

MANUEL VIDAL SANZ

**NUESTRA RETINA, UN MARAVILLOSO
CODIFICADOR QUE CONTIENE
TRES EN UNO**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA
2023**

MANUEL VIDAL SANZ
Catedrático de Universidad
Departamento de Oftalmología, Optometría,
Otorrinolaringología y Anatomía Patológica

**NUESTRA RETINA, UN MARAVILLOSO
CODIFICADOR QUE CONTIENE TRES EN UNO**

LECCIÓN MAGISTRAL LEÍDA
EN EL ACTO ACADÉMICO DE
SANTO TOMÁS DE AQUINO
EL 27 DE ENERO DE 2023

UNIVERSIDAD DE MURCIA
2023

© Manuel Vidal Sanz
Universidad de Murcia
Servicio de Publicaciones, 2023

Depósito Legal: MU 34 — 2023

Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Murcia

**Nuestra retina, un maravilloso codificador
que contiene tres en uno**

SUMARIO

1	Introducción	13
2	Las células ganglionares de la retina (CGR), tipos y campos receptores	14
3	La retina de los mamíferos tiene tres retinas en una	16
4	Vías de información que abandonan la retina	17
4a	La vía retino-cortical	18
4b	La vía retino-subcortical	20
4c	La vía de las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles (CGRif)	22
4ci	Tipos de pigmentos en los fotorreceptores de la retina	24
5	Funciones de las CGRif	25
5a	Regulación de los ritmos circadianos (color y las CGRif)	26
5b	Regulación del reflejo pupilar a la luz	28
5c	Regulación del estado de ánimo y capacidad de aprendizaje	29
5d	Modulación de la temperatura corporal	30
5e	Ritmos de sueño/vigilia	30
5f	Actividad metabólica	31
5g	Aversión a la luz	31
5h	Adaptación de la retina a la luz	31
5i	Funciones de las CGRif durante el desarrollo y periodo postnatal	32
5j	Resistencia de las CGRif a la lesión	33
6	Corolario final	33
7	Bibliografía	35

Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Murcia,
Sr. Presidente del Consejo Social,
Ex–Rectores y Medallas de Oro,
Miembros del Consejo de Dirección,
Sres. Decanos y Directores de Centros,
Sras. Directoras de Escuelas de Prácticas,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Miembros de la Comunidad Universitaria,
Nuevos Doctores
Premiados
Familiares de Premiados e Investidos,
Sras. y Sres.,
Amigas y amigos

Comienzo agradeciendo al Sr. Rector la designación para impartir esta lección inaugural del curso 2022-2023. Cuando me incorporé a la Universidad de Murcia, a comienzos de los 90, con la ayuda de los rectores Lozano Teruel, Roca Guillamón y Orihuela Calatayud, y del profesor Jaime Miralles de Imperial, no pensé verme en este trance. Impartir la lección de apertura de curso, es un gran privilegio, pero también una enorme responsabilidad. Espero que suscite el interés de todos los asistentes a éste, el acto académico por excelencia de la Universidad, en el que se reconocen las virtudes de nuestros estudiantes más sobresalientes, y se premia la dedicación, la constancia el esfuerzo y la excelencia, características todas ellas que debieran ser la norma de ésta, la casa del saber, en la que se transmite y cultiva el conocimiento, pero, sobre todo, y éste es su rasgo más distintivo, se crea nuevo conocimiento.





Mi carrera investigadora se ha centrado en la retina, y pensé que sería interesante mostrar sucintamente algunos de los avances que se han producido recientemente en el conocimiento de la retina, y en las funciones que desarrolla.

La retina es una prolongación sensorial del cerebro que se aloja en el globo ocular, para detectar, capturar y analizar la escena visual convirtiéndola en un código de señales eléctricas que se transmiten al cerebro. Nuestra retina, como las retinas de todos los vertebrados, tiene en realidad tres retinas funcionalmente distintas. La primera, que nos sirve para ver con luz tenue, y la segunda, que nos permite ver con luz intensa, nos proveen conjuntamente la percepción visual consciente del mundo que nos rodea. La tercera, no nos proporciona sensaciones visuales conscientes, pero regula de forma inconsciente aspectos muy importantes de nuestra fisiología. A cerca de esta tercera retina, con la que no vemos, versará esta lección inaugural.

1 Introducción

En el magnífico libro *“Los primeros pasos en la visión”* (1998), alude Robert W Rodieck al prodigio de nuestro sistema visual, consecuencia de miles de años de evolución, pero del que no somos conscientes en nuestra confortable vida urbana. Para recordar lo trascendente que resultan nuestras capacidades visuales, comienza su libro con un capítulo que recrea una escena de la vida animal en la que se ponen a prueba las capacidades visuales. Relata la angustiada persecución de una gacela por un guepardo, en la que el sistema visual resulta vital para el éxito del predador en conseguir su presa, o de la presa en zafarse del predador. En otro capítulo describe con detalle la proeza de nuestro sistema visual para identificar estrellas apenas perceptibles. Pero este libro, un clásico de la fisiología de la visión, no habla de funciones visuales que no tienen que ver con la percepción visual del mundo exterior, es decir con las funciones visuales no formadoras de imágenes. Sencillamente porque las células responsables de estas funciones no se descubrieron hasta el año 2000 por Ignacio Provencio (Provencio et al., 1998, 2000). Desde entonces, el conocimiento en este campo ha crecido exponencialmente y ha sido uno de los campos más activos de la investigación en visión.

La retina es una fina película transparente de tejido nervioso de aproximadamente medio milímetro de espesor, que cubre todo el hemisferio posterior del globo ocular, y está compuesta por cinco clases de neuronas, fotorreceptores, bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares. Estas cinco clases de neuronas se disponen en tres capas que albergan sus cuerpos, y entre las que se intercalan dos capas plexiformes o de conexiones nerviosas. La retina está especializada para detectar luz visible, nuestro estímulo visual fisiológico, y convertirlo en señales eléctricas, el lenguaje que utilizan las neuronas para hablar entre sí y procesar la información. Esto lo hace con una matriz bidimensional de neuronas fotorreceptoras, conos y bastones, sitas en la capa neuronal más externa, que capturan la luz en función de su intensidad, longitud de onda y duración. La información recogida por los fotorreceptores se elabora en la capa plexiforme externa con la ayuda de las células horizontales y se comunica al siguiente eslabón neural, la célula bipolar. La información que recogen las bipolares se procesa en la plexiforme interna con la intervención de las células amacrinas, que filtran y modulan la señal, y finalmente se envía al último eslabón neural de la retina, las células ganglionares de la retina (CGR). Éstas son las únicas neuronas cuyos axones abandonan la retina formando el nervio óptico, para comunicar al cerebro toda la información visual procesada en la retina. Esta información se envía encriptada en un código de secuencias de impulsos nerviosos, que es como se transmite la información a distancia en el sistema nervioso central.





2 Las células ganglionares de la retina (CGR), tipos y campos receptores

Las CGR obtienen su información de una región circunscrita de la retina, a través de las conexiones que establecen con las neuronas del eslabón anterior, las bipolares, y éstas a su vez de los fotorreceptores. Esta región circunscrita y pequeña se denomina campo receptor, y son más pequeños en la región central de la retina que en la periferia. Es más, algunas retinas, como la de los primates, presentan una especialización en la región central de la retina que se denomina fovea, caracterizada por campos receptores muy pequeños y dirigidos por un único fotorreceptor tipo cono. Ha pasado casi un siglo desde que Haldan Keffer Hartline registrara por primera vez la actividad de las CGR cuando se iluminaba una pequeña región de la retina de la que respondían, su campo receptor ([Hartline, 1938](#)). En su estudio distinguió tres tipos principales de CGR, unas que respondían al inicio de la iluminación (tipo ON), otras que disparaban vigorosamente cuando cesaba la iluminación (tipo OFF) y un tercer tipo que disparaba de forma transitoria al inicio y al cese de la iluminación (tipo ON/OFF). Dos décadas después, Stephen Kuffler en el gato y Horacio Barlow en la rana documentaron que los campos receptores de las CGR estaban contruidos por una pequeña zona central excitadora rodeada de un área circundante antagonista ([Kuffler, 1953](#); [Barlow, 1953](#)). Para una célula de centro ON, la estimulación con un pequeño punto de luz en el centro del campo receptor desencadenaba una vigorosa respuesta, mientras que la estimulación del anillo circundante resultaba en una respuesta de polaridad opuesta (respuesta OFF); es decir, silencio de la célula mientras permanecía el estímulo luminoso seguido de una breve pero intensa descarga cuando se apagaba la luz. Las células del tipo ON/OFF, cuando se estimulaba su centro, respondían transitoriamente tanto al inicio como al cese del estímulo, y también presentaban una atenuación de la respuesta si el estímulo luminoso rebasaba el centro del campo receptor e incluía la región periférica. Estos resultados, obtenidos en muchas especies, indicaban que las CGR ON, OFF y ON/OFF con su organización de campo receptor centro-periferia antagonista formaban el plan básico de organización del sistema visual de los vertebrados ([Schiller, 2010](#)).

La retina tiene muchos tipos diferentes de CGR. Cada tipo obtiene información de su campo receptor, delimitado por su arborización dendrítica y separado regularmente del campo de otras CGR del mismo tipo, de modo que cada tipo de CGR adoquina completamente la retina, como si fuera un mosaico. Cada tipo de CGR está especializado para recoger un aspecto diferente de la estimulación luminosa que cae en su campo re-

ceptor; su intensidad, contraste, frecuencia espacial o temporal, movimiento y su dirección, aproximación, longitud de onda y otras más, de modo que una pequeña región de nuestro campo visual es codificada por muchos tipos diferentes de CGR que envían información simultáneamente, sobre aspectos complementarios y de forma paralela al cerebro. Al final, cualquier zona del campo visual está cubierta por todos los tipos diferentes de CGR conocidos, y características diferentes de esa zona del campo visual son informadas por tipos diferentes de CGR. Dicho de otro modo, la información visual que se recoge en una pequeña región de la retina se envía a través de muchos canales paralelos diferentes, cada uno informando sobre una modalidad distinta, y cada tipo de CGR se constituye así en una unidad funcional de la retina (Nassi y Callaway, 2009).

Las CGR se han clasificado en diferentes tipos (Goetz et al., 2022) atendiendo a criterios morfológicos (Bae et al., 2018), de estratificación en la sináptica interna (Dhande et al., 2015), funcionales (Baden et al., 2016), moleculares que incluye el perfil inmunohistoquímico y la expresión de marcadores y/o de genes (Huang et al., 2022), o por su territorio de inervación (Morin y Studholme, 2014). Quizás, el método más moderno consiste en el análisis transcriptómico de CGR individuales (Rheaume et al., 2018; Tran et al., 2019; Laboissonniere et al., 2019), previamente caracterizadas funcionalmente, a las que se aspira el soma y se colecciona el citoplasma para secuenciar su ácido ribonucleico (ARN) y estudiar el transcriptoma (Goetz et al., 2022; Huang et al., 2022).

