

Actividad colinérgica y su papel en el sistema visual

Cholinergic system and the role it plays in the visual system

Sandra C. Durán-Cristiano*

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia

Resumen

El sistema nervioso recibe y procesa la información proveniente del entorno, gracias a la constante interacción con órganos sensoriales, entre ellos la visión, el cual es considerado como un sistema que incluye estructuras oculares, áreas corticales y subcorticales. En consecuencia, existen mediadores que pueden recibir y transmitir la información visual para que sea procesada e interpretada adecuadamente. Entre ellos, se destaca la actividad de sustancias químicas, llamadas neurotransmisores, de manera especial la acetilcolina, que resulta tener un papel importante: actúa como neuromodulador e interviene en eventos biológicos del sistema visual regulando funciones visuales como la sensibilidad al contraste, la percepción visual y funciones oculares como la producción lagrimal para mantener una homeostasis de la superficie ocular. Lo anterior, mediante la interacción de los receptores colinérgicos sobre estructuras de la vía visual segmento anterior y posterior del ojo. El objetivo de este artículo es describir los diferentes aspectos implicados en la actividad colinérgica, el sistema visual y su relación con la enfermedad.

Palabras clave: Acetilcolina. Sistema visual. Retina. Sistema colinérgico. Superficie ocular.

Abstract

The nervous system receives and processes information from the environment thanks to its constant interaction with sensory organs including vision, a system that includes ocular structures, cortical, and subcortical areas. Consequently, some mediators can receive and transmit visual information so it can be properly processed and interpreted. Among them, the activity of chemical substances called neurotransmitters really stands out, acetylcholine in particular since it plays a significant role. Acetylcholine acts as a neuromodulator and is involved in the biological events of the visual system that regulate visual functions like contrast sensitivity, visual perception, and ocular functions like tear production to maintain the homeostasis of the ocular surface. This happens through the interaction of cholinergic receptors on structures of the anterior and posterior segments of the eye. Therefore, the objective of the article is to describe the different aspects that relate to cholinergic activity, the visual system, and its association with the disease.

Keywords: Acetylcholine. Visual system. Retina. Cholinergic system. Ocular surface.

Correspondencia:

*Sandra C. Durán-Cristiano

Universidad de La Salle.

Cra. 5, 59a - 44, Localidad de Chapinero,
Bogotá, Colombia

E-mail: sduran@unisalle.edu.co

Fecha de recepción: 05-05-2021

Fecha de aceptación: 09-12-2021

DOI: 10.24875/RMO.M21000214

Disponible en internet: 04-04-2022

Rev Mex Oftalmol. 2022;96(2):82-92

www.rmo.com.mx

0187-4519/© 2021 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En el procesamiento de la información visual intervienen mediadores celulares y moleculares, como es el caso de los distintos neurotransmisores, dada su relevancia, en las últimas décadas en la neuromodulación, teniendo en cuenta su actividad no solo en la función sináptica neuronal, sino también en procesos fundamentales como son la neurogénesis, la sinaptogénesis y la señalización intercelular, por lo cual su papel ha cobrado importancia en funciones cognitivas y sensoriales, entre ellas el funcionamiento del sistema visual¹⁻³. Entre los neurotransmisores se destaca la acetilcolina (ACh), principal neurotransmisor que regula las funciones del sistema parasimpático, cuya actividad depende tanto de su expresión como de su síntesis, degradación e interacción con receptores específicos; por lo tanto, su señalización autocrina y paracrina regula funciones del sistema visual, como son la percepción visual, la sensibilidad al contraste, etc.

El sistema visual está compuesto de estructuras del ojo, que contribuyen al proceso de recepción del estímulo luminoso, y de estructuras que hacen parte de la vía retinogenulocortical y la vía no visual, que influyen en la actividad de ciertas funciones visuales de manera indirecta^{4,5}. Por lo anterior, la función visual es un parámetro que evalúan los profesionales de la salud visual, pero además podría ofrecer la oportunidad de evaluar de manera interdisciplinaria la actividad colinérgica a partir de la actividad intrínseca colinérgica visual.

En la presente revisión se describe de manera general la ACh como un neurotransmisor implicado en el sistema visual, se destacan algunos aspectos de la actividad colinérgica, los múltiples roles que se han considerado, desde su participación en la corteza visual y el núcleo geniculado lateral (NGL), así como la importancia de la vía colinérgica en la respuesta pupilar, segmento anterior y posterior del ojo, para un óptimo funcionamiento del sistema visual, y su papel en la enfermedad⁶⁻⁸.

Método

Se realizó una búsqueda de información en artículos de investigación básica en modelos *in vitro*, *in vivo*, ensayos clínicos, reportes de caso y artículos de revisión en inglés y español. Para esto, se realizó un rastreo bibliográfico en las bases de datos Web of Science, Scopus y PubMed, y en revistas científicas indexadas en PubMed, ScienceDirect, SciELO, Springer Links, Dialnet, Cochrane y Elsevier, usando términos controlados MeSH y DeCS, así como los términos libres

“acetilcolina y sistema visual”, “actividad colinérgica y función visual” “sistema parasimpático y función visual y ocular”, mediante el uso de operadores booleanos.

Se tuvieron en cuenta artículos con un historial de publicación de 70 años (1950-2021) debido al contenido histórico implícito en el tema, a los experimentos iniciales en el modelo animal, y se seleccionaron aquellos que informaran sobre la relación entre estructuras oculares y áreas visuales corticales y subcorticales relacionadas con la presencia y la expresión de los componentes del sistema colinérgico, entre ellos la ACh, la acetilcolintransferasa (ChAT), la acetilcolinesterasa (AChE) y los receptores muscarínicos (mAChR) y nicotínicos (nAChR).

Resultados y discusión

Sistema colinérgico

Para hablar del sistema colinérgico es necesario mencionar los diferentes componentes que hacen parte del mismo, desde las moléculas que intervienen en la síntesis del neurotransmisor que regula la actividad de este sistema: la ACh, los receptores que interactúan con ella y la enzima encargada de su degradación^{9,10}.

La ACh es el neurotransmisor que regula la actividad colinérgica parasimpática. Esta sustancia química es liberada a partir de neuronas colinérgicas y neuronas que interactúan con el músculo, que en conjunto forman la placa motora. Es así que dicho neurotransmisor puede encontrarse no solo en el sistema nervioso central, sino también en diferentes órganos o sistemas que requieran de la actividad parasimpática para llevar a cabo funciones específicas. Su síntesis está mediada por la participación de la enzima acetiltransferasa de colina (ChAT), que hace parte de las colina-acetilases y que interviene en la biosíntesis reversible de la ACh a partir de acetil-CoA y la colina. Por otro lado, se encuentra la AChE, enzima hidrolasa-esterasa que tiene como objetivo degradar la ACh para evitar su acumulación una vez que interactúa con sus receptores^{10,11}. Esta enzima ha sido estudiada y ha tenido un gran impacto en el tratamiento de enfermedades cuya característica es la deficiencia de neuronas colinérgicas, como es el caso de la enfermedad del Alzheimer y el glaucoma¹²⁻¹⁴. Sin embargo, en algunas ocasiones la inhibición de la AChE puede generar un acúmulo de ACh y un proceso de desensibilización de los receptores que interactúan con la ACh, lo cual afecta ciertas funciones colinérgicas^{15,16}.

