

12. El ojo, ventana al sistema nervioso central

CONCEPCIÓN SANTANO SÁNCHEZ

Y

JESÚS PINTOR JUST

RESUMEN

La retina es la única parte del cerebro que podemos observar a simple vista por lo que puede convertirse en una ventana a lo que sucede en el interior de nuestras cabezas sin la necesidad de realizar ningún tipo de intervención especial. Multitud de procesos tienen un reflejo en la retina, la cual sufre cambios, en muchos casos muy acentuados, que conllevan trastornos visuales tendentes a la ceguera en la mayoría de los casos. En este ámbito las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, la enfermedad de Huntington o la esclerosis múltiple, entre otras, no sólo muestran alteraciones en la retina sino que en muchas ocasiones aparecen disfunciones visuales que se encuentran, sin duda alguna estrechamente relacionadas con cambios en el comportamiento, la pérdida de memoria o deficiencias en la realización de tareas tan habituales en la vida cotidiana como leer. El presente capítulo pretende hacer una descripción de cómo es la retina, su estructura y sus transmisores así como de qué modo se ve alterada en las mencionadas enfermedades neurodegenerativas. Una gran parte de los problemas que tienen los pacientes con estas patologías se deben a varios factores como una falta de equilibrio en los neurotransmisores retinianos, problemas con determinados factores de transcripción o por la existencia de mutaciones en proteínas que traen consigo cambios funcionales y anatómicos responsables de numerosas disfunciones visuales.

Palabras clave: Retina. Glía. Neurotransmisores. Neurodegeneración.

ABSTRACT

The eye, the window to the Central Nervous System

The retina is the only part of the brain that can be directly observed therefore being a window to what is going on within our heads without the necessity of any type of intervention. Many processes have a response in the retina which suffers from changes, many often acute changes, bringing visual impairments leading to blindness. In this sense, neurodegenerative diseases such as Parkinson, Huntington disease or multiple sclerosis, they show changes in the retina but apart from that some changes are related to the behaviour, memory or the impossibility of developing some tasks such as reading. The present chapter tries to make a description of how is the retina in its structure, transmitters and also how it is altered when some neurodegenerative diseases are present. An important number of problems quoted by patients are due to different factors such as an imbalance of neurotransmitters in the retina, problems with some transcription factors or the existence of mutations bringing all of them functional and anatomical changes responsible of a big number of visual disfunctions.

Keywords: Retina. Glia. Neurotransmitters. Neurodegeneration.

La retina es una porción del sistema nervioso central (SNC) que se desarrolla a partir del diencéfalo embrionario (1-2) siguiendo el mismo patrón básico de mitosis, migración vertical y diferenciación. Su función es recibir las señales luminosas para después transformarlas en impulsos nerviosos que son enviados al encéfalo a través del nervio óptico.

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; EP, epitelio pigmentado; CNE, capa nuclear externa; SF, segmentos de los fotorreceptores; CPE, capa plexiforme externa; CNI, capa nuclear interna; CCG, capa de células ganglionares; CPI, capa plexiforme interna; CFNO, capa de fibras del nervio óptico; NMDA, N-metil D-aspartato; NT, neurotransmisor/es; GABA, ácido γ -aminobutírico; DA, dopamina; VGLUT1, isoforma 1 del transportador vesicular de glutamato; VGLUT2, isoforma 2 del transportador vesicular de glutamato; VGLUT3, isoforma 3 del transportador vesicular de glutamato; mGluR, receptor metabotrópico de glutamato; AMPA, α -amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propionato; EAAT, Transportador de aminoácidos excitadores (glutamato); GAT, transportador de GABA; GAD, glutamato descarboxilasa; GlyT, transportador para glicina; VMAT, transportador de vesículas monoaminérgicas; D1, Receptor de dopamina tipo 1; D2, Receptor de dopamina tipo 2; RNAm, ácido ribonucleico mensajero; EH, enfermedad de Huntington; EM, esclerosis múltiple; MPTP, 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina; SNC, sustancia negra compacta; GB, ganglios basales; 6-OHDA, 6-hidroxidopa-

Tiene una estructura relativamente sencilla y su arquitectura celular está bien caracterizada. Al igual que en otras partes del SNC, la diversidad de tipos celulares es extraordinaria. De hecho, en la retina de mamíferos se pueden distinguir hasta más de 50 tipos neuronales en base a sus características morfológicas, bioquímicas y funcionales (3). El estudio a nivel celular y molecular de la retina de mamíferos ha permitido ampliar nuestros conocimientos acerca de procesos que también se producen en otras zonas del SNC, como la neurogénesis, la apoptosis o la neurotransmisión (4-6). Además, al ser una porción del SNC bastante accesible facilita la manipulación experimental, lo cual la convierte en un excelente modelo para la investigación del tejido nervioso.

La investigación de las neuropatologías oculares puede aportarnos información sobre distintos aspectos de la neurotransmisión, la neurofisiología o sobre los mecanismos moleculares y/o genéticos implicados en la muerte celular, la respuesta de las células gliales, etc, que son comunes en diferentes enfermedades del SNC. No debemos olvidar que la retina es la única parte del cerebro que podemos ver a «simple vista», por lo que puede ser una buena diana terapéutica para el tratamiento de patologías que afectan a otras partes del SNC como son las enfermedades neurodegenerativas.

LAS CÉLULAS DE LA RETINA

La retina está aislada del resto de estructuras oculares por dos membranas limitantes, la interna (formada por uniones no especializadas entre los pies vítreos de las células de Müller) y la externa (formada por uniones especializadas entre los segmentos internos de los fotorreceptores y las prolongacio-

mina; **MPDP+**, 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3-dihidroxipiridinium; **MPP+**, 1-methyl-4-phenylpyridinium; **Bcl-2**, protoncogén Bcl-2; **PERG**, patrón del electroretinograma; **VEP**, potenciales evocados visuales; **SCA7**, ataxia espinocerebelar de tipo 1; **FT**, factores de transcripción; **Htt**, huntingtina; **Rho**, rodopsina; **Rhok**, rodopsina quinasa; **Gnat1**, subunidad a de la transducina de bastones; **Pde6b**, subunidad b de la fosfodiesterasa de bastones; **Gnat2**, subunidad a de la transducina de conos; **Arr3**, Arrestina de los conos; **Cxr**, gen homeobox cono-bastón; **Nrl**, proteína zipper leucina de la retina neural; **Nr2e3**, receptor nuclear Nr2e3; **Nur**, receptor nuclear Nur; **Pax6**, gen box paired 6; **Optx2**, homeobox óptico tipo 2; **Stat3**, transductor de señales y activador de la transcripción tipo 3; **AXTN7**, ataxina tipo7; **PN**, postnatal; **EA**, enfermedad de Alzheimer; **MHC**, complejo principal de histocompatibilidad; **ST**, Síndrome de Tourette.

nes externas de las células de Müller). Externamente a la membrana limitante externa se encuentran los segmentos de los fotorreceptores, las prolongaciones de las células del epitelio pigmentado (EP) y los *microvilli* de las células de Müller.

Los somas de las neuronas y de las células gliales de la retina se disponen en tres capas nucleares y sus prolongaciones forman dos capas plexiformes y la capa de fibras del nervio óptico (Figura 1B). Estas son:

1. Capa nuclear externa (CNE) donde se agrupan los somas de los fotorreceptores, los conos y los bastones (Figura 1A, B y C). Son células altamente especializadas capaces de transformar la energía luminosa en energía química, proceso que es conocido con el nombre de fototransducción.

2. Capa plexiforme externa (CPE) formada por los contactos sinápticos entre las prolongaciones internas de los fotorreceptores y las prolongaciones de las células horizontales, bipolares e interplexiformes.

3. Capa nuclear interna (CNI) en la que se encuentran los núcleos de las células horizontales, bipolares, amacrinas, interplexiformes, ganglionares desplazadas o células de Dogiel y los de las células de Müller (glía).

En su parte más externa se encuentran las células horizontales (Figura 1A, H). Sus dendritas se extienden por la CPE donde establecen sinapsis con los terminales axónicos de los fotorreceptores y con las dendritas de las células bipolares e interplexiformes. Se han descrito dos tipos de células horizontales, un tipo sin axón y otro tipo con axón con una arborización terminal (7), en la retina de algunas especies de mamíferos (8-14).

Dependiendo del tipo de fotorreceptor con el que sinaptan a nivel de la CPE, las células bipolares (Figura 1A, Bc y Bb) se clasifican en bipolares para conos (sinaptan exclusivamente con conos) y bipolares para bastones (sinaptan únicamente con bastones). La prolongación interna de las bipolares para conos sinapta directamente con células amacrinas y ganglionares, mientras que la de las bipolares para bastones sinapta con las amacrinas de tipo II de la retina de mono y de humano.

Los somas de las células amacrinas se encuentra en la CNI (Figura 1A, A), excepto los de las células amacrinas desplazadas (Figura 1A, Ad) que están ubicados en la capa de células ganglionares (CCG). Estas células carecen de axon, excepto algunas amacrinas, llamadas *large-field*, que sí lo tienen (7). Las células amacrinas situadas en la CNI extienden sus dendritas por la CPI y es-

tablecen sinapsis recíprocas con las células bipolares y contactos convencionales con otras amacrinas y con las células ganglionares. También establecen sinapsis con las células interplexiformes, las cuales devuelven la información a la CPE mediante contactos sinápticos con las células horizontales y con las células bipolares (13).

En la CNI también están ubicados los somas de las células ganglionares desplazadas o células de Dogiel que proyectan su axon al núcleo de la raíz óptica basal del sistema óptico accesorio (14), por lo que se piensa que probablemente participen en el control de los movimientos oculares.

4. Capa plexiforme interna (CPI) donde se establecen contactos sinápticos entre las células bipolares, las amacrinas, las ganglionares desplazadas y las interplexiformes por un lado y las células ganglionares y las células amacrinas desplazadas por otro.

5. Capa de células ganglionares formada por los somas de las células ganglionares, los de las células amacrinas desplazadas y los de las células gliales.

Sus dendritas salen del polo externo del soma y se extienden por la CPI (Figura 1A, G) donde reciben sinapsis de las células bipolares, las amacrinas y las interplexiformes. Las células ganglionares envían la información visual a través de su axon desde la retina a centros visuales del tálamo (cuerpo geniculado lateral), los cuales se proyectan a la corteza visual.

Las células ganglionares fotorreceptoras constituyen el 1-3% del total de las células ganglionares en las retinas de mamíferos. Su soma se encuentra en la CCG, excepto los de un reducido porcentaje de éstas que se encuentran en la CNI. Sus dendritas se extienden por la CPI y la CNI, respectivamente (15-16). Estas células proyectan su axon al núcleo supraquiasmático y al núcleo pretectal de la oliva (cerebelo). Poseen melanopsina (fotopigmento) y un neuromodulador, el polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (17). Se caracterizan por ser células fotosensibles capaces de llevar a cabo el proceso de fototransducción. Estas células juegan un importante papel en la sincronización de los ritmos circadianos, en la modulación de la liberación de melatonina por la glándula pineal y en las respuestas de la pupila a la luz (17). El estudio de de estas células (9-11) nos abre otro área de investigación relacionada con el posible papel funcional de la retina en los ritmos biológicos.

6. Capa de fibras del nervio óptico (CFNO) formada por los axones de todas las células ganglionares, las normalmente situadas y las desplazadas y por

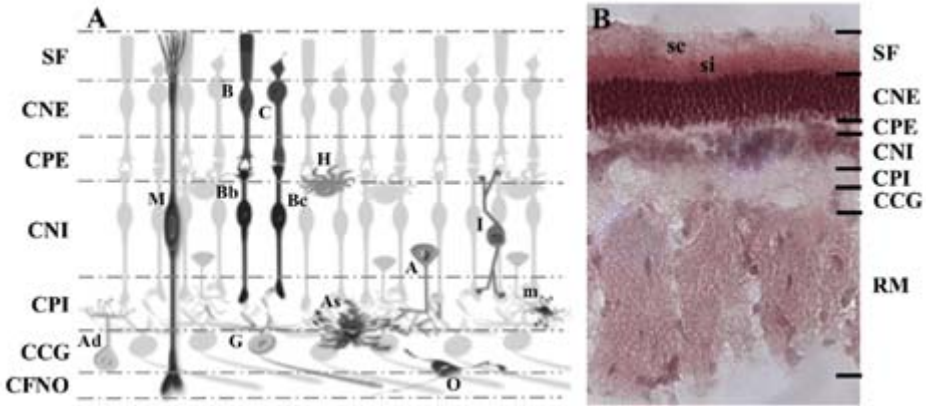


FIGURA 1. **Organización de las células de la retina de mamíferos.** **A:** Dibujo esquemático de las células de la retina. **B:** Sección transversal de retina de conejo de la raza White New Zeland teñida con PAS-hematoxilina en la que se observan los núcleos teñidos con hematoxilina más intensamente que las capas plexiformes y los rayos medulares (RM). SF, segmentos de los fotorreceptores; CNE, capa nuclear externa; CPE, capa plexiforme externa; CNI, capa nuclear interna; CPI, capa plexiforme interna; CCG, capa de células ganglionares; Ad, amacrina desplazada; M, célula de Müller; B, bastón; C, cono; Bp, bipolar para bastones; Bc, bipolar para conos; G, ganglionar; H, horizontal; As, astrocito; A, amacrina; O, oligodendrocito; I, interplexiforme; m, microglía; se, segmentos externos; si, segmentos internos.

los axones de las células ganglionares de la retina contralateral y de las vías centrípetas a la retina (18).

Como en el resto del SNC, en la retina hay gran cantidad de células gliales. En ella se encuentra la célula de Müller, un tipo de glía radial que es el más abundante en la retina de los vertebrados. En la retina de algunas especies de mamíferos también se han encontrado células de microglía, astrocitos y oligodendrocitos.

La célula de Müller es la glía mayoritaria de la retina, aproximadamente, el 90% del total de las células gliales de la retina. Son células que se disponen radialmente entre las dos membranas limitantes de la retina y el núcleo se encuentra en la CNI (Figura 1A, M). Su morfología varía en las distintas áreas de la retina, al igual que la expresión de gran cantidad de moléculas de la membrana y del citoesqueleto (19-22).

Se clasifica como glía radial del SNC y tiene características funcionales de célula epitelial, astrocito, microglía, así como de oligodendrocito. Las células de Müller llevan a cabo gran parte de las funciones que los astrocitos desempeñan en el resto del SNC (23-28): provee a las neuronas de nutrientes, parti-

cipa activamente en el mantenimiento de la concentración de K^+ , glutamato, GABA, glicina y posiblemente de otros neurotransmisores, controla el pH extracelular, participa en el control de la transmisión sináptica y en el metabolismo de la vitamina A y sus metabolitos. Estas células son necesarias para la supervivencia de los fotorreceptores y responden de forma variada en múltiples procesos patológicos de la retina (23, 28). Por otro lado, las células gliales de la retina adulta son capaces de desdiferenciarse, proliferar y diferenciarse en nuevos tipos neuronales cuando la retina es dañada con N-metil D-aspartato (NMDA) u ovabaína (29-30).

Los astrocitos (Figura 1A, As) constituyen la glía mayoritaria del SNC, pero en la retina son poco abundantes. Se encuentran en retinas vascularizadas, como la de la musaraña, ratón, rata, gato, mono y humano, o en las áreas vascularizadas de retinas angióticas (parcialmente vascularizadas), por ejemplo la de cobbya, conejo y caballo (31-40). Se piensa que en la retina, los astrocitos serían intermediarios en la comunicación entre los axones de las células ganglionares, los vasos sanguíneos y el cuerpo vítreo (41) y, probablemente, estén involucrados en el desarrollo de los vasos (42).

Los oligodendrocitos (Figura 1A, O) son las células formadoras de la mielina que envuelve los axones del SNC. La mayoría de las retinas de los mamíferos carecen de estas células excepto las retinas con ciertas regiones mielinizadas, como los rayos medulares de la retina de conejo (34, 43-47), o mielinizadas en toda su extensión. La ausencia de estas células en la retina no determina que los axones estén desmielinizados, de hecho, se ha descrito la presencia de mielina en la retina humana (21, 48-53). La mielinización intrarretinal en humanos afecta a menos del 1% de la población, siendo más común en adultos (52-53) y parece estar asociada a algunas patologías oculares.

La microglía de la retina es similar a la del resto del SNC y también se origina a partir del mesodermo. En la retina adulta, las células microgliales se encuentran en las capas más internas de la retina, en la CPI, CCG y CFNO (Figura 1A, m) y están implicadas en procesos inflamatorios y patológicos.

La retina se extiende desde la papila del nervio óptico hasta la ora serrata, próxima a los procesos ciliares. En la retina central humana hay una zona llamada mácula donde la concentración de conos es más alta que en el resto de la retina. En esta zona, las células ganglionares y las células bipolares poseen un pigmento xantófilo, llamada luteína amarilla, que absorbe a longitudes de onda azules y, probablemente, contribuye en la protección de la mácula frente a la formación de los radicales libres.

La mácula comprende la foveola, la fóvea y la región parafoveal. La fóvea se encuentra en el centro de la mácula y se caracteriza porque los fotorreceptores son sólo conos siendo la relación cono:bipolar:ganglionar 1:1:1.

El epitelio pigmentado (EP) se encuentra entre los segmentos externos de los fotorreceptores y la coroides y está constituido por células unidas entre sí por uniones estrechas que forman una monocapa. Debido al tipo de uniones estrechas que existen entre las células del EP, éste actúa como una porción externa de la barrera hematorretiniana. Si se altera la zona de contacto entre los segmentos externos de los fotorreceptores y el EP, las células del EP pueden proliferar y convertirse en metaplásicas. El EP lleva a cabo multitud de funciones, entre ellas la fagocitosis-renovación de los segmentos externos de los fotorreceptores, el metabolismo de la vitamina A, el control de la difusión de gases y el aporte de nutrientes a los fotorreceptores, entre otras.

LOS NEUROTRANSMISORES DE LA RETINA

El procesamiento de la información visual comienza en la retina y continúa en los centros del tálamo y de la corteza visual. Las señales lumínicas que reciben los fotorreceptores son transmitidas a distintos centros del SNC a través de la vía principal constituida por los fotorreceptores, las células bipolares y las células ganglionares. La información que finalmente llega a los centros talámicos y la corteza previamente es modulada en la retina por las células horizontales, amarinas e interplexiformes. Para que se establezca dicha comunicación neuronal son necesarios los neurotransmisores (NT), tanto excitadores como inhibidores.

El glutamato, el ácido γ -aminobutírico (GABA), la glicina, la dopamina (DA) y la acetilcolina son los principales neurotransmisores que participan en el procesamiento y en la transmisión de la información visual en la retina de mamíferos. Las distintas conexiones sinápticas que se establecen para ello están bien caracterizadas y definidas, pero la acción de distintos neuropéptidos, neuromoduladores y otros neurotransmisores, como los nucleósidos y nucleótidos, aún está por aclarar.

La transmisión glutamatérgica es crítica en la retina y en otras áreas del SNC y, por ello, cualquier desequilibrio en los niveles de glutamato origina alteraciones funcionales que pueden ocasionar la muerte neuronal y/o afectar a otros sistemas de neurotransmisión, como el gabanérgico, dopaminérgico o el colinérgico (54-55). Algunas enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo: el Alzheimer, el Parkinson, el Huntington, etc, están asociadas con un exceso o un déficit de DA en determinados centros del SNC aunque, en los últimos años, se está viendo que la retina también está alterada en este tipo de patologías (56).