Contrariamente a lo que se pensaba, el ratón tiene una retina bien organizada y un sistema visual que incluye una porción substancial de la corteza cerebral. Al contrario que otros mamíferos, el ratón permite utilizar técnicas moleculares modernas que combinan marcadores fluorescentes con trazadores génicos para identificar o eliminar tipos específicos de CGR, y esto ha potenciado el avance del conocimiento sobre la diversidad de tipos de CGR y su función particular (Zhang et al., 2012). En la actualidad se ha convertido en el modelo de estudio más importante para investigar el sistema visual de los mamíferos, habiéndose descrito hasta 46 tipos diferentes de CGR, varios de los cuales parecen análogos a los de los primates. Así, de los tres tipos de CGR inicialmente descritos por Hartline (1938), hoy sabemos que la retina del ratón codifica la información luminosa con hasta 46 o más tipos diferentes de CGR, y cada uno de estos tipos informa al cerebro sobre una característica particular de la escena visual (Tran et al., 2019; Rheaume et al., 2018; Bae et al., 2018; Gao et al., 2022). Aunque no se han reconocido todos los tipos correspondientes en la retina del primate o la humana, es difícil que no tengamos muchos de éstos, así, lo más probable es que estén aún por identificar.





3 La retina de los mamíferos tiene tres retinas en una

Desde el punto de vista funcional, podríamos considerar la retina de los mamíferos compuesta de tres retinas diferentes. Una primera retina dominada por los fotorreceptores tipo bastón, que se encarga de nuestra visión escotópica, en condiciones de luz muy tenue, y que nos proporciona una gran sensibilidad a la luz. En una noche de luna llena, la luz es aproximadamente un millón de veces más tenue que durante el día, y sin luna, la luz que procede de las estrellas es cien millones de veces más tenue que durante el día. Esta luz todavía puede disminuir hasta cien veces cuando el cielo se nubla, y aun así somos capaces de distinguir el límite entre el cielo cubierto de nubes y las copas de los árboles del bosque. De esta retina no somos muy conscientes, pues vivimos en un mundo artificial y excesivamente iluminado, pero cuando tenemos ocasión nos asombramos de la extraordinaria capacidad que poseemos para detectar luces tan pequeñas como de varios fotones de intensidad (Hetch et al., 1942). Esta retina es evolutivamente más reciente, pues los bastones evolucionaron de los conos, que se hicieron más sensibles a la luz principalmente alargando su período de activación y aumentando su capacidad para amplificar respuestas (Shichida y Matsuyama, 2009), y el sistema de los bastones se injertó en una retina que ya había evolucionado mucho y acomodado al sistema de los conos (Morshedian y Fain, 2017; O'Carroll y Warrant, 2017).

Tenemos una segunda retina dominada por los fotorreceptores tipo cono que nos posibilita nuestra visión en su máximo esplendor, tal y como la experimentamos a diario con niveles de luz intensos. Esta retina nos permite disfrutar del color, del contraste, y de una gran agudeza visual y temporal que nos facultan para resolver ángulos tan pequeños como de medio minuto de arco en intervalos de tiempo tan pequeños como de unos veinte milisegundos. Conos y bastones son comunes a todos los vertebrados, pues permiten expandir el rango de intensidades luminosas a las que somos sensibles, desde fotones únicos a intensidades luminosas muy altas, en un rango de unas diez unidades logarítmicas (Morshedian y Fain, 2017). Estas dos retinas en conjunto nos proveen de las funciones visuales formadoras de imágenes que nos permiten la percepción visual consciente del mundo que nos rodea. Las funciones visuales formadoras de imágenes dependen de la información procedente de la luz detectada por conos y bastones, e involucra las CGR que envían su información a núcleos visuales convencionales. En este sistema, la información de conos y bastones se adapta rápidamente y provee señales de corta duración, útiles para la detección de imágenes basadas en el contraste, esto es en diferencias espaciotemporales en la iluminación.

A estas dos retinas se suma una tercera, en la que conos y bastones cooperan con células ganglionares intrínsecamente fotosensibles, responsable de funciones visuales no formadoras de imágenes o tareas no visuales. Estas funciones se basan en la intensidad global de la iluminación (irradiancia) y requieren alta intensidad luminosa y estímulos prolongados en el tiempo, más que estímulos de contraste. Las tareas o funciones visuales no formadoras de imágenes son inconscientes, y comprenden el reflejo pupilar a la luz, la sincronización de nuestro reloj interno circadiano al ciclo de luz/oscuridad medioambiental, además de otras múltiples funciones que regulan aspectos importantes de nuestra fisiología, comportamiento, estado de ánimo y percepción. El sistema no formador de imágenes depende de la información que transportan las células ganglionares de la retina que expresan el fotopigmento melanopsina (conocidas como melanopsínicas, M), que las hace sensibles a la luz por lo que reciben el nombre de CGR intrínsecamente fotosensibles (CGRif), o tercer fotorreceptor de la retina (Provencio et al., 1998, 2000; Berson et al., 2002; Hattar et al., 2022). La demostración de que las funciones no formadoras de imágenes desaparecerían en su totalidad cuando la población de CGRif se ablaciona genéticamente, mientras que el resto de las funciones visuales formadoras de imágenes se conservaban, presumiblemente por la persistencia de las CGR convencionales (Güler et al., 2008), documentaba que las CGRif eran la vía de información al cerebro necesaria para estas funciones no formadoras de imágenes, e hizo presumir que estos dos sistemas eran distintos. Esta presunción cambió con el descubrimiento de que las CGRif también proyectaban a núcleos implicados en funciones visuales formadoras de imágenes (Dacey et al., 2005; Ecker et al., 2010; Estevez et al., 2012), y de nuevos tipos adicionales de CGRif que expresan bajos niveles de melanopsina. Por ejemplo, las M4, que son responsables de la alta sensibilidad al contraste (Schmidt et al., 2014), extendiendo las funciones de la melanopsina a funciones visuales formadoras de imágenes (Chen et al., 2011).

4 Vías de información que abandonan la retina

La información que abandona la retina se podría dividir en dos grandes grupos según pertenezcan al grupo de funciones visuales formadoras de imágenes o no formadoras de imágenes. En el **primer grupo** de las funciones visuales formadoras de imágenes tendríamos por una parte **la vía retino-cortical**, que media nuestra percepción visual consciente y envía información codificada a la corteza visual primaria a través del núcleo geniculado lateral del tálamo. Esta vía supondría aproximadamente el 90% de las CGR. Además, tendríamos **la vía retino-subcortical**, que envía información a núcleos





subcorticales encargados de labores reflejas de las que no somos conscientes, pero necesarias para la formación de imágenes, y supondría aproximadamente cerca del 10% de las CGR. En ese primer grupo de funciones visuales formadoras de imágenes, la información se transmite de estación en estación manteniendo su organización retinotópica, es decir regiones vecinas adyacentes de la retina proyectan a regiones vecinas adyacentes en las sucesivas estaciones a lo largo de la vía visual, remedando el mosaico original, como si fuera un mapa cartográfico de la imagen del mundo en la retina o campo visual. Superpuesta a la retinotopía se aprecia también una amplificación (magnificación) en el tratamiento de las señales procedentes de la retina central (foveal y parafoveal) con respecto a la periferia, un fenómeno que se describió por primera vez en la corteza visual primaria (Daniel y Whitteridge, 1961). Esta característica, la organización espacial de los componentes de la imagen visual y su representación topográfica es sin duda de las más importantes en la percepción visual (Wandell et al., 2007).

En el **segundo grupo** tendríamos *la vía de las CGRif*, que en humanos no llega al 1% de las CGR, y proveen información sobre la intensidad de iluminación necesarias para las funciones visuales no formadoras de imágenes que gobiernan, a través de circuitos subcorticales, múltiples estados fisiológicos.

4a La vía retino-cortical

En primates, que tienen un sistema visual muy parecido al humano, la inmensa mayoría de las CGR (aproximadamente un 90%) envían sus axones al núcleo geniculado lateral del tálamo, estación de relevo principal, antes de alcanzar la corteza visual primaria (V1) o estriada en la que se combinan por primera vez las imágenes procedentes de ambas retinas y muestran el hemimundo visual contralateral. Las señales que se conducen desde el núcleo geniculado lateral se dividen en tres canales principales de información que se originan de diferentes láminas del núcleo geniculado lateral y proyectan a la corteza estriada, a saber; parvocelular, magnocelular y koniocelular. La corteza visual primaria decodifica estas señales que le llegan del núcleo geniculado lateral combinando su información en diferentes láminas, de modo que el código de impulsos se va transformando en características del estímulo visual cada vez más complejas, que se obtienen por transformaciones de la información que procede de los eslabones anteriores, mediante un sistema jerárquico de transmisión y transformación de la información, de modo que neuronas de un escalón posterior responden a parámetros más complejos del estímulo basándose en la información que procede del escalón anterior (Hubel, 1982; Wiesel, 1982). Todo este análisis se realiza en regiones columnares de la corteza, los módulos, en los que

se trata de forma ordenada y retinotópica la información que llega de cada región del campo visual. La información procedente del núcleo geniculado lateral se transforma en características más complejas que tienen que ver con la orientación, el tamaño y la curvatura que definen la forma, las tonalidades que definen el color y la textura, el movimiento y su dirección que ayudan a definir movimientos, o la dominancia ocular y la existencia o ausencia de correspondencia retiniana para saber acerca de la profundidad de la imagen. Todas estas operaciones, que son similares en cantidad y calidad, se realizan sistemáticamente para la región del campo visual que analiza cada módulo cortical. Debido a la magnificación, esto es, la distorsión que sufre el campo visual en su representación cortical, el tamaño del fragmento de campo visual que se analiza en cada módulo no es igual, pues la región central se analiza en pequeños fragmentos mientras que la región periférica se analiza en fragmentos mayores (Daniel y Whitteridge, 1961). Así, el análisis se produce sobre información que le llega muy detallada de pequeñas regiones del campo visual en su zona central, que corresponde a la región central de la retina de los primates, y sobre una información mucho más tosca y burda de regiones mucho mayores del campo visual en su región periférica (Hubel, 1982; Wiesel, 1982).

