC, las cuales al estudiarse en la base de datos proteica (tabla 4), se encuentra que todas tienen como función actuar como una barrera protectora y lubricante contra partículas y agentes infecciosos en las superficies mucosas. Esto se asocia con lo descrito por Corrales et al (2011), ya que se ha demostrado que moléculas como la elastasa de neutrófilos y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) inducen la liberación y sobreproducción de las mucinas MUC1, MUC2, MUC4 y MUC16 (50) en la VKC, como un mecanismo de defensa de la superficie ocular para compensar la pérdida de MUC5AC cuando se presenta un reacción de hipersensibilidad severa (51), es decir que, en la VKC se reducen los niveles de MUC5AC

como respuesta a la inflamación crónica, generando una sobreproducción de otras mucinas importantes.

Otro de los biomarcadores de la CA severa encontrados a partir de UniProt es la VIP, la cual participa en la respuesta inmune innata y regulación positiva de la proliferación de la población celular, regulación de la percepción sensorial del dolor y en la vasodilatación (Tabla 6), esto coincide con lo mencionado por Sacchetti et al (2011) en donde afirman que la VIP aumenta su expresión en la KCV induciendo además vasodilatación, secreción de moco y aumento de la permeabilidad vascular (52).

La caracterización experimental de las proteínas hipotéticas es un trabajo de alto costo y consume mucho tiempo. Es por esto que la bioinformática se ha convertido en una de las herramientas más eficientes que permite identificar la estructura y la función de estas proteínas. Dentro de las últimas tecnologías para el análisis proteico se encuentra la proteómica, análisis que en los últimos años se ha aplicado en la investigación y en la clínica. En efecto, una de las características que se debe considerar para el análisis proteómico, es la predicción de las secuencias proteicas, por lo que este es un paso importante para dicho análisis y en consecuencia con dichos resultados se pueden realizar estudios posteriores para el diseño y construcción de pruebas que permiten la identificación tanto de Eotaxina-1 como la ECP en la CA.

Los estudios en ciencia básica aplicada en la salud visual han incrementado en la última década. En efecto, estudios recientes sugieren la construcción de fármacos o pruebas diagnósticas que permitan identificar biomarcadores de la enfermedad y sirvan no solo en el diagnóstico sino pronóstico de la misma. Para esto, los estudios bioinformáticos, son de gran utilidad previo a los análisis experimentales para identificar y poder predecir la interacción de los fármacos con las proteínas target o conocer dominios o regiones de las proteínas que pueden ser importantes en los eventos fisiopatológicos de la enfermedad. En este estudio, se analizaron las secuencias proteicas de algunos candidatos que han sido evaluados en estudios previos, secuencias que en futuro estudios podrían ser incorporadas en análisis proteómicos o en el desarrollo de

estrategias de detección de dichos marcadores mediante pruebas como ELISA, Western blot etc.

Mediante el análisis en I-TASSER se estableció el modelo de dos candidatos de la CA, donde resultó un modelo confiable (0.32). Aunque no se estableció el papel de los dominios de cada proteína sobre la CA, en un futuro pueden ser usados para identificar cuál de ellos tienen un rol con mediadores celulares o moleculares en el tejido conjuntival de dichos pacientes. Por lo tanto, en futuras investigaciones podrían validar dicho modelo, principalmente en la construcción de fármacos que permitan bloquear las regiones de dichas proteínas que conllevan a la enfermedad.

7. CONCLUSIONES

- Se identificaron 4 biomarcadores de la CA leve y 21 de la CA severa.
- Dentro de la caracterización de la función celular y molecular se encontró la participación de los candidatos proteicos de la CA en tres procesos principalmente: estrés oxidativo, inflamación y daño de la matriz extracelular.
- La construcción del modelo 3D de la eotaxina-1 y la ECP pudo identificar los dominios y la estructura terciaria.
- El modelo tridimensional de la proteína eotaxina-1 y ECP fue un modelo confiable en la predicción de la función biológica.
- El análisis *in-silico* predijo la función molecular de cada biomarcador que puede ser utilizada para experimentos y posteriormente en la aplicabilidad clínica.

8. RECOMENDACIONES

Se recomienda corroborar los resultados obtenidos con métodos experimentales para así complementar y validar la información existente en las bases de datos.

Teniendo en cuenta la relevancia de las moléculas encontradas en la CA, se podría en futuras investigaciones realizar análisis de los dominios y motivos de interés de cada proteína, esto con el fin de identificar cuáles son los más importantes y con ello construir pruebas que permitan su identificación a través de muestras oculares.