Para que las neuronas colinérgicas puedan transferir la información de una a otra se requiere la liberación

de Ach y su posterior recaptación. No obstante, una vez liberada la Ach, esta interactúa con receptores específicos para que la neurona postsináptica reciba la información y cumpla su función efectora. Estos receptores son nicotínicos (nAChR) y muscarínicos (mAChR), siendo los primeros receptores ionotrópicos o canales catiónicos, y los segundos, receptores metabotrópicos o acoplados a la proteína G. Tanto los nAChR como los mAChR tienen una localización topográfica en distintas áreas del sistema nervioso central, en las cuales intervienen en procesos biológicos esenciales¹¹. De esta manera, cambios en la expresión de la enzima que sintetiza y degrada la Ach, así como la actividad de sus receptores, pueden influir en el funcionamiento de la Ach y, por ende, en órganos que requieren su actividad¹⁷.

Actividad colinérgica en la vía visual

Desde el modelo experimental con *Drosophila melanogaster* se han comprendido algunos conceptos no solo en el proceso de fototransducción, sino también en las vías corticales visuales encargadas de procesar e interpretar la información visual¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, la tecnología aplicada a la neuroimagen y los exámenes de electrofisiología han permitido establecer las diversas vías visuales que pueden ser activadas con la tarea visual, pero además ha permitido establecer la localización de otras áreas no visuales que desempeñan un papel importante en el aprendizaje visoperceptual^{7,8}.

Desde el proceso de neurogénesis y sinaptogénesis, la actividad colinérgica tiene una función importante: la síntesis y la actividad de neurotransmisores que puedan intervenir en la señalización celular, la diferenciación, la respuesta inmunitaria y la migración celular^{21,22}. Este modelo es aplicable al desarrollo del sistema visual, donde además del papel de factores de crecimiento, como el factor nervioso derivado del cerebro y el factor de crecimiento nervioso, entre otros, los neurotransmisores contribuyen a modular la señal visual en edades tempranas²³. En efecto, Sadahiro et al.²⁴ señalan la importancia de la actividad del sistema colinérgico en la plasticidad de la V1 de la corteza visual, sugiriendo el papel de los nAChR y de proteínas reguladoras de la expresión de dicho receptor antes, durante y después del periodo crítico. De igual forma, se ha documentado la actividad colinérgica en la corteza visual mediante la expresión de marcadores colinérgicos en los somas o dendritas proximales²⁵. Es interesante que, en algunos modelos animales, se ha reportado la presencia de receptores colinérgicos

en neuronas inhibitorias que contienen ácido gamma-aminobutírico y en otras neuronas excitatorias, por lo cual su papel en el procesamiento visual cortical cada vez toma más fuerza²⁴, así como la presencia de mAChR en áreas visuales secundarias V2 y V4³.

Pese a que existe una gran relevancia de la participación colinérgica en la plasticidad cortical en áreas de la neocorteza y en el hipocampo del adulto^{26,27}, varias investigaciones afirman que áreas extraestriadas reciben información colinérgica para reestructurar circuitos nerviosos tanto en el periodo crítico como en la plasticidad visual del adulto; cuando los niveles de actividad colinérgica descienden y varía la expresión de receptores colinérgicos acorde con factores de transcripción, proteínas reguladoras y mecanismos epigenéticos, aspectos que podrían interrelacionarse con las funciones en áreas no visuales y visuales innervadas por el prosencéfalo basal y cuya actividad colinérgica es predominante. Tal es el caso de la V1, donde se recibe la información del prosencéfalo basal mediante una modulación extrasináptica directa sobre las neuronas inhibitorias, pero también en neuronas excitatorias, así como el trabajo sinérgico que tiene la vía colinérgica y la vía del receptor N-de metil-D aspartato en el proceso de la plasticidad visual^{7,21,23,28,29}. De acuerdo con lo anterior, es natural pensar que en enfermedades en las cuales desciende la actividad de las neuronas colinérgicas de prosencéfalo basal, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer, la corteza visual y sus actores pueden verse afectados, manifestándose en una respuesta visual ineficiente³⁰, así como la posible explicación de la participación de la actividad colinérgica nicotínica como mecanismo molecular de la plasticidad visual²⁴, aspecto que toma fuerza para tratar de comprender el concepto de ambliopía y su relación con la plasticidad visual en el adulto.

Entre las funciones visuales que desde la mirada cognoscitiva llaman la atención para entender algunos procesos que se dan en el aprendizaje se encuentra la percepción visual, término que hace referencia a la capacidad de extraer, identificar, almacenar e interpretar la información proveniente del entorno, proceso que requiere no solo la actividad de la corteza visual, sino también la de áreas de asociación o integración para que se lleve a cabo dicho proceso³¹. Dentro de los elementos necesarios para un aprendizaje visoperceptual óptimo, la atención visual desempeña un papel importante. Curiosamente, la actividad colinérgica modula dicha actividad, y estudios experimentales como el de Sajedin et al.⁷ sugieren que el sistema colinérgico influye en el procesamiento de la información en la capa 4C de

la V1 y en la retroalimentación en el NGL, efectos que pueden ser asociados a una respuesta de atención visual selectiva, coherente y dinámica, que se ha estudiado en la enfermedad de Parkinson y cuya actividad colinérgica puede contribuir al control de la distracción exterior y a mejorar la atención³².

Por otro lado, una reciente revisión señala la importancia de la Ach como neuromodulador en funciones como la emoción, la toma de decisiones y la atención visual³³. En efecto, Hahn et al.³⁴ demostraron efectos sobre la cognición, en especial sobre la atención visual, en individuos tratados con galantamina, un agonista del nAChR de la Ach, y encontraron que ciertas actividades de atención visoespacial presentaban modificaciones posteriores al tratamiento, sugiriendo un posible beneficio cognitivo por los agonistas de los nAChR³⁴. De esta manera, parece que potenciar el sistema colinérgico podría mejorar el aprendizaje visoperceptual, tanto en modelos en ratones como en humanos, como se ha descrito en algunas investigaciones^{25,35}.

Existe evidencia de que la actividad de la Ach, así como la presencia de sus receptores, se encuentra en una gran variedad de mamíferos, incluyendo el ser humano, en regiones de la corteza visual estriada y extraestriada, y en áreas del NGL. En efecto, algunas investigaciones indican que las neuronas colinérgicas pueden estar en diversos compartimentos corticales y subcorticales^{28,36,37}. Krueger y Disney²⁸ demostraron la actividad elevada de mAChR y nAChR en el área visual V1 de macacos; curiosamente, su estimulación se relaciona con una buena respuesta de sensibilidad al contraste, algo que se reprime al aplicar fármacos cuya actividad sea antagonista para estos receptores. De igual forma, el centro de procesamiento visual, el NGL, recibe información a partir de neuronas colinérgicas, lo cual ayuda en el procesamiento a través de las vías magnocelular, parvocelular y koniocelular (M, P y K, respectivamente)^{38,39}. Por ejemplo, Plummer et al.⁴⁰, mediante análisis inmunohistoquímico, observaron la distribución de los mAChR en algunas capas del NGL y en la corteza visual estriada y extraestriada^{28,40}, aspectos que podrían ser considerados al evaluar funciones visuales tales como la visión del color, la sensibilidad al contraste y las habilidades visoperceptuales^{25,41}.