Al final, la corteza visual primaria informa ordenadamente a la corteza visual secundaria (V2), desde ésta se informa a la corteza visual terciaria (V3) y desde ésta y desde las anteriores, la información se exporta hacia otras veinticinco áreas visuales extraestriadas, que se retroalimentan entre sí, manteniendo su representación retinotópica y dando lugar a dos grandes vías de información (Ungerleider y Mishkin, 1982) que tratan por una parte la identidad del objeto (el color, textura, la forma, percepción de la profundidad estereoscópica y la identidad; el Qué) (Kravitz et al., 2013) y, por otra, la situación en el campo visual (el movimiento, percepción del parpadeo, percepción de la profundidad basada en el paralaje del movimiento, y las relaciones espaciales; el Dónde) (Kravitz et al., 2011). La vía ventral (la vía del Qué) incluye el área V4 y cursa a través de la corteza occipito-temporal hacia la parte anterior de la corteza temporal inferior con una extensión a la corteza prefrontal ventrolateral, formando una red de conexiones occipito-temporales entre estadios tempranos en la corteza visual y áreas corticales y subcorticales involucradas en diversos aspectos de la memoria y el aprendizaje (Kravitz et al., 2013). La vía dorsal (la vía del Dónde) incluye el área medio temporal (V5) y numerosas áreas de la corteza parietal, se extiende a través de la corteza occipito-parietal a la parte posterior del lóbulo parietal inferior con una extensión hacia la corteza prefrontal dorsolateral, formando una extensa red de conexiones occipito-parietales entre estadios tempranos en la corteza visual y áreas corticales especializadas en movimientos guiados visualmente (Kravitz et al., 2011). Estas dos grandes vías, que también están interconectadas, terminan por confluir en áreas de asociación en las que finalmente se





forma nuestra percepción visual global (Kravitz et al., 2011, 2013). Por el camino la información sufre abstracciones cada vez más complejas de modo que, por ejemplo, en regiones de la corteza infero-temporal anterior y ventro-temporal se pueden identificar neuronas que responden selectivamente a estímulos más específicos como imágenes de caras (Tsao et al., 2006; Rajimehr et al., 2009). Estas vías de información se entremezclan y tienen un amplio acceso a la memoria, planificación motora y representación espacial cognitiva (Van Essen, 2005; Wandell et al., 2007; Nassi y Callaway, 2009).

El nivel de atención juega un papel muy importante en nuestra percepción visual, incluso ya desde el momento en el que inconscientemente, pero con una importante ayuda de nuestra corteza visual primaria, elegimos donde fijamos la mirada en nuestro campo visual, y cómo y de qué modo se mueven nuestros ojos por la escena visual. En cada eslabón en el que se va procesando información visual cada vez más compleja, la atención sigue jugando un papel crucial a la hora de modular y permitir el acceso de información y conexión con otros núcleos corticales y subcorticales relevantes. El gran desarrollo de las redes neuronales implicadas en la atención ocurre en la corteza prefrontal y frontal, favoreciendo la sofisticada percepción visual de los primates (Knudsen, 2020).

4b La vía retino-subcortical

Esta vía tiene como misión principal la de ejecutar tareas reflejas involuntarias, pero vitales para la formación de imágenes y para nuestra percepción visual consciente. Aproximadamente un 10% de los axones de las CGR no van al núcleo geniculado lateral, por tanto, no forman parte de la vía retino-cortical sino que se dirigen a otras regiones retino-recipientes subcorticales como el sistema óptico accesorio, el colículo superior, la región del pregeniculado y del pretectum. Las CGR que informan estos núcleos llevan información fundamentalmente sobre el movimiento de la imagen en el campo visual. La codificación de estas células es bastante compleja, y supone uno de los análisis más elaborados que realiza la retina con la ayuda de interneuronas dispuestas de forma transversal, las amacrinas.

Por ejemplo, los núcleos del sistema óptico accesorio reciben información de CGR que codifican información de movimiento de la imagen en uno de los tres ejes del espacio (similares a los planos de los tres ejes principales de los canales semicirculares de nuestro oído medio, que nos ayudan a mantener el equilibrio y nuestra postura) y tienen como función evitar que la imagen de la escena visual se deslice por nuestra retina. Estas células se conocen como CGR selectivas a la dirección ON. La única región del sistema visual que puede determinar si la imagen está en movimiento es la propia retina. Las

CGR que proyectan al sistema óptico accesorio están sintonizadas para responder óptimamente a movimientos lentos en los ejes en los que el deslizamiento de la imagen se produce durante las rotaciones de la cabeza, bien hacia arriba o hacia abajo (movimientos reflejos verticales), o bien hacia adelante (movimientos reflejos horizontales). De este modo, el sistema óptico accesorio detecta el movimiento propio e inicia el movimiento compensatorio de los ojos para evitar que la imagen se deslice por la retina. Imaginen por un momento que están en la playa jugando un partido de balón bolea, toman una cámara de vídeo y se la pegan en la frente para grabar el partido. Cuando ven la película resulta mareante tratar de seguir las imágenes registradas. Sin embargo, si recuerdan el partido, tenían una imagen clara en todo momento de la pelota y de sus compañeros, y no una sensación borrosa y mareante de la imagen. Esto se debe a la puesta en marcha de movimientos automáticos e involuntarios que estabilizan la imagen en la retina, que se conocen como reflejos optocinéticos. Si el movimiento de la pelota es muy rápido, o el rango es muy grande, entonces se pone en marcha el reflejo vestibulo-ocular en el que participan nuestros canales semicirculares y, además de nuestros ojos, se mueve la cabeza y, si es necesario, el tronco y las extremidades.

Otro grupo de CGR codifican aún movimientos más complejos en nuestro campo visual, son células que se conocen como CGR selectivas a la dirección ON/OFF, responden al movimiento en los cuatro ejes cardinales e informan del movimiento en el plano del eje cardinal y prefieren selectivamente una dirección, pero no la contraria. Estas CGR son responsables en gran parte de los movimientos oculares denominados sacádicos (traducción francesa de sacudida) que se inician en el colículo superior. El colículo superior integra la localización espacial de estímulos visuales llamativos con la participación de la corteza, y dirige los ojos a regiones de interés en el mundo exterior. El colículo superior computa la localización y movimiento relativos del nuevo punto de interés con relación al punto de fijación previo, y calcula el movimiento sacádico que deben hacer los dos ojos (apoyados eventualmente por movimientos de la cabeza, el cuello o el resto del cuerpo) para orientar las fóveas hacia el nuevo estímulo. Este cálculo se envía indirectamente a los núcleos oculomotores pues el colículo superior no proyecta directamente a éstos.

Además de estos dos grandes grupos de CGR, CGR selectivas a la dirección ON y CGR selectivas a la dirección ON/OFF, hay muchas otras que codifican aspectos particulares de la imagen visual. Comentaremos solo dos ejemplos bien descritos en el ratón pero que también existen en otros mamíferos. Se trata de dos tipos de CGR que detectan la presencia de predadores y ponen en marcha respuestas etológicas defensivas innatas de huida o inmovilización. Para señalar fidedignamente estos estímulos, estas CGR se han





especializado en detectar y discernir movimientos de objetos sospechosos del propio movimiento generado por el animal al mover los ojos, que producen respectivamente desplazamientos locales o globales de la imagen. Uno de estos tipos, la CGR alfa OFF transitoria (α -OFF-t), está especializada para detectar puntos oscuros en el cielo inánime cuyas sombras se expanden rápidamente, esto es, para detectar predadores aéreos que se avecinan rápidamente. Este estímulo es informado directamente al colículo superior que pone de inmediato respuestas etológicas defensivas (Wang et al., 2021). Otro tipo de CGR es la CGR W3 o sensible al movimiento de objetos. Se trata de la CGR más abundante en el ratón, tiene campos receptores muy pequeños, y se caracteriza porque detecta el movimiento en un fondo estacionario, algo que ocurre en el mundo natural cuando un ave se mueve en el cielo, pero permanece silente cuando el movimiento de la imagen se genera por movimiento propio, así las CGR W3 señalarían la presencia de predadores aéreos (Zhang et al., 2012). Las CGR perfilan sus señales con la ayuda de las amacrinas, y en el caso de las W3, la amacrina VG3 puede amplificar la respuesta al movimiento local (Kim et al., 2015) y la amacrina TH2 suprimir la respuesta al movimiento global (Kim et al., 2017). Las W3 señalarían el comienzo de la aproximación del ave predadora, mientras que las α -OFF-t detectarían el tamaño del objeto que se aproxima y la velocidad de aproximación (Kim et al., 2020). Las CGR sensibles al movimiento codifican quizás uno de los análisis más complejos efectuados por la retina, y esto requiere la participación ordenada y precisa tanto de células bipolares específicas como de amacrinas. Se ha documentado recientemente que, además de la aportada por las amacrinas, la información que aportan las bipolares puede ser ya determinante para estos tipos de respuesta (Matsumoto et al., 2021; Strauss et al., 2022). En la retina del ratón hoy se sabe que hay más de 60 tipos de amacrinas diferentes, cada una con su particular tarea en el proceso de la visión (Kim et al., 2020).

4c La vía de las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles

Además de estas dos grandes vías retino-cortical y retino-subcortical que sirven la para la formación de imágenes, tenemos una tercera vía responsable de las funciones visuales no formadoras de imágenes. Éstas son respuestas inconscientes pero cruciales para nuestra fisiología diaria, como por ejemplo el acompasamiento de nuestros ritmos circadianos al reloj solar, nuestro reflejo pupilar a la luz, y otras funciones que repasaremos a continuación. Esta vía está formada por las CGR que expresan el fotorreceptor melanopsina y por tanto son intrínsecamente fotosensibles (CGRif), también denominadas tercer fotorreceptor de la retina. Esta población de CGRif, que en humanos supone

el 0,2-0,7% del total de CGR (Dacey et al., 2005; Hannibal et al., 2017) y en ratones puede llegar al 6% (Mao et al., 2014; Chen et al., 2021), era desconocida hace tan solo dos décadas, y ha constituido uno de los temas de investigación que más interés ha suscitado y conocimientos producido en el sistema visual. Estas células están especializadas para detectar niveles de iluminación en su campo receptor, y son responsables de las funciones visuales no formadoras de imágenes.

La existencia de las CGRif se sospechó en humanos que carecían de visión, pues tenían una degeneración de sus fotorreceptores y eran por tanto incapaces de percibir luz o imágenes, pero presentaban ritmos circadianos y síntesis de melatonina normales (Czeilser et al., 1995). Es más, la existencia de algún tipo de fotorreceptor diferente de conos y bastones también se sospechó en ratones con degeneraciones masivas de sus fotorreceptores (por enfermedades genéticas de los mismos) que mantenían algunos comportamientos visuales como esconderse de la luz, el reflejo fotomotor, la suspensión de la actividad motora nocturna con la luz (*masking*) y el mantenimiento de ritmos circadianos, y para todos estos comportamientos se requería un cierto nivel de percepción de luz (Freedman et al., 1999). El descubrimiento de las CGRif explicaba estos comportamientos visuales en animales aparentemente ciegos, y documentaba que ojos con retinas sin fotorreceptores todavía podían ser muy útiles pues aún desarrollaban todo un elenco de funciones visuales no formadoras de imágenes.