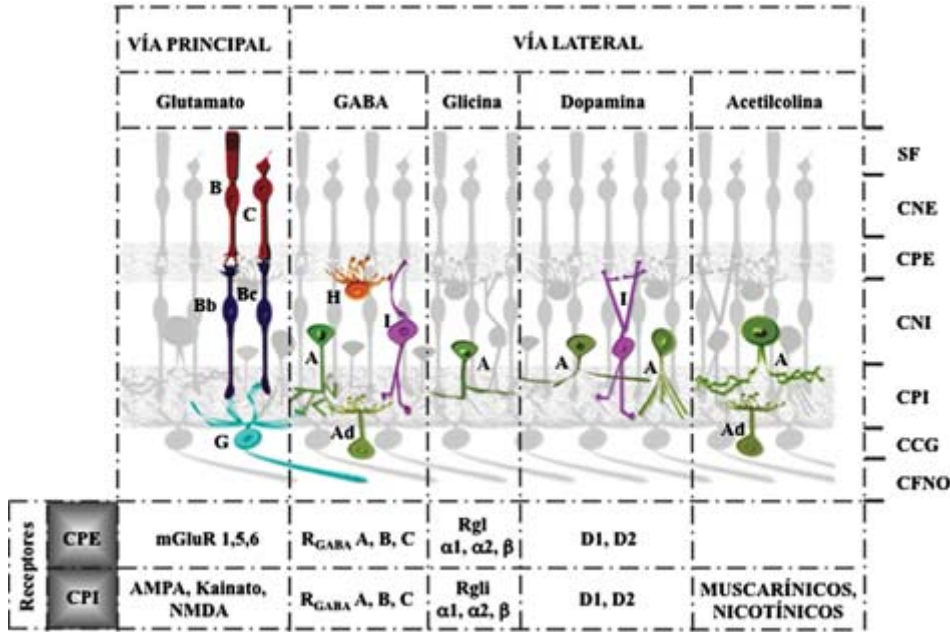


FIGURA 2. Representación esquemática de los principales sistemas de neurotransmisión en la retina de mamíferos. En la tabla inferior se resume la distribución de los principales receptores en las capas plexiformes (CPE y CPI), los cuales están implicados en la comunicación neuronal de la retina. *B*, bastón; *C*, cono; *Bb*, bipolar para bastones; *Bc*, bipolar para conos; *G*, ganglionar; *H*, célula horizontal; *A*, célula amacrina; *I*, célula interplexiforme; *Ad*, célula amacrina desplazada.

Glutamato

El glutamato es el neurotransmisor excitador más importante en la vía de transmisión de la información visual principal o vertical de la retina (Figura 2). Todos los tipos de fotorreceptores (conos y bastones), las células bipolares y las ganglionares liberan glutamato. Este neurotransmisor se almacena en vesículas para transportarlo hasta los terminales presinápticos, permitiendo así controlar la liberación del glutamato y, en definitiva, la transmisión glutamatérgica. En los fotorreceptores y las células bipolares se expresa la isoforma 1 del transportador vesicular de glutamato (VGLUT1) (54, 57, 58) y la isoforma 2 (VGLUT2) en las células ganglionares (57). Además, se han identificado la isoforma 3 (VGLUT3) en un tipo de células amacrinas (54).

En la retina, como en otras áreas del SNC, nos encontramos con una gran diversidad de receptores de glutamato, tanto metabotrópicos como ionotrópicos.

Incluso, en un mismo tipo celular se expresan diferentes isoformas y/o subtipos de un determinado receptor, por ejemplo: en las células bipolares se han identificado las isoformas 1, 5 y 6 del receptor metabotrópico (mGluR) y de los ionotrópicos, el receptor de kainato, α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) y NMDA (54, 57). Algunas células amacrinas expresan la isoforma 2 de los receptores metabotrópicos (54) y NMDA (57), mientras que en las células ganglionares se han encontrado los receptores AMPA y kainato y en las horizontales el receptor AMPA (54, 57, 59). Las células de Müller también expresan distintos tipos de receptores glutamatérgicos, por ejemplo: el receptor NMDA se ha encontrado en Müller de retina humana (54, 60), y el receptor AMPA en las Müller y los astrocitos de la retina de conejo (54, 27). Estudios electrofisiológicos realizados en células de Müller en cultivo y utilizando agonistas para estos dos tipos de receptores hacen pensar que la célula de Müller regularía las concentraciones extracelulares de K^+ , Na^+ y de Ca^{2+} , lo cual afectaría a la excitabilidad neuronal (27, 60).

El glutamato que se encuentra en la hendidura sináptica se recaptura a través de transportadores, evitando así la hiperexcitabilidad neuronal. Se han identificado 5 tipos de transportadores de alta afinidad para el glutamato (EAAT, «excitatory amino acid transporter») en base a su secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN), propiedades farmacológicas y el tipo de canal. A partir de estudios electrofisiológicos y bioquímicos se ha determinado la localización de estos transportadores en la retina. Así pues, el EAAT1, también denominado GLAST1, se expresa mayoritariamente en las células de Müller. El glutamato y un ión de Na^+ se unen al EAAT1 y se transporta el glutamato acoplado a una corriente de Cl^- hacia el interior de la célula de Müller. El EAAT2 o GluT-1 se encuentra en células bipolares y en los conos, el EAAT3 en células horizontales, amacrinas, bipolares y ganglionares y el EAAT5 en fotorreceptores y bipolares (27, 54, 61, 62). La función de estos transportadores sería el aclaramiento del glutamato pero en el caso del EAAT1 se cree que también estaría relacionada con el control de las concentraciones iónicas del espacio extracelular, así como, del pH (27, 61, 62). Dado que la función de estos transportadores es tan importante, su alteración o anomalía está estrechamente ligada a numerosos desórdenes neurológicos (ver Tabla 1), como sucede en el glaucoma o procesos isquémicos de la retina asociados con la disminución de EAAT1 en la retina (54, 55).

La transmisión glutamatérgica en la retina también es modulada a través de la D-serina liberada por las células gliales. La activación de los re-

TABLA 1. *Implicación de los EAATs en desórdenes neurológicos. Tomado de Beart y col (57).*

<i>Enfermedad</i>	<i>Cambios en el SNC humano</i>
Esclerosis lateral amiotrófica	<p>↑ [Glutamato] en el fluido cerebroespinal. ↓ Recaptura de glutamato en el SNC. ↓ EAAT2 en el SNC.</p>
Epilepsia	<p>↑ [Glutamato] en el plasma. ↑ [Glutamato] en el hipocampo durante los ataques epilépticos. Epilepsia lóbulo temporal: ↑EAAT3 en gránulos de células hipocámpales, ↓ EAAT2 en el <i>hilus</i> y en la región CA1, ↑ EAAT1 en la región CA2/3. ↑ anomalías en el splicing del RNAm del EAAT2 en el lóbulo temporal.</p>
Enfermedad de Huntington	<p>↓ ARNm de EAAT2 en el nigroestriado. ↓ Recaptura de glutamato en el caudado y en el putamen.</p>
Alzheimer	<p>↓ Recaptura en la corteza cerebral y ↓ EAAT2. Expresión neuronal aberrante de EAAT1 y EAAT2 asociada con la acumulación de la proteína tau.</p>
Daño isquémico	<p>Polimorfismo del promotor de EAAT2 asociado con ↑ [Glutamato].</p>
Encefalopatía hipóxica- isquémica neonatal	<p>↓ EAAT1 en la capa molecular del cerebelo, ↑ EAAT1 en células de Purkinje y en células de la capa granular y ↓ EAAT4 en células de Purkinje.</p>

TABLE 1. *Implicación de los EAATs en desórdenes neurológicos. Tomado de Beart y col (57). (Continuación).*

<i>Enfermedad</i>	<i>Cambios en el SNC humano</i>
Esclerosis múltiple	<ul style="list-style-type: none"> ↑ [Glutamato] en el suero. ↑ [Glutamato] en la sustancia blanca. ↓ EAAT1 y EAAT2 en oligodendrocitos. ↓ EAAT1/2/3 en el SNC. ↑ ARNm de EAAT1 y de EAAT2 en el nervio óptico.
Enfermedades retinianas/Glaucoma	<ul style="list-style-type: none"> ↑ [Glutamato] en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética y glaucoma. ↑ [Glutamato] en el humor acuoso en pacientes con oclusiones de la arteria retiniana. ↓ EAAT1 en el ojo de pacientes con glaucoma.
Desórdenes neuropsiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> ↑ ARNm de EAAT1 y EAAT2 en el tálamo de pacientes con esquizofrenia. ↓ ARNm de EAAT3/4 en el estriado de pacientes con trastorno bipolar. ↓ ARNm de EAAT3 en el estriado de pacientes con esquizofrenia. ↓ ARNm de EAAT4 en el estriado de pacientes con depresiones graves. ↑ Proteínas que interaccionan con ARNm de EAAT3 y EAAT4 en el tálamo de pacientes con esquizofrenia. ↑ ARNm de EAAT2 en la corteza prefrontal de pacientes esquizofrénicos no tratados.

ceptores NMDA requiere, además del glutamato, la presencia de un coagonista que se une al sitio de unión de la glicina del receptor, siendo la D-serina el ligando endógeno que se une a este sitio (63, 64). Las células de Müller y los astrocitos de la retina sintetizan D-serina ya que poseen serín racemasa, enzima necesaria para la producción de ésta. Experimentos fisiológicos han demostrado la gran relevancia de la D-serina en la transmisión mediada por receptores NMDA (65). La administración de D-serina potencia los potenciales postsinápticos excitadores en las células ganglionares que se producen tras la activación de este receptor, mientras que al tratar con D-amino ácido oxidasa, que degrada la D-serina, se produce el efecto contrario (65).

GABA

El GABA, principal NT inhibidor del SNC, es liberado por distintas poblaciones de células amacrinas, aproximadamente, el 55% de las células amacrinas de la retina de rata y de humano (66, 67), por algunas células amacrinas desplazadas, por las células interplexiformes y por las células horizontales de la retina de mamíferos (Figura 2). Algunas subpoblaciones de células amacrinas gabaérgicas liberan serotonina (amacrinas A17), acetilcolina (amacrinas *starburst*), dopamina (amacrinas A18) o neuropéptidos como la sustancia P (amacrinas A22) (7, 59, 68, 69). La transmisión gabaérgica se conoce bastante bien a nivel de las células amacrinas (Figura 2).

Una vez sintetizado el GABA es almacenado en vesículas (VGAT, «vesicular GABA transporter) para liberarlo después al espacio sináptico. En la retina de conejo, de mono (27) y en la de rata y ratón (27, 57) se han identificado estas vesículas en la CPE y CPI y en algunos somas de la CNI y CCG (27).

Los receptores para GABA que median la comunicación gabaérgica son de dos tipos: ionotrópicos de tipo A y C que cotransportan Cl⁻ y metabotrópicos de tipo B que están acoplados a proteínas G y activan canales de K⁺ y de Ca²⁺ (7, 27, 70). En la retina, las células amacrinas e interplexiformes gabaérgicas establecen sinapsis con los terminales de los conos, las dendritas de las células bipolares, de otras amacrinas y de las células ganglionares principalmente a través de receptores GABA A. En el caso de los receptores de tipo B presentan la misma localización que los ionotrópicos, con la excepción de que éstos no se expresan en los terminales de los conos (7). Las células de Müller de mono y

de humano expresan receptores para GABA de tipo A, los cuales probablemente estén implicados en la regulación del Cl^- del espacio extracelular (27). En cuanto al papel en la modulación inhibitoria de la transmisión de la información visual parece ser que se realiza mayoritariamente a través de receptores para GABA metabotrópicos a nivel de la CPI (71).

El GABA liberado al espacio sináptico es recapturado por transportadores. Se conocen tres tipos de transportadores para GABA (GAT). En la retina de mamíferos se han descrito distintas respuestas farmacológicas de estos sistemas de recaptura en distintos tipos neuronales. Estudios de hibridación *in situ* mostraron que el GAT1 se expresa en células amacrinas, tanto las normalmente situadas como las desplazadas, algunas ganglionares y, a niveles mucho más bajos, en células de Müller (27). El otro transportador mapeado es el GAT3, el cual es muy abundante en las células de Müller y en algunas amacrinas pero, el nivel de expresión en estas últimas es mucho más bajo (27). Éste cotransporta GABA, dos iones Na^+ y un anión Cl^- (72) hacia el interior de la célula de Müller.

Existe una estrecha relación entre el metabolismo del glutamato, la glutamina y el GABA en la que están implicadas la célula de Müller y las neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas (Figura 3). Las células de Müller recapturan la mayor parte del glutamato que se libera en la retina a través de EAAT1 (7, 27) y lo convierten en glutamina mediante la glutamina sintetasa. Ésta es liberada al exterior de la célula glial y, posteriormente, es recapturada por las neuronas glutamatérgicas donde se transforma de nuevo en glutamato mediante un proceso de deaminación. Por otro lado, el GABA es sintetizado a partir del glutamato a través de la glutamato descarboxilasa (GAD) en las células gabaérgicas. El GABA es recapturado por las células de Müller a través de transportador para GABA (GAT) donde se metaboliza a glutamina (7, 27).

Las células de Müller presentan GAT, también se han encontrado receptores GABAA en algunas especies de mamíferos y expresan la enzima GAD que convierte el glutamato en GABA (7). Por tanto, pueden sintetizar GABA aunque se desconoce si el GABA liberado por las células de Müller podría actuar como un gliotransmisor y, de ser así, si influiría en el circuito neuronas gabaérgicas-Müller.

Glicina

Una pequeña subpoblación de células amacrinas sintetiza y libera glicina (Figura 2), aproximadamente, el 40% de la población de células amacrinas de

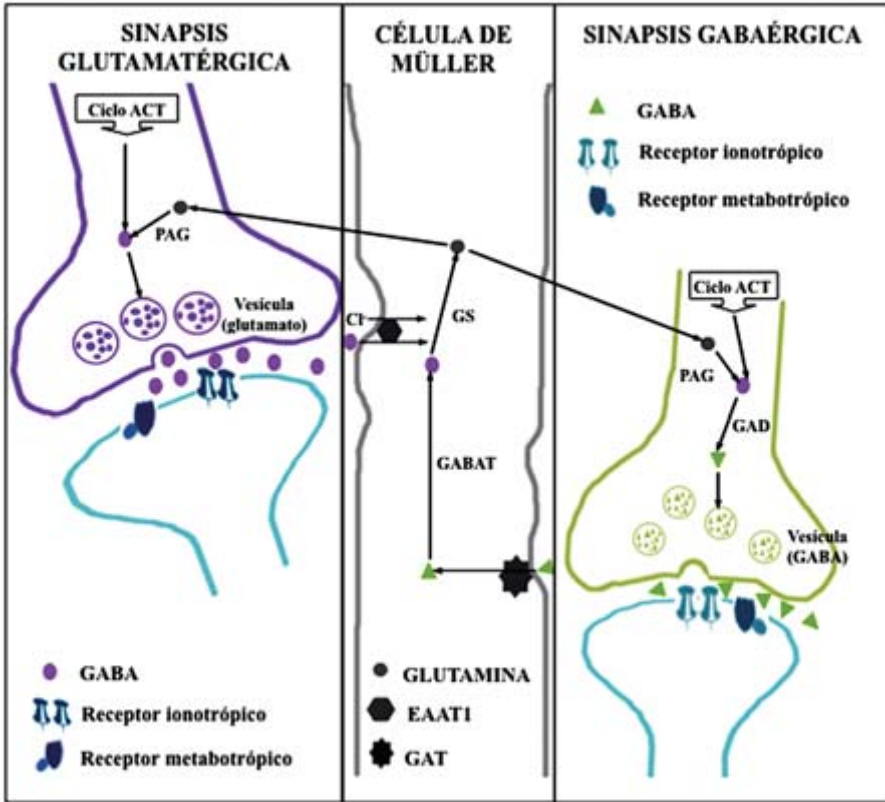


FIGURA 3. *Dibujo esquemático de las interacciones entre las neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas y la célula de Müller. PAG, glutaminasa activada por fosfato; GS, glutamina sintetasa; GABAT, GABA transaminasa; GAD, Glutamato descarboxilasa.*

la retina de rata y de humano (66, 67). Algunas de las amacrinas glicinérgicas también almacenan GABA (59).

La glicina se recaptura a través de transportadores localizados en neuronas y en células gliales. De los dos subtipos de transportadores para glicina (GlyT) identificados en otras áreas del SNC, únicamente se ha encontrado el GlyT1 en células amacrinas e interplexiformes de la retina de mamíferos (71).

Los receptores glicinérgicos se han identificado en algunos axones de las células bipolares, en las dendritas de células amacrinas y de las células ganglionares (70-72) y en las células de Müller (7, 70). Los receptores glicinérgicos son heteroméricos, y por el momento, las subunidades identificadas en la

retina de mamíferos son la $\alpha 1$, $\alpha 2$ y β . Mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha demostrado que las subunidades del receptor de glicina presentan diferente distribución en los terminales postsinápticos de las células bipolares, amacrinas e interplexiformes (70). Este diferente patrón de distribución de los subtipos de receptores glicinérgicos en distintos tipos de neuronas podría estar relacionado con distintas acciones implicadas en la modulación de las vías de transmisión glutamatérgica y gabaérgica.

La transmisión glicinérgica es mediada por receptores permeables al ión Cl⁻ y es mayoritariamente inhibitoria, aunque dependiendo de si el gradiente de iones Cl⁻ es positivo o negativo respecto al potencial de membrana en reposo también puede ser excitadora (71). Sin embargo, su acción excitadora es bastante desconocida por el momento.

Dopamina

Otro de los neurotransmisores presentes en la retina es la DA. Las neuronas que contienen dopamina son las células interplexiformes y las células amacrinas, ubicadas en su gran mayoría en retina central. En el caso de la retina de mono y de humano se pueden diferenciar dos subtipos de células amacrinas dopaminérgicas, las de tipo I y tipo II (Figura 2). En concreto, las de tipo I sinaptan con otras amacrinas a nivel de la CPI y modulan la información visual que se transmite a través de la vía de transmisión vertical que se establece entre los bastones, las células bipolares y las ganglionares. Las amacrinas de tipo II se caracterizan por su árbol dendrítico en la CPI y sinaptan con células bipolares y ganglionares. Las células de Müller expresan tirosin hidroxilasa y L-dopa descarboxilasa, enzimas implicadas en la síntesis de la DA. Al menos durante el desarrollo embrionario sintetizan este neurotransmisor (73), pero todavía no se sabe con certeza si la célula de Müller adulta también participa en la transmisión dopaminérgica (73).

Tras la síntesis de DA, ésta se almacena en vesículas y se transporta hasta los distintos sitios de liberación situados en las dendritas de las células amacrinas y en las prolongaciones de las interplexiformes. De los dos subtipos de vesículas (VMAT, «*vesicular monoamine transporter*») que se conocen, en la retina se expresa el de tipo 2 (Figura 4).

En la retina de mamíferos se han encontrado receptores dopaminérgicos de tipo 1 (D1) y de tipo 2 (D2). Los receptores D1 están ubicados principalmente en prolongaciones de las células horizontales en la CPE y de las células ama-

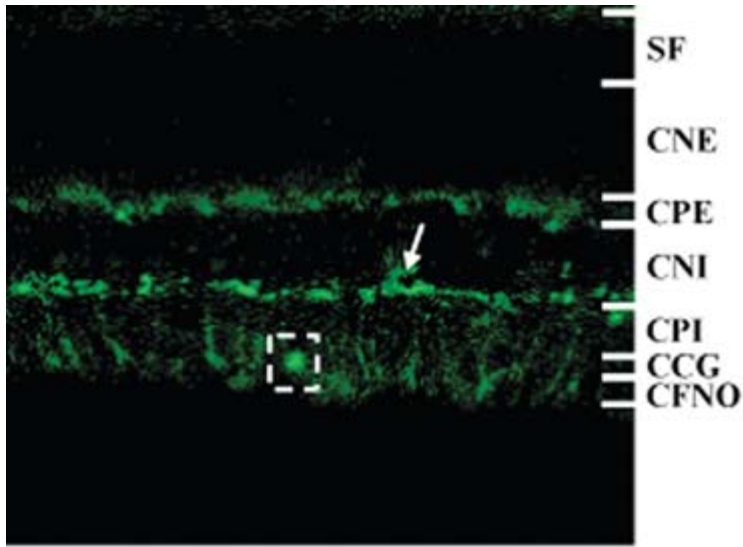


FIGURA 4. *Distribución de VMAT2 en la retina de ratón. La flecha señala el marcaje en un soma situado en la CNI y que corresponde a una célula amacrina. El recuadro indica el marcaje inespecífico en un vaso de la CCG.*

crinas en la CPI y en el soma de las células ganglionares (7, 59). Los receptores D2 se encuentran en los terminales axónicos de fotorreceptores en la CPE, en la MLE y en el EP (7, 59). Por otro lado, las células amacrinas dopaminérgicas de la retina de rata y de humano también sinaptan con células ganglionares fotorreceptoras (73, 74) y se piensa que la DA modularía la función de las ganglionares fotorreceptoras a través de los receptores D2. Las células de Müller expresan receptores D1 y D2 (28).