Aunque en algunos estudios se ha demostrado que la presencia de nAChR es baja en el NGL⁴², otros evidencian que en ciertas especies pueden abundar, como es el caso de los humanos, y mediante ensayos basados en unión a ligandos demuestran que existe una mayor densidad de nAChR y mAChR en áreas talámicas humanas^{8,43,44}. Por otro lado, en modelos

animales (gatos y primates) se demostró que los axones colinérgicos derivados del prosencéfalo basal inervan algunos núcleos talámicos, entre ellos el núcleo tegmental lateral dorsal, el núcleo basal de Meynert, el núcleo pedunculopontino y el NGL⁴⁵, sugiriendo que la actividad colinérgica se encuentra presente en áreas de procesamiento visual y, por ello, funciones visuales y oculares que son reguladas en esta área podrían verse afectadas por cambios en la expresión de la actividad colinérgica (Tabla 1). Por otro lado, en un modelo en primates se identificó que el NGL recibe proyecciones colinérgicas provenientes del tronco del encéfalo y del complejo tegmental pontomesencefálico, proyecciones que modulan funciones visuales como la sensibilidad al contraste en sus distintas frecuencias espaciotemporales y la percepción del color²⁸.

Ritmo circadiano, respuesta pupilar y actividad colinérgica

Además de la distribución en áreas visuales como el NGL y las áreas visuales en la corteza occipital, la Ach se distribuye en distintas áreas no visuales, centrando su papel y su importancia clínica en procesos cognitivos de orden superior, tales como el aprendizaje, la toma de decisiones y la memoria^{46,47}. Otros estudios demuestran su participación en la regulación del ritmo circadiano^{48,49}. En efecto, algunas investigaciones han revelado hallazgos interesantes relacionados con la deficiencia de neuronas colinérgicas y cambios en el ciclo sueño-vigilia, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, en la que los individuos que la padecen pueden tener, adicional a las alteraciones en la memoria y la cognición, una baja señalización en la respuesta sueño-vigilia⁵⁰. Un estudio realizado por Bellingham e Irlanda⁵¹ sugiere que la actividad de manera especial de los mAChR tiene efectos excitatorios sobre las neuronas respiratorias medulares e influye durante el sueño REM; aspectos que han sido demostrados mediante la expresión de marcadores colinérgicos como mAChR, colinesterasa y ChAT^{52,53}. Por ejemplo, la aplicación de fármacos agonistas colinérgicos, como el carbacol, influye en la actividad muscular del geniogloso y de las neuronas motoras hipoglosas⁵⁴. Asimismo, estudios apoyados con electroencefalograma demuestran que las proyecciones colinérgicas del cerebro anterior basal interactúan con el tronco del encéfalo regulando el ciclo de sueño-vigilia, y la disminución de dicha actividad colinérgica podría desempeñar un papel fisiopatológico en la apnea del sueño^{55,56}.

Tabla 1. Resumen de la participación del sistema colinérgico en el sistema visual

	Estructura del sistema visual	Comentario	Refs.
Área cortical y subcortical	Corteza visual	Las neuronas colinérgicas influyen en actividades visuales como la sensibilidad al contraste y la percepción visual	8,28,29,38,41
	Núcleo geniculado lateral	La actividad colinérgica puede modular el procesamiento de las vías M, P y K	7,28,43
	Núcleo supraquiasmático (hipotálamo)	Las neuronas colinérgicas regulan la actividad de las ipRGC y, por ende, su actividad hipotalámica	48,62,66,117
Segmento posterior	Retina	La participación de la actividad colinérgica ha sido demostrada en modelo animal y en cultivo de células ganglionares de la retina, amacrinas y fotorreceptores	6,76,78,80
Segmento anterior	Tracto uveal	Presencia de componentes del sistema colinérgico en cuerpo ciliar, iris y muscular ciliar	92,94,104,118
	Córnea	Regulación de la respuesta inmunitaria en tejido corneal a través de la expresión de receptores colinérgicos en células inmunitarias residentes en la córnea	109,119
	Lágrima	Actividad colinérgica como modulador de la secreción lagrimal y producción de factores de crecimiento	112,113

Aunque el síndrome de apnea obstructiva del sueño se encuentra como factor de riesgo para muchas enfermedades de tipo cardiovascular y neurodegenerativo, algunos autores respaldan la importancia de dicho trastorno sobre la salud visual y ocular⁵⁷. Por ejemplo, se ha comprobado la relación entre la apnea del sueño y el desarrollo de glaucoma normotensional, la relación entre daño de fibras nerviosas ganglionares y alteración en la respuesta pupilar, cambios en la sensibilidad al contraste, deterioro visoperceptual, alteración en la liberación de melatonina y sueño REM⁵⁸⁻⁶¹. Cabe destacar que el glaucoma se ha considerado como una enfermedad colinérgica, cuya actividad podría no solo afectar la actividad de la función visual procesada en el NGL y la corteza visual, sino también influir en la actividad de sueño y vigilia, una variable clínica importante a considerar en el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad.

Por otro lado, se sugiere que la apnea del sueño puede estar relacionada con otras alteraciones visuales, como la neuropatía óptica, la oclusión venosa de la retina, la coriorretinopatía central serosa, el síndrome del parpado flácido, el ojo seco y el queratocono⁵⁷. Por consiguiente, se requieren estudios en los que se tenga en cuenta si las personas con afecciones oculares presentan trastornos en la calidad del sueño.

En este punto se recupera la importancia de funciones no visuales que pueden ser reguladas desde el

sistema visual, de manera específica la vía retinohipotálamica, en la que desempeñan un papel importante las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles (ipRGC, *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*), que a pesar de su porcentaje bajo < 5% entre el resto de las células ganglionares de la retina (CGR) llaman la atención por su alta regulación colinérgica y por la información que pueden llevar a vías como el hipotálamo, la amígdala y el núcleo olivar pulvinar; en este último, actuando en la regulación del reflejo pupilar a la luz y en consonancia con la regulación del sueño y los niveles de melatonina^{62,63}. En consecuencia, Zhang et al.⁶⁴ sugieren la importancia de las ipRGC y su relación con el núcleo supraquiasmático a través del área preóptica como una novedosa vía del circuito retina-cerebro que influye en el sueño REM.

Lo anterior demuestra que funciones reguladas por el hipotálamo, donde se recibe información de neuronas colinérgicas, podrían relacionarse además con cambios en el reflejo pupilar a la luz, y esto toma fuerza aplicándolo a enfermedades con compromiso colinérgico, como la enfermedad de Alzheimer y el glaucoma, en las que se ha reportado que los individuos que presentan la enfermedad pueden tener alteraciones en el ritmo circadiano y la respuesta pupilar a la luz^{61,65-67}. Dado lo anterior, es posible considerar la evaluación la actividad colinérgica por medio de pupilometría o determinando el reflejo pupilar a la luz.

Conexión de la corteza visual con otras áreas corticales a través del sistema colinérgico

La corteza visual se encuentra en estrecha comunicación con áreas corticales y subcorticales que buscan un procesamiento visual óptimo, que interviene en funciones cognitivas superiores como el almacenamiento de la información y la toma de decisiones, y que juntas conllevan un proceso de aprendizaje. Sin embargo, para que se dé un proceso de aprendizaje visoperceptual asertivo se requiere, por ejemplo, una actividad en conjunto de áreas que regulan el movimiento ocular, como la corteza prefrontal, el colículo superior y la corteza visual⁶⁸. Es así que se describen regiones de descarga de corolario, donde se relacionan proyecciones neuronales provenientes de la corteza frontal, señal que es enviada a otras regiones del cerebro para informar de dicha actividad sensoriomotora, tal como se describe en primates en relación con el movimiento sacádico, donde dicha señal nerviosa se transmite a las capas intermedias del colículo superior a través del núcleo dorsal medial del tálamo, hasta el campo ocular frontal, y con participación del núcleo pulvinar puede transmitir la información a áreas de la corteza visual y la corteza parietal (área intraparietal lateral) que influyen en control del movimiento sacádico^{68,69}.