Las CGRif expresan el fotorpigmento melanopsina (M) en su membrana citoplasmática (Provencio et al., 2000) y adquieren información del nivel de la luz ambiental por su propia fotosensibilidad, esto se ha demostrado en experimentos *in vitro* en los que se han registrado las CGRif aisladas farmacológicamente (Berson et al., 2002; Dacey et al., 2005) y físicamente del resto de los circuitos de la retina (Berson et al., 2002), pero además combinan la información que les proporciona el circuito retiniano y suman las señales que les proveen conos y bastones a través de las bipolares (Dacey et al., 2005). La eliminación de la expresión de melanopsina resultó en funciones no formadoras de imágenes aminoradas, pero no abolidas, pues en ausencia de melanopsina la información que conducen las CGRif de los otros fotorreceptores es suficiente para mantener estas funciones no formadoras de imágenes disminuidas (Lucas et al., 2003). La destrucción selectiva de las CGRif (con técnicas de ingeniería genética, y su ablación selectiva) (Goz et al., 2008; Guler et al., 2008; Hatori et al., 2008) resultó en una ausencia total de funciones no formadoras de imágenes, documentando así que los axones de las CGRif vehiculan la información necesaria para las funciones no formadoras de imágenes, y constituyen esta vía de información.

Tras el descubrimiento inicial de las primeras CGRif denominadas melanopsínica 1 (M1) y melanopsínica 2 (M2), respectivamente, se han ido descubriendo más tipos de





CGRif y se ha demostrado que también participan en la formación de imágenes, pues proyectan a núcleos retino-recipientes responsables de este tipo de función. Hasta la fecha se han descrito 6 tipos diferentes de CGRif en el ratón (M1-M6), y 4 en el humano (M1-M4) respectivamente. Las mejor conocidas y estudiadas son las M1-M3, pues se identifican con anticuerpos contra melanopsina con técnicas inmunohistoquímicas estándar. La utilización de técnicas genéticas y moleculares permitió identificar nuevos tipos (M4-M6) y comprobar que uno de estos tipos el M4 correspondía a un tipo de CGR implicado en la formación de imágenes, la célula α -ON sostenida (Ecker et al., 2010; Schmidt et al., 2014).

4ci Tipos de pigmentos en los fotorreceptores de la retina

La evolución se ha producido en presencia de ciclos de luz/oscuridad impuestos por el Sol, y todos los vertebrados e invertebrados conocidos utilizan pigmentos visuales para su detección. El pigmento visual consiste en una proteína, conocida como opsina, que tiene acoplado un cromóforo (porción sensible a la luz) derivado de la vitamina A (retinal). Los fotorreceptores utilizan estos pigmentos visuales para la fototransducción, esto es, la conversión de energía electromagnética (fotón) en energía eléctrica (cambio del potencial de membrana). La absorción de la energía de un fotón produce la isomerización del cromóforo y esto resulta en un cambio estructural de la opsina que inicia la activación de una proteína G (transducina) y la cascada de señalización intracelular que en último término cambia el potencial de membrana del fotorreceptor.

Los fotorreceptores de los vertebrados e invertebrados se diferencian morfológicamente porque los primeros tienen un cilio en el segmento externo del FR mientras que los segundos carecen de cilio pero presentan microvellosidades, denominándose ciliares o rabdoméricos, respectivamente (Shichida y Matsuyama, 2009). En mamíferos, mientras que las opsinas de los conos y bastones son de tipo ciliares, la melanopsina de las CGRif es rabdomérica y evolutivamente anterior (Fleming et al., 2020). Se piensa que la razón por la que los vertebrados utilizan opsinas ciliares es porque consumen menos energía que las opsinas rabdoméricas de los invertebrados, y no por una cuestión de eficacia a la hora de detectar luz o movimiento, pues los pigmentos rabdoméricos son tan sensibles o más que los ciliares en su sensibilidad y velocidad de respuesta (Morshedian y Fain, 2017). Los pigmentos visuales, una vez activados, tienen que recuperarse para seguir capturando fotones. Los pigmentos ciliares tras la absorción de un fotón se disocian en la opsina y el cromóforo isomerizado de la posición 11-cis a todo-trans-retinal, un proceso denominado blanqueo porque los productos disociados absorben peor la luz que cuando forman

el pigmento. La opsina tiene que unirse a un nuevo cromóforo isomerizado a la posición 11-cis para regenerar el pigmento funcional, un proceso que se conoce como regeneración visual y en el que participan los segmentos externos de los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina. Un símil fotográfico de esta incapacidad temporal sería la sensación que experimentamos cuando nos hacen una fotografía con destello (*flash*), y nos deja momentáneamente ciegos. Los pigmentos rhabdoméricos, al contrario que los pigmentos ciliares, no necesitan la regeneración del cromóforo y pueden sufrir un proceso que se conoce como foto-reversión. En este proceso, el cromóforo isomerizado a la posición todo-trans permanece unido a la opsina, y la absorción de un nuevo fotón isomeriza el retinal de vuelta a su configuración 11-cis, lo que retorna el pigmento a su estado activo, y le permite activarse repetidamente durante la iluminación. Por ello se denominan bistables y permiten a las CGRif permanecer activas, disparando potenciales de acción durante las horas de iluminación. Además, la melanopsina se puede regenerar uniéndose ocasionalmente a nuevas moléculas de 11-cis-retinal que proceden del epitelio pigmentario, pero son provistas por las células de Müller (Zhao et al., 2016).

5 Funciones de las CGRif

Originalmente se pensó que la población de CGRif estaba involucrada únicamente en funciones visuales no formadoras de imágenes, pero en la actualidad se sabe que constituyen un grupo heterogéneo pues todas las CGRif, y en particular las M2-M6, proyectan también a núcleos retino-recipientes involucrados en funciones formadoras de imágenes y, por tanto, la subdivisión de las vías que sirven estas dos grandes funciones no es tan clara (Sonoda y Schmidt, 2016; Li y Schmidt, 2017; Beier et al., 2020). Es más, se ha documentado recientemente que las CGR convencionales también proyectan a algunos núcleos clásicamente considerados responsables de funciones no formadoras de imágenes (Beier et al., 2021). No obstante, el estudio de las CGRif ha servido para conocer con detalle las funciones visuales no formadoras de imágenes y su fisiología (Do, 2019), y que, en estas funciones, las contribuciones de los fotorreceptores convencionales conos y bastones son todas ellas por el sistema ON, sin participación del sistema OFF (Beier et al., 2022).

A continuación, repasamos las funciones no formadoras de imágenes mejor caracterizadas que se han estudiado con detalle en el ratón, y que dependen principalmente de las CGRif M1. Las CGRif M1 fueron las primeras que se descubrieron, expresan mayor cantidad de melanopsina y suponen alrededor de unas 1.000 CGR. La población de





CGRif M1 no es homogénea y se puede subdividir, según expresen el factor de transcripción Brn3b (también conocido como Pou4f2), en dos subpoblaciones que inervan regiones distintas y median funciones no formadoras de imágenes diferentes (Chen S-K et al., 2011). Mientras que las M1Brn3b⁻ (aproximadamente unas 200 CGR) proyectan casi exclusivamente al núcleo supraquiasmático, la lámina intergeniculada y el núcleo geniculado ventral, las M1Brn3b⁺ proyectan a más de una docena de regiones que se encuentran en dianas del cerebro medio y del hipotálamo como son; el núcleo de la oliva pretectal, el posterior limitans, la habénula lateral, el colículo superior y la región rostral del núcleo geniculado lateral dorsal, el hipotálamo ventral medial, el núcleo perisupraóptico, y el área preóptica ventrolateral (Li y Schmidt, 2018). Recientemente se ha descrito un subtipo adicional de M1 que se distribuye por la periferia de la retina dorsal, proyecta fundamentalmente al núcleo supraóptico, informa específicamente sobre el hemicampo visual ventral y puede estar involucrado en la regulación hídrica del organismo (Berry et al., 2022).

Las principales funciones de las CGRif son la puesta en hora de nuestros ritmos circadianos, el reflejo pupilar a la luz, la regulación de nuestro estado de ánimo y capacidad de aprendizaje, la modulación de la temperatura corporal, los ritmos sueño/vigilia, la actividad metabólica, la aversión a la luz y la adaptación de la retina a la luz. Además, las CGRif son las primeras que aparecen y funcionan en la retina, antes incluso de que se desarrollen los fotorreceptores convencionales, desempeñan importantes labores durante el desarrollo postnatal y presentan una particular susceptibilidad a la lesión y enfermedad, lo que ha suscitado el interés de la comunidad científica que estudia los fenómenos degenerativos y regenerativos del sistema nervioso central (Vidal-Villagas et al., 2021b; Gao et al., 2022; Milla-Navarro et al., 2022).

5a Regulación de los ritmos circadianos (color y las CGRif)

Los ritmos circadianos (del latín, *circa* “alrededor de” y día) son una serie de cambios fisiológicos periódicos que ocurren en nuestro organismo para facilitar nuestra adaptación en función de la actividad que realizamos a lo largo de las 24 horas del día solar (Peirson et al., 2009). Un claro ejemplo de estos ritmos es nuestro estado de sueño y vigilia, nuestros ritmos alimenticios, nuestros ritmos de secreción hormonal y nuestra temperatura corporal. Los ritmos circadianos tienen un reloj interno autónomo que oscila en períodos discretamente superiores a las 24 h, (el período intrínseco del marcapasos circadiano humano tiene una oscilación media de 24,18 h, Czeisler et al., 1999) de modo que, dejados a su libre albedrío, se retrasan todos los días durante unos 10-11

minutos. Este reloj central se sincroniza principalmente con la luz solar y utiliza como claves primarias los cambios que se producen en la cantidad de luz medioambiental (irradiancia) al amanecer y anochece, lo que se conoce como puesta en hora o sincronización fótica. Este reloj central regula a su vez en nuestro organismo el patrón de expresión de multitud de otros genes que regulan a su vez relojes periféricos relacionados con ritmos circadianos (Morin, 2013).