La DA se libera continuamente y su síntesis y renovación están estrechamente relacionadas con la luz y con los ritmos circadianos, de hecho, la liberación de DA es máxima en condiciones de luz y mínima en oscuridad. La ritmicidad en la producción y en la liberación depende de la interacción entre los fotorreceptores y la melatonina con las neuronas dopaminérgicas (73). En ratones balb/c (no sintetizan melatonina) se ha observado que en condiciones de oscuridad no se produce DA en la retina (76). Por otro lado, los ratones C3H/rd que presentan degeneración en los bastones, tienen alterada la ritmicidad de la síntesis de DA en la retina aunque continúan sintetizando melatonina (77). Los resultados de otros trabajos (78) sugieren que la melatonina inhibiría la liberación de DA interaccionando directamente con receptores localizados en las células amacrinas dopaminérgicas o

bien a través de la activación de células gabaérgicas que liberarían GABA y mediante la acción inhibitoria de este último se inhibiría la liberación de DA.

La DA se libera tras el proceso de fototransducción y modula la señal transmitida desde los fotorreceptores a las células ganglionares. Tiene múltiples y complejas funciones, de manera que puede actuar como un mensajero químico durante el proceso de adaptación a la luz, disminuir el acoplamiento eléctrico entre las células horizontales e incrementar el flujo de corriente a través de receptores AMPA situados en los terminales axónicos de los fotorreceptores, así como, modular y participar en el procesamiento e integración de la información visual a nivel de la CPI (73). Además, la DA puede realizar funciones tróficas durante el crecimiento ocular, procesos de muerte neuronal, etc. (79).

Acetilcolina

La acetilcolina es sintetizada y liberada por las células amacrinas *starburst*, que también liberan GABA, y por células amacrinas desplazadas (Figura 2).

La transmisión colinérgica es mediada por receptores muscarínicos (metabotrópicos), que en el caso de las células amacrinas *starburst* actúan como autorreceptores, y nicotínicos (ionotrópicos) ubicados en células amacrinas y ganglionares (56, 60). Las células amacrinas *starburst* modulan la información codificada por las células ganglionares desde el punto de vista del componente dinámico de la dirección de los estímulos lumínicos (80).

Nucleósidos y nucleótidos de purinas

La adenosina y el ATP son los nucleósidos y nucleótidos de purinas más representativos que se liberan en la retina y ejercen importantes funciones en la fisiología ocular a través de los receptores P1 y P2, respectivamente.

Los fotorreceptores, las células amacrinas gabaérgicas y colinérgicas y las células ganglionares contienen adenosina. Su liberación está regulada por las condiciones de luz y por ritmos circadianos y puede ser inducida por dopamina y glutamato. La acción de la adenosina es mediada por receptores A1 y A2, los cuales se localizan en la CNI y CCG de la retina de mamíferos y en el caso de los segmentos externos de los fotorreceptores únicamente por receptores A2. Recientemente, se ha identificado el subtipo A3 en las células ganglionares de rata (81).

La adenosina modula los niveles de AMPc en la retina a través de los receptores A1. La coexistencia de adenosina, acetilcolina, GABA y los receptores A1 en la CPI sugiere que la adenosina podría actuar como neuromodulador de estos neurotransmisores. También se ha propuesto un papel neuroprotector en las células ganglionares, ya que cuando se adicionan agonistas de receptores A1 disminuye el daño producido por el NMDA utilizado para generar una isquemia en la retina. Por otra parte, al tratar con agonistas de receptores A3 se previene el aumento de Ca^{2+} y la muerte celular de las ganglionares que está asociada al receptor purinérgico P2X7 (82) pues induce la apoptosis en las células ganglionares.

El ATP extracelular actúa como neurotransmisor o neuromodulador y su acción es mediada por receptores P2 ionotrópicos (P2X) y metabotrópicos (P2Y). En la literatura (83) nos encontramos con gran cantidad de trabajos en los que se ha estudiado la distribución y la expresión de estos receptores, sin embargo los resultados muchas veces no coinciden creando una gran confusión. La razón de este «caos» es que se han utilizado distintas técnicas, como inmunocitoquímica e inmunohistoquímica, hibridación *in situ* o RT-PCR, cuyos resultados aportan distinta información y, que en algunos casos pueden llegar a ser contradictorias. Así pues, nos encontramos que la expresión de estos receptores es muy heterogénea en la retina de mamíferos, no sólo por los diferentes subtipos de receptores identificados tanto en las células gliales como en las neuronas sino también en su localización.

Respecto a los receptores P2X, en la retina de gato y de mono (84) se han identificado receptores P2X₁ en la CPE y el ácido ribonucleico mensajero (RNAm) del receptor P2X₂ se identificó mediante hibridación *in situ* en somas de fotorreceptores y en neuronas de la CNI y de la CCG de la retina de rata (85).

Wheeler-Schilling y col. (86) demostraron mediante técnicas de inmunohistoquímica y RT-PCR que las células ganglionares de la retina de rata expresan receptores P2X₃ y P2X₄. Con el mismo anticuerpo utilizado para detectar P2X₃, también observaron somas marcadas en la CNI de secciones de retina de rata (86), que identificaron como células amacrinas y horizontales. Aunque, desde nuestro punto de vista, sería necesario utilizar otros marcadores específicos para descartar la posibilidad de que los somas marcados no fueran de las células de Müller o de las bipolares. En sus resultados puede apreciarse la CPE y la CPI teñida más débilmente que los somas de la CCG con el anticuerpo contra P2X₄ y, además, la intensidad de marcaje difiere bastante respecto a la que muestran en sus controles pero, los autores de este trabajo dicen que estas capas no presentan marcaje. En nuestra opinión, consideramos que el marcaje de

la CPI y de la CPE sí es específico y pensamos que para asegurar una correcta identificación de cualquier molécula mediante inmunohistoquímica es más recomendable utilizar anticuerpos secundarios conjugados con fluorocromos que con peroxidasa, pues la inmunodetección con fluorescencia es mucho más sensible. Prueba de ello es que en el trabajo de Puthussery y col. (87), observaron marcaje con anticuerpos contra P2X3 en la CPE y en la CPI de la retina de rata y, en este caso, utilizaron inmunofluorescencia.

En la retina de ratón se han identificado por inmunohistoquímica el receptor P2X3 en la CPE, CNI, CPI y CCG, el P2X5 en la MLE, CNI y en la CCG y el receptor P2X6 en la CFNO (88), aunque hemos de señalar que en este trabajo no se hace referencia a un posible marcaje más débil desde la CCG a la CPE.

La expresión y la distribución del P2X7 han sido estudiadas mediante RT-PCR e inmunohistoquímica en la retina de rata. Algunos autores lo han identificado en células amacrinas y en células ganglionares (89), mientras que otros lo han detectado en los terminales de fotorreceptores, los procesos de células horizontales y bipolares y en la CCG (90). Estas discrepancias en los resultados se deben principalmente a que utilizaron distintos anticuerpos para la inmunodetección de P2X7 y probablemente la afinidad de éstos por el epítipo que reconocen en la molécula de P2X7 era diferente.

Se sabe que en la retina de mamíferos se expresan distintos subtipos de receptores P2Y. Fries y col (91) detectaron el ARNm del receptor P2Y₁ en células ganglionares de la retina de rata, pero algunas de las células que aparecen marcadas en la CCG podrían ser células amacrinas desplazadas. También identificaron el RNAm del P2Y₂ en la CCG y el de P2Y₄ y P2Y₆ en somas de los estratos más internos de la CNI y de la CCG. En este mismo artículo mostraron la detección de P2Y₁, P2Y₂ y P2Y₄ mediante inmunodetección indirecta con peroxidasa. La distribución de P2Y₁ y de P2Y₂ no coincidió exactamente con la del RNAm, pues además de la CCG observaron marcaje en la CPI, CPE y en los segmentos internos de los fotorreceptores. Con el anticuerpo contra P2Y₁ también se marcaba la CNE. En cuanto a la distribución de P2Y₄ observaron marcaje en la CPE y en las capas más internas de la retina: la CCG, CPI y CNI. Por otro lado, Pintor y col. (92) mostraron mediante inmunohistoquímica la expresión del receptor P2Y₂ en la CNE y de P2Y₄ y P2Y₆ en todas las capas de retina de rata. Hay que destacar que los anticuerpos utilizados en este trabajo fueron distintos a los usados por Fries y col. (91), lo cual explicaría las diferencias observadas en la distribución de estos receptores descritas en los dos trabajos que acabamos de comentar.

El receptor P2Y₂ fue identificado por Cowlen y col. (93) en la CCG y en la CNI de la retina de mono y en somas de la CCG, en la CNI y en los segmentos internos de los fotorreceptores de la retina de conejo. Desde nuestro punto de vista, el marcaje descrito en este trabajo corresponde a las capas de la retina que muestran mayor intensidad de marcaje, pero puede apreciarse claramente que el resto de las capas están marcadas aunque con una intensidad mucho más débil (93).

En la retina humana se ha descrito la expresión de receptores P2Y (94). El receptor P2Y₁ se distribuye mayoritariamente por la CFNO, el P2Y₂ en la CFNO, CPI, CNI y la CNE y el P2Y₆ se encuentra en todas las capas de la retina.

Las células de Müller liberan ATP y también expresan receptores P2Y, exactamente: P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄ Y P2Y₆ (84) y P2X3, P2X4, P2X5 y P2X7 (95, 96).

Las neuronas liberan ATP en respuesta a estímulos lumínicos constantes generando corrientes de Ca²⁺ que se van propagando de una célula de Müller a otra (28). El ATP puede ser liberado con otros neurotransmisores, por ejemplo, las células amacrinas colinérgicas que liberan acetilcolina y ATP. En este caso, el nucleótido actúa modulando la liberación de acetilcolina ya que inhibe a las amacrinas glicinérgicas, las cuales inhibirán la liberación de acetilcolina (97). También se ha demostrado que el ATP induce la apoptosis a través de los receptores P2X7 en células colinérgicas durante el desarrollo y en células ganglionares (82). Las células de Müller y los astrocitos modulan la actividad neuronal mediante la liberación de ATP. Utilizando luciferasa se ha demostrado que el ATP liberado por la célula de Müller es transformado en adenosina mediante la cual se inhiben las células ganglionares al provocar un aumento de la conductancia al K⁺ en estas células (62). De hecho, si se administran bloqueantes de la ectoenzima que convierte el ATP en adenosina no se inhiben las células ganglionares porque el ATP no es transformado a adenosina y, además, se sabe que la adenosina actúa a través del receptor A₁ ya que al administrar DPCPX, antagonista de este receptor, tampoco se inhiben las células ganglionares (72).

LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y LA RETINA

La gran relevancia de la retina en relación con las enfermedades neurodegenerativas se debe a que en enfermedades tan agresivas como el Parkinson, la enfermedad de Huntington (EH), la esclerosis múltiple (EM), entre otras, no sólo la retina está alterada sino que en muchas ocasiones las disfunciones visuales están estrechamente relacionadas con cambios en el comportamiento, la

pérdida de memoria o deficiencias en la realización de tareas tan habituales en la vida cotidiana como leer.

Enfermedad de Parkinson

El origen de la enfermedad de Parkinson puede ser muy diverso, de hecho existe una alta incidencia relacionada con el empleo de pesticidas agrarios, como la rotenona, y con una toxina, originada como subproducto en la síntesis de análogos sintéticos de la heroína, 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidroxipiridina (MPTP) (98, 99). En personas con incidencia de Parkinson familiar, las probabilidades de sufrir la enfermedad se incrementan notablemente por lo que se están investigando los genes implicados. La identificación de los genes que confieren susceptibilidad o son causa directa de la enfermedad de Parkinson se les agrupa como genes PARK y se conocen desde el PARK1 al PARK10, numerados por orden de descubrimiento y codificando cada uno de ellos una proteína diferente. Por lo tanto, la etiología del Parkinson no está clara y se han propuesto distintos factores ambientales como el MPTP y la rotenona, así como genéticos, en concreto, mutaciones en el gen de la α -sinucleína, la parkinina, la UCHL-1 («*ubiquitin c-terminal hydrolase*»), y el DJ-1, relacionado con el sistema proteasómico. Aunque los dos tipos de factores no tienen por qué ser excluyentes, los factores ambientales podrían ser los causantes en los casos de Parkinson que aparecen de forma esporádica mientras que los factores genéticos darían lugar a los de Parkinson hereditario (100-101).

La enfermedad del Parkinson se caracteriza por la disminución de dopamina y por la presencia de inclusiones citoplasmáticas que se denominan cuerpos de Lewis en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra compacta (SNc) y que forman parte de la vía nigroestriatal de los ganglios basales (GB) (102). Estas inclusiones contienen por otras proteínas como la α -sinucleína, la parkinina y la ubiquitina y neurofilamentos. También disminuye el RNAm de las cuatro isoformas de tirosín hidroxilasa que se han encontrado en humanos y de la L-aminácido descarboxilasa implicada en la síntesis de DA (103). Las neuronas dopaminérgicas contienen melanina en situaciones normales pero se ha observado que en pacientes con Parkinson sufren un proceso de despigmentación (104). Además, la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas afecta a otros sistemas de neurotransmisión como el noradrenérgico, serotoninérgicos y colinérgicos (100, 103). Probablemente estos cambios fisiológicos y neuroquímicos se producen por alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial, en el sistema proteasómico y por el efecto neurotóxico de radicales libres, siendo los responsables de las alteraciones motoras que padecen los

pacientes parkinsonianos, como son: movimientos involuntarios rítmicos (temblores), rigidez, bradicinesia, hipocinesia o acinesia, entre otras.

La sustancia negra compacta (SNc) es el área en el que se han centrado las investigaciones sobre los mecanismos que desencadenan esta enfermedad y la aplicación de fármacos para el tratamiento de ésta. Sin embargo, el sistema visual, somatosensorial y periférico también están seriamente dañados. Es más, se ha descrito que la actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial disminuye en las neuronas dañadas del SNC y en las plaquetas de pacientes con Parkinson lo cual origina alteraciones en la fosforilación oxidativa y la formación de radicales libres (105). En base a las disfunciones encontradas en la cadena respiratoria mitocondrial algunos autores sugieren que el genoma mitocondrial podría presentar mutaciones que darían lugar a la formación de toxinas endógenas sistémicas. Por ello, se baraja la posibilidad de considerar esta patología como una enfermedad degenerativa sistémica.

Los pacientes con Parkinson presentan alteraciones visuales complejas que dificultan su capacidad para leer, conducir o mantener el equilibrio y que además están relacionadas con las deficiencias visuocognoscitivas de esta enfermedad (79, 106), resultado de alteraciones electrofisiológicas y neuroquímicas en la retina y en otros centros del SNC, como el cuerpo geniculado lateral y la corteza visual, que afectan sobre todo a la transmisión dopaminérgica implicada en el procesamiento de la información visual. Frederick y col. (107) fueron los primeros que describieron que los niveles de DA en retinas *postmortem* de pacientes parkinsonianos eran más bajos que los de las retinas de personas que no padecían esta patología y se recuperaban los niveles normales cuando los pacientes eran tratados antes de morir con L-DOPA. Estudios posteriores confirmaron estos mismos resultados y observaron alteraciones morfológicas en el plexo perifoveal (108) y una disminución del grosor de la capa de fibras del nervio óptico (CFNO) en la zona ferotemporal alrededor de la papila (109).

En modelos animales en los que se induce el parkinson con neurotoxinas dopaminérgicas, siendo la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (110), el MPTP (106, 111-115) y la rotenona (116) los más utilizados, se han descrito cambios fisiológicos y neuroquímicos similares a los observados en pacientes. Así, en ratas tratadas con inyecciones intraperitoneales de rotenona, un insecticida liposoluble que inhibe el complejo I de la cadena respiratoria, disminuye el número de amacrinas dopaminérgicas y los niveles de la tirosin hidroxilasa en la retina respecto a los controles (116). Por otro lado, cuando se realizan inyecciones intravítreas de rotenona en la retina de ratón disminuye el número de células ganglionares un 21% y el grosor de de la CFNO un 89% respecto a los controles (117, 118).

La administración sistémica de MPTP produce la disminución e incluso la pérdida de la actividad tirosín hidroxilasa en las células amacrinas dopaminérgicas de la retina (114, 119). Se sabe que el MPTP es una sustancia muy lipofílica y pasa la barrera hematoencefálica. En el SNC, es oxidado por acción de la enzima monoamino oxidasa B (MAO B), que se encuentra preferentemente en los astrocitos y neuronas serotoninérgicas de la SNC, y se convierte en 1-metil-4-penil-1, 2, 3-dihidropiridina (MPDP⁺), el cual probablemente por oxidación espontánea se transforma en 1-metil-4-penil-piridina (MPP⁺), compuesto que sí tiene actividad tóxica (100). Se desconoce si el MPTP se metaboliza en los astrocitos de la retina o en las células de Müller puesto que éstas llevan a cabo muchas de las funciones que desempeñan los astrocitos en el resto del SNC. (Figura 5). El MPP⁺ se libera al espacio extracelular y pasa al interior de las neuronas dopaminérgicas a través

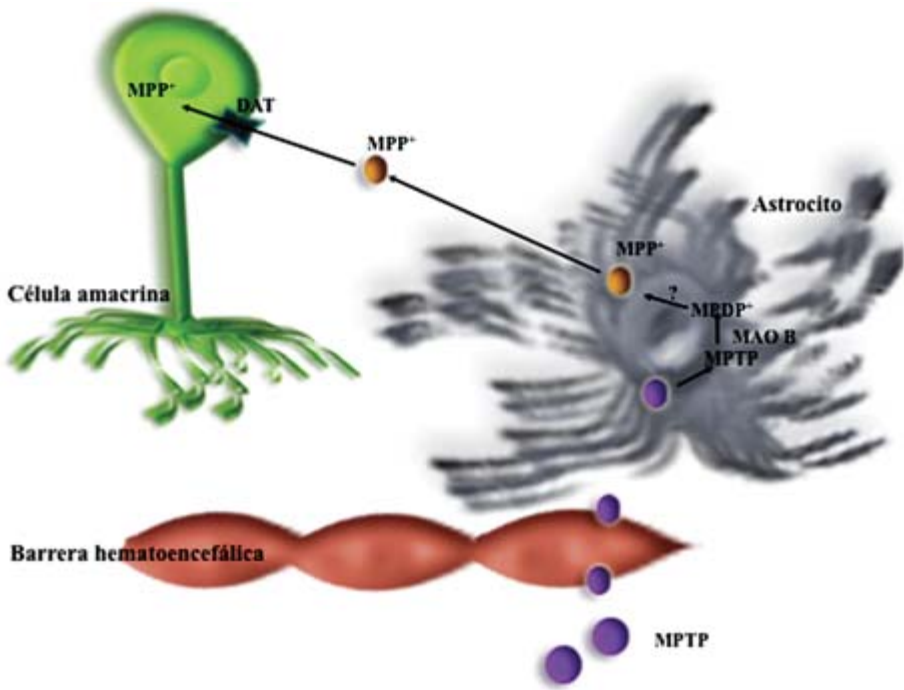


FIGURA 5. *Representación esquemática de una posible ruta metabólica del MPTP a través de los astrocitos de la retina de mamíferos después de la administración sistémica de esta sustancia. No deberíamos descartar que también pudiera ser metabolizado a MPP⁺ en la célula de Müller y, posteriormente, concentrarse en las células amacrinas dopaminérgicas a través del transportador de dopamina (DAT).*

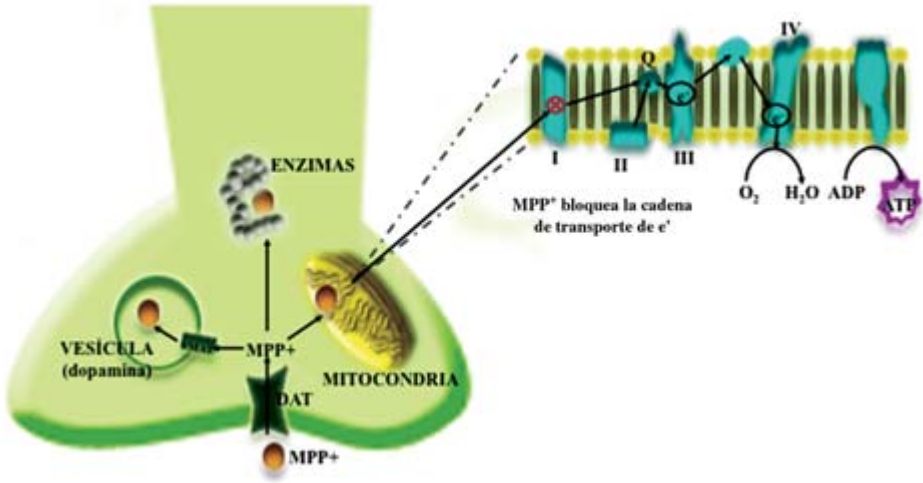


FIGURA 6. **Representación de las tres posibles rutas a las que puede incorporarse el MPP⁺ dentro de las células dopaminérgicas:** la mitocondria donde inhibe al complejo I de la cadena de transporte electrónica, interactuando con enzimas del citosol o introduciéndose en las vesículas que contienen dopamina. Basado en Dauer y col (103).

del transportador de DA (DAT, «*dopamine transporter*») por el que tiene una gran afinidad. En estas neuronas se concentra en las mitocondrias por un proceso activo e interfiere en la cadena de electrones e inhibe el complejo I de la cadena respiratoria provocando la disminución de ATP y la formación de radicales libres. También puede unirse al VMAT2 o interactuar con distintas enzimas citosólicas, principalmente si tienen carga negativa (100) (Figura 6). La fracción de MPP⁺ que continúa por cada una de estas rutas depende de la concentración de MPP⁺ intracelular, de la afinidad por el VMAT2, de los transportadores mitocondriales y de las enzimas citosólicas (100-101).