Interesantemente, Naicker et al.⁷⁰ demostraron que el uso de fármacos anticolinérgicos modifica la velocidad y la amplitud del movimiento sacádico, concluyendo la importancia de la vía colinérgica en el control oculomotor^{70,71}. Por otro lado, la participación de actores de la vía extrapiramidal regula el movimiento ocular; tal es el caso de los ganglios basales⁷², en los que a pesar de su prominente actividad dopaminérgica y GABA-érgica se encuentra una marcada regulación colinérgica en las interneuronas, principalmente en áreas del cuerpo estriado^{73,74}. En este sentido, la regulación colinérgica en el procesamiento visual va más allá de la corteza visual primaria y el NGL.

Regulación colinérgica en los segmentos posterior y anterior del ojo

ACTIVIDAD COLINÉRGICA EN EL SEGMENTO POSTERIOR

La retina ha sido estudiada desde un enfoque estructural para muchos análisis en el funcionamiento y la actividad neuronal. La retina hace parte del sistema nervioso, y cambios en la actividad tanto de las células neuronales

como la actividad glial podrían indicar algunas anomalías en el sistema nervioso. Por esto, es posible pensar que la participación de receptores colinérgicos (mAChR y nAChR) es importante en la homeostasis de la retina^{43,75}.

En modelos en murinos se ha estudiado la participación de la Ach y sus receptores desde el proceso de maduración y desarrollo retinal hasta su intervención en patologías como la retinopatía diabética y el glaucoma^{13,14,76}. En el desarrollo de la retina se ha descrito una gran presencia de nAChR y mAChR en sus distintas capas, mediante análisis de inmunoprecipitación y *Western blot*⁷⁷. Resulta interesante que en modelos inducidos de retinopatía diabética y en estadios de neovascularización de la retina se encontró una mayor expresión de $\alpha 7nAChR$, que se correlacionó con una elevada expresión de factor de crecimiento endotelial vascular, lo cual sugiere que en el daño vascular retiniano interviene la actividad colinérgica mediada por sus nAChR, los cuales podrían contribuir a la neovascularización retinal producida por isquemia⁷⁶.

Por otro lado, estudios experimentales como los de Sethuramanujam et al.⁷⁸ y Yamada et al.⁷⁹ reportan que la Ach es liberada a partir de las células amacrinas y que su liberación puede activar distintos tipos celulares, como las células bipolares y las CGR; estas expresan una gran variedad de nAChR y cambios en ellos pueden producir una respuesta baja en la actividad eléctrica de las CGR, medido por electroretinograma. Sin embargo, la actividad de la Ach sobre los fotorreceptores externos, como los bastones, no es muy clara; por esto, Elgueta et al.⁸⁰ demostraron, en una línea de células amacrinas, que aumentando la liberación de Ach, esta tenía la capacidad de modular la liberación de GABA que controla la actividad de los bastones, y de esta manera la Ach controla la señal retinal derivada de los bastones. Asimismo, Matsumoto et al.⁸¹ reportaron que el epitelio pigmentario de la retina metaboliza los segmentos externos de los fotorreceptores y que esta función puede estar mediada por la acción del $\alpha 7nAChR$ presente en el epitelio pigmentario de la retina y la participación de la ChAT expresada en los fotorreceptores. En ese sentido, se podría pensar que cambios en la actividad del epitelio pigmentario de la retina, así como en los fotorreceptores implicados en enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad, el desprendimiento retinal seroso, etc., tienen un componente colinérgico que se debe contemplar.

En el glaucoma se han descrito diversos eventos fisiopatológicos que se asocian a la enfermedad, entre ellos el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la activación de mediadores inflamatorios y un déficit

colinérgico^{13,82-86}, siendo este último de interés. Dentro de las postulaciones sobre el papel colinérgico en la enfermedad, se describe una disminución en la actividad colinérgica que puede llevar a la apoptosis de CGR y, por ende, en los últimos años ha tomado fuerza la participación terapéutica de los inhibidores de la colinesterasa como parte de la terapia neuroprotectora^{81,87,88}. De igual modo, algunos estudios experimentales han demostrado que la actividad de precursores de la Ach, como la citicolina, mejora la función retinal, restaurando la actividad de la membrana mitocondrial de las CGR, aumentando la expresión de factores de crecimiento neural y mejorando la supervivencia celular, lo cual confirma que existe una íntima relación entre la función retinal y la actividad colinérgica⁸⁹⁻⁹¹.

ACTIVIDAD COLINÉRGICA EN EL SEGMENTO ANTERIOR

Ciertas estructuras de la capa intermedia del globo ocular, como el iris, el cuerpo ciliar y la coroides, reciben señales colinérgicas dadas por los nAChR y los mAChR⁹²⁻⁹⁴. Por ejemplo, la respuesta pupilar se encuentra regulada por la participación parasimpática, y la disfunción en la señal autonómica genera una respuesta pupilar alterada; tal es el caso de algunas neuropatías glaucomatosas y no glaucomatosas, procesos inflamatorios en tracto uveal de diversa etiología, etc.⁹⁵⁻⁹⁸. Pese a que gran parte de esta revisión aborda el papel de la Ach y sus receptores, es necesario no olvidar la presencia de la AchE, que en los últimos años ha sido de gran interés, tanto por sus funciones catalíticas como no catalíticas^{99,100}. La presencia de esta enzima ha sido documentada en el iris, el cuerpo ciliar y el músculo ciliar^{92,93}.

En el músculo ciliar se expresan mAChR, cuyos subtipos más encontrados son M3 y en menor medida M2. Distinto a lo anterior, el iris expresa una gran cantidad de receptores M2, y en el cuerpo circular del iris tanto M3 como M2 también son localizados en procesos ciliares; estos desempeñan un papel relevante en la producción de humor acuoso¹⁰¹⁻¹⁰³. Por otro lado, en la *pars plana* se ha identificado la presencia de mAChR y AchE^{104,105}, y por lo tanto es posible pensar que en un cuadro de uveítis podría encontrarse un déficit colinérgico y que en futuros estudios terapéuticos se podría contemplar dicha actividad.

En cuanto a las estructuras de la superficie ocular, se ha documentado la presencia de mAChR y de Ach en el tejido corneal y conjuntival; de hecho, el tejido corneal recibe la información sincronizada por parte del sistema somatosensorial y autónomo, la

respuesta frente a un estímulo sensorial es recibida por receptores somatosensoriales presentes en el tejido corneal, y la información nerviosa es enviada al sistema nervioso a través de los sistemas simpático y parasimpático¹⁰⁶. Asimismo, en el modelo animal, la participación colinérgica en el tejido corneal contribuye a eventos celulares como la migración de células epiteliales¹⁰⁷. Estudios sobre la actividad colinérgica han demostrado que este neuromodulador influye en la respuesta del sistema inmunitario, y a partir de dicha relación se comprenden mecanismos de la neurodegeneración y la neuroinflamación¹⁰⁸. Así, Xue et al.¹⁰⁹ reportaron que la actividad colinérgica puede regular la respuesta inmunitaria en la córnea, donde células que hacen parte de este sistema, tales como macrófagos y linfocitos T, pueden expresar receptores para la Ach. En cuanto a la conjuntiva, algunas investigaciones sugieren que, además de presentar receptores para la histamina y sustancia P, las células caliciformes expresan receptores M1, M2 y M3, y dichos receptores pueden regular la secreción de mucina^{110,111}.

