

# Nuevos enfoques terapéuticos en enfermedades oculares basados en los receptores de formil péptido

Marta Estalrich Soliveres.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante.

*Los receptores de formil péptido (RFP) han emergido recientemente como reguladores clave de la homeostasis ocular, lo que ha despertado un creciente interés en su potencial como dianas terapéuticas. En el artículo de referencia (1), los autores destacan su naturaleza dual, actuando como mediadores tanto de daño como de reparación en función del ligando y del contexto biológico. Este enfoque aporta una visión integradora de su papel en patologías como la degeneración retiniana, la retinosis pigmentaria, la retinopatía diabética, la uveítis, la neovascularización coroidea, así como procesos inflamatorios de la superficie ocular como el ojo seco y la alergia (2).*

Los RFP constituyen una familia de receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembrana (3), implicados en procesos como la inflamación, el estrés oxidativo y la reparación tisular. Se expresan predominantemente en células del sistema inmunitario innato, aunque también están presentes en diversos tipos celulares oculares: las endoteliales y epiteliales de la córnea, las caliciformes de la conjuntiva, la microglía retiniana, las pigmentarias de la retina y las epiteliales del cristalino (2). Esta amplia distribución explica su implicación en la fisiopatología ocular. Tal como se describe en el artículo (1), una característica definitoria de estos receptores es el denominado agonismo sesgado, mediante el cual distintos ligandos inducen respuestas intracelulares divergentes, determinando efectos proinflamatorios o prorrresolutivos.

En este contexto, los autores ponen de manifiesto el papel diferencial de los subtipos RFP1 y RFP2. Por un lado, RFP1 se asocia principalmente con procesos patológicos, especialmente en el daño retiniano y el remodelado vascular. Su activación contribuye al estrés oxidativo y a la neovascularización, mientras que su inhibición o delección genética ha demostrado efectos

neuroprotectores y antiangiogénicos en modelos experimentales. No obstante, el artículo también subraya su función fisiológica en el cristalino, donde participa en la diferenciación de las células epiteliales hacia fibras transparentes, lo que pone de manifiesto su papel en el mantenimiento de la homeostasis ocular en condiciones no inflamatorias.

Por otro lado, RFP2 muestra un perfil complejo en condiciones patológicas. En el contexto de la retinopatía diabética, su activación por ligandos como LL-37 favorece la formación de trampas extracelulares de neutrófilos y el aumento de especies reactivas de oxígeno mitocondriales, contribuyendo al daño retiniano. Asimismo, agonistas como WKYMVm pueden promover procesos de transición endotelio-mesenquimal. En línea con estos hallazgos, modelos animales de delección genética de RFP2 muestran una reducción de la inflamación retiniana, lo que refuerza su implicación en la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, el artículo (1) también destaca el potencial protector de RFP2 cuando es activado por ligandos prorrresolutivos. En este sentido, la anexina A1 y sus péptidos derivados inducen vías antiinflamatorias mediante la inhibición del

inflammasoma y la reducción de la piroptosis, lo que contribuye a preservar la integridad vascular y tisular. De forma coherente con este efecto, en patologías como el ojo seco, la restauración de esta vía se asocia con una mejora en la estabilidad de la película lagrimal y con la protección del epitelio ocular. Asimismo, otros mediadores, como la lipoxina A4, refuerzan este perfil protector al promover respuestas antioxidantes y mecanismos de supervivencia celular en la retina.

En conjunto, este trabajo resalta que los RFP no pueden considerarse intrínsecamente beneficiosos o perjudiciales, sino que actúan como moduladores moleculares bidireccionales cuya activación dirige la respuesta celular hacia el daño o la reparación según el contexto. Este concepto de señalización dependiente del microambiente celular y del ligando abre nuevas oportunidades terapéuticas basadas en la modulación selectiva de estas vías. No obstante, como señalan los autores, esta misma versatilidad plantea importantes desafíos, incluyendo la dificultad de diseñar ligandos estables y específicos, la posible activación inespecífica y las dificultades inherentes a la administración ocular, derivadas tanto de la rápida degradación de los compuestos como de su limitada capacidad de penetración en los tejidos oculares.

En este sentido, el desarrollo futuro de terapias dirigidas a los RFP requerirá estrategias de medicina de precisión, así como avances en sistemas de liberación y en la identificación de biomarcadores que permitan una modulación selectiva y predecible de sus efectos. A pesar de estas limitaciones, el artículo posiciona a los RFP como una opción terapéutica versátil, cuyos ligandos podrían constituir la base de una nueva clase de farmacoterapias dependientes del contexto para el abordaje de las enfermedades oculares.

## Bibliografía

1. da Silva RA, Parween S, Howell A, Gil CD, Vergara MN. Formyl peptide receptors as therapeutic targets in eye disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2026 Apr 1;47(4):351–4. doi:10.1016/j.tips.2026.01.012
2. Jeong YS, Bae YS. Formyl peptide receptors in the mucosal immune system. *Experimental and Molecular Medicine.* 2020 Oct; 52(10): 1694–1704. doi:10.1038/s12276-020-00518-2.
3. Ye RD, Boulay F, Wang JM, Dahlgren C, Gerard C, Parmentier M, Serhan CN, Murphy PM. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIII. Nomenclature for the formyl peptide receptor (FPR) family. *Pharmacol Reviews.* 2009 Jun;61(2):119-61. doi: 10.1124/pr.109.001578.