

08 DE FEBRERO DE 2002

Identificación del circuito nervioso de la “visión secundaria”

Unos investigadores han encontrado el circuito que percibe la luz para un tipo de “visión secundaria” que es diferente del sistema visual convencional y que parece interactuar directamente con el reloj interno del cuerpo. Los investigadores especulan que malfuncionamientos genéticos sutiles en esta maquinaria podrían ser la base de algunos trastornos en el sueño.

En un artículo publicado el 8 de febrero de 2002, en *Science*, un equipo de investigación conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes King-Wai Yau describió el circuito, que consiste de un subconjunto de células nerviosas que llevan señales visuales desde el ojo hasta el cerebro. Los científicos demostraron que es muy probable que las células nerviosas del marcapaso circadiano dependan de un pigmento sensible a la luz, cuyo nombre es melanopsina. Este pigmento es distinto del usado en el sistema visual convencional, que depende de los fotorreceptores de tipo bastón y de tipo cono distribuidos a lo largo de la retina.

"Durante los últimos años, han aumentado las evidencias que sugieren que los conos y bastones de la retina no son los únicos receptores involucrados en la detección de la luz."

— King-Wai Yau

Los relojes biológicos, o circadianos, funcionan con un ciclo de 24 horas que gobierna el sueño y el despertar, el descanso y la actividad, la temperatura del cuerpo, el rendimiento cardíaco, el consumo de oxígeno y la secreción de las glándulas endocrinas. En mamíferos, el reloj circadiano interno reside en el cerebro, y la luz solar es la señal que diariamente reajusta este reloj.

Descubrimientos básicos del sistema circadiano podrían llevar a mejorar los tratamientos para problemas tales como el desarreglo horario y la depresión, e incluso podrían ayudar a optimizar los tratamientos con drogas que son afectados por cambios rítmicos en las hormonas corporales.

“Se ha sabido por veinte años que los ojos son necesarios para ajustar el reloj circadiano, mediante un proceso llamado fotoarrastre”, dijo Yau, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. “Pero durante los últimos años, han aumentado las evidencias que sugieren que los conos y bastones de la retina no son los únicos receptores involucrados en la detección de la luz”. Por ejemplo, ciertos estudios demostraron que ratones alterados genéticamente que carecían de conos y bastones funcionales, presentaban el fotoarrastre de sus relojes circadianos, dijo Yau. El mismo sistema de percepción de la luz no visible también parece gobernar el reflejo pupilar a la luz, proceso por el cual la pupila se dilata o se contrae en respuesta a cambios en la intensidad de la luz.

Estudios anteriores sugieren que este sistema de “visión secundaria” consiste en un circuito nervioso que conecta la retina con el centro de control circadiano del cerebro, llamado núcleo supraquiasmático (NSQ), dijo Yau.

Un descubrimiento clave, dijo Yau, fue la identificación de un probable pigmento circadiano sensible a la luz, la melanopsina de la retina, que fue llevada a cabo por Ignacio Provencio y sus colegas en Uniformed Services University. Yau y sus colegas intentaron mapear el circuito de las células nerviosas que contienen melanopsina, desde la retina hasta el cerebro. Las señales visuales son transportadas al cerebro por las células ganglionares de la retina.

Los científicos utilizaron anticuerpos fluorescentemente marcados que se unían selectivamente a la melanopsina, para identificar a las células ganglionares de la retina que podrían estar involucradas en el fotoarrastre circadiano. “Obtuvimos un resultado muy claro”, dijo Yau. “Sólo se marcaron con el anticuerpo contra melanopsina cerca de 2.500 células, lo que equivale a un dos por ciento de las aproximadamente 100.000 células ganglionares de la retina”. El marcado reveló que la melanopsina está presente en toda la extensión de esas células incluyendo los cuerpos celulares, los axones y las finas ramificaciones de dendritas, dijo Yau.

Para mapear las conexiones de estas células al cerebro, los científicos crearon un ratón “knock-in”, en el cual cada célula que expresaba melanopsina también llevaba un gen marcador, llamado tau-lacZ, que codifica para una proteína que sirve para una tinción específica. Esta proteína era capaz de viajar por los axones de las células ganglionares, poniendo en evidencia sus dianas.

“El marcado fue simplemente hermoso”, dijo Yau. “Demostró que las proyecciones axonales de estas células inervan al NSQ de una manera muy densa”. Los axones también se proyectan a otras áreas del cerebro, tales como el fascículo intergeniculado, que a su vez se conecta de nuevo con el NSQ, donde se ubica el marcapaso circadiano principal. Así que hay circuitos de control de retroalimentación en el fotoarrastre que involucran múltiples estructuras cerebrales. Además, el mapeo demostró que las células ganglionares que contienen melanopsina inervaban la región del cerebro que se sabe controla el reflejo pupilar.

Una pregunta fundamental era si las células ganglionares de la retina que expresan melanopsina son realmente intrínsecamente sensibles a la luz. En un artículo adjunto en el mismo número de *Science*, David Berson y sus colegas en la Universidad Brown informaron que utilizaron bloqueadores farmacológicos para demostrar que las células ganglionares de la retina que se proyectan hacia el NSQ son, en efecto, fotosensibles por sí mismas. Berson, quien también colaboró en el artículo en *Science* de Yau, realizó experimentos claves para demostrar que la fotosensibilidad intrínseca y la expresión de la melanopsina presentaban una fuerte correlación uno a uno en las células ganglionares de la retina.

Según Yau, el descubrimiento de la arquitectura, del circuito y de la fotosensibilidad de las células ganglionares de la retina que contienen melanopsina, es un paso importante hacia la comprensión de cómo se controla el sistema circadiano.

Yau y sus colegas planean otros estudios, tales como la investigación de los efectos de la anulación del fotoarrastre en el comportamiento. También quisieran aprender más sobre el patrón de conexiones nerviosas del sistema, cómo detecta la luz y cómo se realizan las conexiones durante el desarrollo embrionario. Estos tipos de estudios podrían mejorar la comprensión del sistema y, a su vez, ayudar a entender el funcionamiento defectuoso que causa los trastornos en el sueño, dijo Yau.

“Los trastornos en el sueño son un problema de salud importante que afectan profundamente la vida de quienes lo sufren”, dijo. “A medida que aprendamos más sobre el sistema circadiano de fotoarrastre, bien podríamos descubrir las sutiles alteraciones genéticas que causan tales trastornos de una forma que anteriormente era insospechada”.