En referencia a la glándula lagrimal, esta recibe inervación colinérgica, por lo que parte de la terapéutica para el ojo seco acuodeficiente se enfoca a restaurar dicha función mediante la interacción de la Ach y los mAChR, y de esta manera enviar la señal nerviosa para aumentar la secreción lagrimal y la producción de factores de crecimiento^{112,113}. Cabe destacar que en algunas enfermedades asociadas al uso de agroquímicos, como organofosforados y carbamatos, cuyo mecanismo consiste en inhibir la AchE de los insectos, roedores, etc., también pueden actuar inhibiendo la AchE humana y animal, produciendo un síndrome llamado «síndrome colinérgico», que se caracteriza por síntomas oculares tales como hipersecreción lagrimal y miosis¹¹⁴; dicha hipersecreción puede ser a causa del acúmulo de la Ach y el posterior proceso de desensibilización de los mAChR en la glándula lagrimal, lo cual podría ser uno de los primeros síntomas de neurotoxicidad^{15,115}. Además de los síntomas oculares, uno de los biomarcadores que se utilizan en la evaluación de la neurotoxicidad es la medición de la AchE en sangre¹¹⁶, encontrando en población expuesta a dichos agentes unos niveles reducidos de la enzima. Lo anterior podría, en un futuro, ser aplicado a través del fluido lagrimal, teniendo en cuenta la regulación colinérgica en el segmento anterior del ojo y la posibilidad de detectar la actividad enzimática de la AchE en las lágrimas (Tabla 1).

Cambios en la actividad colinérgica y enfermedad

El interés de evaluar la actividad colinérgica trasciende más allá de determinar la presencia o no de la enzima que sintetiza o degrada la Ach, o la expresión de sus receptores; más bien ha significado el descubrimiento de muchas funciones que dependen de dicha actividad, desde actividades cognitivas superiores hasta la regulación de funciones oculares y visuales en el sistema visual^{7,25}.

A partir de ello han surgido muchas investigaciones con el objetivo de establecer el papel del sistema colinérgico en la función neuronal, la función endocrina, la respuesta inmunitaria y la función visual y ocular^{120,121}. Por esta razón, en la última década, la evidencia sugiere que algunas funciones visuales y oculares que son reguladas colinérgicamente podrían dar una mirada del funcionamiento colinérgico. Lo anterior se ve reflejado en estudios de enfermedades como el Alzheimer, en el cual el déficit colinérgico está relacionado en un estadio temprano de la enfermedad con una respuesta alterada al reflejo pupilar a la luz, una disminución en la sensibilidad al contraste y un déficit visoperceptual^{122,123}. De igual modo, en enfermedades oculares en las que existe una desregulación colinérgica (por ejemplo, el glaucoma, la degeneración macular, la uveítis, etc.) podría ser implementada la evaluación funcional visual, permitiendo un enfoque más allá de la determinación de cambios estructurales en busca de cambios funcionales, donde desempeña un papel importante la Ach. En este sentido se podría pensar que el sistema visual y su exploración serían de utilidad en trastornos sistémicos con compromiso colinérgico, como la miastenia grave, en la que se producen autoanticuerpos que se unen a receptores de la Ach, y en enfermedades neurotóxicas cuya etiología pueda ser el uso de sustancias como los organofosforados y los carbamatos^{114,124-126}. Esto último es de interés teniendo en cuenta que en algunos países, como Colombia, una de las principales causas de neurotoxicidad es el uso de pesticidas, que al ser moléculas muy lipófilas tienen la capacidad de atravesar las distintas barreras oculares e incluso llegar a producir efectos en el sistema nervioso^{127,128}. Al respecto, el sistema visual, que tiene una marcada regulación colinérgica, podría ser una ventana para la evaluación colinérgica en presencia de neurotoxicidad¹¹⁴.

Direcciones futuras

Teniendo en cuenta la actividad colinérgica en el sistema visual, incluyendo la plasticidad visual, el procesamiento en el NGL y estructuras oculares como el nervio óptico, la retina, el tracto uveal, la córnea y la película lagrimal, es posible considerar varios aspectos:

- Alteraciones colinérgicas, como la enfermedad de Alzheimer, que se incluye dentro de los problemas de salud pública, podrían ser asociadas con cambios visuales. En efecto, varias publicaciones sobre investigación básica y clínica demuestran que las funciones visuales reguladas por la vía colinérgica podrían ser marcadores clínicos de la enfermedad^{129,130}.
- La terapia farmacológica para la enfermedad de Alzheimer, como el donepezilo y la galantamina, influye en la actividad colinérgica; no obstante, las investigaciones reflejan que dichos fármacos pueden generar cambios en las funciones visuales que requieren dicho neuromodulador, como son la atención visual, la percepción visual y el movimiento oculomotor^{71,131-133}.
- Fármacos como la citicolina, la galantamina, el carbacol y la pilocarpina se han investigado como terapia para diversas patologías; entre ellas, se han mencionado patologías del nervio óptico como la neuropatía óptica, degeneración macular asociada a la edad y glaucoma. Esta estrategia terapéutica se basa en el efecto neuroprotector que puede ejercer la citicolina en la inhibición de mediadores apoptóticos, como la anexina V, la caspasa 3/7, y la restauración de la membrana mitocondrial y la actividad antiinflamatoria y antioxidante^{131,134,135}. De igual manera, estudios en modelos en ratones han comprobado la importancia del mAChR M1 en la supervivencia de las CGR y sugieren el impacto de la señalización de dicho receptor como posible diana terapéutica en el glaucoma¹³⁶. Por otro lado, en el segmento anterior se ha descrito el beneficio del uso de precursores parasimpaticomiméticos de la Ach¹³⁷, como el alfoscerato de colina, para el tratamiento del ojo seco¹³⁸, patología que cada vez es más prevalente en todo el mundo. Lo anterior demuestra que la actividad colinérgica podría ser un tema de gran interés para las investigaciones en la salud visual y ocular.

Conclusiones

La comprensión de los distintos eventos biológicos que intervienen en la función del sistema visual ha recobrado fuerza no solo para esclarecer conceptos fisiopatológicos de diversas enfermedades oculares, sino

también que la estrecha relación con el sistema nervioso pone de manifiesto la evolución funcional del sistema visual y su papel en la comprensión de enfermedades neuronales, bien sea del neurodesarrollo o neurodegenerativas, en las que la actividad visual está comprometida. Es así que, con el apoyo de herramientas tecnológicas aplicadas a la salud visual, estudios experimentales en modelos, *in vitro*, *ex vivo* y clínicos, se ha logrado establecer la interconectividad del sistema nervioso y el sistema visual, y cómo la exploración de este último podría identificar biomarcadores de enfermedades tanto oculares como sistémicas. Por lo tanto, las investigaciones van dirigidas hacia una evaluación integral del sistema visual y su papel en la medición de actividades neuronales, como la actividad colinérgica.