En monos tratados MPTP son las células amacrinas de tipo II las más afectadas llegando incluso a perder sus procesos dendríticos y sus apéndices lobulares a través de los cuales liberan la DA (115). También, se reducen las conexiones eléctricas entre estas células y las sinapsis químicas que establecen con las bipolares para bastones. Igualmente se ha demostrado que disminuye la inmunoreactividad en las células amacrinas gabaérgicas y glicinérgicas (115). No sólo las células amacrinas dopaminérgicas están dañadas sino que también se producen cambios en las células de Müller y en las células endoteliales de los capilares de la retina. Chen y col. (114) estudiaron los efectos del MPTP sobre la expresión de Bcl-2 (*B cell lymphoma protooncogene*) en la

retina de ratón y encontraron que aumentaba la expresión de la proteína gliofibrilar ácida (GFAP) y de la glutamina sintetasa (GS) en las células de Müller y de Mac-1 o CD11b (receptor del iC3b) en la microglía, lo que indica que se produce una reacción glial en la retina dañada. También observaron que la expresión de Bcl-2 se incrementaba considerablemente en las células de Müller a los siete días de inyectar el MPTP en el ratón pero a las tres semanas el nivel de expresión volvía a ser similar al de las retinas normales. En el caso de las proteínas Bax, Bad y Bcl-x aumentaba la expresión pero de forma más moderada que la de Bcl-2. El papel de los genes de la familia Bcl-2 sobre la supervivencia celular está muy bien documentada, de hecho, se sabe que estas proteínas tienen efectos anti- y/o proapoptóticos y parece que actúan a través de membrana mitocondrial alterando su permeabilidad y favoreciendo la salida del citocromo c al citosol (120). En otro estudio también se ha detectado el aumento de la regulación de Bcl-2 y la colocalización de esta proteína y la tirosín hidroxilasa (121). En base al papel antiapoptótico del Bcl-2 en otros tipos celulares se piensa que su sobre expresión en las células de Müller en la retina de ratones con Parkinson inducido podría ejercer un efecto de neuroprotección. Las proteínas Bax, Bad y Bcl-x están implicadas en la regulación de la apoptosis, de hecho, Bax y Bad son cofactores que participan en la vía de activación de las caspasas expresándose en el cerebro de pacientes con Parkinson (122) y en animales tratados con MPTP (123).

Entre los defectos visuales característicos que padecen los pacientes con Parkinson se han descrito alteraciones en la latencia del patrón del electroretinograma (PERG) y en la amplitud de los potenciales evocados visuales (VEP, «*visual evoked potencial*») (124). En monos tratados con inyecciones intraoculares de 6-OHDA (110, 125) y con inyecciones sistémicas de MPTP (110) también se han detectado estos mismos cambios electrofisiológicos. Estos resultados indican que la modulación de la transmisión glutamatérgica a nivel de las células ganglionares es defectuosa o que la actividad en estas células y en sus axones está alterada en la enfermedad del Parkinson. Por lo tanto, no sólo está alterado la DA sino también el glutamato, probablemente, por la degeneración de las células amacrinias dopaminérgicas.

Desórdenes de poliglutamina

La enfermedad de Huntington (EH) y la ataxia espinocerebelar de tipo 7 (SCA7, *spinocerebellar ataxia type 7*) son enfermedades neurodegenerativas hereditarias que se engloban dentro de los desórdenes de poliglutamina y en los

cuales también se incluyen la atrofia muscular espinobulbar y la atrofia denta-torubro-pallidolusyan, así como, las SCA de tipo 1, 2, 3, 6 y 17 (126, 127). El origen de estos desórdenes es una mutación que da lugar a la expansión de un triplete CAG en el gen afectado en cada una de las enfermedades incluidas en estos desórdenes y que codifica para una secuencia de poliglutaminas en las correspondientes proteínas mutadas. La expansión de poliglutaminas confiere propiedades tóxicas a las proteínas mutadas responsables de interacciones aberrantes entre éstas y con otras proteínas y de su acumulación intranuclear en las neuronas (127, 128). Aunque estos desórdenes comparten características comunes, y, a pesar de que las áreas de expresión de las proteínas mutadas puedan coincidir, el patrón de degeneración neuronal difiere de unos a otros. Por ejemplo, el estriado es la zona del SNC donde se produce principalmente la neurodegeneración en la EH mientras que en la SCA7 es el cerebelo y el tronco cerebral, sin embargo en las dos patologías la retina está alterada.

Estudios realizados en modelos animales que expresan la proteína mutada han revelado que las proteínas mutadas inducen disfunciones neuronales antes de que se produzca la muerte neuronal. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la toxicidad de las expansiones de poliglutamina presentes en las proteínas mutadas como el plegamiento y la degradación de proteínas defectuosas, la alteración de la homeostasis del Ca^{2+} , del transporte axonal y/o de la transmisión sináptica (127, 128). Muchos de estos efectos están estrechamente relacionados con situaciones de estrés neuronal. Además, la desregulación de la expresión de diversos genes posiblemente se produzca como resultado del secuestro de factores de transcripción (FT) o de interacciones aberrantes entre las proteínas mutadas y factores nucleares que regulan la expresión génica (129-132).

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad autosómica dominante en la que el exón 1 del gen que codifica para la huntingtina (Htt) tiene mayor número de repeticiones del triplete CAG que en situaciones normales. El gen mutado, llamado IT15, se encuentra próximo al extremo del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). En individuos sanos puede haber entre 11 y 35 repeticiones del triplete CAG sin que presenten ninguna anomalía mientras que en personas enfermas puede tener entre 37 y 240 repeticiones.

La huntingtina (Htt) tiene un peso molecular de 350 kDa, presenta una expansión de poliglutaminas en la región N-terminal y se expresa en todas las neu-

ronas del SNC y en células no neuronales de otros tejidos (133). Su patrón de expresión no coincide exactamente con el de degeneración neuronal, pues en la Htt mutada (más de 35 repeticiones) forma agregados en el citoplasma y en el núcleo de neuronas del estriado, de la SNc, de la corteza, del tálamo, del hipotálamo (134).

A pesar de no conocerse exactamente su función, se piensa que puede estar implicada en el transporte intracelular y axonal de vesículas y orgánulos o bien en el reciclaje de vesículas, ya que la Htt interacciona con proteínas asociadas a vesículas y al citoesqueleto (135), principalmente con microtúbulos, así como con el aparato de Golgi, el retículo endoplasmático y las mitocondrias (136). También se han propuesto otras posibles funciones relacionadas con la señalización celular mediada por Ca^{2+} , pues se ha visto que modula la sensibilidad de los receptores de inositol 1, 4, 5-trifosfato (137), y con la regulación de la apoptosis (138, 139) y de la transcripción (140, 141). Por otro lado, la expresión de Htt es vital en las etapas tempranas del desarrollo embrionario de ratón, de hecho, su ausencia es letal en ratones *knockout* para esta proteína (134).

La EH se caracteriza por la desaparición de neuronas gabaérgicas de proyección de tamaño medio en el estriado, en concreto, en el caudado y en el putamen. Existen dos poblaciones de neuronas gabaérgicas en el estriado, unas que coexpresan encefalinas y la otra subpoblación sustancia P y dinorfina. Pues bien, las que contienen encefalinas son las que primero mueren y las responsables de la sintomatología característica de esta enfermedad (hipercinesia y corea). En los últimos estadios de la patología, los enfermos con Huntington presentan alteraciones en los movimientos voluntarios lo cual coincide con la muerte de las neuronas gabaérgicas que contienen sustancia P (134). También disminuye la densidad de receptores DA1 y DA2 en las neuronas dopaminérgicas del estriado (142) y, a medida que avanza la enfermedad, se produce la muerte de neuronas piramidales glutamatérgicas, sobre todo de las capas III, V y VI de la corteza motora y asociativa (134, 143).

Las alteraciones visuales asociadas a la EH han sido diagnosticadas mediante tests visuales (144) y en la literatura sólo encontramos un único estudio a nivel histológico de retinas *postmortem* de pacientes con Huntington realizado por Petrasch-Parwez y col. (145), aunque no observaron ningún signo de neurodegeneración en las retinas analizadas. Sin embargo, en los ratones transgénicos que expresan la Htt mutada sí se han detectado alteraciones en la retina. La línea de ratones R6 es la más utilizada en el estudio de la EH, en concreto, los ratones R6/1 y R6/2 en los que la Htt mutada presenta entre 120 y 150 glutaminas en la región N-terminal.

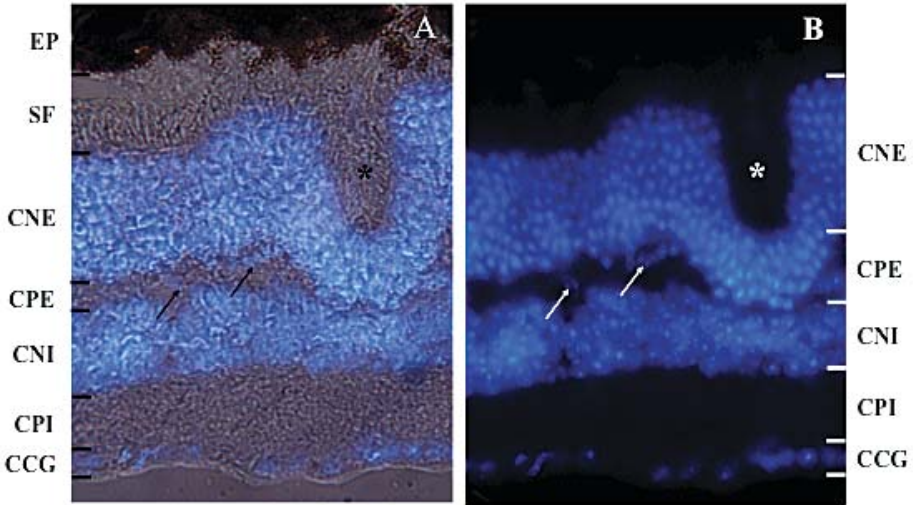


FIGURA 7. *Sección transversal de retina central de ratón R6/2. A: fluorescencia y contraste de fases de los núcleos celulares marcados con DAPI (azul) y de las distintas capas de la retina. B: muestra el mismo campo que A. El asterisco indica una zona de la retina donde se invagina la CNE. Las flechas señalan posibles núcleos de la CNE deslocalizados en la CPE.*

La retina de los ratones R6/1 y R6/2 presenta alteraciones a nivel morfológico, sobre todo en la CNE que presenta un grosor bastante irregular y ondulaciones (Figura 7), algunos núcleos de los fotorreceptores se deslocalizan situándose entre la capa de los segmentos y disminuye el grosor de la capa de los segmentos internos y externos (146).

La Htt también se acumula formando cuerpos de inclusión en las capas nucleares de la retina. Además, algunos de los agregados de la CCG contienen chaperonas (Hdj-1 y Hdj-2 y Hsp70) y el factor de transcripción CBP (146).

Estas alteraciones morfológicas se correlacionan con alteraciones electrofisiológicas detectadas en los electroretinogramas (ERG) realizados a los ratones R6/1 en condiciones escotópicas (respuesta a estímulos lumínicos en condiciones de adaptación a la oscuridad), en los que la amplitud de las ondas a y de las ondas b se reduce en un 50% y en un 70%, respectivamente (146). Estos resultados indican que existe una disfunción de los bastones y de las células bipolares para bastones. En cuanto a las respuestas electrofisiológicas en condiciones fotópicas no se detecta respuesta alguna en el ERG (146), lo que indica que las conexiones sinápticas que se establecen entre los conos y las bipolares para conos están seriamente dañadas. Por lo tanto, estos ratones están prácticamente ciegos.

TABLA 2. Resumen de los genes desregulados en la retina de ratones con SCA7 (R7E) y con huntington (R6/2) y de las funciones en las que están implicados. (—); disminución de la expresión, (+); aumento de la expresión; NS, diferencias no significativas respecto al control. Realizada a partir de los resultados obtenidos por Abou-Slaymane y col (127) y Helmlinger y col (147).

	<i>Gen</i>	<i>R7E</i>	<i>R6/2</i>	<i>Función</i>
BASTONES	Rodopsina (rho)	(—)	(—)	Fototransducción (bastones)
	Rodopsina kinasa (Rhok)	(—)	(—)	
	Subunidad α transducina bastones (Gnat1)	(—)	(—)	
	Subunidad β fosfodiesterasa 6 (Pde6b)	(—)	NS	
	Proteína membrana segmento externo bastones (Rom)	(—)	(—)	Morfogénesis del segmento externo de los bastones
CONOS	Subunidad α transducina conos (Gnat2)	(+)	(—)	Fototransducción (conos)
	Arrestina cono (Arr3)	(—)	(—)	
FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN	Gen homeobox cono-bastón (Crx)	(—)	(—)	Diferenciación y mantenimiento de los conos y de los bastones
	Proteína zipper leucina de la retina neural (Nrl)	(—)	(—)	Diferenciación y mantenimiento de los bastones
	Receptor nuclear (Nr2e3)	(—)	NS	
	Receptor nuclear (Nur)	(—)	NS	Diferenciación y mantenimiento de las neuronas
	Gen box paired 6 (Pax6)	NS	(—)	Desarrollo temprano del ojo
	Mab-21-like 1 (Mab2111)	(—)	NS	
	Homeobox óptico 2 (Optx2)	(+)	NS	
	Transductor de señales y activador de la transcripción 3 (Stat 3)	(+)	(+)	Proliferación de progenitores de la retina

El fenotipo de los ratones R6/1 y R6/2 que acabamos de describir coincide con la desregulación de la expresión de muchos genes. En concreto, en los ratones R6/2 se produce una regulación a la baja de la expresión de genes que codifican para FT implicados en la diferenciación de los fotorreceptores (127, 147), así como, genes que codifican para proteínas que participan en el proceso de fototransducción de los bastones (127, 147) y de los conos (127) (ver Tabla 2). Estos resultados sugieren que la desregulación de los FT, los cuales a su vez controlan la expresión de genes implicados en el programa de diferenciación de los fotorreceptores, determinaría la aparición de conos y bastones defectuosos en la CNE y por consiguiente se alterarían las demás capas de la retina. Por otro lado, también se ha descrito que en neuronas del estriado de ratones con la EH se produce una regulación a la baja de la expresión de genes que codifican para neurotransmisores, receptores y otras proteínas implicadas en la señalización neuronal (142). Aunque no se ha identificado el mecanismo, se cree que estaría relacionado con la desregulación del gen que codifica para el NRSF (*neuron-restrictive silencer*), un FT que controla la diferenciación neuronal en los estadios tardíos del desarrollo. De hecho, en ratones normales, la proteína NRSF se une a REST (*repressor-element-1 transcription factor*) en el citoplasma y posteriormente este complejo (REST-NRSF) interacciona con la Htt con lo se reduce su capacidad para interaccionar con los sitios de unión del complejo (Figura 8) situados en los promotores de los genes que controla y se activa la transcripción de éstos (148, 149). Sin embargo, cuando la Htt está mutada no se produce la interacción con el complejo REST-NRSF por lo que aumentan los niveles de este complejo en el núcleo, así como, la represión de la transcripción de los genes que son regulados por NRSF y los precursores neuronales no se diferencian (148, 149).

Las células de Müller y los distintos tipos neuronales de la retina se generan a partir de precursores neuroepiteliales multipotentes que siguen un patrón temporal y espacial muy conservado en la retina de todos los vertebrados. Las células ganglionares, las células horizontales, los conos y algunos tipos de amacrinas son los que primero se diferencian y más tarde lo hacen los bastones, las células bipolares y las células de Müller (150, 151). Después de que los precursores de los fotorreceptores abandonen el ciclo celular se produce la diferenciación de éstos y es cuando se transcriben los genes de distintos FT como el de Stat3 que controla la expresión del FT Cxr (152) y que junto con el Nrl, (otro FT) regulan la expresión de genes que codifican para proteínas implicadas en la diferenciación, así como, en el proceso de fototransducción, por ejemplo: la rodopsina (Rho), la transducina (Gnat) o la arrestina (Arr). Por lo tanto,

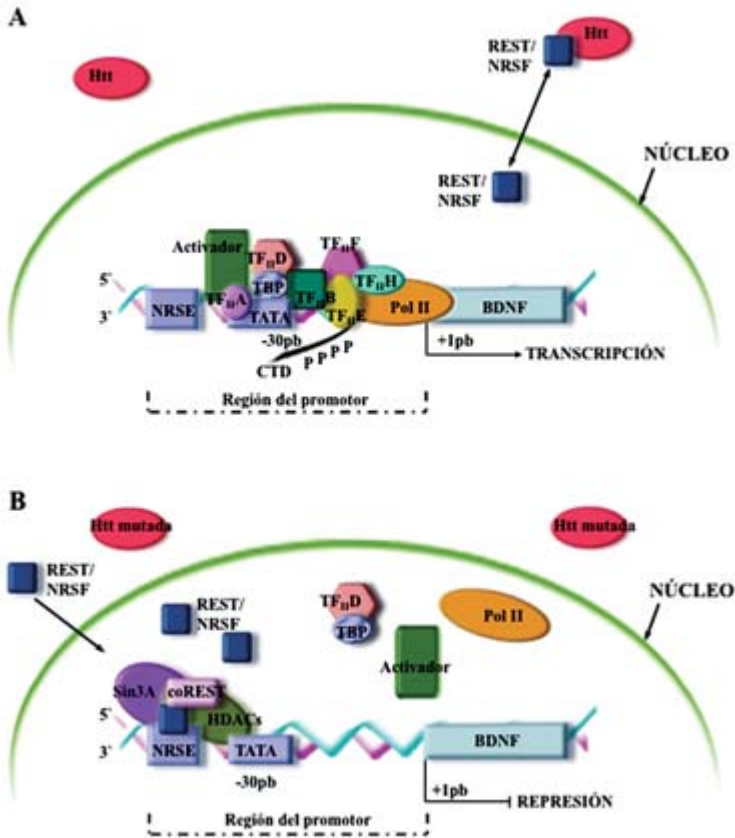


FIGURA 8. **Regulación de la activación de la transcripción de genes que contienen NRSE (neuronal-restrictive silencer element).** **A:** La huntingtina (Htt) puede regular la activación de la transcripción de genes relacionados con la supervivencia neuronal, por ejemplo: el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) a través de su interacción con el complejo REST/NRSF en el citoplasma de manera que disminuye la capacidad de interacción de este complejo con los sitios NRSE y se activa la transcripción. **B:** La Htt mutada no puede interactuar con el complejo REST/NRSF por lo que aumentan los niveles de este complejo en el núcleo donde se une con gran afinidad al sitio NRSE y promueve el reclutamiento de los complejos deacetilasa-histona (HDACs)-Sin3A alterando la organización de la cromatina y reprimiendo la transcripción del gen BDNF. Basado en Landles y Bates (149).

la desregulación transcripcional de genes que desempeñan funciones tan importantes como las anteriormente mencionadas determinaría la aparición de las alteraciones morfológicas a nivel de CNE y de anomalías en el funcionamiento de los fotorreceptores. Además, el proceso de sinaptogénesis, la organización de las capas plexiformes y los distintos sistemas de neurotransmisión, princi-

palmente, la vía principal de transmisión en la que está implicada el glutamato, también estarían alterados en los ratones R6/2, aunque por el momento no ha sido estudiado. En base a esto, es muy probable que los cambios electrofisiológicos detectados en los ERG se deban a que estos ratones presentan alteraciones no sólo morfológicas sino también bioquímicas a nivel de los segmentos externos, pues el RNAm de proteínas de la membrana de los segmentos y de otras implicadas en la fototransducción no se expresan correctamente y como los fotorreceptores no siguen su patrón normal de diferenciación se producirían alteraciones en el proceso de sinaptogénesis.

