

# Funciones no visuales de la retina: Razones para cuidar la retina en la ceguera total

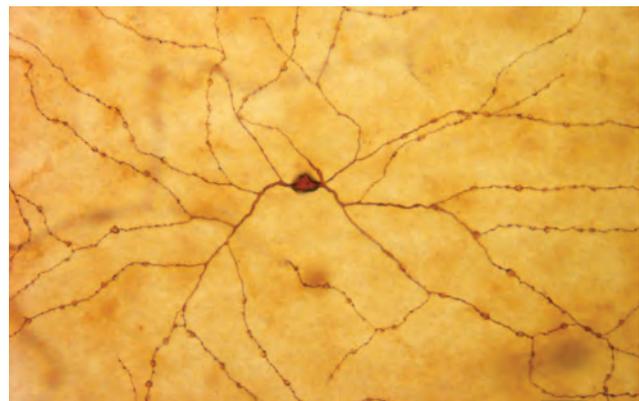


**Gema Esquivia, Pedro Lax y Nicolás Cuenca.**  
Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante, Alicante.

La retina es una porción del sistema nervioso central formada por una red de neuronas especializadas que se localiza tapizando el interior del globo ocular. En este tejido, los estímulos luminosos desencadenan respuestas eléctricas y químicas que activan diferentes vías paralelas de transmisión de la información hacia distintas áreas del sistema nervioso. La vía clásica visual, “formadora de imágenes”, se inicia con el proceso de transformación de las señales luminosas en impulsos eléctricos a nivel de los fotorreceptores clásicos, conos y bastones. Las células ganglionares de la retina son las encargadas de enviar la información desde la retina al cerebro a través de sus axones, que forman el nervio óptico.

Sin embargo, existe una segunda vía sensorial en la retina, que ha sido definida como vía “no formadora de imágenes”. En esta vía, las células involucradas en la percepción de la luz son un tipo específico de células ganglionares denominadas intrínsecamente fotosensibles o células melanopsínicas, descritas por Hattar y cols., en 2002. Estas células se disponen mayoritariamente en la capa de células ganglionares de la retina, la parte más interna, en el lado opuesto al que ocupan los fotorreceptores, y poseen un pigmento sensible a la luz, la melanopsina, descrita por Provencio y cols. en 1998. Las principales funciones de estas células son la regulación del sis-

tema circadiano y la activación del reflejo pupilar, regulando el diámetro de la pupila, para dejar pasar más o menos luz a la retina.



**Figura 1. Célula ganglionar intrínsecamente fotosensible de retina humana marcada con anticuerpos contra melanopsina. Escala: 40  $\mu$ m.**

El sistema circadiano es un sistema funcional muy conservado en la escala evolutiva, que permite que los organismos ajusten sus procesos biológicos a periodos de aproximadamente 24 horas (reloj circadiano). De este modo, el sistema circadiano se encarga de regular, entre otros, las fases de sueño-vigilia, el metabolismo y el ritmo cardiovascular. En mamíferos, el reloj o marcacapas circadiano principal se localiza en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ). Con

su actividad rítmica, los NSQ son los responsables de la mayoría de los ritmos circadianos de mamíferos. La lesión de estos núcleos produce arritmicidad en animales que con anterioridad a la lesión mostraban ritmos circadianos, y el trasplante de NSQ confiere a los animales lesionados las características propias del animal donante.

Si bien para que aparezcan los ritmos circadianos en un animal, basta con la actuación de los NSQ, para que dichos ritmos se mantengan sincronizados con los ciclos ambientales, es necesario que el marcapasos circadiano se ponga en hora periódicamente por la actuación de determinados factores ambientales que oscilan rítmicamente. Entre ellos, el ciclo luz-oscuridad es el más importante en la mayoría de las especies. La conexión entre la luz ambiente y los NSQ tiene lugar a través de las células melanopsínicas y sus proyecciones hacia el marcapasos, a través del tracto retinohipotalámico.