Aproximadamente, unas 200 CGRif M1Brn3b⁻ que inervan el núcleo supraquiasmático y la lámina intergeniculada sincronizan los ritmos circadianos (Chen et al., 2011). Esto se demostró en experimentos en los que se eliminaron selectivamente las CGRif que expresaban Brn3b, resultando en una ausencia del reflejo fotomotor, pero preservándose la sincronización circadiana (Chen et al., 2011). El descubrimiento de las CGRif y la demostración de que utilizan la melanopsina como fotopigmento dio lugar a la idea equivocada, pero generalizada, de que la melanopsina era el principal fotopigmento que contribuye a la sincronización fótica, y que esta tarea era monocromática, sin papel alguno en la discriminación del color (Van Diepen et al., 2015). Pero las CGRif integran la información que reciben de otros fotorreceptores a través del circuito retiniano (integración de información sináptica extrínseca) y la información de sus propias moléculas fotosensibles (integración de información intrínseca), de modo que no solo la melanopsina, sino que los otros fotopigmentos también contribuyen al acompasamiento fótico. En la actualidad se piensa que los bastones son importantes para el acompasamiento a bajas intensidades de luz; los conos transducen la información luminosa al núcleo supraquiasmático a irradiaciones intermedias y altas y son capaces de detectar cambios bruscos en la intensidad de luz, mientras que la melanopsina detecta luz a irradiancias altas y puede ser de importancia específica para la integración de la información luminosa durante largos periodos de tiempo.

El núcleo supraquiasmático utiliza la cantidad de luz que detecta para distinguir el día de la noche, pero además puede distinguir el día del anochece o del amanecer, o un cielo muy nublado del anochece. La luz al amanecer y anochece no solo cambia en intensidad, sino en su composición espectral. Los fotorreceptores se activan diferencialmente según la intensidad y longitud de onda, lo que permite detectar intensidades de luz a lo largo del ciclo día-noche. Walmsley y colaboradores (2015) mostraron que la luz presentaba una reducción de la irradiancia y una creciente cantidad de longitud de onda corta durante el crepúsculo, cuando el sol está por debajo del horizonte. Esto se debe a la diferente dispersión de luz de longitud de onda corta por partículas de la atmósfera y el filtro de longitudes de onda larga por la banda Chappuis de la capa de ozono.





Cuando la luz tiene que atravesar una gran capa de la atmósfera porque el Sol está próximo al horizonte (al alba y en el ocaso), la absorción de la luz por la capa de ozono (500-650 nm) resulta en un enriquecimiento de la luz en longitudes de onda corta (<500 nm), la llamada hora azul. Por tanto, la discriminación del color azul-amarillo es una señal más fiable de la progresión del crepúsculo que un sistema que sólo mide cambios en irradiancia. Las neuronas del núcleo supraquiasmático están especializadas para detectar los cambios de color azul-amarillo que se producen durante el crepúsculo natural, revelando la importancia no solo de detectar la cantidad de luz sino el cambio de su cualidad espectral (Walmseley et al., 2015; Van Diepen et al., 2021).

5b Regulación del reflejo pupilar a la luz

El reflejo pupilar a la luz o fotomotor consiste en la contracción de la pupila en respuesta a la iluminación del globo ocular y varía en función de la luz ambiental. Este reflejo regula la cantidad de luz que entra en el ojo y mejora la visión aumentando la profundidad de foco. Se sabe que las CGRif M1Brn3b⁺, que inervan la corteza del núcleo de la oliva pretectal, son responsables de este reflejo, pues la eliminación de éstas resulta en la desaparición del reflejo (Chen et al., 2011; Li y Schmidt, 2018). El centro del núcleo está inervado por las M2 y otras CGRif no-M1Brn3b⁺, cuya función es menos conocida. En el primate se han descrito CGRif denominadas P gigantes que proyectan al núcleo de la oliva pretectal (Dacey et al., 2005).

En animales y en sujetos humanos normales y ciegos, se ha utilizado la pupilometría cromática para determinar la contribución de los diferentes tipos de fotorreceptores y se han descrito los distintos componentes de la respuesta pupilar que se suceden en el tiempo tras la iluminación. Al inicio de la iluminación se produce una respuesta fásica, esto es una constricción rápida y transitoria de la pupila durante los primeros 1.000 milisegundos de exposición a la luz, que está mediada por conos y bastones. Posteriormente aparece la respuesta post-fásica, en la que la pupila se relaja gradualmente a un estado más dilatado y si la intensidad de la luz supera el dintel de activación de la melanopsina, la pupila se mantiene contraída con un tamaño constante, tanto como dure la iluminación. La respuesta pupilar post-iluminación, aparece cuando la luz se ha mantenido durante más de tres minutos, en cuyo caso al eliminar la iluminación, la constricción pupilar persiste durante unos segundos antes de relajarse a su estado de reposo; esta respuesta es dependiente de la melanopsina (Lucas et al., 2014). Cuando se comparan estas respuestas en individuos sanos y en individuos ciegos (carentes de conos y bastones), la constricción

pupilar a la presentación del estímulo luminoso es lenta (perezosa) y carece de la respuesta fásica inicial transitoria, pero se conservan tanto la respuesta pupilar refleja sostenida estacionaria (post-fásica), como la respuesta persistente (post-iluminación) cuando se apaga la luz (Gooley et al., 2012). Estos estudios documentaron que las respuestas rápidas están mediadas por conos y bastones, pero que las respuestas lentas y mantenidas a la iluminación constante dependen de la melanopsina. Este examen del reflejo pupilar se puede utilizar para determinar qué pacientes ciegos mantienen fotorrecepción circadiana, por lo que deberían exponerse a la luz para mantener sus ritmos circadianos normales, y no estaría indicada la enucleación de un ojo sensible a la luz (Gooley et al., 2012). Recientemente se ha documentado que la contribución al reflejo fotomotor de los fotorreceptores convencionales, conos y bastones, se hace a través de la vía ON, pero no de la vía OFF y que son principalmente los bastones, los responsables de esta respuesta en condiciones escotópicas y mesópicas (Beier et al., 2022).

5c Regulación del estado de ánimo y capacidad de aprendizaje

La luz a través de las CGRif influye también en el estado de ánimo y capacidad de aprendizaje. Se ha documentado que las CGRif regulan el estado de ánimo y constituyen la base fisiopatológica de la depresión estacional por falta de luz. Cada vez hay más evidencias de la asociación de las alteraciones del ritmo circadiano con alteraciones del estado de ánimo y los trastornos depresivos (Imamura y Takumi, 2022; Maruani y Geofroy, 2022). La depresión es una alteración de nuestro estado de ánimo que causa desmotivación y pensamientos suicidas. Los cambios en la exposición a la luz medioambiental que ocurren cuando se experimentan días invernales cortos, se realiza un viaje intercontinental que atraviesa varios husos horarios o cuando se trabaja en turnos que alternan día y noche, se asocian con el trastorno afectivo estacional, la depresión y alteraciones cognitivas. Cuando se eliminan las CGRif, se pierde la regulación luminosa del estado de ánimo y de las capacidades cognitivas (LeGates et al., 2014). La luz se ha documentado que tiene efectos antidepresivos y se utiliza ahora para el tratamiento del síndrome afectivo estacional y sus variantes (Lucas et al., 2014).

Un pequeño grupo de 70 CGRif M1Bnr3b⁺ que proyectan al núcleo peri-habenular (una región del tálamo dorsal), contribuye a regular el estado de ánimo (Fernandez et al., 2018). El núcleo peri-habenular puede actuar junto con la región de la habénula lateral para regular el estado de ánimo, pues el efecto antidepresivo de la fototerapia puede estar mediado por una vía que se inicia en una población de unas 150 CGRif M4 que proyectan al geniculado lateral ventral y a la lámina intergeniculada, que a su vez





inhiben neuronas de la habénula lateral (Huang et al., 2019). Así, pues las CGRif M1 directamente por una vía retino-perihabenuar, y las M4 a través de una vía multisináptica, pueden ambas contribuir a la regulación del estado de ánimo (Maruani et al., 2022).

Estudios recientes en ratones han documentado que la capacidad cognitiva se ve influenciada por CGRif que inervan el núcleo supraquiasmático, independientemente de la regulación de los ritmos circadianos (Fernandez et al., 2018). Un pequeño grupo de CGRif M1Brn3b⁻ son suficientes para regular capacidades cognitivas mediadas por la luz, como el reconocimiento de objetos nuevos, el comportamiento en el laberinto acuático de Morris o la potenciación a largo plazo del hipocampo, sin afectar la sincronización de nuestros ritmos circadianos (Fernandez et al., 2018).

5d Modulación de la temperatura corporal

Tanto la temperatura corporal como el sueño están sujetos por una parte a la regulación impuesta por la sincronización circadiana, pero también se regulan de forma aguda por la exposición a la luz. Estudios realizados en ratones han documentado que diferentes grupos de CGRif están implicados en la regulación aguda (no circadiana) y en la regulación circadiana de la temperatura corporal. Cuando se eliminan todas las CGRif, excepto el grupo de 200 CGRif M1Brn3b⁻ que proyectan al núcleo supraquiasmático y la lámina intergeniculada, se mantiene la sincronización circadiana de la temperatura corporal, pero la sincronización aguda a la luz de la temperatura corporal y del sueño, desaparecen. La activación selectiva de CGRif Brn3b⁺ que proyectan fuera del núcleo supraquiasmático, a algún otro lugar del cerebro, son necesarias y suficientes para la foto-termorregulación aguda (Rupp et al., 2019).

5e Ritmos de sueño/vigilia

Clásicamente se había pensado que los ritmos circadianos regulaban también nuestros ritmos de sueño/vigilia. Pero en ratones se ha documentado que las CGRif Brn3b⁺ que proyectan fuera del núcleo supraquiasmático, son también necesarias para la inducción aguda del sueño generada por la luz (Rupp et al., 2019), y estudios recientes indican que esta regulación se produce por la inervación del área preóptica de CGRif de las CGRif del tipo M1 (Zhang et al., 2021). Así pues, la regulación aguda del sueño parece depender de un circuito formado por las CGRif M1 que proyectan al área preóptica, que es independiente del circuito CGRif-núcleo supraquiasmático que media la sincronización circadiana de los ritmos del sueño (Zhang et al., 2021).

5f Actividad metabólica

Las actividades metabólicas diarias están reguladas por los ritmos circadianos, y su control se ha pensado que depende de marcapasos presentes en núcleos hipotalámicos que a su vez son regulados por el marcapasos central del núcleo supraquiasmático. Se han documentado alteraciones importantes de la actividad metabólica en ratones con expresión hipomórfica de *Pitx3*, que carecen del tracto retino-hipotalámico y presentan disrupción del acoplamiento entre el marcapasos del núcleo supraquiasmático y los del hipotálamo ventromedial (responsable de los ritmos de alimentación y balance energético) (del Río-Martín et al., 2019). Se piensa que la falta de sincronización adecuada del núcleo supraquiasmático durante el desarrollo, y la falta de sincronía entre éste y el hipotálamo ventromedial es responsable de este déficit.