No hay que olvidar que los ratones R6/1 y R6/2 presentan alteraciones en la retina antes del primer día de vida y pasados 5-6 meses la tasa de mortalidad es muy elevada dada la gravedad de los daños neurológicos que presentan. Por el contrario, en humanos la sintomatología aparece generalmente a partir de los 50 años, salvo algunos casos esporádicos, aunque esto no quiere decir que las alteraciones se produzcan coincidiendo con la manifestación de los síntomas.

La expresión de Htt es ubicua en todas las células del organismo y, de alguna manera su función está relacionada con la expresión de FT. Como sabemos, la Htt está mutada en la EH y además se produce la desregulación de los FT que controlan la expresión de genes relacionados con el desarrollo de distintas neuronas del SNC. Por otro lado, se ha encontrado que la expresión de algunos genes específicos está alterada en el músculo estriado de ratones R6/2 (142) y en células sanguíneas de pacientes con huntington se sobre expresa el RNAm de varias proteínas: anexina A1, TAF7, receptor P2Y y ROCK1, entre otras (153). Por lo tanto, ¿podría considerarse la EH como una enfermedad sistémica?

Ataxia espinocerebelar de tipo 7

La ataxia espinocerebelar de tipo 7 (SCA7) es una enfermedad hereditaria dominante que causa ataxia, disfunciones en el tronco cerebral y degeneración de la retina. Esta enfermedad se produce por la mutación del gen SCA7 que codifica para la ataxina 7 (ATXN7) y que tiene entre 38 y 460 glutaminas en la región N-terminal (154).

La ATXN7 es una subunidad que forma parte del complejo transcripcional TFCT/STAGA el cual controla la activación de los promotores de determinados genes (147, 155). Otras proteínas como la acetil transferasa de histonas (GCN5) y FT como el TRRAP, TAF12 y SPT3 también forman parte del complejo TFCT/STAGA (147, 155). La ATXN7 se localiza en el citoplasma y en el nú-

cleo mientras que la forma mutada de esta proteína forma agregados insolubles en neuronas del cerebelo, del tronco cerebral y de la retina (147). Además estos cuerpos de inclusión contienen ubiquitina, subunidades del proteasoma y chaperonas (Hsp70, Hsc70 y Hdj-2), lo cual sugiere que en la SCA7 se produce anomalías en el plegamiento y en la degradación de proteínas (156).

Al igual que en otros desórdenes de poliglutaminas, la edad a la que comienza a manifestarse los síntomas y la severidad de éstos es inversamente proporcional al número de repeticiones del triplete CAG, por lo tanto cuanto menor sea el número de repeticiones menos devastadora es la enfermedad y más tarde aparecen los desórdenes (157-159). En estudios histopatológicos realizados en cerebros *postmortem* de pacientes con SCA7 se ha descrito que en el cerebelo se produce la degeneración de la capa de células de Purkinje, disminuye el número de bastones, conos y células ganglionares y las células del EP migran hacia las capas de la retina (160).

Para estudiar la SCA7 en modelos animales se han utilizado diferentes ratones transgénicos en los que la severidad de las alteraciones de las zonas afectadas difiere, de manera que en los ratones que presentan mayor número de repeticiones (90 glutaminas) en la ATXN7 se reproducen los desórdenes de esta enfermedad mucho más parecidos a los que tienen los pacientes con SCA7, y además las zonas dañadas sólo afectan al cerebelo o a la retina, pero nunca a las dos. Para ello, se han hecho varias construcciones del gen transgénico que se diferencian en el número de repeticiones del triplete CAG y en el promotor que regula su expresión. Así, el transgen es regulado por el promotor *pcp-2*, que controla la expresión únicamente en células de purkinje, en los ratones P7E (90 repeticiones) y P7N (10 repeticiones) mientras que en los ratones R7E y R7N, con 90 y 10 repeticiones, respectivamente, es controlado por el promotor de la proteína Rho (161). También se han utilizado otros ratones transgénicos que presentan mutaciones en el gen de la ATXN7 y de c-Jun (162), este último está implicado en rutas de señalización relacionadas con situaciones de estrés celular.

Las células de Purkinje del cerebelo de los ratones P7E poseen agregaciones de ATXN7 intranucleares que se encuentran muy próximas al nucleolo en las células de Purkinje y a medida que avanza la enfermedad se reduce la extensión del árbol dendrítico de estas mismas células (161). Los agregados también contienen chaperonas (Hsp40 y Hdj-2) y proteínas del sistema ubiquitina/proteasoma (161). La formación de estas inclusiones no sigue un patrón temporal uniforme, de manera que en las células de Purkinje del lóbulo 9 (úvula) y del 10 (nódulo) aparecen antes que en los lóbulos 1-8 (161).

La ATXN7 también forma agregados en la retina de los ratones R7E, los cuales se localizan en el citoplasma de los fotorreceptores en estadíos más tempranos, día 13 postnatal (PN), que en las células de Purkinje del cerebelo de ratones P7E, donde aparecen un mes después del nacimiento (161). En estadíos más avanzados de la enfermedad, los agregados se distribuyen en el interior del núcleo de los fotorreceptores. En los agregados de ATXN7 también se han encontrado otras proteínas como la ubiquitina, algunas subunidades del proteasoma y la chaperona Hdj-2 (161).

Las respuestas electrofisiológicas de los fotorreceptores de los ratones R7E se ha analizado mediante ERG en condiciones escotópicas. Estos estudios han revelado que la respuesta de los bastones disminuía progresivamente a partir de la quinta semana después del nacimiento hasta que ya no se detecta ninguna respuesta al año y medio después del nacimiento (147). La continua reducción de la respuesta en el ERG coincide con la disminución del grosor de la capa de los segmentos de los fotorreceptores, con las ondulaciones de la CNE y con la presencia de manchas o puntos blancos en la retina, observadas en los exámenes de fondo de ojo realizados a estos ratones (147). Además de estas alteraciones morfológicas, algunos núcleos de los fotorreceptores aparecen deslocalizados en la capa de los segmentos internos y externos, incluso también en la CNI, desde el 75 día postnatal y el número de núcleos de los fotorreceptores disminuye aproximadamente un 30% tras el primer año de vida (161). Por otro lado, mediante inmunohistoquímica se ha observado que la expresión de la proteína Rho y de la arrestina va disminuyendo conforme se reduce la capa de los segmentos externos (161) y los procesos de las células bipolares y las células horizontales, marcados con proteinkinasa C y con calbindina, respectivamente, se extienden por la CNE, sobre todo en las zonas de las invaginaciones de esta capa (161). Por lo tanto, las alteraciones bioquímicas y morfológicas de los segmentos de los fotorreceptores coinciden con los cambios en la organización y en las sinapsis a nivel de la CPE debido a anomalías en el proceso de diferenciación de los fotorreceptores y por consiguiente de un proceso de sinaptogénesis defectuoso.

El fenotipo de la retina de los ratones R7E se correlaciona con los hallazgos encontrados mediante RT-PCR cuantitativa y análisis de microarrays (127, 155) en los que se ha detectado la desregulación de genes implicados en la diferenciación de los fotorreceptores y en la fototransducción (ver Tabla 2). Así, la expresión de los genes que codifican para los factores de transcripción Crx, Nrl y Nr2e3 disminuye en un 51%, 31% y 21%, respectivamente (155). Estos factores controlan la expresión de genes relacionados principalmente con la diferenciación de los bastones. También están desregulados otros genes implicados en el desarrollo

del ojo (Optx2 y Mab2111). La transcripción de los genes que codifican para la fototransducción en los bastones se reduce considerablemente, expresándose un 13% el gen de Rho, un 3% el de Gnat1, un 10% el de Pde6b, un 28% el de Rhok y un 23% el de Rom, entre otras (Figura 9). Respecto a la transcripción de los genes específicos de los conos, también disminuyen, aunque es más elevada que la de los conos, en concreto la de Bcp que se expresa un 43% y Arr3 un 65%, por el contrario el gen de la proteína Gnat2 se sobreexpresa un 113% (155).

Como sucede en la EH nos encontramos de nuevo con una mutación en una proteína que está estrechamente relacionada con la alteración de la transcripción, pero ¿cómo influye la proteína mutada en la expresión génica de los fotorreceptores? Una posible respuesta a esta pregunta la encontramos en los resultados obtenidos por Helmlinger y col. (155), quienes han demostrado que la ATXN7 in-

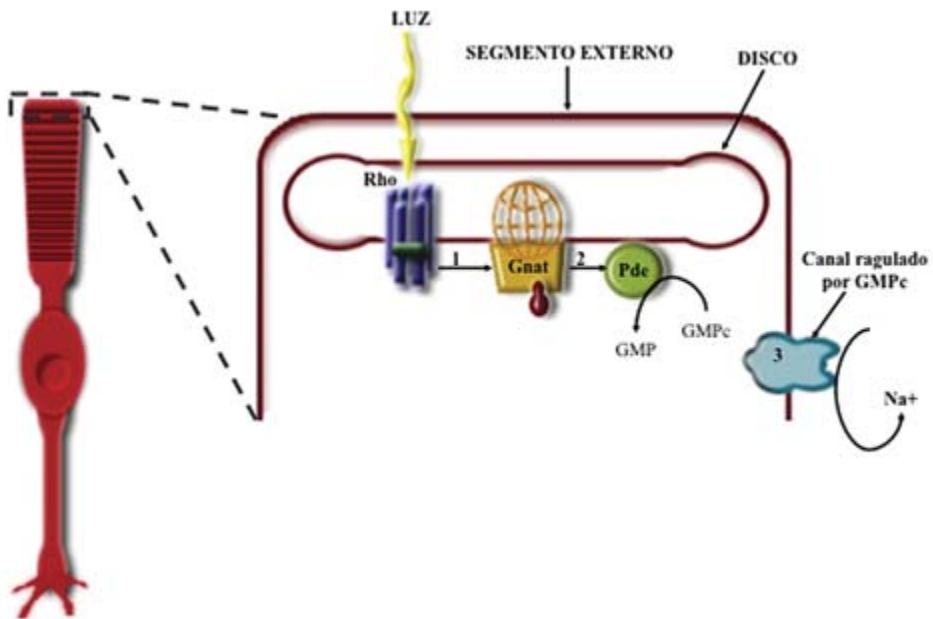


FIGURA 9. **Esquema del proceso de fototransducción en los bastones.** El fotón de luz incide sobre la rodopsina (Rho) y da lugar a un cambio conformacional de ésta, lo cual provoca la activación (1) de la transducina (Gnat), que es una proteína G, y posteriormente la activación (2) de la fosfodiesterasa (Pde) y la transformación del GMPc a GMP. Por lo tanto, los niveles de GMPc disminuyen en el citoplasma del segmento externo e inactiva (3) el canal de Na⁺ dependiente de GMPc, con lo que se hiperpolariza el fotorreceptor y no se libera glutamato. En el caso de ratones con SCA7 se produce una regulación a la baja de algunas subunidades de Rho, Gnat y de la Pde, por lo que el proceso de fototransducción está seriamente dañado.

duce la hiperacetilación de la histona H3 y la alteración de la organización de la cromatina, lo cual provoca un aumento del reclutamiento del complejo de transcripción TFTC/STAGA en los promotores de los genes que acabamos de mencionar, de manera que la RNA polimerasa II no puede interactuar correctamente con los promotores ni con las regiones codificantes de estos genes y se produce la regulación a la baja de la transcripción de éstos (155).

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las demencias más comunes que padecen las personas mayores de 65 años y que se caracteriza por alteraciones cognitivas y del comportamiento así como la pérdida de la memoria.

Nos encontramos ante una enfermedad multifactorial en la que influyen la edad, factores ambientales y factores genéticos. La mayoría de los casos de Alzheimer son esporádicos aunque aproximadamente el 30% de los pacientes tiene algún caso familiar y el 10% presentan una transmisión autosómica dominante. Además, el diagnóstico en las etapas iniciales de la enfermedad es difícil pues la sintomatología varía de unos pacientes a otros, con la excepción de los casos familiares para los cuales existen marcadores genéticos. Los genes implicados en la EA son cada vez más numerosos y pueden clasificarse en 2 grandes grupos, por un lado los genes que desencadenan directamente la enfermedad y que se manifiesta a una edad más o menos temprana (50 años), como el gen de la proteína precursora amiloide y los genes que codifican para la presenilina-1 y presenilina-2 (163). En el otro grupo se incluyen aquellos genes que confieren susceptibilidad genética, por ejemplo: el gen de apoproteína E (APOE) que está relacionado con la homeostasis de los triglicéridos y del colesterol (164), el gen de la α 2-macroglobulina, de la interleukina 1, de la óxido nítrico sintasa, del citocromo CYP2D6, o de la MAO A (165), entre otros, y que por lo general están relacionados con los casos de aparición tardía de la enfermedad (99).

Las principales características de esta patología son la atrofia de la corteza cerebral y la formación de dos tipos de agregados que son los depósitos extranucleares del péptido β -amiloide llamados placas seniles y los ovillos o marañas neurofibrilares constituidos por la proteína tau hiperfosforilada (166). El lóbulo temporal mediano de la corteza es la primera zona del SNC donde se forman las placas seniles y los ovillos neurofibrilares apareciendo al menos 20 años antes de que se manifiesten los primeros síntomas. Posteriormente, también se localizan en otras regiones como en el hipocampo, en el sistema límbico, en áreas asociativas neocorticales y en la corteza visual.

Aunque la función del péptido β -amiloide no está clara, los resultados obtenidos *in vitro* sugieren que podría estar implicada en distintos procesos celulares, entre los que incluyen el crecimiento de neuritas (167, 168), la supervivencia neuronal (169), la adhesión celular (170, 171), el transporte axonal (172, 173), la proliferación (174, 175), la sinaptogénesis (176-182) y la regulación transcripcional (183). Por otro lado, llama la atención que la mutación de la proteína tau no esté asociada con la EA pero que sí pueda originar una demencia frontotemporal con síntomas parkinsonianos caracterizada por la formación de ovillos neurofibrilares pero no de placas seniles (183).

La presencia de placas seniles no se produce solamente en la EA, de hecho, los estudios histológicos *postmortem* realizados en cerebros de personas ancianas que no padecían ningún tipo de demencia han revelado la presencia de estos agregados en las células ganglionares de la retina (185), en la corteza visual primaria (186) y otras áreas del cerebro. También han sido descritos en personas con degeneración macular (163, 187) y en las células ganglionares de la retina de ratas en las que se induce glaucoma (188).

Uno de los sistemas de neurotransmisión más estudiados en relación con la EA ha sido el sistema subcortical colinérgico donde se produce la pérdida de neuronas colinérgicas de axón largo que se localizan en el septum, la banda diagonal de Brocca, el pallidum ventral y el núcleo basal de Meynert y se proyectan a distintas estructuras corticales, el bulbo olfatorio, la amígdala, el hipocampo y otras zonas de la corteza (189-192). La disminución de este sistema de neurotransmisión se ha relacionado con las disfunciones cerebrales que se producen en esta enfermedad, pero es muy probable que estén implicados otros sistemas de neurotransmisión, pues la acción de la acetilcolina está interrelacionada con la de otros neurotransmisores no sólo sobre la neurona con la que conectan sino con otras situadas en otras zonas del SNC.

Los enfermos de Alzheimer presentan problemas visuales entre los que se incluyen defectos en la discriminación del color, alteraciones de la resolución espacial, en la agudeza visual, en el contraste, en las funciones visuoespaciales, etc. Gran parte de estas disfunciones visuales, sino todas, se deben a que la corteza visual asociativa próxima a la corteza visual primaria y la corteza visual asociativa secundaria están atrofiadas. Sin embargo, hay evidencias de que en la retina también se producen alteraciones, por ejemplo disminuye el número de fotorreceptores (193) y el de células ganglionares (193-195) y se reduce el grosor de la CFNO (194, 196). Blanks y col. (195) realizaron un estudio morfológico *postmortem* de la retina de personas con Alzheimer y observaron que la pérdida de células ganglionares coincidía con la reducción del grosor de la

CFNO. Además, estos autores propusieron que el mecanismo implicado en la pérdida de las células ganglionares en la EA sería distinto al que se produce de forma «natural» por el envejecimiento, ya que encontraron que la disminución del número de células ganglionares en retina central era mayor que en retina periférica mientras que en la retina de personas ancianas normales era al contrario, mayor en periférica y menor en retina central. Es posible que la reducción de la población de células ganglionares se deba a un efecto tóxico de los depósitos de la proteína β -amiloide.

Los estudios electrofisiológicos realizados en pacientes muestran que hay una alteración en la retina. De hecho, se ha detectado que se produce un retraso en la latencia de los potenciales evocados visuales (VEP) y la amplitud del patrón del electroretinograma (PERG) disminuye, siendo ésta más pronunciada para patrones de frecuencia temporal alta (186). Estos resultados indican que la pérdida neuronal es selectiva y serían las células ganglionares de tipo M, las cuales se proyectan al núcleo magnocelular del cuerpo geniculado lateral, pues estas células son más sensibles a las frecuencias temporales altas (197, 198).

Al parecer las deficiencias visuales en los pacientes con Alzheimer no sólo se producen por un procesamiento e integración de la información visual a nivel de la corteza visual primaria y asociativa sino también de la retina, pues es el primer lugar donde comienza a procesarse la información visual y en el caso de la EA está dañada. Por lo tanto, al disminuir el número de fotorreceptores se reduciría la cantidad de estímulos lumínicos que son transformados en estímulos químicos (glutamato) por estas células, así como de toda la información que llegaría a las células ganglionares. Como además también se reduce la población de células ganglionares, la información que finalmente se envía a la corteza visual es menor y, probablemente, esté menos elaborada que en situaciones normales.

Existe una variante visual de la EA (199, 200). En estos casos los problemas visuales se manifiestan desde el primer momento en el que se desarrolla la demencia asociada a esta enfermedad, son además mucho más severos y no se desencadenan por la alteración de otras estructuras del SNC que conectan con la corteza visual. En este caso particular de la EA, la atrofia cortical se produce principalmente en áreas occipitoparietales (200).

Muchos pacientes de Alzheimer sufren con bastante frecuencia alteraciones del comportamiento relacionados con desórdenes de los ritmos circadianos, por ejemplo: delirio, nerviosismo o alteración del ciclo sueño-vigilia (201, 202). Incluso, a veces son tan severos estos desórdenes que se llega a pensar que podrían

contribuir en la demencia (203). Esto es debido a que en los pacientes con Alzheimer disminuyen los niveles de melatonina, lo cual coincide con cambios moleculares e histológicos que se producen en la glándula pineal, como la formación de ovillos neurofibrilares y de placas seniles, con las alteraciones en el control autónomo de la glándula pineal debido a que disminuye el RNAm del receptor β adrenérgico en los pinealocitos (204-205) y con la sobre expresión del gen que codifica para la monoamino oxidasa A aunque disminuye la actividad de esta enzima (165), que cataliza la conversión de serotonina en melatonina. Cada vez son más las evidencias que conducen a asociar los polimorfismos del gen de la monoamino oxidasa A y la susceptibilidad para padecer la EA.