En menor escala, las células melanopsínicas de la retina proyectan directamente al núcleo nervioso de la oliva pretectal. Esta proyección determina el reflejo fotomotor de la pupila. Además, estudios recientes sugieren cierta implicación de las células melanopsínicas en la formación de imágenes y el procesamiento visual (Brown y cols., 2010; Brown y cols., 2011), si bien, sus funciones más destacadas son las mencionadas anteriormente. Por último, estas células también proyectan hacia regiones del cerebro implicadas en la regulación del estado de ánimo y de las funciones cognitivas como el aprendizaje y la memoria (LeGates y cols., 2012; Monteggia

y Kavalali, 2012; Stephenson y cols., 2012).

Hasta el momento, se han descrito cinco clases de células melanopsínicas en ratón (Ecker y cols., 2010) y en rata (Reifler y cols., 2015), en base a su morfología y fisiología: células M1, células M1 desplazadas, células M2, células M3, células M4 y células M5. Los dos últimos tipos, M4 y M5, son inmunonegativos para la melanopsina, por lo que con métodos convencionales de inmunohistoquímica y en base a su morfología únicamente podemos detectar los tipos M1, M2 y M3.

La integridad funcional del sistema circadiano es esencial para llevar una vida saludable. Han sido descritas alteraciones en los ritmos circadianos tanto por la edad (Lupi y cols., 2012; Turek y cols., 1995; Zhang y cols., 1996) como en diferentes enfermedades. Un funcionamiento anómalo del sistema circadiano puede implicar trastornos del sueño, alteraciones metabólicas, problemas cardiovasculares, trastornos emocionales, etc.

Las patologías oculares y la ceguera se asocian con desórdenes circadianos (Flynn-Evans y cols., 2014a; Gordo y cols., 2001; Ionescu y cols., 2001). La retinosis pigmentaria es una de las enfermedades oftalmológicas en las que se ve afectada la regulación de los ritmos circadianos. Aproximadamente el 20-25% de pacientes con retinosis pigmentaria autosómica dominante tiene una mutación en el gen de la rodopsina. Una de las mutaciones más comunes en este gen es la P23H (Dryja y cols., 1990). Por ello, en nuestros estudios utilizamos ratas albinas transgénicas P23H, cuya retina degenera de forma análoga a

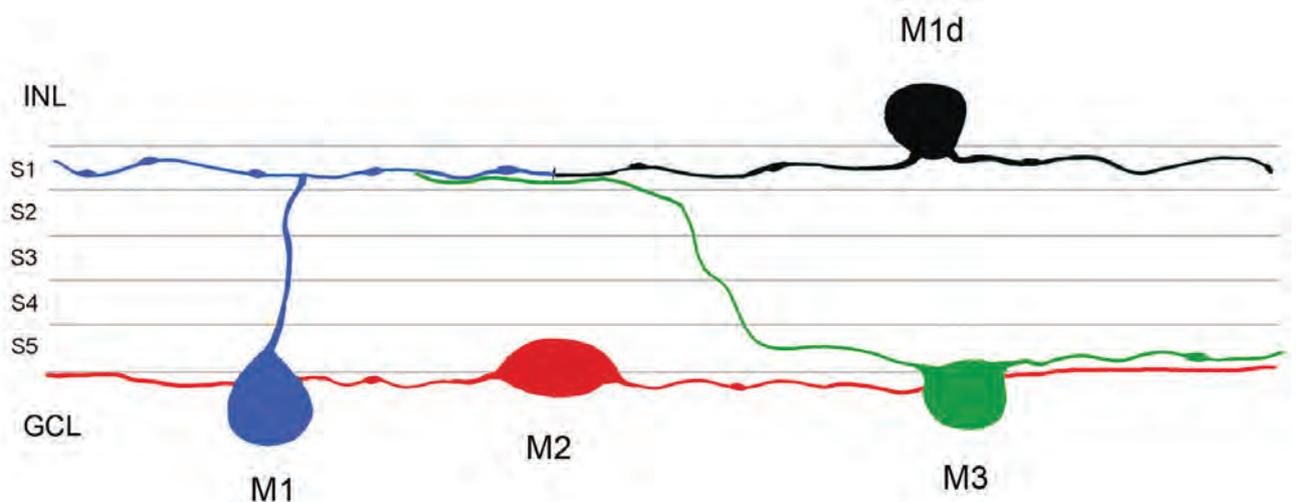
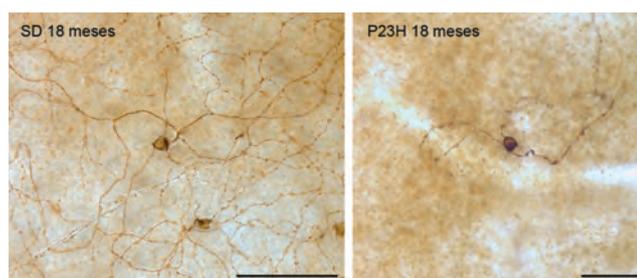


