

CONFERENCIA INAUGURAL DEL CONGRESO OPTOM 2024

Juan José Salazar Corral

Catedrático de Oftalmología de la UCM y Doctor en Ciencias Biológicas.
Experto en Neurobiología de la Visión.

“El origen del ojo: cómo la biología evolutiva desafía al diseño inteligente”

Chema Valdés/Redacción

Licenciado en CC. Biológicas en 1987 por la UCM, obteniendo el título de doctor por la misma universidad en 1994, el profesor Juan José Salazar Corral completó su formación con estancias en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC, Madrid), en el Centro de Microscopía Electrónica “Luis Brú” (CAI, UCM) y en el departamento de “Morfología da Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto” de la Universidad de Sao Paulo (USP) en Brasil.

Desde el pasado año 2023 es catedrático en el área de Ciencias de la Salud (Oftalmología) de la Facultad de Óptica y Optometría de la UCM, aunque su vinculación con la universidad se extiende desde el año 1990, donde de forma progresiva ha desempeñado los puestos de becario predoctoral FPI (1990-92), profesor asociado (1992-2000), profesor titular de escuela universitaria (2000-2008), y profesor titular de universidad (2008-2023).

Las líneas de investigación del Grupo del que forma parte Juan José Salazar se han centrado en el segmento posterior del ojo, concretamente en la retina, nervio óptico y coroides; dedicando especial atención al comportamiento de la glía en procesos neurodegenerativos, tanto en humanos como en modelos animales.

Recientemente (2019), Juan José Salazar recibió el Premio Sánchez Salorio, otorgado por el Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) (Universidad de Valladolid), como reconocimiento personal a toda su trayectoria.

Profesor Salazar, los ojos son una herramienta perfecta de la naturaleza. El resultado de años y años de evolución pero, ¿su función va mucho más allá que la de proporcionarnos visión?

Efectivamente, incluso en nosotros la función de los ojos va más allá de la simple visión, abarcando aspectos emocionales, sociales, perceptivos y fisiológicos. Los ojos son una parte crucial de la comunicación no verbal y desempeñan un papel fundamental transmitiendo felicidad, tristeza, sorpresa, miedo y otras emociones. Sólo tenemos que recordar lo vivido

durante la pandemia por el Covid, donde el empleo de las mascarillas sólo nos permitió ver los ojos de las personas que nos rodeaban.

En los mamíferos destaca el papel que juegan en la regulación del sueño. La luz natural que entra por los ojos ayuda a mantener un ritmo circadiano saludable, lo que afecta positivamente al sueño. Los ojos procesan información sobre la luz ambiental, ya que la retina posee unas células ganglionares especiales, a las que denominamos células ganglionares intrínsecamente fotosensibles (ipRGCs) que contienen el fotopigmento melanopsina. La información recogida por estas neuronas es transportada hasta el hipotálamo, “reloj interno” que coordina las funciones biológicas y comportamentales del cuerpo en respuesta a las señales de luz y oscuridad.

La evolución del ojo constituye un aspecto de la biología que ha preocupado largamente al mundo científico. Frente a estructuras tremendamente complejas en los vertebrados, como son el ojo y sus componentes. ¿Es posible pensar en un desarrollo evolutivo del mismo?

Antes de la existencia de los ojos, podemos imaginarnos un mundo en paz. Un hito evolutivo que transformó radicalmente este escenario fue el desarrollo de la visión. La aparición del órgano visual primitivo representó una tremenda ventaja evolutiva, permitiendo a los animales convertirse en cazadores activos. Así, se inició una competencia en el reino animal, podemos decir que comenzó la primera carrera armamentista de la historia: los animales adquirieron órganos que les suministraban información crucial para escapar rápidamente o acercarse velozmente a sus presas.

El mismo Darwin explicaba que, si se demostraba que habían existido cambios graduales desde un ojo muy simple hasta otro complejo, y que cada etapa podía ser útil a su propietario, entonces el ojo podía ser producto de la evolución. En realidad, el proceso evolutivo no opera con propósitos premeditados. No es que haya necesidad de cubrir una función y entonces surja el órgano, sino que los órganos surgen



y entonces cumplen funciones. Si esas funciones son adecuadas para el organismo, la selección natural las favorecerá y esos órganos se heredarán. La evidencia de que la formación del ojo carece de intencionalidad radica en que inicialmente evolucionó en un entorno acuático y nunca se adaptó para la vida en ambientes aéreos. La luz que atraviesa el medio acuoso hacia el ojo no experimenta refracción, mientras que la luz que pasa a través del medio aéreo y el ojo produce una distorsión que nunca ha sido corregida. Además, persiste la necesidad de mantener la superficie del ojo húmeda, Si hubiera habido intencionalidad o un diseño premeditado, los ojos de los seres vivos que habitamos en tierra firme estarían preadaptados a la atmósfera y no al medio acuático.