5g Aversión a la luz

Los ratones neonatales tienden a esconderse de la luz, un comportamiento que se conoce como aversión a la luz o fototaxis, y que se genera en el colículo superior (Semo et al., 2010). La observación de que esta respuesta aparece a los 6 días, cuando los conos y bastones del ratón todavía no son funcionales, y la documentación de que en ratones que carecen de la expresión de melanopsina no hay fototaxis, indican que la melanopsina es necesaria para que se produzca esta respuesta (Johnson et al., 2010). Se piensa que esta respuesta está mediada por CGRif no-M1, pues son las únicas que inervan el colículo superior en estas edades tempranas (McNeill et al., 2011).

5h Adaptación de la retina a la luz

La retina es capaz de operar en niveles de intensidades luminosas que oscilan en 10 unidades logarítmicas. Esta capacidad, propia de la retina, se consigue por una parte con la adaptación de los fotorreceptores a la luz y por otra con mecanismos sinapsis-dependientes entre las neuronas retinianas (adaptación neural) en los que no participan directamente los fotorreceptores. Las células amacrinas dopaminérgicas proveen una vía de retroalimentación centrífuga de la plexiforme interna a la plexiforme externa, y contribuyen a la adaptación neural liberando dopamina y activando receptores dopaminérgicos (D1-D5) para desacoplar sinapsis eléctricas en función de la luz ambiental (Prigge et al., 2016). Se ha documentado que la pequeña población de 200 CGRif M1Brn3b⁻ tienen cola-





terales axonales intrarretinianas que proyectan hacia la región más externa de la plexiforme externa, donde contactan con las amacrinas dopaminérgicas encargadas de regular la adaptación de la retina a la luz (Prigge et al., 2016). Es más, la eliminación de este grupo de CGRif M1Brn3b⁻ disminuye la capacidad de adaptación de la retina a la luz (Prigge et al., 2016; Chew et al., 2017). Así pues, las CGRif M1Brn3b⁻ envían información a través de sus colaterales intrarretinianas a las amacrinas dopaminérgicas, contribuyendo a la vía centrífuga que regula la adaptación neural de la retina a la luz.

5i Funciones de las CGRif durante el desarrollo y periodo postnatal

Las CGRif están presentes durante el desarrollo embrionario a partir del estadio E10, son funcionales en ratones neonatos a partir de P0, cuando todavía no han abierto sus ojos (éstos se abren en P12-P14), y alcanzan sus territorios de inervación cerebral alrededor de P7 (McNeill et al., 2011). La mayoría de estas CGRif embrionarias se pueden clasificar según su frecuencia de mayor a menor en tipos I, II y III, que corresponden a los tipos adultos M4, M2 y M1, respectivamente. Las CGRif embrionarias decaen un 65% entre P0 y la edad adulta, fundamentalmente porque la mayoría de las M4 disminuye su producción de melanopsina y algunas mueren (Sekaran et al., 2005; Sexton et al., 2015). Estas CGRif median respuestas a la luz mucho antes de que el resto del circuito intrarretiniano dependiente de conos y bastones haya madurado (P12-P14) (Lucas y Schmidt, 2019). Así, la ausencia de melanopsina o de luz durante el desarrollo o periodo postnatal temprano resulta en: i) alteraciones de la vascularización retiniana, resultando en un fenotipo que recuerda la retinopatía del prematuro (Hellström et al., 2013; Rao et al., 2013); ii) alteraciones de la laminación de los conos, de su expresión génica y de la arquitectura retiniana (Tufford et al., 2018); iii) alteraciones del desarrollo del ritmo circadiano, pues las CGRif M1Brn3b⁻ establecen la duración del período circadiano durante el desarrollo (Chew et al., 2017); iv) alteración de la segregación normal de los axones de las CGR en las diferentes capas del núcleo geniculado lateral, pues las CGRif M1Brn3b⁻ contribuyen a generar las ondas de actividad espontánea de la retina que promueven la segregación de los axones en el núcleo geniculado lateral durante el desarrollo (Renna et al., 2011), probablemente a través de señales intrarretinianas producidas por las colaterales de estas CGRif M1Brn3b⁻ que están presentes en P7 (Prigge et al., 2016; Chew et al., 2017), y; v) alteraciones de la aversión a la luz (fototaxis negativa) de los ratones neonatales entre los días P6 y P9, antes de que se activen los otros fotorreceptores, lo que comienza en P10 (Johnson et al., 2010).

5j Resistencia de las CGRif a la lesión

Muchos estudios han examinado las respuestas de estas CGRif a diferentes modelos de lesión, pues tienen una particular resistencia al daño y sobreviven mejor que otros tipos de CGR (Gao et al., 2022). Por ejemplo, se han estudiado con detalle las respuestas de las CGRif a la hipertensión ocular en modelos murinos que presentan hipertensión ocular aguda, crónica o espontánea (Vidal-Sanz et al., 2015a, b, 2017), así como en otros tipos de lesión (Vidal-Villegas et al., 2019, 2021b; Gallego-Ortega et al., 2021). Estos estudios, aunque no son concluyentes, sugieren que las CGRif son más resistentes a estos tipos de lesión cuando se comparan con el resto de las CGR convencionales.

6 Corolario final

Nuestra retina es responsable de traducir la energía electromagnética del rango visible en señales eléctricas, de que podamos ver en intensidades que abarcan diez unidades logarítmicas, de que podamos resolver ángulos de menos de medio minuto de arco y estímulos tan cortos como de 20 milisegundos, y de que descifremos los colores. Es capaz de capturar la luz que incide en ella y transformarla en un código de señales que se transportan encriptadas en una sucesión de impulsos nerviosos hasta el cerebro, por más de 40 canales paralelos de información diferentes. Unos nos sirven para obtener información necesaria para percibir la imagen visual del mundo que nos rodea con su riqueza de matices de color, textura, forma y profundidad. Otros sirven para poner en marcha un amplio abanico de comportamientos visuales inconscientes, pero autónomos y vitales para nuestra fisiología, entre los que la sincronización del ritmo circadiano y el reflejo fotomotor son dos de las más importantes. No hay invención humana capaz de competir con nuestra retina, una maravilla que además tenemos por duplicado, una en cada ojo.

Si tuviéramos que calificar las experiencias del ser humano, estaríamos muy de acuerdo en que una de las más importantes es la percepción visual de nuestro entorno. Esta percepción se inicia con la información que transportan las CGR, una población muy pequeña comparada con la inmensidad de neuronas que forman nuestro cerebro (un billón de neuronas), pero capaz de activar la vía que resulta en la estimulación de la corteza visual humana (unos cinco mil millones de neuronas) y, posteriormente, de más de la mitad de toda nuestra corteza cerebral que se implica en el fenómeno de la visión (Wandell et al., 2007).





El conocimiento de los diferentes tipos de CGR y el de las CGRif y sus funciones, nos muestra la importancia que puede tener un pequeño grupo de neuronas, que de otro modo podría ser considerado minúsculo e irrelevante. Las CGRif suponen un porcentaje muy pequeño de la totalidad de las CGR (en humanos no llegan al 0,5%), pero son las únicas que acarrear la información visual necesaria para las funciones no formadoras de imágenes. Así, un grupo tan pequeño como de unas 70 neuronas puede regular un comportamiento crucial, como es el estado de ánimo. El estudio de las CGRif documenta pues que pequeños grupos de neuronas pueden tener una gran influencia en aspectos importantes de nuestro organismo.

Aunque acabo de mostrar ejemplos de la función de algunos de los tipos de CGRif, para la mayoría de éstas, sus funciones son todavía en su mayor parte desconocidas. Aunque inicialmente se pensó que las CGRif solo eran responsables de funciones visuales no formadoras de imágenes, hoy sabemos que juegan un papel importante en la formación de imágenes. Es más, ya durante el desarrollo y el período postnatal temprano son trascendentales. Hay pues todavía un gran camino por recorrer hasta que sepamos exactamente qué hace cada uno de estos tipos de CGR que abandonan la retina, y qué información acarrear exactamente en su tren de impulsos nerviosos. Pero esto es consuetudinario a la investigación, siempre hay preguntas nuevas por responder y caminos por explorar. A medida que progresa la ciencia y sus técnicas evolucionan se revisitan o redescubren nuevas ideas y resultados hasta entonces no bien comprendidos, y, a medida que cerramos interrogantes, se abren nuevas preguntas siempre interesantes que marcan el camino a seguir, y ésta es la bondad de la ciencia.