Este estudio, se basó en los candidatos proteicos involucrados en la CA, sin embargo, se sugiere un posterior análisis de los candidatos genéticos, dado el impacto que tiene el componente genético sobre el desarrollo de procesos alérgicos como lo es la CA.

El análisis de I-TASSER permitió identificar los dominios de la proteína Eotaxina-1 y ECP, se sugiere en futuras investigaciones determinar la relación de los diferentes dominios proteicos con ligandos implicados en la CA.

Con los datos obtenidos de las secuencias proteicas, podrían ser empleadas en futuras investigaciones de proteómica teniendo en cuenta el análisis que se realizó en este estudio.

REFERENCIAS

1. Cruz Liscano KM, Quintero Figueroa LF. Comparación de la prevalencia de conjuntivitis alérgica entre la óptica de L´Cruz de Florencia (Caquetá) y el consultorio visual savio de Pamplona (Norte de Santander) [Pregrado]. Universidad Santo Tomás; 2015.
2. Leonardi A, Silva D, Perez-Formigo D, et al. Management of ocular allergy. *Allergy* [Internet] 2019 [Consultado 24 Oct 2020]; 74 (9): 1611– 1630. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13786>
3. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* [Internet] 2012 [Consultado 24 Oct 2020]; 67: 1327-1337. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12009>
4. Cortés-Morales G, Velasco-medina AA, Arroyo-cruz ME, Velázquez-sámano G. Frecuencia de sensibilización a aeroalergenos en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y perenne. *Rev Alerg México* [Internet] 2014 [Consultado 24 Oct 2020]; 61 (3): 141–146. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/38>
5. Shoji J, Aso H, Inada N. Clinical Usefulness of Simultaneous Measurement of the Tear Levels of CCL17, CCL24, and IL-16 for the Biomarkers of Allergic Conjunctival Disorders. *Curr Eye Res* [Internet] 2017 [Consultado 24 Oct 2020]; 42(5): 677–684. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02713683.2016.1242755>
6. Coltell O, Arregui M, Fabregat A, Portolés O. La bioinformática en la práctica médica: Integración de datos biológicos y clínicos. *Rev. méd. Chile* [Internet] 2008 [Consultado 24 Oct 2020]; 136(5): 645-652. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000500015

7. Fina B, Lombarde M, Rigalli A. Investigación de un fenómeno natural: ¿Estudio in vivo, in vitro o in silico?. *Osteol* [Internet] 2013 [Consultado 24 Oct 2020]; 9(3): 239-240. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/21655>
8. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* [Internet] 2011 [Consultado 10 Nov 2020]; 30(1): 75-82. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>
9. Cañedo-Andalia R, Arencibia-Jorge R. Bioinformática: En busca de los secretos moleculares de la vida. *Acimed* [Internet] 2004 [Consultado 10 Nov 2020]; 12 (6): 1–30. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352004000600002
10. Martínez-Barnetche J. La bioinformática como herramienta para la investigación en salud humana. *Salud Pública de México* [Internet] 2007 [Consultado 10 Nov 2020]; 49:64-66. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10649028>
11. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* [Internet] 2008 [Consultado 10 Nov 2020]; 454(7203): 445-454. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature07204>
12. Ono S, Abelson M. Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet] 2005 [Consultado 10 Nov 2020]; 115 (1): 118-122 Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(04\)03032-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(04)03032-5/fulltext)
13. Rodríguez M. Mecanismos de hipersensibilidad en el segmento anterior del ojo. *Inmunología ocular*. Bogotá: Ediciones Unisalle [Internet] 2012 [Consultado 18 Feb 2021]. 247-270. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/56>
14. Sánchez Calderón LV, González Díaz LM, Rodríguez MF. Alteraciones en la superficie ocular y la película lagrimal en pacientes con conjuntivitis alérgica. *Cienc Tecnol para la Salud Vis y Ocul* [Internet] 2010 [Consultado 18 Feb 2021];8(2):63–71. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo/vol8/iss2/2/>
15. Suvas S. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *J Immunol.* [Internet] 2017 [Consultado 12 agosto 2022];

199(5):1543-1552.