La melatonina es sintetizada por células de la retina y de la glándula pineal y regula los ritmos circadianos endógenos. Entre sus funciones se incluyen la acción neuromoduladora, la vasoactiva, la antioxidante y la neuroprotectora. Como sabemos, la melatonina y la luz regulan la liberación de DA en la retina y a través de este neurotransmisor se modula parte de la información que llega a las células ganglionares. También tiene un papel muy importante en el proceso de adaptación a la luz de los fotorreceptores y en la modulación de la información que reciben las células horizontales desde los fotorreceptores. Todas estas funciones de la DA están relacionadas con la elaboración, el contraste y el color de la información visual. Por otro lado, Sevaskan y col. (206) han encontrado que la expresión de los receptores de melatonina MT1 y MT2 disminuye en la retina de pacientes con EA. Esto nos hace pensar que la acción de la melatonina en la retina de estos pacientes estaría limitada por la reducción de la densidad de sus receptores y, en caso de que sucediera lo mismo que en la glándula pineal de personas con Alzheimer, por la disminución de la síntesis de melatonina. Esto influiría en la liberación y en la recaptura de DA, en la modulación de la información visual mediada por este neurotransmisor y, en definitiva, en los problemas visuales que padecen estas personas.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica y neurodegenerativa que se caracteriza por la desmielinización de los axones (pérdida de la mielina que envuelve los axones), por la formación de placas escleróticas y la atrofia del SNC. El proceso inflamatorio aparece en las etapas tempranas de la enfermedad y posteriormente se produce la pérdida de neuronas (207, 208). La inflamación es parte de la respuesta del sistema inmune desencadenada por autoanticuerpos generados contra moléculas propias y que las

células del sistema inmune las reconoce como extrañas. Estudios histopatológicos han demostrado que la relación entre anticuerpos humorales y desmielinización existe en más del 50% de los caso de EM (209). Se han estudiado distintos autoanticuerpos contra diferentes antígenos de oligodendrocitos, de la mielina o de las neuronas, aunque la diana más estudiada es una glicoproteína de la vaina de mielina llamada MOG («*myelin oligodendrocyte glycoprotein*») (209). A pesar de que por el momento se desconoce porqué se genera la respuesta autoinmune, si se han propuesto gran cantidad de factores de riesgo que influirían en el desarrollo de esta patología, por ejemplo: infecciones, la genética del individuo ya que el 15% de los pacientes tiene algún familiar que padece EM o el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). De hecho, se tienen evidencias de que determinados alelos del MHC de clase II y los linfocitos T cooperadores (CD4⁺), así como, la MHC de clase I, los linfocitos T «asesinos» o CD8⁺ y el receptor de linfocitos T autorreactivos específicos de mielina están relacionados con la susceptibilidad de padecer esta enfermedad (210).

La pérdida de visión y de la agudeza visual son las disfunciones visuales más frecuentes que se producen en la EM (211). Estas alteraciones pueden detectarse en estudios electrofisiológicos, pues uno de los cambios más significativos, que además se correlaciona con la disminución de la agudeza visual, es la reducción de la latencia de los VEPs (211). También la utilización de otras técnicas no invasivas como la OCT («*optical coherence tomography*») ha permitido demostrar que el grosor de la CFNO disminuye en pacientes con EM (212, 213), lo cual coincide con la pérdida de los axones de las células ganglionares (212) y con la reducción del volumen macular (214). El origen de estos problemas visuales es la inflamación del nervio óptico, las alteraciones en las aferencias visuales como consecuencia de la desmielinización del nervio óptico y las deficiencias en los movimientos oculares (211, 214). Pero, ¿por qué se pierden los axones de las células ganglionares si éstos no están mielinizados? La mayoría de los procesos fisiopatológicos de esta enfermedad se producen en la sustancia blanca de diferentes áreas de SNC y en los nervios craneales, por lo que es bastante probable que las alteraciones que se producen en el nervio óptico (par craneal II), principalmente su desmielinización, den lugar a cambios en la conductividad de los axones que se proyectan desde las células ganglionares y que forman el nervio óptico. Pero además hay que tener en cuenta que al perder la mielina en los axones disminuye la velocidad de transmisión del impulso nervioso e, incluso puede que se llegue a bloquear provocando la degeneración de los axones.

Por otro lado, se ha descrito que las células de Müller de la retina humana expresan la proteína específica de la mielina de oligodendrocitos (21) y la gli-

coproteína asociada a mielina (50). Si las células del sistema inmune producen autoanticuerpos contra proteínas de la vaina de mielina, ¿podrían reconocer como antígenos a las proteínas características de oligodendrocitos que expresan estas células gliales en su membrana? Además, la mielinización intrarretinal en humanos está asociada con determinadas patologías oculares como la miopía, ambliopía o el estrabismo (49), por lo que este tipo de enfermedades podría estar relacionado con la susceptibilidad para desarrollar la esclerosis múltiple.

Síndrome de Tourette

El Síndrome de Tourette (ST) es un trastorno neuropsiquiátrico que se caracteriza por movimientos repetitivos, estereotipados e involuntarios, tartamudez y tics vocales (215). Los primeros síntomas aparecen generalmente entre los 7 y los 10 años. Aunque pueden manifestarse durante toda la vida, la mayoría de las personas que padecen este síndrome presentan los síntomas más severos en los primeros años de la adolescencia y van mejorando al finalizar esta etapa y posteriormente en la madurez.

La causa de esta enfermedad se desconoce pero las investigaciones indican que podrían existir defectos en las conexiones entre la corteza y los centros relacionados con el control de movimientos comportamentales como son los ganglios basales (216-218). Por otro lado, los primeros estudios genéticos realizados en gemelos y en personas de una misma familia sugieren una forma de herencia autosómica dominante. Sin embargo, otros estudios señalan que algunos tipos de deficiencias de la atención ligadas a la hiperactividad y el trastorno obsesivo podrían estar asociados con el ST (218).

En la fisiopatología del ST está implicado el sistema de neurotransmisión dopaminérgico, de hecho, se ha encontrado que los niveles de DAT son muy elevados en el estriado de pacientes con esta enfermedad (216). Una de las hipótesis más aceptadas en relación con las causas de la patología es que la liberación de DA es muy elevada y que la respuesta a este NT podría ser mayor que en situaciones normales, por ejemplo por una hipersensibilización de los receptores de DA en el estriado (219), pues cuando los pacientes son tratados con antipsicóticos (219, 220) o con agentes bloqueantes de la síntesis de DA (221) desaparecen los síntomas.

Este síndrome está asociado con alteraciones del campo visual posiblemente por un procesamiento visual anómalo a nivel sensorial y perceptual, principalmente de la visión en colores. Por ello se piensa que el sistema de la retina también estaría alterado (222).

CONCLUSIONES

Las enfermedades neurodegenerativas más comunes, como el Parkinson, el Alzheimer o la enfermedad de Huntington, no sólo afectan a centros corticales y subcorticales sino que también afectan a la retina. Quizá tengan menor relevancia, desde el punto de vista clínico, las alteraciones visuales respecto a otros síntomas como pueden ser la pérdida de memoria o las alteraciones motoras relacionadas con la realización de tareas diarias, por ejemplo comer, andar, etc. Sin embargo, resulta muy interesante el hecho de poder detectar cambios patológicos en la retina a nivel electrofisiológico, pues las técnicas de diagnóstico oftalmológico: el electroretinograma, la OCT («*optical coherence tomography*») o el examen de fondo de ojo, podrían utilizarse como herramientas para determinar la evolución de algunas enfermedades neurodegenerativas. Además, la retina es una parte del SNC y desde el punto de vista experimental es fácilmente accesible por lo que podría ser un excelente modelo para estudiar la base molecular y genética de estas enfermedades, así como, una buena diana para la aplicación de nuevos fármacos y/o terapias en el tratamiento de éstas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) JACOBSON, M. (1993) *Developmental neurobiology*. Third Edition. Ed. Plenum Press. New York and London.
- (2) GILBERT, S. F. (1997) *Developmental biology*. Fifth Edition. Sinauer Associates, Inc. Publishers. Sunderland, Massachusetts. pp: 253-306.
- (3) MASLAND, R. H. (2001) Neuronal diversity in the retina. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11: 431-436.
- (4) BARNSTABLE, C.J. (1987) A molecular view of vertebrate retinal development. *Mol. Neurobiol.* 1: 9-46.
- (5) DE LA ROSA, E.J. Y DE PABLO, F. (2000) Cell death in early neural development: beyond the neurotrophic theory. *Trends Neurosci.* 23: 454-458.
- (6) ZAHNG, S.S.; FU, X.Y. Y BARNSTABLE, C.J. (2002) Molecular aspects of vertebrate retinal development. *Mol. Neurobiol.* 26: 137-52.
- (7) LA COURT, M. Y EHINGER, B. (2006) The retina. En: *Advances in organ biology. The biology of the eye.* (Fischbarg, J., Eds), volumen 10 pp: 195-252. Elsevier B. V. Inc.
- (8) GALLEGO, A. (1971) Horizontal and amacrine cells in the mammal's retina. *Vis Res. Suppl.* 3: 33-50.

- (9) HOKOCK, J.N.; OLIVEIRA, M.M. Y AHNELT, P. (1993) Tree types of horizontal cells in a primitive mammal, the opossum (*Didelphis marsupialis aurita*): a golgi-LM study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34: 11-52.
- (10) LÖHRKE, S.; BRANDSTÄTTER, J.H.; BOYCOTT, B.B. Y PEICHL, L. (1995) Expression of neurofilament proteins by horizontal cells in the rabbit retina varies with retinal location. *J. Neurocytol.* 24: 283-300.
- (11) LYSER, K.M.; LI, A.I. Y NÚÑEZ, M. (1994) Horizontal cells in the rabbit retina: different subtypes at neonatal and postnatal stages. *Int. J. Dev. Neurosci.* 12: 673-682.
- (12) SCHEIBE, R.; SCHNITZER, J.; RÖHRENBECK, J.; WOHLRAB, F. Y REICHENBACH, A. (1995) Development of A-type (axonless) horizontal cells in the rabbit retina. *J. Comp. Neurol.* 354: 438-458.
- (13) DOWLING, J. E. (1987) *The Retina: An Approachable part of the Brain.* The Belknap Press of Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts and London.
- (14) KARTEN, H. J.; FITE, K. V. Y BRECHA, N. (1977) Specific projection of displaced ganglion cells upon accessory optic system in the pigeon (*Columbia livia*). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 74: 1753-1756.
- (15) BERSON, D.M. (2003) Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci.* 26: 314-320.
- (16) Rollag, M.D.; Berson, D.M. y Provencio, I. (2003) Melanopsin, ganglion cell photoreceptors, and mammalian photoentrainment. *J. Biol. Rhythms.* 18: 227-234.
- (17) BERSON, D.M. (2007) Phototransduction in ganglion-cell in photoreceptors. *Eur. J. Physiol.* 454: 849-855.
- (18) RAMÓN Y CAJAL, S. (1889) Sur la morphologie et les connexions del éléments de la retine des oiseaux. *Anat. Anz.* 4: 111-121.
- (19) REICHENBACH, A. (1987) Quantitative and qualitative morphology of rabbit retinal glia. A light microscopical study on cells both *in situ* and isolated by papaine. *J. Hirnforsch.* 28: 213-220.
- (20) PRADA, F.A.; QUESADA, A.; DORADO, M.E.; CHMIELEWSKI, C. Y PRADA, C. (1998) Glutamine synthetasa (GS) activity and spatial and temporal patterns of GS expression in the developing chick retina: relationship with synaptogenesis in the outer plexiform layer. *Glia.* 22: 1-16.
- (21) PRADA, F.A.; QUESADA, A.; AGUILERA, Y.; SANTANO, C. Y PRADA, C. (2001) The Müller cells express myelin oligodendrocyte specific protein (MOSP). *Ophthalmic Res.* 33: 237-250.
- (22) PÉREZ-ÁLVAREZ, M.J.; ISIEGAS, C.; SANTANO, C.; SALAZAR, J.J.; RAMÍREZ, A.I.; TRIVIÑO, A.; RAMÍREZ, J.M.; ALBAR, J.P.; DE LA ROSA, E.J. Y PRADA, C. (2008) Vimentin

- isoform expression in the human retina characterized with the monoclonal antibody 3CB2. *J. Neurosci. Res.* 86: 1871-1883.
- (23) REICHENBACH, A. Y ROBINSON, S.R. (1995) Ependymoglia and ependymoglia-like cells. En: Neuroglia. (Kettenman, H. y Ransom, B. eds.), Oxford University Press.
- (24) REICHENBACH, A.; GERMER, A.; BRINGMANN, A.; BIEDERMANN, B.; PANNICKE, T.; FRANCKE, M.; KUHRT, H.; REICHELY, W. Y MACK, A. (1998) Glio-neuronal interactions in the retinal development. En: Development and organization of the retina. From molecules to function. Ed: L.M. Chalupa and B.L. Finlay. 1ª edición. Plenum Press. New York, London. pp.: 121-146.
- (25) NEWMAN, E.A. (2001) Glia of the retina. En: Retina. 3.ª edición. Volumen:1 Ed: Stephen J. Ryan. St. Louis, Mosby. pp.: 89-103.
- (26) NEWMAN, E.A. (2003) New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci.* 26: 536-542.
- (27) SARTHY, V. Y RIPPS, H. (2001) Neuron-glia signaling pathways. En: The retinal Müller cell. (Kluwer Academic/Plenum Publishers) Capítulo 4 pp: 101-133.
- (28) DE MELO, R.A.; VENTURA, A.; SCHITINE, C.S.; DE MELLO, M. Y DE MELLO, F. (2008) Müller glia as an active compartment modulating nervous activity in the vertebrate retina: neurotransmitters and trophic factors. *Neurochem. Res.* 33: 1466-1474.
- (29) FISCHER, A.J. Y REH, T.A. (2001) Müller glia are a potential source of neural regeneration in the postnatal chick retina. *Nat. Neurosci.* 4: 247-252.
- (30) DYER, M.A. Y CRPKO, C.L. (2000) Control of Müller glial cell proliferation and activation following retinal injury. *Nat. Neurosci.* 3: 873-880.
- (31) WOLTER, J.R. (1955) The cells of remak and the astroglia of the normal human retina. *Arch. Ophthalmol.* 53: 832-838.
- (32) KARSCHIN, A. A.; WÄSSLE, H. Y SCHNITZER, J. (1986) Immunocytochemical studies on astroglia of the cat retina under normal and pathological conditions. *J. Comp. Neurol.* 249: 564-576.
- (33) SCHNITZER, J. (1987) Retinal astrocytes: their restriction to vascularized parts of the mammalian retina. *Nerosci. Lett.* 78:29-34.
- (34) SCHNITZER, J. (1988) Immunocytochemical studies on the development of astrocytes, Müller (glia) cells, and oligodendrocytes in the rabbit retina. *Dev. Brain Res.* 44: 59-72.
- (35) STONE, J. Y DREHER, Z. (1987) Relationship between astrocytes, ganglion cells and the vasculature of the retina. *J. Comp. Neurol.* 255: 35-49.

- (36) ROBINSON, S.R. Y DREHER, Z. (1990) Müller cells in adult rabbit retina: morphology, distribution and implications for functions and development. *J. Comp. Neurol.* 292: 178-192.
- (37) DISTLER, C.; WEIGEL, H. Y HOFFMANN, K.-P. (1993) Glial cells of the monkey retina. I. Astrocytes. *J. Comp. Neurol.* 333: 134-147.
- (38) TRIVIÑO, A.; RAMÍREZ, J.M.; RAMÍREZ, A.I.; SALAZAR, J.J. Y GARCÍA-SÁNCHEZ, J. (1997) Comparative study of astrocytes in human and rabbit retina. *Vision Res.* 37: 1707-1711.
- (39) DISTLER, C.; KOPATZ, K. Y TELKES, I. (2000) Developmental changes in astrocyte density in the macaque perifoveal region. *Eur. J. Neurosci.* 12: 1331-1341.
- (40) HADDAD, A.; RAMÍREZ, A.I.; LAICINE, E.M.; SALAZAR, J.J.; TRIVIÑO, A. Y RAMÍREZ, J.M. (2001) Immunohistochemistry in association with scanning electron microscopy for the morphological characterization and location of astrocytes of the rabbit retina. *J. Neurosci. Methods.* 106: 131-137.
- (41) RUNGGER-BRÄNDLE, E.; MESSERLI, J.M.; NIEMEYER, G. Y EPPENBERGER, J.M. (1993) Confocal microscopy and computer assisted image reconstruction of astrocytes in the mammalian retina. *Eur. J. Neurosci.* 5: 1093-1106.
- (42) STONE, J.; ITIN, A.; ALON, T.; PETER, J.; GNESSIN, H.; CHAN-LING, T. Y KESHET, E. (1995) Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J. Neurosci.* 15: 4738-4747.
- (43) BERLINER, M.L. (1931) Cytologic studies on the retina: I. Normal coexistence of oligodendroglia and myelinated nerve fibers. *Arch. Ophthalmol.* 6: 740-751.
- (44) LEGRAND, C.; FERRANZ, C.; CLAVEL, M.C. Y RABIÉ, A. (1991) Distribution of gel-solin in the retina of the developing rabbit. *Cell Tiss. Res.* 264: 335-338.
- (45) ROBINSON, S.R.; HAMPSON, E.C.G.M.; MUNRO, M.N. Y VANEY, D.I. (1993) Unidirectional coupling of gap junctions between neuroglia. *Science.* 262: 1072-1074.
- (46) EHINGER, B.; ZUCKER, C.L.; BRUNN, A. Y ADOLPH, A. (1994) *In vivo* staining of oligodendroglia in the rabbit retina. *Glia.* 10: 40-48.
- (47) MORCOS, Y. Y CHAN-LING, T. (2000) Concentration of astrocytic filaments at the retinal optic nerve junction is coincident with the absence of intra-retinal myelination: comparative and developmental evidence. *J. Neurocytol.* 29: 665-678.
- (48) HOLLAND, P.M. Y ANDERSON, B. (1976) Myelinated nerve fibers and severe myopia. *Am J. Ophthalmol.* 81: 597-599.
- (49) STRAATSMA, B.R.; HECKENLIVELY, J.R.; FOSS, R.Y. Y SHAHINIEN, J.K. (1979) Myelinated retinal nerve fibers associated with ipsilateral myopia, amblyopia and strabismus. *Am. J. Ophthalmol.* 88: 506-510.

- (50) STEFANSSON, K.; MOLNAR, M.L.; MARTON, L.S.; MOLNAR, G.K.; MIHOVILOVIC, M.; TRIPATHI, R.C. Y RICHMAN, D.P. (1984) Myelin-associated glycoprotein in the human retina. *Nature*. 307: 548-550.
- (51) KODAMA, T.; HASAYAKA, S. Y SETOGAWA, T. (1990) Myelinated retinal nerve fibers: prevalence, location and effect on visual acuity. *Ophthalmologica*. 200: 77-83.
- (52) FITZGIBBON, T. Y NESTOROVSKY, Z. (1997) Morphological consequences of myelination in human retina. *Exp. Eye Res*. 65: 809-819.
- (53) HUNTER, S.F.; LEAVITT, J.A. Y RODRÍGUEZ, M. (1997) Direct observation of the myelination *in vivo* in the mature human central nervous system. A model for the behavior of oligodendrocyte progenitors and their progeny. *Brain*. 120: 2071-2082.
- (54) PULIDO, J.E.; PULIDO, J.S.; ERIE, J.C.; ARROYO, J.; BERTRAM, K.; LU, M. Y SHIPPY, S. (2007) A role for excitatory amino acids in diabetic eye disease. *Exp. Diabetes Res*. 2007: 1-7.
- (55) BEART, P.M. Y O´SHEA, R.D. (2007) Transporter for L-glutamate: an update on their molecular pharmacology and pathological involvement. *Brithis J. Pharmacol*. 150: 5-17.
- (56) BRANDIES, R. Y YEHUDA, S. (2008) The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 32: 611-656.
- (57) JOHNSON, J.; TIAN, N.; CAYWOOD, M.S.; REINER, R.J.; EDWARDS, R.H. Y COPENHAGEN, D.R. (2003) Vesicular neurotransmitter transporter expresión in developing postnatal rodent retina: GABA y glycine preced glutamate. *J. Neurosci*. 23: 518-529.
- (58) SHEN, Y.; LIU, X. Y YANG, X. (2006) N-methyl-D-aspartato receptors in the retina. *Mol. Neurobiol*. 34: 163-179.
- (59) Marc, R.E. (2004) Retinal neurotransmitters. http://prometheus.med.utah.edu/~mar-clab/pubx_pdf_2004_marc_retinal%20_NTs-pdf.
- (60) PURO, D.G.; YUAN, J.P. Y SUCHER, N.J. (1996) Activation of NMDA receptor-channels in human retinal Müller glial cells inhibits inward-rectifying potassium currents. *Vis. Neurosci*. 13: 319-326.
- (61) ARRIZA, P.M.; ELIASOF, S.; KAVANANG, M.P. Y AMARA, S.G. (1997) Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to chloride conductance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 94: 4155-4160.
- (62) NEWMANN, E.A. (2004) Glial modulation of synaptic transmission in the retina. *Glia*. 47: 268-274.
- (63) WOLOSKER, H.; BLACKSHAW, S. Y SNYDER, S.H. (1999) Serine racemase: a glial enzyme synthesizing D-serine to regulate N-methyl-D-aspartate neurotransmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 96:13409-13414.