En el próximo Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica, OPTOM 2024, usted va a impartir la conferencia inaugural sobre *El origen del ojo: cómo la biología evolutiva desafía al diseño inteligente*. ¿Qué cambios evolutivos significativos se han producido en el sistema nervioso y en el sistema visual durante millones de años en el mundo animal?

En la actualidad manejamos el concepto de evolución por tareas, donde los órganos visuales evolucionan mediante una adquisición secuencial de tareas sensoriales que van asociadas a cambios morfofuncionales. Podemos identificar cuatro innovaciones funcionales claves unidas con la evolución de comportamientos visuales: la aparición de fotopigmentos eficientes, la adquisición de direccionalidad en la fotorrecepción, el plegamiento de la membrana del fotorreceptor y hundimiento de la superficie fotosensible, y finalmente el desarrollo de ópticas de enfoque. Estas innovaciones conllevan una secuencia evolutiva de las estructuras oculares, en la que podemos distinguir cuatro etapas. La primera etapa consiste en monitorizar la intensidad de la luz ambiental sin considerar su dirección. No necesitas un buen ojo para esto; un fotorreceptor aislado sería suficiente. En la segunda fase los animales pueden determinar la dirección de la luz gracias a que sus fo-

torreceptores cuentan con un pigmento oscuro que bloquea la luz proveniente de ciertas direcciones, es decir se desarrolla fotorrecepción direccional. Un receptor de este tipo proporciona una percepción del mundo a nivel de un píxel, no lo suficiente como para calificar como visión completa, pero sí lo necesario para desplazarse hacia una fuente de luz o alejarse nadando de ella hacia un refugio. En la etapa tres, se empieza desarrollar el poder de resolución; con el paso de las generaciones esa mancha pigmentaria se fue alojando en una concavidad que le permitía una orientación de la fuente de luz mucho más precisa, así como distinguir sombras (potenciales presas o depredadores). Inicialmente esta resolución es baja, son los ojos en copa cerrada y los ojos compuestos primitivos. La cuarta etapa es donde la evolución de los ojos despegó al desarrollarse los sistemas ópticos de enfoque. Con la adición de lentes para enfocar la luz, la visión se vuelve nítida y detallada. En este periodo es cuando surgen el cristalino y el iris. Cada uno de esos progresos representa una ventaja significativa en comparación con la situación anterior; ninguno ocurrió con un propósito teleológico o una finalidad específica; simplemente sucedieron, y la selección natural desempeñó su papel: aquellos que mejoraban la supervivencia se mantenían, mientras que los que la deterioraban desaparecían.

¿Y en relación al ser humano?

El ojo humano responde al modelo “en cámara” con la retina invertida, de tal forma que la luz debe atravesar varias capas celulares antes de llegar a los fotorreceptores lo que hace que las imágenes se deterioren debido a fenómenos de dispersión. Esta disposición obliga a que las fibras nerviosas atraviesen un orificio en la capa de fotorreceptores para llegar al cerebro, dando lugar a lo que comúnmente conocemos como el punto ciego de nuestro campo visual. Estos “defectos” en principio no ofrecen ningún beneficio aparente. Sin embargo, a lo largo de la evolución se han desarrollado soluciones alternativas, y así, por ejemplo nuestros cerebros completan los detalles que faltan en nuestros puntos ciegos; ↴

↪ también hemos desplazado todos los tejidos hacia un lado para que la luz llegue directamente a los fotorreceptores del color en una zona diferenciada de la retina, la fovea o zona central de la mácula; además los axones de las células ganglionares son amielínicos en la retina para evitar que exista una capa blanca que reflejaría la luz; y por último el tejido retiniano esta poco vascularizado desarrollándose una capa vascular por debajo de la retina (la coroides) para poder hacer frente a las altas necesidades metabólicas y poder nutrir de forma eficaz a los segmentos externos de los fotorreceptores. Recientemente, para paliar la dispersión que se produce por el paso de la luz al atravesar las capas retinianas se ha descrito el papel que jugarían como guía en la transmisión de la luz unas células especiales propias de la retina, la glía de Müller, que funcionarían de forma similar a como transfiere la señal una fibra óptica.