7 Bibliografía

- Baden T, Berens P, Franke K, Román Rosón M, Bethge M, Euler T. The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature*. **2016**; 529:345-50. PMID: 26735013.
- Bae JA, Mu S, Kim JS, Turner NL, Tartavull I, Kemnitz N, Jordan CS, Norton AD, Silversmith WM, Prentki R, Sorek M, David C, Jones DL, Bland D, Sterling ALR, Park J, Briggman KL, Seung HS; Eyewirers. Digital Museum of Retinal Ganglion Cells with Dense Anatomy and Physiology. *Cell*. **2018**; 173:1293-1306.e19. PMID: 29775596.
- Barlow HB. Summation and inhibition in the frog's retina. *J Physiol*. **1953**; 119:69-88. PMID: 13035718.
- Beier C, Zhang Z, Yurgel M, Hattar S. Projections of ipRGCs and conventional RGCs to retinorecipient brain nuclei. *J Comp Neurol*. **2021**; 529:1863-1875. PMID: 33104235.
- Beier C, Bocchero U, Levy L, Zhang Z, Jin N, Massey SC, Ribelayga CP, Martemyanov K, Hattar S, Pahlberg J. Divergent outer retinal circuits drive image and non-image visual behaviors. *Cell Rep*. **2022**; 39:111003. PMID: 35767957.
- Berry MH, Moldavan M, Garrett T, Meadows M, Cravetchi O, White E, von Gersdorff H, Wright KM, Allen C, Sivyev B. A subtype of melanopsin ganglion cells encodes ground luminance. *Cold Spring Harbor Laboratory* **2022**. <https://doi.org/10.1101/2022.04.06.485949>.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. **2002**; 295:1070-1073. PMID: 11834835.
- Chen SK, Badea TC, Hattar S. Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs. *Nature*. **2011**; 476:92-95. PMID: 21765429.
- Chen CK, Kiyama T, Weber N, Whitaker CM, Pan P, Badea TC, Massey SC, Mao CA. Characterization of Tbr2-expressing retinal ganglion cells. *J Comp Neurol*. **2021**; 529:3513-3532. PMID: 34245014.
- Chew KS, Renna JM, McNeill DS, Fernandez DC, Keenan WT, Thomsen MB, Ecker JL, Loevinsohn GS, VanDunk C, Vicarel DC, Tufford A, Weng S, Gray PA, Cayouette M, Herzog ED, Zhao H, Berson DM, Hattar S. A subset of ipRGCs regulates both maturation of the circadian clock and segregation of retinogeniculate projections in mice. *Elife*. **2017**; 6:e22861. PMID: 28617242.
- Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, Klein T, Rizzo JF 3rd. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med*. **1995**; 332:6-11. PMID: 7990870.
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. **1999**; 284:2177-2181. PMID: 10381883.
- Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Yau KW, Gamlin PD. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*. **2005**; 433:749-754. PMID: 15716953.
- Daniel PM, Whitteridge D. The representation of the visual field on the cerebral cortex in monkeys. *J Physiol*. **1961**; 159:203-221. PMID: 13883391.
- Del Río-Martín A, Pérez-Taboada I, Fernández-Pérez A, Moratalla R, de la Villa P, Vallejo M. Hypomorphic Expression of Pitx3 Disrupts Circadian Clocks and Prevents Metabolic Entrainment of Energy Expenditure. *Cell Rep*. **2019**; 29:3678-3692.e4. PMID: 31825844.
- Dhande OS, Stafford BK, Lim JA, Huberman AD. Contributions of Retinal Ganglion Cells to Subcortical Visual Processing and Behaviors. *Annu Rev Vis Sci*. **2015**; 1:291-328. PMID: 28532372.
- Do MTH. Melanopsin and the Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells: Biophysics to Behavior. *Neuron*. **2019**; 104:205-226. PMID: 31647894.
- Ecker JL, Dumitrescu ON, Wong KY, Alam NM, Chen SK, LeGates T, Renna JM, Prusky GT, Berson DM, Hattar S. Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron*. **2010**; 67:49-60. PMID: 20624591.
- Estevez ME, Fogerson PM, Ilardi MC, Borghuis BG, Chan E, Weng S, Auferkorte ON, Demb JB, Berson DM. Form and function of the M4 cell, an intrinsically photosensitive retinal ganglion cell type contributing to geniculocortical vision. *J Neurosci*. **2012**; 32:13608-13620. PMID: 23015450.





- Fernandez DC, Fogerson PM, Lazzarini Ospri L, Thomsen MB, Layne RM, Severin D, Zhan J, Singer JH, Kirkwood A, Zhao H, Berson DM, Hattar S. Light Affects Mood and Learning through Distinct Retina-Brain Pathways. *Cell*. **2018**; 175:71-84.e18. PMID: 30173913.
- Fleming JF, Feuda R, Roberts NW, Pisani D. A Novel Approach to Investigate the Effect of Tree Reconstruction Artifacts in Single-Gene Analysis Clarifies Opsin Evolution in Nonbilaterian Metazoans. *Genome Biol Evol*. **2020**; 12:3906-3916. PMID: 32031627.
- Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Muñoz M, David-Gray Z, Foster R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*. **1999**; 284:502-504. PMID: 10205061.
- Gallego-Ortega A, Vidal-Villegas B, Norte-Muñoz M, Salinas-Navarro M, Avilés-Trigueros M, Villegas-Pérez MP, Vidal-Sanz M. 7,8-Dihydroxiflavone Maintains Retinal Functionality and Protects Various Types of RGCs in Adult Rats with Optic Nerve Transection. *Int J Mol Sci*. **2021**; 22:11815. PMID: 34769247.
- Gao J, Provencio I, Liu X. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in glaucoma. *Front Cell Neurosci*. **2022**; 16:992747. PMID: 36212698.
- Goetz J, Jessen ZF, Jacobi A, Mani A, Cooler S, Greer D, Kadri S, Segal J, Shekhar K, Sanes JR, Schwartz GW. Unified classification of mouse retinal ganglion cells using function, morphology, and gene expression. *Cell Rep*. **2022**; 40(2):111040. PMID: 35830791.
- Gooley JJ, Ho Mien I, St Hilaire MA, Yeo SC, Chua EC, van Reen E, Hanley CJ, Hull JT, Czeisler CA, Lockley SW. Melanopsin and rod-cone photoreceptors play different roles in mediating pupillary light responses during exposure to continuous light in humans. *J Neurosci*. **2012**; 32:14242-14253. PMID: 23055493.
- Göz D, Studholme K, Lappi DA, Rollag MD, Provencio I, Morin LP. Targeted destruction of photosensitive retinal ganglion cells with a saporin conjugate alters the effects of light on mouse circadian rhythms. *PLoS One*. **2008**; 3:e3153. PMID: 18773079.
- Güler AD, Ecker JL, Lall GS, Haq S, Altimus CM, Liao HW, Barnard AR, Cahill H, Badea TC, Zhao H, Hankins MW, Berson DM, Lucas RJ, Yau KW, Hattar S. Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature*. **2008**; 453:102-105. PMID: 18432195.
- Hannibal J, Christiansen AT, Heegaard S, Fahrenkrug J, Kiilgaard JF. Melanopsin expressing human retinal ganglion cells: Subtypes, distribution, and intraretinal connectivity. *J Comp Neurol*. **2017**; 525:1934-1961. PMID: 28160289.
- Hartline HK. The response of single optic nerve fibers of the vertebrate to illumination of the retina. *Am. J. Physiol*. **1938**; 121:400-415.
- Hatori M, Le H, Vollmers C, Keding SR, Tanaka N, Buch T, Waisman A, Schmedt C, Jegla T, Panda S. Inducible ablation of melanopsin-expressing retinal ganglion cells reveals their central role in non-image forming visual responses. *PLoS One*. **2008**; 3(6):e2451. PMID: 18545654.
- Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. **2002**; 295:1065-1070. PMID: 11834834.
- Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. **2013**; 382:1445-1457. PMID: 23782686.
- Hecht S, Shlaer S, Pirenne MH. ENERGY, QUANTA, AND VISION. *J Gen Physiol*. **1942**; 25:819-840. PMID: 19873316.
- Huang L, Xi Y, Peng Y, Yang Y, Huang X, Fu Y, Tao Q, Xiao J, Yuan T, An K, Zhao H, Pu M, Xu F, Xue T, Luo M, So KF, Ren C. A Visual Circuit Related to Habenula Underlies the Antidepressive Effects of Light Therapy. *Neuron*. **2019**; 102:128-142.e8. PMID: 30795900.
- Huang W, Xu Q, Su J, Tang L, Hao ZZ, Xu C, Liu R, Shen Y, Sang X, Xu N, Tie X, Miao Z, Liu X, Xu Y, Liu F, Liu Y, Liu S. Linking transcriptomes with morphological and functional phenotypes in mammalian retinal ganglion cells. *Cell Rep*. **2022**; 40:111322. PMID: 36103830.
- Hubel DH. Exploration of the primary visual cortex, 1955-78 (Nobel Lecture). *Nature*. **1982**; 299:515-524. PMID: 6750409.
- Imamura K, Takumi T. Mood phenotypes in rodent models with circadian disturbances. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. **2022**; 13:100083. PMID: 36345502.
- Johnson J, Wu V, Donovan M, Majumdar S, Rentería RC, Porco T, Van Gelder RN, Copenhagen DR. Melanopsin-dependence avoidance in neonatal mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2010**; 107:17374-17378. PMID: 20855606.

- Kim T, Soto F, Kerschensteiner D. An excitatory amacrine cell detects object motion and provides feature-selective input to ganglion cells in the mouse retina. *Elife*. **2015**; 4:e08025. PMID: 25988808.
- Kim T, Kerschensteiner D. Inhibitory Control of Feature Selectivity in an Object Motion Sensitive Circuit of the Retina. *Cell Rep*. **2017**; 19:1343-1350. PMID: 28514655.
- Kim T, Shen N, Hsiang JC, Johnson KP, Kerschensteiner D. Dendritic and parallel processing of visual threats in the retina control defensive responses. *Sci Adv*. **2020**; 6(47):eabc9920. PMID: 33208370.
- Knudsen EI. Evolution of neural processing for visual perception in vertebrates. *J Comp Neurol*. **2020**; 528:2888-2901. PMID: 32003466.
- Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Rev Neurosci*. **2011**; 12:217-230. PMID: 21415848.
- Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Ungerleider LG, Mishkin M. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends Cogn Sci*. **2013**; 17:26-49. PMID: 23265839.
- Kuffler SW. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol*. **1953**; 16:37-68. PMID: 13035466.
- Laboissonniere LA, Goetz JJ, Martin GM, Bi R, Lund TJS, Ellson L, Lynch MR, Mooney B, Wickham H, Liu P, Schwartz GW, Trimarchi JM. Molecular signatures of retinal ganglion cells revealed through single cell profiling. *Sci Rep*. **2019**; 9:15778. PMID: 31673015.
- LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci*. **2014**; 15:443-454. PMID: 24917305.
- Li JY, Schmidt TM. Divergent projection patterns of M1 ipRGC subtypes. *J Comp Neurol*. **2018**; 526:2010-2018. PMID: 29888785.
- Lucas RJ, Hattar S, Takao M, Berson DM, Foster RG, Yau KW. Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*. **2003**; 299:245-247. PMID: 12522249.
- Lucas RJ, Peirson SN, Berson DM, Brown TM, Cooper HM, Czeisler CA, Figueiro MG, Gamlin PD, Lockley SW, O'Hagan JB, Price LL, Provencio I, Skene DJ, Brainard GC. Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends Neurosci*. **2014**; 37:1-9. PMID: 24287308.
- Lucas JA, Schmidt TM. Cellular properties of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells during postnatal development. *Neural Dev*. **2019**; 14:8. PMID: 31470901.
- Mao CA, Li H, Zhang Z, Kiyama T, Panda S, Hattar S, Ribelayga CP, Mills SL, Wang SW. T-box transcription regulator *Tbr2* is essential for the formation and maintenance of *Opn4*/melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *J Neurosci*. **2014**; 34:13083-13095. PMID: 25253855.
- Maruani J, Geoffroy PA. Multi-Level Processes and Retina-Brain Pathways of Photic Regulation of Mood. *J Clin Med*. **2022**; 11:448. PMID: 35054142.
- Matsumoto A, Agbariah W, Nolte SS, Andrawos R, Levi H, Sabbah S, Yonehara K. Direction selectivity in retinal bipolar cell axon terminals. *Neuron*. **2021**; 109:2928-2942.e8. PMID: 34390651.
- McNeill DS, Sheely CJ, Ecker JL, Badea TC, Morhardt D, Guido W, Hattar S. Development of melanopsin-based irradiance detecting circuitry. *Neural Dev*. **2011**; 6:8. PMID: 21418557.
- Milla-Navarro S, Pazo-González M, Germain F, de la Villa P. Phenotype Characterization of a Mice Genetic Model of Absolute Blindness. *Int J Mol Sci*. **2022**; 23:8152. PMID: 35897728.
- Morin LP. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Exp Neurol*. **2013**; 243:4-20. PMID: 22766204.
- Morin LP, Studholme KM. Retinofugal projections in the mouse. *J Comp Neurol*. **2014**; 522:3733-3753. PMID: 24889098.
- Morshedian A, Fain GL. The evolution of rod photoreceptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. **2017**; 372:20160074. PMID: 28193819.
- Nassi JJ, Callaway EM. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci*. **2009**; 10:360-372. PMID: 19352403.
- Hecht S, Shlaer S, Pirenne MH. ENERGY, QUANTA, AND VISION. *J Gen Physiol*. **1942**; 25:819-8 40. PMID: 19873316.