- (64) MOTHET, J.P.; PARENT, A.T.; WOLOSTER, H.; BRADY, R.O.; LINDEN, D.J.; FERRIS, C.D.; ROGAVOSKI, M.A. Y SNYDER, S.H. (2000) D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 97: 4926-4931.
- (65) STEVENS, E.R.; ESQUERRA, M.; KIM, P.; NEWMANN, E.A.; SNYDER, S.H.; ZAHS, K.R. Y MILLER, R.F. (2003). D-serine and serine racemase are present in the vertebrate retina and contribute to the functional expression of NMDA receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100: 6789-6794.
- (66) KIELCZEWSKI, J.L.; PEASE, M.E. Y QUIGLEY, H.A. (2005) The effect of experimental glaucoma and optic nerve transection in amacrine cells in the rat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 46: 3188-3196.
- (67) MACNEIL, M.A. Y MASLAND, R.H. (1998) Extreme diversity amacrine cells: implications for function. *Neuron*. 20: 971-982.
- (68) MASLAND, R.H. (2005) The many roles of *starburst* amacrine cells. *Trends Neurosci*. 28: 395-396.
- (69) SCHMIDT, M. (2008) GABA (C) receptors in retina and brain. *Results Probl. Cell Differ*. 44: 49-67.
- (70) WÄSSLE, H.; KOULEN, P.; BRANDSTÄTTER, J.H.; FLETCHER, E.L. Y BECKER, C. (1998) Glycine y GABA receptors in the mammalian retina. *Vision Res*. 38: 1411-1430.
- (71) SHEN, W. Y JIANG, Z. (2007) Characterization of glycinergic synapses in vertebrate retina. *J. Biomedical Sci*. 14: 5-13.
- (72) NEWMANN, E.A. (2003) Glial cell inhibition of neurons by release of ATP. *J. Neurosci*. 23: 1659-1666.
- (73) WITKOVSKY, P. (2004) Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica*. 108: 17-40.
- (74) MORIN, L.P. Y ALLEN, C.N. (2006) The circadian visual system, 2005. *Brain Res. Reviews*. 51: 1-60.
- (75) VUGLER, A.A.; REDGRAVE, P.; SEMO, M.; LAWRENCE, J.; GREENWOOD, J. Y COFFEY, P.J. (2007) Dopamine neurones form a discrete plexus with melanopsin cells in normal and degenerating retina. *Exp. Neurolgy*. 205: 26-35.
- (76) NIR, J.; HAQUEE, R. E Y IUVONE, P.M. (2000) Diurnal metabolism of dopamine in dystrophic retinas of homozygous and heterozygous retinal degeneration slow (rds) mice. *Brain Res*. 884: 13-22.
- (77) TOSINI, G. Y MENAKER, M. (1998) The clock in the mouse retina: melatonin synthesis and photoreceptor degeneration. *Brain Res*. 789: 221-228.

- (78) WIECHMANN, A.F. Y SUMMERS, J.A. (2008) Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. *Progress Retinal Eye Res.* 27: 137-160.
- (79) BRANDIES, R. Y YEHUDA, S. (2008) The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neurosci. Biobehavioral Rev.* 32: 611-656.
- (80) DONG, W.; SUN, W.; ZHANG, Y.; CHEN, X. Y HE, S. (2004) Dendritic relationship between *starburst* amacrine cells and direction-selective ganglion cells in the rabbit retina. *J. Physiol.* 556: 11-17.
- (81) ZHANG, M.; BUDAK, M.T.; LU, W.; KHURANA, T.S.; ZHANG, M.; LATIES, A.M. Y MITCHELL, C. H. (2006) Identification of the A3 adenosine receptor in rat retinal ganglion cells. *Mol. Vis.* 12: 937-948.
- (82) ZHANG, X.; ZHANG, M.; LATIES, A.M. Y MITCHELL, C. H. (2006) Balance of purines may determine life or death of retinal ganglion cells as A3 adenosine receptors prevent loss following P2X7 receptor stimulation. *J. Neurochem.* 98: 566-575.
- (83) CROOKE, A.; GUZMÁN-ARÁNGUEZ, A.; PERAL, A.; ABBURRAHMAN, M.K.A. Y PINTOR, J. (2008) Nucleotides in ocular secretions: their role in ocular physiology. *Pharmacol. Therapeutics.* 119: 55-73.
- (84) YAZULLA, S. Y STUDHOLME, K.M. (2004) Vanilloid receptor like 1 (VRL1) immunoreactivity in mammalian retina: colocalization with somatostatin and purinergic P2X1 receptor. *J. Comp. Neurol.* 474: 407-418.
- (85) GREENWOOD, D.; YAO, W.P. Y HOUSLEY, G.D. (1997) Expression of the P2X2 receptor subunit of the ATP-gated ion channel in the retina. *Neuroreport.* 8: 1083-1088.
- (86) WHEELER-SCHILLING, T.H.; MARQUORDT, K.; KOHLER, K.; GUENTHER, E. Y JABS, R. (2001) Identification of purinergic receptors in retinal ganglion cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 92: 177-180.
- (87) PUTHUSSERY, T. Y FLETCHER, F.I. (2007) Neuronal expression of P2X3 purinoceptors in the rat retina. *Neurosci.* 146: 403-414.
- (88) SHIGEMATSU, Y., SHIMODE, Y. Y KANEDA, M. (2007) Distribution of immunoreactivity for P2X3, P2X5 and P2X6-purinoceptors in mouse retina. *J. Mol. Hist.* 38: 369-371.
- (89) BRÄNDLE, U.; KOHLER, K. Y WHEELER-SCHILLING, T.H. (1998) Expression of the P2X7 receptor subunit in neurons of the rat retina. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 62: 106-109.
- (90) PUTHUSSERY, T. Y FLETCHER, F.I. (2004) Synaptic localization of P2X7 receptors in the rat retina. *J. Comp. Neurol.* 472: 13-23.

- (91) FRIES, J.E.; WHEELER-SCHILLING, T.H.; GUENTHER, E. Y KOHLER, K. (2004) Expression of P2Y1, P2Y2, P2Y4 and P2Y6 receptor subtypes in the rat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45: 3410-3417.
- (92) PINTOR, J.; SÁNCHEZ-NOGUEIRO, J.; IRAZU, M.; MEDIERO, A.; PELÁEZ, T. Y PERAL, A. (2004) Immunolocalization of P2Y receptors in the rat eye. *Purinergic signalling*. 1: 83-90.
- (93) COWLEN, M.S.; ZHANG, V.Z.; WARNOCK, L.; MOYER, C.F.; PETERSON, W.M. Y YERXA, B.R. (2003) Localization of ocular P2Y2 receptor gene expression by *in situ* hybridization. *Exp. Eye Res.* 77: 77-84.
- (94) FRIES, J.E.; GOCZALIK, I.M.; WHEELER-SCHILLING, T.H.; KOHLER, K.; GUENTHER, E.; WOLF, S.; WIEDEMANN, P.; BRINGMANN, A.; REICHENBACH, A.; FRANCKE, M. Y PANNICKE, T. (2005) Identification of P2Y receptor subtypes in human Müller glial cells by physiology single cell RT-PCR and immunohistochemistry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46: 3000-3007.
- (95) JABS, R.; GUENTHER, E. Y MARQUORDT, K. (2000) Evidence for P2X3, P2X4, P2X5 but not P2X7 containing purinergic receptors in Müller cells of the retina. *Mol. Brain Res.* 76: 205-210.
- (96) PANNICKE, T.; WOLFGANG, F.; BIEDERMANN, B.; SCHÄDLICH, H.; GROSCHKE, J.; FANDE, F.; WIEDEMANN, P.; ALGAIER, C.; ILLES, P.; BURNSTOCK, G. Y REICHENBACH, A. (2000) P2X7 receptors in Müller glial cells from human retina. *J. Neurosci.* 20: 5965-5972.
- (97) NEAL, M. Y CUNNINGHAM, J. (1994) Modulation by endogenous ATP of the light evoked release of ACh from retinal cholinergic neurones. *Br. J. Pharmacol.* 113: 1085-1087.
- (98) COWEN, T. (2000) Selective vulnerability in adult and aging mammalian neurons. *Autonomic Neuroscience: Basic and clinical.* 96: 20-24.
- (99) MIGLIORE, L. Y COPPEDÈ, F. (2002) Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mutation Research.* 1-19.
- (100) DAUER, W. Y PERZEDBORSKI, S. (2003) Parkinson's disease mechanism and models. *Neuron.* 39: 889-909.
- (101) PERZEDBORSKI, S.; JACKSON-LEWIS, I.; DJALDETTI, R.; LIBERATORE, G.; VILA, M.; VUKOSAVIC, S. Y ALMER, G. (2000) The parkinsoniam toxin MPTP: action and mechanism. *Restorative Neurol. Neurosci.* 16: 135-142.
- (102) HARNOIS, C. Y DI PAOLO, T. (1990) Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31: 2473-2475.
- (103) NAGATSU, T. Y SAWADA, M. (2007) Biochemistry of *postmortem* brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects. *J. Neural Trasm. Suppl.* 72: 113-120.

- (104) MARSDEN, C.D. (1983) Neuromelanin and Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.* 19: 121-141.
- (105) PARKER, W.D.; BOYSON, S.J. Y PARKS, J.K. (1989) Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Annl. Neurol.* 26: 719-723.
- (106) BODIS-WOLLNER, I. (2003) Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders.* 9: 583-589.
- (107) FREDERICK, J.M.; RAYBORN, M.E.; LATIES, A.M.; LAM, D.M.K. Y HOLYFIELD, J.G. (1982) Dopaminergic neurons in the human retina. *J. Comp. Neurol.* 210: 65-79.
- (108) MASSON, G.; MESTRE, D. Y BLIN, O. (1993) Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundamentals of Clinical Pharmacology.* 7: 449-463.
- (109) INZELBERG, R.; RAMÍREZ, J.A.; NISEPEANU, P. Y OPHIR, A. (2004) Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease. *Vision Res.* 44: 2793-2797.
- (110) BODIS-WOLLNER, I. Y TAGLIATI, M. (1993) The visual system in Parkinson's disease. *Advances in Neurology.* 60: 390-394.
- (111) WONG, C.G.; ISHIBASHI, T.; TUCKER, G. Y HAMASAKI, D. (1985) Responses of the pigmented rabbit retina to MPTP, a chemical inducer of parkinsonism. *Exp. Eye Res.* 40: 509-519.
- (112) MARIANI, A.P.; NEFF, N.H. Y HADJICONSTANTINO, M. (1986) 1-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydroxipridine (MPTP) treatment decreases dopamine and increases lipofuscin in mouse retina. *Neurosci. Lett.* 72: 221-226.
- (113) ADAMS, J.D.; PICKFORD, M.S. Y WONG, C.G. (1992) The acute retinal histopathology of MPTP. *Neurotoxicology.* 13: 541-549.
- (114) CHEN, S.T.; HSU, J.R.; HSU, P.C. Y CHUANG, J.I. (2003) The retina as a novel *in vivo* model for studying the role of molecules of the Bcl-2 family in relation to MPTP neurotoxicity. *Neurochemical Research.* 28: 805-814.
- (115) CUENCA N.; HERRERO, M.T.; ANGULO, A.; DE JUAN, E.; MARTÍNEZ-NAVARRETE, G.C.; LÓPEZ, S.; BARCIAA, C. Y MARTÍN-NIETO, J. (2005) Morphological impairments in retinal neurons of the scotopic visual pathway in a monkey model of Parkinson's disease. *J. Comp. Neurol.* 493: 261-273.
- (116) BIEHLMAIER, O.; ALAM, M. Y SCHMIDT, W. (2007) A rat model of parkinsonism shows depletion of dopamine in the retina. *Neurochemistry International.* 50: 189-195.
- (117) ZHANG, C.; ROJAS, J.C. Y GONZÁLEZ-LIMA, F. (2006) Methylene blue prevents neurodegeneration caused by rotenone in the retina. *Neurotox. Res.* 9: 47-57.
- (118) ZHANG, X.; JONES, D. Y GONZÁLEZ-LIMA, F. (2006) Neurodegeneration produced by rotenone in the mouse retina: a potential model to investigate environmental

- pesticide contributions to neurodegenerative diseases. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 69: 1681-1697.
- (119) TATTON, W.G.; KWAN, M.M.; VERRIER, M.C.; SENIUK, N.A. Y THERIAULT, E. (1990) MPTP produce reversible disappearance of tyrosine hidrolase-containing retinal amacrine cells. *Brain Res*. 527: 21-31.
- (120) VANDER-HEIDEN, M.G. Y THOMPSON, C.B. (1999) Bcl-2 protein: regulators apoptosis or of mitochondrial homeostasis? *Nature Cell Biol*. 1: 209-216.
- (121) CHUANG, J.I.; CHEN, S.T.; CHANG, Y.H. Y JEN, L.S. (2001) Alteration of Bcl-2 expression in the nigrostriatal system following kainite injection. *J. Chem. Neuroanat*. 21: 2115-2123.
- (122) MOGI, M.; HARADA, M.; KONDO, T.; MIZUMO, Y.; NARABAYSHI, H.; RIEDERER, P. Y NAGATSU, T. (1996) Bcl-2 protein is increased in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci. Lett*. 215: 137-139.
- (123) HARTMANN, A.; MICHEL, P.P.; TROADEC, J.D.; MOVATT-PRIGENT, A.; FAUCHEUX, B.A.; RUBERG, M.; AGID, Y HIRSCH, E.C. (2001) Is bax a mitochondrial mediator in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease? *J. Neurochem*. 76: 1785-1793.
- (124) CALZETTI, S.; FRANCHI, A.; TARATUFOLO, G. Y GROPPA, E. (1990) Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *J. Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 53: 114-117.
- (125) GUILARDI, M.P.; MARX, M.S.; BODIS-WOLLNER, I.; CAMRAS, C.B. Y GLOVER, A.A. (1989) The effect of intraocular 6-hidroxidopamine in retinal processing of primates. *Annl. Neurology*. 25: 357-364.
- (126) ZOGGBI, H.Y. Y ORR, H.T. (2000) Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu. Rev. Neurosci*. 23: 217-247.
- (127) ABOU-SLEYMANE, G.; CHAMEL, F.; HELMLINGER, D.; LADERNOIS, A.; THIBAUT, C.; WEBER, C.; MERIENNE, K.; MANDEL, I.; POUR, D.; DEVYS, D. Y TROTTIER, V. (2006) Polyglutamine expansion causes neurodegeneration by altering the neuronal differentiation program. *Human Mol. Genetics*. 15: 691-703.
- (128) ROSS, C.A. (2002) Polyglutamine pathogenesis emergence of unifying mechanism for Huntington's disease and related disorders. *Neuron*. 35: 819-822.
- (129) SUGARS, K.L. Y RUBINSZTEIN, D.C. (2003) Transcriptional abnormalities in Huntington's disease. *Trends Neurosci*. 19: 233-238.
- (130) LANDLES, C. Y BATES, G.P. (2004) Huntington and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. Fourth in molecular medicine review series. *EMBO Rep*. 5: 958-963.

- (131) PALHAN, V.B.; CHEN, S.; PENG, G.H.; TJEMBERG, A.; GAMPER, A.M.; FAN, Y.; CHAIT, B.T.; LA SPADA, A.R. Y ROEDER, R.G. (2005) Polyglutamine-expanded ataxin-7 inhibits STAGA histone acetyltransferase activity to produce retinal degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102: 8472-8477.
- (132) MACMAHON, S.J.; PRAY-GRANT, M.G.; SCHIELTZ, D.; YATES, J.R. Y GRANT, P.A. (2005) Polyglutamine-expanded spinocerebellar ataxia-7 protein disrupts normal SAGA and SLIK histone acetyltransferase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102: 8478-8482.
- (133) FUSCO, F.R.; CHEN, Q.; LAMOREAUX, W.J.; FIGUEREDO-CÁRDENAS, G.; JIAO, Y.; COFFMAN, J.A.; SURMMIER, A.J.; HONNING, M.G.; CARLOCK, L.R. Y REINER, A. (1999) Cellular localization of huntingtin in striatal and cortical neurons in rats: lack of correlation with neuronal vulnerability in Huntington's disease. *J. Neurosci.* 19: 1189-1202.
- (134) RAMASWAMY, S.; MCBRIDE, J.L. Y KORDOWER, J.H. (2007) Animal models of Huntington's disease. *ILAR Journal.* 48: 356-373.
- (135) CAVISTON, J.P.; ROSS, J.L.; ANTONY, S.M.; TOKITO, M. Y HOLZBAUR, E. (2007) Huntingtin facilitates dynein/dynactin-mediated vesicle transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 10045-10050.
- (136) STREHLOW, A.N.T.; LI, J.Z. Y MYERS, R.M. (2007) Wild-type huntingtin participates in protein trafficking between the golgi and the extracellular space. *Human Mol. Genetics.* 16: 391-409.
- (137) ZHANGS, H.; DAS, S.; LI, Q.Z.; DRAGATIS, I.; REPA, J.; ZEITLIN, S.; HAJNÓCZKY, G. Y BEZPROZVANNY, I. (2008) Elucidating a normal function of huntingtin by functional and microarray analysis of huntingtin-null mouse embryonic fibroblasts. *BMC Neurosci.* 9: 1-15.
- (138) GERVAIS, F.G.; SINGARAJA, R.; XANTHOUDAKIS, S.; GUTEKUNST, C.A.; LEAVITT, B.R.; METZLER, M.; HACKMAN, A.S.; TAM, J.; VAILLANCOURT, M.R.; HOUTZAGER, V.; RASPER, D.M.; ROY, S.; HAYDEN, M.R. Y NICHOLSON, D.W. (2002) Recruitment and activation of caspase-8 by the huntingtin-interacting protein Hip-1 and a novel partner Hippi. *Nat. Cell Biol.* 4: 95-105.
- (139) RIGAMONTI, D.; BAUER, J.H.; DE FRAJA, C.; CONTI, L.; SIPIONE S.; SCIORATI, C.; CLEMENTI, E.; HACKAM, A.; HAYDEN, M.R.; LI, Y.; COOPER, J.R.; ROSS, C.A., GOVONI, S.; VICENZ, C. Y CATTANEO, E. (2000) Wild-type huntingtin protects from apoptosis upstream of caspase-3. *J. Neurosci.* 20: 3705-3713.
- (140) PETERSEN, A.; MANI, K. Y BRUNDIN, P. (1999) Recent advances on the pathogenesis of Huntington's disease. *Exp. Neurol.* 157: 1-18.
- (141) REDDY, P.H.; WILLIAMS, M. Y TAGLE, D.A. (1999) Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Neurosci.* 22: 248-255.