Figura2. Diagrama de la localización y estratificación de los tres subtipos morfológicos de células inmunopositivas para la melanopsina en la retina (M1-M3). GCL, capa de células ganglionares; INL, capa nuclear interna; S1-S5, estratos 1 a 5 de la capa plexiforme interna.

la de los pacientes de retinosis pigmentaria con una mutación P23H, con el fin de analizar la correlación existente entre degeneración visual y alteraciones en los ritmos circadianos.

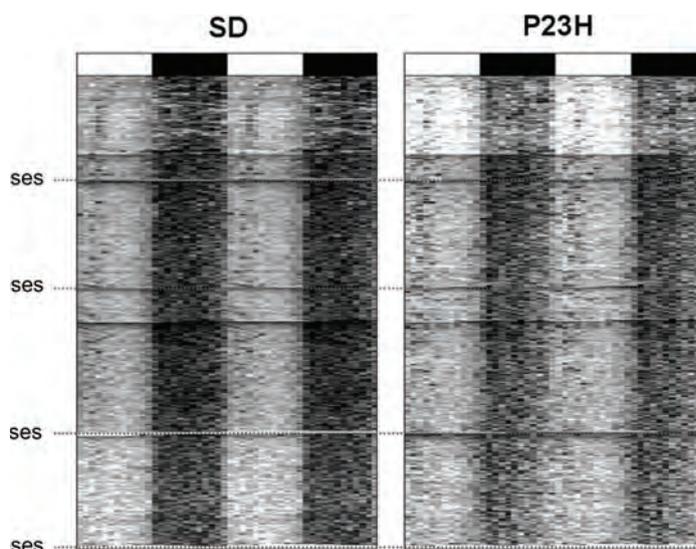
Los efectos de la retinosis pigmentaria en los ritmos circadianos pueden ser debidos, al menos en parte, a un impacto directo de la degeneración de las células ganglionares producida por la enfermedad, que puede resultar en la degeneración y muerte de las células melanopsínicas (Drouyer y cols., 2008; García-Ayuso y cols., 2010). En nuestro laboratorio, demostramos hace unos años que en la rata P23H la retinosis pigmentaria está asociada con una degeneración progresiva de las células ganglionares melanopsínicas, disminuyendo la densidad, la integridad y la arborización dendrítica de estas células en estadios avanzados de la enfermedad (Esquivia, y cols., 2013) (Figura 3).



**Figura 3.** Degeneración de la arborización dendrítica de las células melanopsínicas en la rata P23H, frente a una rata control Sprague Dawley (SD). Escala: 100 µm

La degeneración de las células melanopsínicas podría dar lugar a alteraciones en los ritmos circadianos de enfermos de retinosis pigmentaria. Esta hipótesis se ve reforzada por estudios previos, en los cuales se pone de manifiesto que el 95% de enfermos de retinosis de alrededor de 50 años de edad sufren insomnio intermitente, sueño diurno y tienen reducido el estado de alerta (Gordo y cols., 2001; Ionescu y cols., 2001). En otro trabajo realizado en nuestro laboratorio, registramos la temperatura corporal en ratas P23H y observamos una alteración en los ritmos circadianos de temperatura corporal (Lax y cols., 2011) (Figura 4).

Estos resultados nos llevan a concluir que la pérdida de células melanopsínicas en la rata P23H está correlacionada con una fragmentación progresiva de los ritmos circadianos.