Pero hay algunos problemas que no podemos evitar. Nuestras retinas a veces pueden desprenderse del tejido subyacente, lo que lleva a la ceguera; eso nunca sucedería si las neuronas se ubicaran detrás de los fotorreceptores, anclándolos en su lugar. El diseño más sensato, una retina directa, existe en los ojos de cámara de otro grupo totalmente diferente a los vertebrados, los cefalópodos (los pulpos y calamares). Pero existe una diferencia entre sus ojos y los nuestros, en el ojo del pulpo, las cosas son más simples y aparentemente más eficientes ya que en el diseño de su retina los fotorreceptores están orientados directamente hacia la fuente de luz, y eso hace que no tengan un punto ciego y tampoco desprendimientos de retina ya que los fotorreceptores están anclados por sus axones.

Esto último nos llevaría a preguntarnos, ¿entonces, que ventaja evolutiva tendría tener una retina invertida?

Claro, si como acabamos de ver, el diseño de una retina directa existe en la naturaleza, y sabemos que la selección natural es ciega, sin intencionalidad y la teoría de la evolución nos dice que se premia aquello que supone ventajas en la supervivencia, parece sensato pensar que alguna ventaja adaptativa nos ha debido proporcionar. Creo que la respuesta está si consideramos la calidad de imagen y resolución de ambos ojos en cámara, ambos tipos de ojos han evolucionado para maximizar la calidad de imagen en sus respectivos entornos y condiciones de vida. Los cefalópodos, optaron por un diseño de retina directa que se ajusta perfectamente a su hábitat y estrategias de supervivencia, sin necesidad de una visión superior. En cambio, los vertebrados, entre los que nos incluimos, desarrollaron una retina invertida o al revés que permitió una mejora significativa en la calidad visual ya que permitió un aumento en la densidad de fotorreceptores, lo que se pudo producir al existir por detrás la compleja red coroidea vascular

que garantiza un suministro eficiente de sangre a las capas externas de la retina.

En la diferenciación de las células fotorreceptoras, ¿cuántos tipos distintos de ojos existen en la naturaleza de los organismos vivos?

Darwin propuso que los ojos complejos y altamente perfeccionados como los de los vertebrados se originaban a partir de un órgano prototípico relativamente simple que consistía en una célula fotorreceptora rodeada de células pigmentarias y cubierto por una piel translúcida, pero sin lentes ni ningún otro cuerpo refractivo. Experimentos genéticos realizados en las últimas décadas indican que los diversos tipos de ojos están controlados por el mismo conjunto de factores de transcripción, en particular, Pax6, que sirve como gen de control maestro para la morfogénesis ocular en taxones tan diferentes como el de los insectos y los mamíferos. Esto parece demostrar que los distintos tipos de ojos se pueden “construir” con el mismo conjunto de herramientas originándose monofiléticamente para posteriormente diversificarse mediante una evolución divergente, paralela o convergente. Pero en los últimos años, los estudios sobre el origen y evolución de las opsinas ha reavivado el debate, proporcionando nuevos argumentos para los defensores de que los diferentes tipos de ojos actuales han evolucionado múltiples veces de forma independiente.

En el caso de los humanos, los ojos son unas lentes bastante primarias en comparación con las de algunas aves e insectos, que son capaces de ver incluso la luz ultravioleta y otros cuyos ojos poseen hasta 12 tipos de receptores de los colores, cuando en el ser humano solo son tres, ¿por qué la evolución nos ha negado estas características?

Para entender esto, lo primero que hay que considerar es que realmente los objetos no tienen color, lo que hacen, en realidad es reflejar las longitudes de onda de la luz y es el cerebro el encargado de interpretar estas variaciones como colores. Los mismos espectros de longitud de onda reflejados en un objeto pueden ser interpretados como colores distintos según los espectros de absorción de los fotorreceptores del animal que observa. El espectro de luz visible para los seres humanos abarca desde el violeta hasta el rojo, y se estima que nuestra capacidad visual nos permite distinguir hasta 10 millones de colores.