- (142) LUTHI-CARTER, R.; HANSON, S. A.; STRAND, A. D.; BERGSTROM, D. A.; CHUN, W.; PETERS, N. L.; WOODS, A. M.; CHAN, E. Y.; KOOPERBERG, C.; KRAINC, D.; YOUNG, A.B.; TAPSCOTT, S.J. Y OLSON, J.M. (2002) Dysregulation of gene expression in the R6/2 model of polyglutamine disease: parallel changes in muscle and brain. *Human Mol. Genetics*. 11: 1911-1926.
- (143) MACDONALD, V. Y HOLLIDAY, G. (2002) Pyramidal cell loss in motor cortices in Huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 10: 378-386.
- (144) PAULUS, W.; ACHWARZ, G.; WERNER, A.; LANGE, H.; BAYER, A.; HOFSCHESTER, M.; MÜLLER, N. Y ZRENNER, E. (1993) Impairment of retinal increment thresholds in Huntington's disease. *Ann. Neurol*. 34: 574-578.
- (145) PETRASCH-PARWEZ, L.; SATHASIVAM, K.; SELLER, M.; COZEUS, B.; HARPER, A.; HETHERINGTON, C.; LAWTON, M.; TROTTIER, Y.; LEHRACH, H.; DAVIES, S.W. Y BATES, G.P. (2005) Is the retina affected in Huntington's disease? *Acta Neuropathol*. 110: 523-525.
- (146) HELMLINGER, D.; YVERT, G.; PICAUD, S.; MERIENNE, K.; SAHEL, J.; MANDEL, J. Y DEVYS, D. (2002) Progressive retinal degeneration and dysfunction in R6 Huntington's disease mice. *Human Mol. Genetics*. 11: 3351-3359.
- (147) HELMLINGER, D.; ABOU-SLEYMANE, G.; YVERT, G.; ROUSSEAU, S.; WEBER, C.; TROTTIER, Y.; MANDEL, J.L. Y DEVYS, D. (2004) Disease progression despite early loss of polyglutamine protein expression in SCA7 mouse model. *J. Neurosci*. 24: 1881-1887.
- (148) ZUCATTO, C.; TARTARI, M.; CROTTI, A.; GOLFREDO, D.; VALENZA, M.; CONTI, L.; CATAUDELLA, T.; LEAVITT, B.F.; HAYDEN, M.R.; LANDLES, C. Y BATES, G.P. (2004) Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. *EMBO Reports*. 5: 958-963.
- (149) YOUNG, R.W. (1985) Cell proliferation during postnatal development of the retina in the mouse. *Brain Res*. 353: 229-239.
- (150) MARTINS, R. Y PEARSON, R.A. (2008) Control of cell proliferation by neurotransmitters in the developing vertebrate retina. *Brain Res*. 1192: 37-60.
- (151) LIVESSEY, F.J.; FURUKAWA, T.; STEFFEN, M.A.; CHURCH, G.M. Y CEPKO, C.L. (2000) Microarray analysis of the transcriptional network controlled by the photoreceptor homeobox gene *Crx*. *Current Biology*. 10: 301-310.
- (152) BOROVECKI, F.; LOVRECIC, L.; ZHOU, J.; JEONG, H.; THEN, F.; ROSAS, H.D.; HERSCH, S.M.; HOGARTH, P.; BONZOU, B.; JENSEN, R.V. Y KRAINC, D. (2005) Genome-wide expression profiling of human blood reveals biomarkers for Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 102: 11023-11028.
- (153) DAVID, G.; ABBAS, N.; STEVANIN, G.; DURR, A.; IVERT, G.; CANCEL, G. Y.; WEBER, C.; IMBERT, G.; SAUDOU, F.; ANTONIOU, E.; DRABKIN, H.; GEMMILL, R.; GIUNTI, P.;

- BENOMAR, A.; WOOD, N.; RUBREG, M.; AGID, Y.; MANDEL, J.L. Y BRICE, A. (1994) Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Genetics*. 17: 65-70.
- (154) HELMLINGER, D.; HARDY, S.; ABOU-SLEYMANE, G.; EBERLIN, A.; BOWMAN, A.B.; GANSMÜLLER, A.; PICAUD, S.; ZOGHBI, H.Y.; TROTTIER, Y.; TORA, L. Y DEVYS, D. (2006) Glutamine-expanded ataxin-7 alters TFTC/STAGA recruitment and chromatin structure leading to photoreceptor dysfunction. *PLOS Biology*. 4: 432-445.
- (155) HELMLINGER, D.; HARDY, S.; SASORITH, S.; KLEIN, F.; ROBERT, F.; WEBER, C.; MIGUET, L.; POTIER, N.; VAN-DORSSSELAER, A.; WURTZ, J.M.; MANDEL, J.L; TORA, L. Y DEVYS, D. (2004) Ataxin-7 is a subunit of GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Human Mol. Genetics*. 13: 1257-1265.
- (156) JOHANSSON, J.; FORSGREN, L.; SANDGREN, O.; BRICE, A.; HOLMGREN, G. Y HOLMBERG, M. (1998) Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation. *Human Mol. Genetics*. 7: 171-176.
- (157) VAN DE WARRENBURG, B.P.; FRENKEN, C.W.; AUSEMS, M.G.; KLEEFSTRA, T.; SINKE, R.J.; KNOERS, N.V. Y DREMER, H.P. (2001) Striking anticipation in spinocerebellar ataxia type 7: the infantile phenotype. *J. Neurol*. 248: 911-914.
- (158) BOWMAN, A.B.; YOO, S.; DANTUMA, N.P. Y ZOGHBI, H.Y. (2005) Neuronal dysfunction in a polyglutamine disease model occurs in the absence of ubiquitin-proteasome system impairment and inversely correlates with degree of nuclear inclusion formation. *Human Mol. Genetics*. 14: 679-691.
- (159) MARTIN, J.J.; VAN REGEMORTER, N.; KROLS, L.; BRUCHER, J.M.; DE BARSY, T.; SZLIWOWSKI, H.; EVRARD, P. Y COL. (1994) On an autosomal dominant form of retinal-cerebellar degeneration: an autopsy study of five patients in one family. *Acta Neuropathol*. 88: 277-286.
- (160) IVERT, G.; LINDERBERG, K.S.; PICAUD, S.; LANDWEHRMEYER, G.B.; SAHEL, J. Y MANDEL, J. (2000) Expanded polyglutamines induce neurodegeneration and transneuronal alterations in cerebellum and retina of SCA7 transgenic mice. *Human Mol. Genetics*. 9: 2491-2506.
- (161) MERIENNE, K.; FRIEDMAN, J.; AKIMOTO, M.; ABOU-SLEYMANE, G.; WEBER, C.; SWAROOP, A. Y TROTTIER, Y. (2007) Preventing polyglutamine-induced activation of c-jun delays neuronal dysfunction in a model of SCA7 retinopathy. *Neurobiol. Dis*. 25: 571-581.
- (162) JINDONG DING, J.; LIN, L.; MACE, E.B.; HERRMANN, R.; SULLIVAN, P. Y RICKMAN, C.B. (2008) Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: anti-amyloid- antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model. *Vision Res*. 48: 339-345

- (163) MAHLEY, RW. (1988) Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 240: 622-30.
- (164) TAKEHASHI, M.; TANAKA, S.; MASLIAH, E. Y UEDA, K. (2002) Association of monoamine oxidase A gene polymorphism with Alzheimer's disease and Lewy body variant. *Neurosci Lett*. 327: 79-82.
- (165) TANZI, R.E. Y BERTRAM, L. (2005) Twenty years of Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 120: 545-555.
- (166) ZHENG, H.; JIANG, M.; TRUMBAUER, M.; SIRINATHSINGHI, D.J.S.; HOPKINS, R.; SMITH, D.W.; HEAVENS, R.P.; DAWSON, G.R.; BOYCE, S.; CONNER, M.W.; STEVENS, K.A.; SLUNT, H.H.; SISODIA, S.S.; CHEN, H.Y. Y VAN DER PLOEG, L.H.T. (1995). β -amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity. *Cell*. 81: 525-531.
- (167) SABO, S.L.; IKIN, A.F.; BUXBAUM, J.D. Y GREENGARD, P. (2003) The amyloid precursor protein and its regulatory protein, FE65, in growth cones and synapses *in vitro* and *in vivo*. *J. Neurosci*. 23: 5407-5415.
- (168) PÉREZ, RG.; ZHENG, H.; VAN DER PLOEG, L.H.T. Y KOO, E.H. (1997) The β -amyloid precursor protein of Alzheimer's disease enhances neuron viability and modulates neuronal polarity. *J. Neurosci*. 17: 9497-9414.
- (169) YAMAZAKI, T.; KOO, E.H. Y SELKOE, D.J. (1997) Cell surface β -amyloid protein precursor colocalizes with integrins 1 at substrate contact sites in neural cells. *J. Neurosci*. 17: 1004-1010.
- (170) COULSON, E.J.; PALIGA, K.; BEYREUTHER, K. Y MASTERS, C.L. (2000) What the evolution of the amyloid precursor supergene family tells us about its function. *Neurochem. Int*. 36: 175-184.
- (171) KAMAL, A.; STOKIN, G.B.; YANG, Z.; XIA, C.H. Y GOLDSTEIN, L.S. (2000) Axonal transport of amyloid precursor protein is mediated by direct binding to the kinesin light chain subunit of kinesin-I. *Neuron*. 28: 449-459.
- (172) KAMAL, A.; ALMENAR-QUERALT, A.; LEBLANC, J.F.; ROBERTS, E.A. Y GOLDSTEIN, L.S.B. (2001) Kinesin-mediated axonal transport of a membrane compartment containing β -secretase and presenilin-1 requires APP. *Nature*. 414:643-648.
- (173) OHSAWA, I.; TAKAMURA, C.; MORIMOTO, T.; ISHIGURO, M. Y KOHSAKA, S. (1999) Amino-terminal region of secreted form of amyloid precursor protein stimulates proliferation of neural stem cells. *Eur. J. Neurosci*. 11: 1907-1913.
- (174) CALLE, I.; ALLINQUANT, B.; DUPONT, E.; BOUILLOT, C.; LANGER, A.; MÜLLER, U. Y PROCHIANTZ, A. (2004) Soluble form of amyloid precursor protein regulates proliferation of progenitors in the adult subventricular zone. *Development*. 131: 2173-2181.

- (175) SCHUBERT, W.; PRIOR, R.; WEIDEMANN, A.; DIRCKSEN, H.; MÜLTHAUPT, G.; MASTERS, C.L. Y BEYREUTHER, K. (1991) Localization of Alzheimer beta A4 amyloid precursor protein at central and peripheral synaptic sites. *Brain Res.* 563: 184-194.
- (176) MOYA, K.L.; BENOWITZ, L.I.; SCHNEIDER, G.E. Y ALLINQUANT, B. (1994) The amyloid precursor protein is developmentally regulated and correlated with synaptogenesis. *Dev. Biol.* 161: 597-603.
- (177) MORIMOTO, T.; OHSAWA, I.; TAKAMURA, C.; ISHIGURO, M. Y KOHSAKA, S. (1998) Involvement of amyloid precursor protein in functional synapse formation in cultured hippocampal neurons. *J. Neurosci. Res.* 51: 185-195.
- (178) KIRAZOV, E.; KIRAZOV, L.; BIGL, V. Y SCHLIEBS, R. (2001) Ontogenetic changes in protein level of amyloid precursor protein (APP) in growth cones and synaptosomes from rat brain and prenatal expression pattern of APP mRNA isoforms in developing rat embryo. *Intern. J. Dev. Neurosci.* 19: 287-296.
- (179) KAMENETZ, F.; TOMITA, T.; HSIEH, H.; SEABROOK, G.; BORCHELT, D.; IWATSUBO, T.; SISODIA, S.S. Y MALINOW, R. (2003) APP processing and synaptic function. *Neuron.* 37: 925-937.
- (180) WANG, P.; YANG, G.; MOSIER, D.R.; CANG, P.; ZAIDI, T.; GONG, Y.D.; ZHAO, N.M.; DOMINGUEZ, B.; LEE, K.F.; GAN, W.B. Y ZHENG, H. (2005) Defective neuromuscular synapses in mice lacking amyloid precursor protein (APP) and APP-like protein 2. *J. Neurosci.* 25: 1219-1225.
- (181) YANG, G.; GONG, Y.-D.; GONG, K.; JIANG, W.-L.; KWON, E.; WANG, P.; ZHENG, H.; ZHANG, X.-F.; GAN, W.-B. Y ZHAO, N. M. (2005) Reduced synaptic vesicle density and active zone size in mice lacking amyloid precursor protein (APP) and APP-like protein 2. *Neurosci. Lett.* 384: 66-71.
- (182) CAO, X. Y SsDHOF, T.C. (2001) A transcriptionally active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase Tip60. *Science.* 293: 115-120.
- (183) DE STOOPER, B. Y ANNAERT, W. (2000) Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. *J. Cell Sci.* 113: 1857-1870.
- (184) LOFFLER, K. U.; EDWARD, D. P. Y TSO, M. O. (1995) Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36: 24-31.
- (185) JACKSON, G.R. Y OWSLEY, C. (2003) Visual dysfunction, neurodegenerative diseases and aging. *Neurologic. Clinics.* 21: 709-728.
- (186) DENTCHEV, T.; MILAM, A.H.; LEE, V.; TROJANOWSKI, J.Q. Y DUNAI0EL, J.L. (2003) Amyloid- β , is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol. Vision.* 9: 184-190.

- (187) MCKINNON, S. J. (2000) Paper at the Subspecialty Day Glaucoma. American Academy of Ophthalmology, Dallas, Texas.
- (188) STERIADE, M. Y BIESOLD, D. (1990) Brain cholinergic systems. (Steriade, M y Biesold, D., Eds). New Cork: Oxford University Press.
- (189) FIBIGER, H.C. (1991) Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence. *Trends Neurosci.* 14: 220-223.
- (190) MESULAM, M.M. (1995) Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia and thalamus of the human brain. En: Psychopharmacology: the fourth generations of progress. (Bloom, E.E. y Kupfer, D.J., Eds). (pp.: 135-146). New York: Raven Press.
- (191) REINER, P.B. Y FIBIGER, H.C. (1995) Functional heterogeneity of central cholinergic systems. En: Psychopharmacology: the fourth generations of progress. (Bloom, E.E. y Kupfer, D.J., Eds). (pp: 147-153). New York: Raven Press.
- (192) DAJMGÓZ, M.B.A.; HANKINS, M.W.; HIRANO, J. Y ARCHER, S.N. (1997) Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissues. *Vis. Res.* 37: 3509-3529.
- (193) HINTON, D.R.; SADUM, A.A.; BLANKS, J.C. Y MILLER, C.A. (1986) Optic nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N. Eng. J. Med.* 315: 485-487.
- (194) BLANKS, J. C.; TORIGOE, Y.; HINTON, D.R. Y BLANKS, R.H.I. (1996) Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiology Aging.* 17: 377-384.
- (195) PAQUET, C.; BOISSONNOT, M.; ROGER, F.; DIGHIERO, P.; GIL, R. Y HUGON, J. (2007) Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci. Letters.* 420: 97-99.
- (196) KATZ, B.; RIMMER, S.; IRAGUI, V. Y KATZMAN, R. (1989) Abnormal pattern electroretinograms in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Ann. Neurol.* 26: 221-225.
- (197) TRICK, G.L.; BARRIS, M.C. Y MICKLER-BLUTH, M. (1989) Abnormal patterns electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Ann. Neurol.* 26:226-231.
- (198) MENDEZ, M.F.; MENDEZ, M.A.; MARTIN, R.; SMYTH, K.A. Y WHITEHOUSE, P.J. (1990). Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology.* 40: 439-443.
- (199) LEVINE, D.N.; LEE, J.M. Y FISHER, C.M. (1993) The visual variant of Alzheimer's disease: a clinico-pathologic case study. *Neurology.* 43: 305-313.

- (200) SKENE, D.J.; VIVIEN-ROELS, B. Y SPARKS, D.L. (1990) Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res.* 528: 170-174.
- (201) UCHIDA, K.; OKAMOTO, N. Y OHARA, K. (1996) Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. *Brain Res.* 717: 154-159.
- (202) MOE, K.E.; VITIELLO, M.V. Y LARSEN, L.H. (1995) Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *J. Sleep Res.* 4: 15-20.
- (203) PARDO, C.A.; MARTIN, L.J. Y TRONCOSO, J.C. (1990) The human pineal gland in aging and Alzheimer's disease: patterns of cytoskeletal antigen immunoreactivity. *Acta Neuropathol (Berl).* 80: 535-540.
- (204) ARIETI, S. (1954) The pineal gland in old age. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 13: 482-491.
- (205) SAVASKAN, E.; JOCKERS, R.; AYOUB, M.; ANGELONI, D.; FRASCHINI, F.; FLAMMER, J.; ECKERT, A.; MÜLLER-SPAHA, F. Y MEYER, P. (2007) The MT2 melatonin receptor subtype is present in human retina and decreases in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 4: 47-51.
- (206) BITSCH, A.; SCHUCHARDT, J.; BUNKOWSKI, S.; KUHLMANN, T. Y BRUCK, W. (2000) Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 123: 117483.
- (207) BJARTMAR, C. Y TRAPP, B.D. (2001) Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Curr. Opin. Neurol.* 14: 2718.
- (208) LALIVE, P. (2008) Autoantibodies in inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Swiss Med. Wkly.* En prensa.
- (209) FRIESE, M.A.; JALOBSEN, K.B.; FRIIS, L.; ETZENSPERGER, R.; CRANER, M.J.; McMAHON, R.M.; JENSEN, L.T.; HUYGELLEN, V.; JONES, E.Y.; BELL, J.I. Y FUGGER, L. (2008) Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Nat. Med.* En prensa.
- (210) MOWRY, E.M.; BALCER, L.J. Y GALETTA, S.L. (2007) Multiple sclerosis and the ophthalmologist. *Comprehensive Ophthalmology Update.* 8: 39-49.
- (211) PUEYO, V.; MARTIN, J.; FERNÁNDEZ, J.; ALMARCEGUI, C.; ARA, J.; EGEA, C.; PABLO, L. Y HONRUBIA, F. (2008) Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 14: 609-614.
- (212) HENDERSON, A.P.; TRIP, S.A.; SCHLOTTMANN, P.G.; ALTMANN, D.R.; GARWAY-HEATH, D.F.; PLANT, G.T. Y MILLER, D.H. (2008) An investigation of the retinal ner-

- ve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*. 131: 277-287.
- (213) MACDONAL, W.I. Y BARNNES, D. (1992) The ocular manifestations of sclerosis multiple 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 55: 747-752.
- (214) COHEN, D.J. (1992) Tourette's syndrome: psychopathology of development in a model of neuropsychiatric dysfunction in children. *Psychiatr. Infant*. 35: 365-419.
- (215) SINGER, H.S.; HAHN, I.H. Y MORAN, T.H. (1991) Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Annals. Neurology*. 30: 558-562
- (216) CHURCH, J.A.; FAIR, D.A.; DOSENBACH, N.U.; COHEN, A.L.; MIEZIN, F.M.; PETERSEN, S.E. Y SCHLAGGAR, B.L. (2008) Control networks in pediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. *Brain*. En prensa.
- (217) SROUR, M.; LESPÉRANCE, P.; RICHER, F. Y CHOUINARD, S. (2008) Psychopharmacology of tic disorders. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 17: 150-159.
- (218) SINGER, H.S.; BUTLER, I.J.; TUNE, L.E.; SEIFER, W.E. Y COYLE, J.T. (1982) Dopaminergic dysfunction in Tourette's syndrome. *Annals Neurology*. 12: 361-366.
- (219) CATH, D.C.; MEYNEN, G.; DE JONGE, J.L. Y VAN BALKOM, A.J. (2008) Antipsychotics in the treatment of Tourette disorder: a review. *Tijdschr Psychiatr*. 50: 593-602.
- (220) SINGER, H.S. Y WALKUP, J.T. (1991) Tourette syndrome and other tic disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment. *Medicine*. 70: 15-32.
- (221) MELUN, J.P.; MORIN, L.M.; MUISE, J.G. Y DESROSIERS, M. (2001) Color vision deficiencies in Gilles de la Tourette syndrome. *J. Neurological Sci*. 186: 107-110.



Socios de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia a quien expresamos nuestra sincera gratitud por su mecenazgo:

CAJA MADRID

Farmaindustria

Laboratorios Janssen-Cilag
Alcaliber S.A.
Almirall, S.A.
Bristol-Myers Squibb, S.L.
Grupo Ferrer Internacional
Laboratorios Esteve
Laboratorios MSD
Laboratorios Rovi
Novartis Farmacéutica
Tedec-Meiji Farma S.A.
Sanofi-Aventis
Laboratorios Menarini
Roche Farma. S.A.

Aragofar

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

Colegios Oficiales de Farmacéuticos de: A Coruña, Alicante, Badajoz, Barcelona, Bizkaia, Burgos, Cáceres, Cádiz, Ciudad Real, Girona, Palencia, Principado de Asturias, Santa Cruz de Tenerife, Tarragona, Toledo y Zaragoza.