**Figura 4.** Diagrama representativo de la temperatura corporal en una rata control Sprague Dawley (SD) y una rata P23H, desde el destete (21 días) hasta los 18 meses de edad. Las manchas oscuras representan temperatura alta y las claras temperatura baja. Cada día está representado por duplicado. La temperatura es mayor durante el periodo de oscuridad (barra negra superior) frente al periodo de luz (barra blanca superior). La rata P23H presenta un ritmo circadiano de temperatura corporal menos marcado que la SD, sobre todo a edades avanzadas (14-18 meses).

Después de la degeneración de los fotorreceptores en la retinosis pigmentaria, se produce una remodelación del resto de las neuronas de la retina, y más tarde una muerte de las células ganglionares. Los efectos degenerativos de la retinosis pigmentaria en el número y morfología de las células ganglionares melanopsínicas se produce relativamente tarde en comparación con la degeneración observada en otras neuronas de la retina. Esto sugiere que, incluso en los casos más severos de retinosis pigmentaria en humano, podría existir una población funcional de células melanopsínicas. Por tanto, aunque ya se haya perdido la visión por completo es muy importante seguir cuidando la retina, ya que probablemente estas células aún no estén afectadas, llevando a cabo funciones muy importantes y esenciales para llevar una buena calidad de vida.

Como hemos comentado anteriormente también se producen alteraciones en los ritmos circadianos con la edad. En personas adultas se produce una desincronización y pérdida de amplitud de los ritmos circadianos, produciendo alteraciones como la disminución gradual de la secreción nocturna de melatonina, hormona que se encarga de promover el comportamiento nocturno, y variaciones en las fases de sueño/vigilia (Neikrug y Ancoli-Israel, 2010). Estas alteraciones han sido vinculadas hasta ahora a la am-

plia variedad de patologías asociadas al envejecimiento (Gibson y cols., 2008). Sin embargo, la causa de todas estas alteraciones circadianas asociadas a la edad no se ha podido atribuir a muerte celular o atrofia de los núcleos supraquiasmáticos (Madeira y cols., 1995), y las inervaciones que van desde la retina hasta estos núcleos también se muestran inalteradas en animales viejos que ya muestran ritmos circadianos desincronizados (Zhang y cols., 1996). Estos resultados sugieren que los déficits en la sincronización pueden ser el resultado de alteraciones a nivel de la retina. Estudios recientes de retinas humanas realizados en nuestro laboratorio demuestran que el número de células melanopsínicas y su plexo dendrítico disminuyen con la edad (Figura 5), lo que permite establecer una correlación entre las alteraciones de los ritmos circadianos y la disminución de las células melanopsínicas con la edad en humanos.

