

10 DE ENERO DE 03

## Molécula ayuda a que las pupilas respondan a la luz

Unos investigadores publican avances sobre la comprensión de si una segunda vía de percepción de la luz contribuye a la detección de la luz ambiental para controlar las funciones corporales en mamíferos.

En un artículo publicado en el número del 10 de enero de 2003, de la revista *Science*, los investigadores publican que la molécula melanopsina es necesaria para que la pupila se contraiga de forma apropiada en respuesta a la luz, función denominada reflejo pupilar a la luz.

Los últimos resultados del investigador del Instituto Médico Howard Hughes, King-Wai Yau, de la Universidad Johns Hopkins y sus colegas de la Universidad Imperial en Londres y de la Universidad Brown se basan en estudios que se publicaron el año pasado, en los cuales rastrearon el circuito nervioso de esta vía de percepción de la luz recientemente descubierta, que es distinta de la vía visual primaria.

---

"Para nosotros, el interrogante más importante era si esta vía de la melanopsina tenía alguna importancia fisiológica."

- King-Wai Yau

---

En esos estudios, Yau y sus colegas demostraron que el circuito nervioso se construye a partir de un subconjunto pequeño de las células ganglionares retinales fotosensibles (RGCs, por sus siglas en inglés) que son intrínsecamente fotosensibles y llevan señales visuales del ojo al cerebro. Estas RGCs se proyectan específicamente a los centros del cerebro implicados en la actividad de los marcapasos circadianos y en el reflejo pupilar a la luz, funciones visuales accesorias que no requieren la formación de imágenes en la retina. Los relojes biológicos, o circadianos, funcionan con un ciclo de alrededor de 24 horas y gobiernan el dormir y el despertar, el reposo y la actividad, la temperatura corporal, el volumen cardíaco, el consumo de oxígeno y la secreción de las glándulas endocrinas. En mamíferos, el reloj circadiano interno se encuentra en el cerebro, y la luz

solar es la señal que reajusta este reloj todos los días.

La mejor comprensión del sistema circadiano podía llevarnos a mejorar los tratamientos para el jet lag y la depresión, y puede ayudar a optimizar los tratamientos de drogas que son afectadas por cambios en los niveles hormonales.

Aunque estudios anteriores habían indicado que la melanopsina era parte de un sistema de percepción de la luz, en la última investigación Yau y sus colegas intentaron demostrar que la molécula es requerida, en efecto, para la capacidad de percibir la luz que tiene este sistema y que el sistema tiene una verdadera función fisiológica.

Primero desarrollaron un ratón knock-out en el cual remplazaron completamente el gen de la melanopsina con un gen marcador. En estudios iniciales, encontraron que aunque la anulación del gen de la melanopsina no afectaba la génesis y patrón de conexiones de las RGCs específicas responsables de la vía de percepción de la luz, hizo que las RGCs fueran insensibles a la luz.

El determinar que estas células ganglionares retinales específicas todavía estaban presentes en estos animales pero que se hacían insensibles a la luz fue fundamental porque nos indicó, primero, que la melanopsina se requiere para que estas células respondan a la luz intrínsecamente y, segundo, que cualquier defecto funcional que encontráramos en el animal se podría atribuir directamente a la pérdida de la fotosensibilidad de estas células ganglionares retinales en lugar de a causas evasivas tales como patrones de conexiones errados en el circuito, dijo Yau.

Para determinar el efecto fisiológico de las células deficientes en melanopsina, los investigadores decidieron medir cómo se contraían las pupilas de los ratones knock-out en respuesta a una intensidad de luz que incrementaba gradualmente, porque este reflejo es rápido, preciso y se puede cuantificar fácilmente.

En un animal normal, el aumento de la intensidad de luz aumentaría progresivamente la contracción de la pupila, hasta que no es más que un punto dijo Yau. Pero en los animales knock-out, a pesar de que la pupila comienza a contraerse normalmente en presencia de luz débil, a intensidades de luz más altas el reflejo parece colgarse. Es decir, la pupila nunca se contrae hasta alcanzar el mismo tamaño pequeño que en el ratón normal.

Dado que los ratones knock-out todavía presentaban algún reflejo ligero pupilar, aunque disminuido, Yau y sus colegas sospecharon que el reflejo dependiente de melanopsina podría estar siendo complementado por los conos y bastones, que son los fotorreceptores de la vía visual convencional, la vía visual que forma las imágenes. Así que probaron el reflejo pupilar en otra cepa de ratón que ha perdido los conos y bastones debido a degeneración.

Encontramos que en estos ratones el umbral del reflejo pupilar está tremendamente elevado, dijo Yau. Sin embargo, a medida que se aumenta la intensidad de la luz, eventualmente las pupilas comienzan a contraerse; y a altas intensidades, se contraen a niveles normales. De este modo, el reflejo pupilar a la luz contiene dos mecanismos complementarios, uno es el sistema conos/bastones, y el otro es el sistema asociado con la melanopsina.

Existe una superposición entre los dos sistemas, dijo Yau. Los conos y bastones son los responsables de la alta sensibilidad del reflejo, pero no pueden completar el trabajo, dijo Yau. Por el otro lado, a pesar de que el sistema de la melanopsina no es altamente sensible a la luz, él sólo puede llevar a cabo el reflejo.

¿Todavía podría existir un tercer mecanismo que ayude en el reflejo? Yau dijo que su análisis de las características de los dos mecanismos sugiere que un tercer mecanismo podría tener un efecto insignificante, si es que existe. En estudios adicionales, planean producir un ratón que carezca del sistema conos/bastones y del sistema dependiente de melanopsina, para determinar si los ratones carecen totalmente del reflejo pupilar a la luz.

Para nosotros, el interrogante más importante era si esta vía de la melanopsina tenía alguna importancia fisiológica, dijo Yau. Ahora hemos demostrado que la tiene, en base al simple reflejo pupilar. El paso siguiente será examinar de cerca otras funciones fisiológicas más complejas, tales como el fotoentrenamiento circadiano.