Financiación

La autora declara no haber recibido financiación para esta investigación.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Berg DA, Belnoue L, Song H, Simon A. Neurotransmitter-mediated control of neurogenesis in the adult vertebrate brain. *Development*. 2013;140:2548-61.
- Maurer SV, Williams CL. The cholinergic system modulates memory and hippocampal plasticity via its interactions with non-neuronal cells. *Front Immunol*. 2017;8:1489.
- Galvin VC, Amsten AFT, Wang M. Evolution in neuromodulation — the differential roles of acetylcholine in higher order association vs. primary visual cortices. *Front Neural Circuits*. 2018;12:67.
- Milosavljevic N, Storch R, Eleftheriou CG, Collins A, Petersen RS, Lucas RJ. Photoreceptive retinal ganglion cells control the information rate of the optic nerve. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115:E11817-26.
- Kaas JH, Balaram P. Current research on the organization and function of the visual system in primates. *Eye Brain*. 2014;6 (Suppl):1-4.
- Strang CE, Renna JM, Amthor FR, Keyser KT. Muscarinic acetylcholine receptor localization and activation effects on ganglion response properties. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2778-89.
- Sajedin A, Menhaj MB, Vahabie AH, Panzeri S, Esteky H. Cholinergic modulation promotes attentional modulation in primary visual cortex — a modeling study. *Sci Rep*. 2019;9:20186.
- Shimegi S, Kimura A, Sato A, Aoyama C, Mizuyama R, Tsunoda K, et al. Cholinergic and serotonergic modulation of visual information processing in monkey V1. *J Physiol Paris*. 2016;110:44-51.
- Jackson CE. Cholinergic system BT. En: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editores. *Encyclopedia of clinical neuropsychology*. New York: Springer; 2011. p. 562-64.
- Hempel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141:1917-33.
- Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*. 2012;76:116-29.
- Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14:101-15.
- Almasieh M, Zhou Y, Kelly ME, Casanova C, Di Polo A. Structural and functional neuroprotection in glaucoma: role of galantamine-mediated activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Cell Death Dis*. 2010;1:e27.
- Iwamoto K, Birkholz P, Schipper A, Mata D, Linn DM, Linn CL. A nicotinic acetylcholine receptor agonist prevents loss of retinal ganglion cells in a glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1078-87.
- Pals-Rylandsdam R, Xu Y, Witt-Enderby P, Benovic JL, Hosey MM. Desensitization and internalization of the M2 muscarinic acetylcholine receptor are directed by independent mechanisms. *J Biol Chem*. 1995;270:29004-11.
- Giniatullin R, Nistri A, Yakel JL. Desensitization of nicotinic ACh receptors: shaping cholinergic signaling. *Trends Neurosci*. 2005;28:371-8.
- Amenta F, Tayebati SK. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction. *Curr Med Chem*. 2008;15:488-98.
- Kolodziejczyk A, Sun X, Meinertzhagen IA, Nässel DR. Glutamate, GABA and acetylcholine signaling components in the lamina of the *Drosophila* visual system. *PLoS One*. 2008;3:e2110.
- Wadsworth SC, Rosenthal LS, Kammermeyer KL, Potter MB, Nelson DJ. Expression of a *Drosophila melanogaster* acetylcholine receptor-related gene in the central nervous system. *Mol Cell Biol*. 1988;8:778-85.
- Zhu Y. The *Drosophila* visual system: from neural circuits to behavior. *Cell Adhes Migr*. 2013;7:333-44.
- Yang D, Ding C, Qi G, Feldmeyer D. Cholinergic and adenosinergic modulation of synaptic release. *Neuroscience*. 2021;456:114-30.
- Schliit Nitenson A, Manzano Nieves G, Poeta DL, Bahar R, Rachofsky C, Mandairon N, et al. Acetylcholine regulates olfactory perceptual learning through effects on adult neurogenesis. *Science*. 2019;22:544-56.
- Gu Q. Contribution of acetylcholine to visual cortex plasticity. *Neurobiol Learn Mem*. 2003;80:291-301.
- Sadahiro M, Sajo M, Morishita H. Nicotinic regulation of experience-dependent plasticity in visual cortex. *J Physiol Paris*. 2016;110:29-36.
- Kang JI, Huppé-Gourgues F, Vaucher E. Boosting visual cortex function and plasticity with acetylcholine to enhance visual perception. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:172.
- Shea SD, Koch H, Baleckaitis D, Ramirez JM, Margoliash D. Neuron-specific cholinergic modulation of a forebrain song control nucleus. *J Neurophysiol*. 2010;103:733-45.
- Shabani Z, Mahmoudi J, Farajdokht F, Sadigh-Eteghad S. An overview of nicotinic cholinergic system signaling in neurogenesis. *Arch Med Res*. 2020;51:287-96.
- Krueger J, Disney AA. Structure and function of dual-source cholinergic modulation in early vision. *Physiol Behav*. 2019;176:139-48.
- Lean GA, Liu YJ, Lyon DC. Cell type specific tracing of the subcortical input to primary visual cortex from the basal forebrain. *J Comp Neurol*. 2019;527:589-99.
- Salobrar-García E, de Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Rojas P, Vazirani R, et al. Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2019;14:e0220535.
- Lu ZL, Hua T, Huang CB, Zhou Y, Doshier BA. Visual perceptual learning. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;95:145-51.
- Kim K, Müller MLTM, Bohnen NI, Sarter M, Lustig C. The cortical cholinergic system contributes to the top-down control of distraction: evidence from patients with Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2019;190:107-17.
- Lockhofen DEL, Mulert C. Neurochemistry of visual attention. *Front Neurosci*. 2021;15:643597.
- Hahn B, Shrivies ME, Olmstead CK, Yuille MB, Chiappelli JJ, Pereira EFR, et al. Evidence for positive allosteric modulation of cognitive-enhancing effects of nicotine in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237:219-30.
- Sheynin Y, Chamoun M, Baldwin AS, Rosa-Neto P, Hess RF, Vaucher E. Cholinergic potentiation alters perceptual eye dominance plasticity induced by a few hours of monocular patching in adults. *Front Neurosci*. 2019;13:22.
- Oda Y. Choline acetyltransferase: the structure, distribution and pathological changes in the central nervous system. *Pathol Int*. 1999;49:921-37.