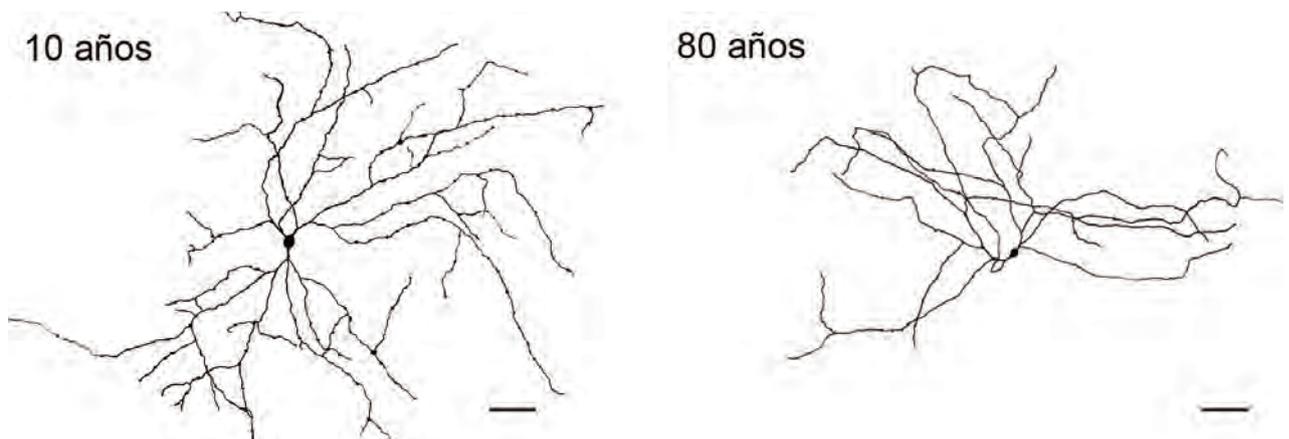


Figura 5. Degeneración de la arborización dendrítica de las células melanopsínicas con la edad en humanos. Escala: 100 µm

En conclusión, podemos decir que la retina desempeña funciones no visuales, en las que participan células fotosensibles distintas a los fotorreceptores clásicos, conos y bastones. Estas células poseen un pigmento sensible a la luz llamado melanopsina, controlan los ritmos circadianos y están implicadas en otros procesos relevantes para la salud y bienestar como el aprendizaje, la memoria y la depresión. En estados avanzados de retinosis pigmentaria, existe una remodelación de la retina y una pérdida de células melanopsínicas. Esta degeneración sigue produciéndose tras la pérdida de los fotorreceptores conos y bastones, por lo que es crucial cuidar la retina, y las células melanopsínicas, a lo lar-

go de toda la vida, incluso después de haber perdido por completo la visión.

### Referencias

Brown, T.M., Gias, C., Hatori, M., Keding, S.R., Semo, M., Coffey, P.J., Gigg, J., Piggins, H.D., Panda, S., Lucas, R.J., 2010. Melanopsin contributions to irradiance coding in the thalamo-cortical visual system. *PLoS Biol.* 8, e1000558.

Brown, T.M., Wynne, J., Piggins, H.D., Lucas, R.J., 2011. Multiple hypothalamic cell populations encoding distinct visual information. *J. Physiol.* 589, 1173–94.

Drouyer, E., Dkhissi-Benyahya, O., Chiquet, C., WoldeMussie, E., Ruiz, G., Wheeler, L. a., Denis, P., Cooper, H. M. (2008). Glaucoma alters the circadian timing system. *PLoS ONE*, 3(12). e3931.

Dryja, T.P., McGee, T.L., Reichel, E., Hahn, L.B., Cwley, G.S., Yandell, D.W., Sandberg, M.A., Berson, E.L., 1990. A point mutation of the rhodopsin ge-

ne in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343, 364–6.

Ecker, J.L., Dumitrescu, O.N., Wong, K.Y., Alam, N.M., Chen, S., Legates, T., Renna, J.M., Prusky, G.T., Berson, D.M., Hattar, S., 2010. Article Photoreceptors: Cellular Diversity and Role in Pattern Vision. *Neuron* 67, 49–60.

Esquivia, G., Lax, P., Cuenca, N., 2013. Impairment of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells associated with late stages of retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 4605–18.

Flynn-Evans, E.E., Tabandeh, H., Skene, D.J., Lockley, S.W., 2014. Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women with

and without Light Perception. *J. Biol. Rhythms* 29, 215–224.

Gibson, E.M., Williams, W.P., Kriegsfeld, L.J., 2008. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Exp. Gerontol.* 44, 51–6.

García-Ayuso, D., Salinas-Navarro, M., Agudo, M., Cuenca, N., Pinilla, I., Vidal-Sanz, M., Villegas-Pérez, M.P., 2010. Retinal ganglion cell numbers and delayed retinal ganglion cell death in the P23H rat retina. *Exp Eye Res.* 91(6), 800–10.

Gordo, M. a, Recio, J., Sánchez-Barceló, E.J., 2001. Decreased sleep quality in patients suffering from retinitis pigmentosa. *J. Sleep Res.* 10, 159–64.

Hattar, S., Liao, H. W., Takao, M., Berson, D. M., & Yau, K. W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5557), 1065–70.

Ionescu, D., Driver, H.S., Heon, E., Flanagan, J., Shapiro, C.M., 2001. Sleep and daytime sleepiness in retinitis pigmentosa patients. *J. Sleep Res.* 10, 329–35.