- O'Carroll DC, Warrant EJ. Vision in dim light: highlights and challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* **2017**; 372:20160062. PMID: 28193807.
- Peirson SN, Halford S, Foster RG. The evolution of irradiance detection: melanopsin and the non-visual opsins. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* **2009**; 364:2849-2865. PMID: 19720649.
- Prigge CL, Yeh PT, Liou NF, Lee CC, You SF, Liu LL, McNeill DS, Chew KS, Hattar S, Chen SK, Zhang DQ. M1 ipRGCs Influence Visual Function through Retrograde Signaling in the Retina. *J Neurosci.* **2016**; 36:7184-7197. PMID: 27383593.
- Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1998**; 95:340-345. PMID: 9419377.
- Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci.* **2000**; 20:600-605. PMID: 10632589.
- Rajimehr R, Young JC, Tootell RB. An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2009**; 106:1995-2000. PMID: 19179278.
- Ramón y Cajal S (2021) La retina de los vertebrados. (N Cuenca y P de la Villa, eds). CSIC, Consejo Superior de Investigaciones Científicas). ISBN 978-84-00-10845-8
- Rao S, Chun C, Fan J, Kofron JM, Yang MB, Hegde RS, Ferrara N, Copenhagen DR, Lang RA. A direct and melanopsin-dependent fetal light response regulates mouse eye development. *Nature.* **2013**; 494:243-246. PMID: 23334418.
- Renna JM, Weng S, Berson DM. Light acts through melanopsin to alter retinal waves and segregation of retinogeniculate afferents. *Nat Neurosci.* **2011**; 14:827-829. PMID: 21642974.
- Rheume BA, Jereen A, Bolisetty M, Sajid MS, Yang Y, Renna K, Sun L, Robson P, Trakhtenberg EF. Single cell transcriptome profiling of retinal ganglion cells identifies cellular subtypes. *Nat Commun.* **2018**; 9:2759. PMID: 30018341.
- Rodieck RW. The first steps in seeing. **1998**. Sinauer Associates, Inc. ISBN 0-87893-7757-9
- Rupp AC, Ren M, Altimus CM, Fernandez DC, Richardson M, Turek F, Hattar S, Schmidt TM. Distinct ipRGC subpopulations mediate light's acute and circadian effects on body temperature and sleep. *Elife.* **2019**; 8:e44358. PMID: 31333190.
- Schiller PH. Parallel information processing channels created in the retina. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2010**; 107:17087-17094. PMID: 20876118.
- Schmidt TM, Alam NM, Chen S, Kofuji P, Li W, Prusky GT, Hattar S. A role for melanopsin in alpha retinal ganglion cells and contrast detection. *Neuron.* **2014**; 82:781-788. PMID: 24853938.
- Sekaran S, Lupi D, Jones SL, Sheely CJ, Hattar S, Yau KW, Lucas RJ, Foster RG, Hankins MW. Melanopsin-dependent photoreception provides earliest light detection in the mammalian retina. *Curr Biol.* **2005**; 15:1099-1107. PMID: 15964274.
- Semo M, Gias C, Ahmado A, Sugano E, Allen AE, Lawrence JM, Tomita H, Coffey PJ, Vugler AA. Dissecting a role for melanopsin in behavioural light aversion reveals a response independent of conventional photoreception. *PLoS One.* **2010**; 5:e15009. PMID: 21124784.
- Sexton TJ, Bleckert A, Turner MH, Van Gelder RN. Type I intrinsically photosensitive retinal ganglion cells of early post-natal development correspond to the M4 subtype. *Neural Dev.* **2015**; 10:17. PMID: 26091805.
- Shichida Y, Matsuyama T. Evolution of opsins and phototransduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* **2009**; 364:2881-2895. PMID: 19720651.
- Sonoda T, Schmidt TM. Re-evaluating the Role of Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells: New Roles in Image-Forming Functions. *Integr Comp Biol.* **2016**; 56:834-841. PMID: 27371393.
- Tran NM, Shekhar K, Whitney IE, Jacobi A, Benhar I, Hong G, Yan W, Adiconis X, Arnold ME, Lee JM, Levin JZ, Lin D, Wang C, Lieber CM, Regev A, He Z, Sanes JR. Single-Cell Profiles of Retinal Ganglion Cells Differing in Resilience to Injury Reveal Neuroprotective Genes. *Neuron.* **2019**; 104:1039-1055.e12. PMID: 31784286.
- Tsao DY, Freiwald WA, Tootell RB, Livingstone MS. A cortical region consisting entirely of face-selective cells. *Science.* **2006**; 311:670-674. PMID: 16456083.

- Tufford AR, Onyak JR, Sondereker KB, Lucas JA, Earley AM, Mattar P, Hattar S, Schmidt TM, Renna JM, Cayouette M. Melanopsin Retinal Ganglion Cells Regulate Cone Photoreceptor Lamination in the Mouse Retina. *Cell Rep.* **2018**; 23:2416-2428. PMID: 29791852.
- Ungerleider LG, Mishkin M. Two cortical visual system. **1982** In: The analysis of visual behavior. DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (eds) (Cambridge, MIT Press), pp 549-586.
- Van Diepen HC, Foster RG, Meijer JH. A colourful clock. *PLoS Biol.* **2015**; 13:e1002160. PMID: 25996907.
- Van Diepen HC, Schoonderwoerd RA, Ramkisoensing A, Janse JAM, Hattar S, Meijer JH. Distinct contribution of cone photoreceptor subtypes to the mammalian biological clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2021**; 118(22): e2024500118. PMID: 34050024.
- Van Essen DC. A Population-Average, Landmark- and Surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *Neuroimage.* **2005**; 28:635-662. PMID: 16172003.
- Vidal-Sanz M, Nadal-Nicolás FM, Valiente-Soriano FJ, Agudo-Barriuso M, Villegas-Pérez MP. Identifying specific RGC types may shed light on their idiosyncratic responses to neuroprotection. *Neural Regen Res.* **2015a**; 10:1228-1230. PMID: 26487846.
- Vidal-Sanz M, Valiente-Soriano FJ, Ortín-Martínez A, Nadal-Nicolás FM, Jiménez-Lopez M, Salinas-Navarro M, Alarcón-Martínez L, García-Ayuso D, Avilés-Trigueros M, Agudo-Barriuso M, Villegas-Pérez MP. Retinal neurodegeneration in experimental glaucoma. *Prog Brain Res.* **2015b**; 220:1-35. PMID: 26497783.
- Vidal-Sanz M, Galindo-Romero C, Valiente-Soriano FJ, Nadal-Nicolás FM, Ortín-Martínez A, Rovere G, Salinas-Navarro M, Lucas-Ruiz F, Sanchez-Migallon MC, Sobrado-Calvo P, Aviles-Trigueros M, Villegas-Pérez MP, Agudo-Barriuso M. Shared and Differential Retinal Responses against Optic Nerve Injury and Ocular Hypertension. *Front Neurosci.* **2017**; 11:235. PMID: 28491019.
- Vidal-Villegas B, Di Pierdomenico J, Miralles de Imperial-Ollero JA, Ortín-Martínez A, Nadal-Nicolás FM, Bernal-Garro JM, Cuenca Navarro N, Villegas-Pérez MP, Vidal-Sanz M. Melanopsin+RGCs Are fully Resistant to NMDA-Induced Excitotoxicity. *Int J Mol Sci.* **2019**; 20:3012. PMID: 31226772.
- Vidal-Villegas B, Gallego-Ortega A, Miralles de Imperial-Ollero JA, Martínez de la Casa JM, García Feijoo J, Vidal-Sanz M. Photosensitive ganglion cells: A diminutive, yet essential population. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* **2021a**; 96:299-315. PMID: 34092284.
- Vidal-Villegas B, Di Pierdomenico J, Gallego-Ortega A, Galindo-Romero C, Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijoo J, Villegas-Pérez MP, Vidal-Sanz M. Systemic treatment with 7,8-Dihydroxiflavone activates TtkB and affords protection of two different retinal ganglion cell populations against axotomy in adult rats. *Exp Eye Res.* **2021b**; 210:108694. PMID: 34245756.
- Walmsley L, Hanna L, Moulard J, Martial F, West A, Smedley AR, Bechtold DA, Webb AR, Lucas RJ, Brown TM. Colour as a signal for entraining the mammalian circadian clock. *PLoS Biol.* **2015**; 13:e1002127. PMID: 25884537.
- Wandell BA, Dumoulin SO, Brewer AA. Visual field maps in human cortex. *Neuron.* **2007**; 56:366-383. PMID: 17964252.
- Wang F, Li E, De L, Wu Q, Zhang Y. OFF-transient alpha RGCs mediate looming triggered innate defensive response. *Curr Biol.* **2021**; 31:2263-2273.e3. PMID: 33798432.
- Wiesel TN. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment (Nobel Lecture) *Nature.* **1982**; 299:583-591. PMID: 6811951.
- Zhao X, Pack W, Khan NW, Wong KY. Prolonged Inner Retinal Photoreception Depends on the Visual Retinoid Cycle. *J Neurosci.* **2016**; 36:4209-4217. PMID: 27076420.
- Zhang Y, Kim IJ, Sanes JR, Meister M. The most numerous ganglion cell type of the mouse retina is a selective feature detector. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2012**; 109:E2391-8. PMID: 22891316.
- Zhang Z, Beier C, Weil T, Hattar S. The retinal ipRGC-preoptic circuit mediates the acute effect of light on sleep. *Nat Commun.* **2021**; 12:5115. PMID: 34433830.