Como todos sabemos la retina registra y compara las intensidades de la luz utilizando dos tipos de fotorreceptores: bastones y conos. Aquí es donde comienzan las diferencias entre nosotros y otros seres vivos. En el ojo humano, tenemos tres tipos de conos, sensibles a la luz roja, verde y azul. Sin embargo, no todos los seres vivos ven el mundo de la misma manera, esta tricromacia de la mayoría de los humanos no se corresponde con la visión dicromática de otros muchos animales e incluso con la



de los humanos que tienen daltonismo, la forma de dicromacia más común en nuestra especie. Si bien parece evidente que nuestra capacidad para distinguir el rojo y el verde fue clave en nuestra evolución, es importante recordar que no vemos mejor ni peor que otros animales, simplemente vemos el mundo de manera diferente.

¿Qué técnicas microscópicas se están utilizando en el IIORC en relación a las diferentes estructuras oculares y qué resultados se están revelando?

Las principales líneas de investigación que hemos desarrollado en el IIORC se han centrado en los procesos neurodegenerativos que tienen implicación a nivel de la retina, nervio óptico, o incluso coroides. Estas patologías pueden tener su origen en el propio globo ocular como en el caso del glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad o la retinopatía diabética, pero también pueden originarse en otras partes del sistema nervioso como la enfermedad de Alzheimer (EA), las taupatías, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), o la Ataxia de Friedrich. Quiero destacar que nuestro Grupo de Investigación es multidisciplinar por lo que el abordaje de estas patologías tiene un claro enfoque traslacional.

Para los estudios básicos hemos empleado tanto técnicas de microscopía electrónica (transmisión y barrido, como microscopía óptica con marcajes inmunohistoquímicos, y técnicas de biología molecular. Las principales células que hemos analizado en nuestros estudios histológicos son las células gliales retinianas y las células ganglionares retinianas. En los estudios en modelos animales, recientemente estamos empleando técnicas clínicas como la tomografía de coherencia óptica (OCT) e incluso la electrofisiología.

Dentro de nuestras líneas de investigación creo que para los ópticos optometristas pueden resultar muy interesante los estudios que estamos realizando en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Las técnicas utilizadas clásicamente para analizar los cambios patológicos han sido poco accesibles,

invasivas y costosas. Esto nos llevó a considerar nuevas vías de acceso al SNC que nos permitiesen diagnosticar la enfermedad antes de la aparición de sus primeros síntomas. En los últimos años la OCT se ha empleado para el análisis de las alteraciones de la retina y del nervio óptico en estas enfermedades, y podemos considerarnos pioneros en el uso de la retina como biomarcador en el Alzheimer y ELA.

Por último Profesor Salazar, ¿es posible pensar en un desarrollo evolutivo del mismo? ¿Seguirán evolucionando las estructuras oculares?

La evolución biológica es un proceso continuo que ha estado ocurriendo durante millones de años, y predecir cómo evolucionarán las estructuras oculares en el futuro es complicado. La visión es un sentido crucial para los seres humanos, y cualquier cambio evolutivo en las estructuras oculares probablemente estará relacionado con la adaptación a factores ambientales o de estilo de vida. Un ejemplo es lo que está pasando con varios proyectos que están trabajando en el desarrollo de las llamadas lentillas inteligentes.

Además, con los avances en la ingeniería genética, es posible que en el futuro veamos intervenciones humanas más directas en la evolución biológica. En la actualidad, la genética nos brinda una herramienta sumamente prometedora: la terapia génica para el tratamiento de diversas enfermedades oculares, permitiéndonos reemplazar genes defectuosos con el fin de mejorar la función ocular.

Es posible que ojo humano ya esté experimentando el siguiente paso en su evolución, encaminándose hacia el tetracromatismo. En la actualidad, se ha identificado que más del 20% de las mujeres poseen un cuarto tipo de cono, que detecta longitudes de onda entre el rojo y el verde. Estas "supermujeres" perciben una gama más amplia de colores y matices que las personas tricromatas, llegando a distinguir 100 millones de tonalidades. La investigación sobre este fenómeno está en curso y aún no está completamente claro en qué medida afecta la percepción del color en la vida cotidiana de estas personas tetracromáticas. 