Disponible

en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5657331/>

16. González-Ortiz LM L. Alergias y el sistema inmune. Rev Fac Cienc Salud UDES [Internet] 2014 [Consultado 18 Feb 2021];1(1):43–51. Disponible en: <https://journalhealthsciences.com/index.php/UDES/article/view/7>
17. Bielory BP, O'Brien TP, Bielory L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: Guide to therapy. Acta Ophthalmol [Internet] 2012 [Consultado 18 Feb 2021]; 90(5): 399–407. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2011.02272.x>
18. Escobar MF, Villa RC. Alergia ocular: un reto diagnóstico [Internet] 2007 [Consultado 18 Feb 2021]; (4): 362–78. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/4420>
19. Takamura E, Uchio E, Ebihara N, Ohno S, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2017. Allergol Int [Internet] 2017 [Consultado 18 Feb 2021]; 66 (2): 220–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893016301733?via%3Dihub>
20. Garrote, A., & Bonet, R. Alergias y antialérgicos: causas, tipos y tratamientos. Offarm: farmacia y sociedad [Internet] 2004 [Consultado 3 Mar 2021]; 23(3), 82-92. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-alergias-antialergicos-causas-tipos-tratamiento-13059410>
21. Loustaunau, E. B., & Castro, F. V. Tratamientos tópicos oculares: revisión. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud [Internet] 2009 [Consultado 3 Mar 2021]; 33(3), 80-87. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3646639>
22. Divins MJ. Antialérgicos y descongestionantes oculares. Elsevier [Internet] 2014 [Consultado 3 Mar 2021]; 28 (6): 18-21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antialergicos-descongestivos-oculares-X0213932414617315>

23. Angulo-Sánchez SV, Ortiz-Avila DA. Biomarcadores para la evaluación y diagnóstico del síndrome de ojo seco: una revisión. *Salud UIS* [Internet] 2020 [Consultado 3 Mar 2021]; 52(2): 89-99. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072020000200089
24. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. [Internet] 2010 [Consultado 3 Mar 2021]; 5(6): 463–466. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/>
25. Morocho-Zambrano A, Espinoza-Diaz C, Villaruel-Andrade A, Carrera-Mena V, Delgado-Salazar P, Cando-Guanoluisa K, et al. Nuevos biomarcadores en la evaluación del riesgo cardiovascular. *Rev. Latinoam. de. Hipertens* [Internet] 2019 [Consultado 30 Mar 2021]; 14 (6). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_lh/article/view/18078
26. Pascual-Gomez NF, Monge-Lobo I, Granero-Cremades I, Figuerola-Tejerina A, Ramasco-Rueda F, Wernitz-Teleki A, Arrabal-Campos FM, Sanz de Benito MA. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet] 2020 [Consultado 30 Mar 2021]; 33(4), 267-273. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7374038/>
27. Durán S, Gómes-Molina A. Biomarcadores en película lagrimal y su aplicación clínica. *Rev. salud. bosque* [Internet] 2020 [Consultado 30 Mar 2021]; 10(1): 53-63. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/3984>
28. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Russo A, Longo A, Leonardi S, Tomarchio S, Avitabile T, Reibaldi A. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr* [Internet] 2013 [Consultado 20 Abr 2021]; 39: 18. Disponible en: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-39-18>
29. Shoji J. Ocular allergy test and biomarkers on the ocular surface: Clinical test for evaluating the ocular surface condition in allergic conjunctival diseases. *Allergol. intern* [Internet] 2020 [Consultado 20 Abr 2021]. Disponible:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893020300666?via%3Dihub>

30. Rodríguez-Romeu R, Jaime-Infante RA, Triana-Dopico J, Vásquez-Molina J. Análisis In Silico de la Viabilidad de la Mutación de Sistemas Biológicos. Rev. Ciencias. Médicas [Internet] 2018 [Consultado 13 Ago 2021]; 22 (4). Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942018000400010&script=sci_arttext&lng=en
31. Lee B, Brusic V. Immunoinformatics. Allergen Bioinformatics [Internet] 2008 [Consultado 13 Ago 2021]; 1:91-107. Disponible: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-72968-8_5
32. Leonardi A, Palmigiano A, Mazzola EA, Messina A, Milazzo E, Bortolotti M, Garozzo D. Identification of human tear fluid biomarkers in vernal keratoconjunctivitis using iTRAQ quantitative proteomics. Allergy. [Internet] 2014 [citado 22 Oct 2020]; 69(2): 254-60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12331>
33. Cañedo R, Rodríguez R, Vásquez Y. Centro Nacional para la Información Biotecnológica de los Estados Unidos: un palacio de la información para la medicina molecular. ACIMED [Internet]. 2009 [citado 22 Oct 2020]; 19(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009000400003
34. UniProt [Internet]. Reino Unido: The European Bioinformatics Institute. 2010, UniProt Consorcio; [citado 22 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/help/uniprotkb>
35. I-TASSER [Internet]. Michigan: Yan Zhang Lab (US). 2001 – [citado 22 Ago]. Disponible en: <https://zhanggroup.org/>
36. Álvarez, A., Sánchez, C., Garrido, G., Guevara, M., Riaño, A., Varona, P., & Rodríguez, J. M. Características de la Proteína Catiónica del Eosinófilo (ECP) y su uso como marcador de la activación eosinofílica en procesos patológicos inflamatorios. Acta Farm Bonaerense [Internet] 2005 [citado 22 Oct 2020]; 24(4): 601-609. Disponible: http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/4/LAJOP_24_4_7_1_P4MOVIO0K2.pdf