Johnson, B. M., Miao, M., & Sadun, A. A. (1987). Age-related decline of human optic nerve axon populations. *Archives of Ophthalmology*, 10(1), 5–9.

La Morgia, C., Ross-Cisneros, F. N., Sadun, A. a, Hannibal, J., Munarini, A., Mantovani, V., ... Carelli, V. (2010). Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain* : 133(Pt 8), 2426–38.

Lax, P., Ojalora, B.B., Esquivá, G., Rol, M.D.L.Á., Madrid, J.A., Cuenca, N., 2011. Circadian dysfunction in P23H rhodopsin transgenic rats: effects of exogenous melatonin. *J. Pineal Res.* 50, 183–91.

LeGates, T. a, Altimus, C.M., Wang, H., Lee, H.-K., Yang, S., Zhao, H., Kirkwood, A., Weber, E.T., Hattar, S., 2012. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature* 491, 594–8.

Lupi, D., Semo, M., Foster, R.G., 2012. Impact of age and retinal degeneration on the light input to circadian brain structures. *Neurobiol. Aging* 33, 383–92.

Madeira, M. D., Sousa, N., Santer, R. M., Paula-Barbosa, M. M., & Gundersen, H. J. (1995). Age and sex do not affect the volume, cell numbers, or cell size of the suprachiasmatic nucleus of the rat: an unbiased stereological study. *J Comp Neurol.* 361(4), 585–601.

Monteggia, L.M., Kavalali, E.T., 2012. Circadian rhythms: Depression brought to light. *Nature* 491, 537–8.

Neikrug, A.B., Ancoli-Israel, S., 2010. Sleep disorders in the older adult - a mini-review. *Gerontology* 56, 181–9.

Provencio, I., Cooper, H.M., Foster, R.G., 1998. Retinal projections in mice with inherited retinal degeneration: implications for circadian photoentrainment. *J Comp Neurol.* 395(4), 417–39.

Reifler, A.N., Chervenak, A.P., Dolikian, M.E., Benenati, B. a, Meyers, B.S., Demertzis, Z.D., Lynch, A.M., Li, B.Y., Wachter, R.D., Abufarha, F.S., Dulka, E. a, Pack, W., Zhao, X., Wong, K.Y., 2015. The rat retina has five types of ganglion-cell photoreceptors. *Exp. Eye Res.* 130, 17–28.

Schmidt, T.M., Chen, S.-K., & Hattar, S. (2011). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci*, 1–9. 34(11):572–80

Schmidt, T. M., & Kofuji, P. (2009). Functional and morphological differences among intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *J Neurosci* 29(2), 612–625.

Schmidt, T. M., & Kofuji, P. (2011). Structure and Function of Bistratified Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in the Mouse. *J Comp Neurol*, 519(8), 1492–1504.

Stephenson, K.M., Schroder, C.M., Bertschy, G., Bourgin, P., 2012. Complex interaction of circadian and non-circadian effects of light on mood: shedding new light on an old story. *Sleep Med. Rev.* 16, 445–54.

Tu, D. C., Zhang, D., Demas, J., Slutsky, E. B., Provencio, I., Holy, T. E., & Van Gelder, R. N. (2005). Physiologic diversity and development of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuron*, 48(6), 987–99.

Turek, F.W., Penev, P., Zhang, Y., van Reeth, O., Zee, P., 1995. Effects of age on the circadian system. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19, 53–58.

Viney, T. J., Balint, K., Hillier, D., Siebert, S., Bol-dogkoi, Z., Enquist, L.W., ... Roska, B. (2007). Local retinal circuits of melanopsin-containing ganglion cells identified by transsynaptic viral tracing. *Current Biology* : CB, 17(11), 981–8. 8

Zhang, Y., Kornhauser, J.M., Zee, P., Mayo, K.E., Takahashi, J.S., Turek, F.W., 1996. Effects of aging on light-induced phase-shifting of circadian behavioral rhythms, FOS Expression and CREB phosphorylation in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 70, 951–961.