37. Bigl V, Schober W. Cholinergic transmission in subcortical and cortical visual centers of rats: no evidence for the involvement of primary optic system. *Exp Brain Res*. 1977;27:211-9.
38. Wilson JR, Manning KA, Forestner DM, Counts SE, Uhrlich DJ. Comparison of cholinergic and histaminergic axons in the lateral geniculate complex of the macaque monkey. *Anat Rec*. 1999;255:295-305.
39. Yoonessi A, Yoonessi A. Functional assessment of magno, parvo and konio-cellular pathways; current state and future clinical applications. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6:119-26.
40. Plummer KL, Manning KA, Levey AI, Rees HD, Uhrlich DJ. Muscarinic receptor subtypes in the lateral geniculate nucleus: a light and electron microscopic analysis. *J Comp Neurol*. 1999;404:408-25.
41. Rokem A, Silver MA. Cholinergic enhancement augments magnitude and specificity of visual perceptual learning in healthy humans. *Curr Biol*. 2010;20:1723-8.
42. Grubb MS, Thompson ID. Visual response properties in the dorsal lateral geniculate nucleus of mice lacking the B2 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *J Neurosci*. 2004;24:8459-69.
43. Gotti C, Moretti M, Zanardi A, Gaimarri A, Champtiaux N, Changeux JP, et al. Heterogeneity and selective targeting of neuronal nicotinic acetylcholine receptor (NACHR) subtypes expressed on retinal afferents of the superior colliculus and lateral geniculate nucleus: identification of a new native NACHR subtype A3β(A5 or B3) enrich. *Mol Pharmacol*. 2005;68:1162-71.
44. Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the Rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1983;214:170-97.
45. Smith Y, Paré D, Deschênes M, Parent A, Steriade M. Cholinergic and non-cholinergic projections from the upper brainstem core to the visual thalamus in the cat. *Exp Brain Res*. 1988;70:166-80.
46. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 2009;16:710-15.
47. Solari N, Hangya B. Cholinergic modulation of spatial learning, memory and navigation. *Eur J Neurosci*. 2018;48:2199-30.
48. Hut RA, Van der Zee EA. The cholinergic system, circadian rhythmicity, and time memory. *Behav Brain Res*. 2011;221:466-80.
49. Liu C, Gillette MU. Cholinergic regulation of the suprachiasmatic nucleus circadian rhythm via a muscarinic mechanism at night. *J Neurosci*. 1996;16:744-51.
50. Weldemichael DA, Grossberg GT. Circadian rhythm disturbances in patients with alzheimer's disease: a review. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;20:1716453.
51. Bellingham MC, Ireland MF. Contribution of cholinergic systems to state-dependent modulation of respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2002;131:135-44.
52. Row BW, Kheirandish L, Cheng Y, Rowell PP, Gozal D. Impaired spatial working memory and altered choline acetyltransferase (CHAT) immunoreactivity and nicotinic receptor binding in rats exposed to intermittent hypoxia during sleep. *Behav Brain Res*. 2007;177:308-14.
53. Niwa Y, Kanda GN, Yamada RG, Shi S, Sunagawa GA, Ukai-Tadenuma M, et al. Muscarinic acetylcholine receptors Chrm1 and Chrm3 are essential for REM sleep. *Cell Rep*. 2018;24:2231-47.e7.
54. Platt B, Riedel G. The cholinergic system, EEG and sleep. *Behav Brain Res*. 2011;221:499-504.
55. Zhu L, Chamberlin NL, Arrigoni E. Muscarinic inhibition of hypoglossal motoneurons: possible implications for upper airway muscle hypotonia during REM sleep. *J Neurosci*. 2019;39:7910-9.
56. Otuyama LJ, Rizzi CF, Piovezan RD, Werli KS, Brasil EL, Sukys-Claudio L, et al. The cholinergic system may play a role in the pathophysiology of residual excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Med Hypotheses*. 2013;81:509-11.
57. Liu PK, Chiu TY, Wang NK, Levi SR, Tsai MJ. Ocular complications of obstructive sleep apnea. *J Clin Med*. 2021;10:3422.
58. Giora E, Galbiati A, Marelli S, Zucconi M, Ferini-Strambi L. Evidence of perceptual impairment in OSA patients investigated by means of a visual search task. *Cortex*. 2017;95:136-42.
59. Lin PW, Lin HC, Friedman M, Chang HW, Salapatas AM, Lin MC, et al. Effects of CPAP for patients with OSA on visual sensitivity and retinal thickness. *Sleep Med*. 2020;67:156-63.
60. Chuang LH, Koh YY, Chen HSL, Lo YL, Yu CC, Yeung L, et al. Normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome: a structural and functional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19468.
61. Vidal KSM, Duque-Chica GL, Nagy BV, Martínez-Madrid MJ, Hidalgo PA, Moura ALL, et al. Evidence of circadian biological rhythm alterations in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:4664.
62. Lax P, Ortuño-Lizarán I, Maneu V, Vidal-Sanz M, Cuenca N. Photosensitive melanopsin-containing retinal ganglion cells in health and disease: implications for circadian rhythms. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3164.
63. Ostrin LA, Abbott KS, Queener HM. Attenuation of short wavelengths alters sleep and the IpRGC pupil response. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017;37:440-50.
64. 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.
65. Prettyman R, Bitsios P, Szabadi E. Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:665-8.
66. Chougule PS, Najjar RP, Finkelstein MT, Kandiah N, Milea D. Light-induced pupillary responses in Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2019;10:360.
67. Gracitelli CPB, Duque-Chica GL, Roizenblatt M, Moura ALA, Nagy BV, Ragot de Melo G, et al. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell activity is associated with decreased sleep quality in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122:1139-48.
68. Wurtz RH, Joiner WM, Berman RA. Neuronal mechanisms for visual stability: progress and problems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366:492-503.
69. Wolf C, Lappe M. Vision as oculomotor reward: cognitive contributions to the dynamic control of saccadic eye movements. *Cogn Neurodyn*. 2021;15:547-68.
70. Naicker P, Anoopkumar-Dukie S, Grant GD, Kavanagh JJ. Medications influencing central cholinergic neurotransmission affect saccadic and smooth pursuit eye movements in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234:63-71.
71. Silver MA, Shenhav A, D'Esposito M. Cholinergic enhancement reduces spatial spread of visual responses in human early visual cortex. *Neuron*. 2008;60:904-14.
72. Shires J, Joshi S, Basso MA. Shedding new light on the role of the basal ganglia-superior colliculus pathway in eye movements. *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20:717-25.
73. Grillner S, Robertson B, Kotaleski JH. Basal ganglia — a motion perspective. *Compr Physiol*. 2020;10:1241-75.
74. Stephenson AR, Edler MK, Erwin JM, Jacobs B, Hopkins WD, Hof PR, et al. Cholinergic innervation of the basal ganglia in humans and other anthropoid primates. *J Comp Neurol*. 2017;525:319-32.
75. Moretti M, Vailati S, Zoli M, Lippi G, Riganti L, Longhi R, et al. Nicotinic acetylcholine receptor subtypes expression during rat retina development and their regulation by visual experience. *Mol Pharmacol*. 2004;66:85-96.
76. Hackett SF, Seidel C, Abraham S, Chadha R, Fortmann SD, Campochiaro PA, et al. The nicotinic cholinergic pathway contributes to retinal neovascularization in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:1296-303.
77. Strang CE, Renna JM, Amthor FR, Keyser KT. Muscarinic acetylcholine receptor localization and activation effects on ganglion response properties. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2778-89.
78. Sethuramanujam S, McLaughlin AJ, de Rosenroll G, Hoggarth A, Schwab DJ, Awatramani GB. A central role for mixed acetylcholine/GABA transmission in direction coding in the retina. *Neuron*. 2016;90:1243-56.
79. Yamada ES, Dmitrieva N, Keyser KT, Lindstrom JM, Hersh LB, Marschak DW. Synaptic connections of starburst amacrine cells and localization of acetylcholine receptors in primate retinas. *J Comp Neurol*. 2003;461:76-90.
80. Elgueta C, Vielma AH, Palacios AG, Schmachtenberg O. Acetylcholine induces GABA release onto rod bipolar cells through heteromeric nicotinic receptors expressed in A17 amacrine cells. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:6.
81. Matsumoto H, Shibasaki K, Uchigashima M, Koizumi A, Kurachi M, Moriwaki Y, et al. Localization of acetylcholine-related molecules in the retina: implication of the communication from photoreceptor to retinal pigment epithelium. *PLoS One*. 2012;7:e42841.
82. Choudhury S, Liu Y, Clark AF, Pang IH. Caspase-7: a critical mediator of optic nerve injury-induced retinal ganglion cell death. *Mol Neurodegener*. 2015;10:40.
83. Sedlak L, Zych M, Wojnar W, Wyględowska-Promieńska D. Effect of topical prostaglandin F2α analogs on selected oxidative stress parameters in the tear film. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:366.
84. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom*. 2018;11:3-9.
85. Kamel K, Farrell M, O'Brien C. Mitochondrial dysfunction in ocular disease: focus on glaucoma. *Mitochondrion*. 2017;35:44-53.
86. Faiq MA, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Cholinergic nervous system and glaucoma: from basic science to clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2019;72:100767.
87. Parisi V, Oddone F, Roberti G, Tanga L, Carnevale C, Ziccardi L, et al. Enhancement of retinal function and of neural conduction along the visual pathway induced by treatment with citicoline eye drops in liposomal formulation in open angle glaucoma: a pilot electrofunctional study. *Adv Ther*. 2019;36:987-96.
88. Braga LEG, Miranda RL, Granja MG, Giestal-de-Araujo E, dos Santos AA. PKC delta activation increases neonatal rat retinal cells survival in vitro: involvement of neurotrophins and M1 muscarinic receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;500:917-23.