37. Wakamatsu TH, Tanaka M, Satake Y, et al. Eosinophil cationic protein as a marker for assessing the efficacy of tacrolimus ophthalmic solution in the treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Mol Vis* [Internet] 2011 [citado 11 Nov 2021]; 17 :932–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084241/>
38. Martínez R, Acera A, Soria J, González N, Suárez T. Allergic mediators in tear from children with seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* [Internet] 2011 [citado 11 Nov 2021]; 86(6), 187-192. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0365669111000293>
39. Rubio-Martínez MS. Alteraciones del sistema inmune de la mucosa ocular en la alergia ocular grave pediátrica.[Máster]. Universidad de Valladolid; 2017.
40. Leonardi A, Motterle L, Bortolotti, L. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* [Internet] 2008 [citado 2 Feb 2022]; 153 (1): 17-21. Disponible en: https://academic.oup.com/cei/article/153/Supplement_1/17/6457446
41. Neeta R; Shir L & Penny A. Potential Biomarkers for Allergic Conjunctival Diseases. *Eye Contact Lens* [Internet] 2020 [citado 2 Feb 2021]; 46 (2): 109-121. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7122043/>
42. Leonardi A., Curnow SJ, Zhan,H, Calder VL. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures [Internet] 2006 [citado 2 Feb 2022]: 36 (6), 777-784. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2006.02499.x>
43. Zhang H, Cao X, Liu Y, Wang P, Li X. Tear Levels of Inflammatory Cytokines in Keratoconus: A Meta-Analysis of Case-Control and Cross-Sectional Studies. *Biomed Res Int.* [Internet] 2021 [Consultado 13 agosto 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8497143/>
44. Rodríguez-García A. Conjuntivitis alérgica. *Córnea médica. Centro Mexicano de Córnea y Cirugía Refractiva, A.C.* [Internet] En Ochoa Tavares JO, editor. 1 ed. México: Elsevier; 2015. [Citado 26 Feb 2022]. p. 193-212. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/292476053_Conjuntivitis_Alergica

45. Ling J, Chan B, Tsang M, Gao X, Leung P, Lam C, et al. Current Advances in mechanisms and treatment of Dry eye Disease: toward Anti-inflammatory and immunomodulatory therapy and traditional Chinese medicine. 2021. [Internet] *Front Med*, [Consultado 13 agosto 2022]; 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8801439/>
46. Pong JC, Chu CY, Chu KO, Poon TC, Ngai SM, Pang CP, et al. Identification of hemopexin in tear film. *Anal Biochem* [Internet] 2010 [citado 26 Feb 2022]; 404 (1) :82–85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003269710002885>
47. Navarrete E, Sienna-Monge J & Ureña-Ortiz R. Alergia ocular. *Rev. Fac. Med* [Internet] 2018 [citado 26 Feb 2022]; 61(3): 7-16. ISSN 0026-1742. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422018000300007&script=sci_arttext
48. Wan, L., Hsu, YA., Wei, CC., Liu, FT. Galectins in allergic inflammatory diseases. *Mol Aspects Med* [Internet] 2021 [citado 26 Feb 2022]; 79: 100925. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0098299720301278>
49. Indana N, Shoji J, Shikari Y, Aso H, Yamagami S. Histamine H1 and H4 receptor expression on the ocular surface of patients with chronic allergic conjunctival diseases. *Div. of. Ophthal* [Internet] 2017 [citado 6 Mar 2022]; 66 (4): 586-593. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893017300370?via%3Dihub>
50. Corrales RM, Narayanan S, Fernández I, Mayo A, Galarreta DJ, Fuentes-Páez G, Chaves FJ, Herreras JM, Calonge M. Ocular mucin gene expression levels as biomarkers for the diagnosis of dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet] 2011 [citado 6 Mar 2022]; 52(11):8363-9. doi: 10.1167/iops.11-7655. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2187274>
51. Singh, N, Diebold, Y, Sahu, SK, Leonardi, A. Disfunción de la barrera epitelial en la alergia ocular. *Alergia* [Internet] 2022 [citado 6 Mar 2022]; 77: 1360 – 1372. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15174>

52. Sacchetti, M., Micera, A., Lambiase, A., Speranza, S., Mantelli, F., Petrachi, G., & Bonini, S. Tear levels of neuropeptides increase after specific allergen challenge in allergic conjunctivitis. *Molecular vision* [Internet] 2011 [citado 6 Mar 2022]; 17: 47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021574/>