89. Bucolo C, Platania CBM, Drago F, Bonfiglio V, Reibaldi M, Avitabile T, et al. Novel therapeutics in glaucoma management. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16:978-92.
90. Iulia C, Ruxandra T, Costin LB, Liliiana-Mary V. Citicoline — a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Rom J Ophthalmol.* 2017;61:152-8.
91. Chițu I, Voinea LM, Istrate S, Vrapciu A, Ciulovică RC, Tudosescu R. The neuroprotective role of citicoline treatment in glaucoma — 6 months results of a prospective therapeutic trial. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63:222-30.
92. Sastry BV. Cholinergic systems and multiple cholinergic receptors in ocular tissues. *J Ocul Pharmacol.* 1985;1:201-26.
93. Gabelt BT, Kaufman PL, Polansky JR. Ciliary muscle muscarinic binding sites, choline acetyltransferase, and acetylcholinesterase in aging rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:2431-6.
94. Erickson-Lamy KA, Johnson CD, True-Gabelt B, Kaufman PL. Ciliary muscle choline acetyltransferase and acetylcholinesterase after ciliary ganglionectomy. *Exp Eye Res.* 1990;51:295-99.
95. Szabadi E. Functional organization of the sympathetic pathways controlling the pupil: light-inhibited and light-stimulated pathways. *Front Neurol.* 2018;9:1069.
96. Larsen RS, Waters J. Neuromodulatory correlates of pupil dilation. *Front Neural Circuits.* 2018;12:1-9.
97. Wang Y, Zekveld AA, Naylor G, Ohlenforst B, Jansma EP, Lorens A, et al. Parasympathetic nervous system dysfunction, as identified by pupil light reflex, and its possible connection to hearing impairment. *PLoS One.* 2016;11:e0153566.
98. Heller PH, Perry F, Jewett DL, Levine JD. Autonomic components of the human pupillary light reflex. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:156-62.
99. Johnson G, Moore SW. Cholinesterases modulate cell adhesion in human neuroblastoma cells in vitro. *Int J Dev Neurosci.* 2000;18:781-90.
100. Thullberg MD, Cox HD, Schule T, Thompson CM, George KM. Differential localization of acetylcholinesterase in neuronal and non-neuronal cells. *J Cell Biochem.* 2005;96:599-610.
101. Jumbblatt JE, North GT, Hackmiller RC. Muscarinic cholinergic inhibition of adenylyl cyclase in the rabbit iris-ciliary body and ciliary epithelium. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:1103-8.
102. Gil DW, Krauss HA, Bogardus AM, WoldeMussie E. Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1434-42.
103. Nietgen GW, Schmidt J, Hesse L, Hönemann CW, Durieux ME. Muscarinic receptor functioning and distribution in the eye: molecular basis and implications for clinical diagnosis and therapy. *Eye.* 1999;13:285-300.
104. DeRoeth AJ. Cholinesterase activity in ocular tissues and fluids. *Arch Ophthalmol.* 1950;43:1004-25.
105. May A. Morphology of the long and short uveal nerves in the human eye. *J Anat.* 2004;205:113-20.
106. Pesin SR, Candia OA. Acetylcholine concentration and its role in ionic transport by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;22:651-9.
107. Chernyavsky AI, Galitovskiy V, Shchepotin IB, Jester JV, Grando SA. The acetylcholine signaling network of corneal epithelium and its role in regulation of random and directional migration of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:6921-33.
108. Cox MA, Bassi C, Saunders ME, Nechanitzky R, Morgado-Palacin I, Zheng C, et al. Beyond neurotransmission: acetylcholine in immunity and inflammation. *J Intern Med.* 2020;287:120-33.
109. Xue Y, He J, Xiao C, Guo Y, Fu T, Liu J, et al. The mouse autonomic nervous system modulates inflammation and epithelial renewal after corneal abrasion through the activation of distinct local macrophages. *Mucosal Immunol.* 2018;11:1496-511.
110. Ríos JD, Forde K, Diebold Y, Lightman J, Zieske JD, Dartt DA. Development of conjunctival goblet cells and their neuroreceptor subtype expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2127-37.
111. Diebold Y, Ríos JD, Hodges RR, Rawe I, Dartt DA. Presence of nerves and their receptors in mouse and human conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2270-82.
112. Bacman S, Berra A, Sterin-Borda L, Borda E. Muscarinic acetylcholine receptor antibodies as a new marker of dry eye Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:321-7.
113. Peral A, Domínguez-Godínez CO, Carracedo G, Pintor J. Therapeutic targets in dry eye syndrome. *Drug News Perspect.* 2008;21:166-76.
114. Jaga K, Dharmani C. Ocular toxicity from pesticide exposure: a recent review. *Environ Health Prev Med.* 2006;11:102-7.
115. Giniatullin R, Nistri A, Yakel JL. Desensitization of nicotinic ACh receptors: shaping cholinergic signaling. *Trends Neurosci.* 2005;28:371-8.
116. Carlock LL, Chen WL, Gordon EB, Killeen JC, Manley A, Meyer LS, et al. Regulating and assessing risks of cholinesterase-inhibiting pesticides: divergent approaches and interpretations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 1999;2:105-60.
117. Gracitelli CPB, Duque-Chica GL, Moura AL, Nagy BV, de Melo GR, Roizenblatt M, et al. A positive association between intrinsically photosensitive retinal ganglion cells and retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7997-8005.
118. Nietgen GW, Schmidt J, Hesse L, Hönemann CW, Durieux ME. Muscarinic receptor functioning and distribution in the eye: molecular basis and implications for clinical diagnosis and therapy. *Eye.* 1999;13:285-300.
119. Chernyavsky AI, Galitovskiy V, Shchepotin IB, Jester JV, Grando SA. The acetylcholine signaling network of corneal epithelium and its role in regulation of random and directional migration of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:6921-33.
120. Ahrén B, Karlsson S, Lindskog S. Cholinergic regulation of the endocrine pancreas. En: Aquilonius SM, Gillberg PG, editores. *Cholinergic neurotransmission: functional and clinical aspects.* Philadelphia: Elsevier; 1990. p. 209-18.
121. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, Misawa H, Ono S, Horiguchi K, et al. Physiological functions of the cholinergic system in immune cells. *J Pharmacol Sci.* 2017;134:1-21.
122. Gratton C, Yousef S, Aarts E, Wallace DL, D'Esposito M, Silver MA. Cholinergic, but not dopaminergic or noradrenergic, enhancement sharpens visual spatial perception in humans. *J Neurosci.* 2017;37:4405-15.
123. Lenoir H, Siéroff E. Visual perceptual disorders in Alzheimer's disease. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2019;17:307-16.
124. Dementi B. Ocular effects of organophosphates: a historical perspective of Saku disease. *J Appl Toxicol.* 1994;14:119-29.
125. Ofek K, Soreq H. Cholinergic involvement and manipulation approaches in multiple system disorders. *Chem Biol Interact.* 2013;203:113-9.
126. de Meel RHP, Raadsheer WF, van Zwet EW, Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Ocular weakness in myasthenia gravis: changes in affected muscles are a distinct clinical feature. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6:369-76.
127. Sandoval-Herrera N, Mena F, Espinoza M, Romero A. Neurotoxicity of organophosphate pesticides could reduce the ability of fish to escape predation under low doses of exposure. *Sci Rep.* 2019;9:10530.
128. Fukuto TR. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. *Environ Health Perspect.* 1990;87:245-54.
129. van de Kreeke JA, Nguyen HT, den Haan J, Konijnenberg E, Tomassen J, den Braber A, et al. Retinal layer thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmologica.* 2019;97:798-804.
130. Kusne Y, Wolf AB, Townley K, Conway M, Peyman GA. Visual system manifestations of Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:e668-76.
131. Naguib S, Bernardo-Colón A, Cencer C, Gandra N, Rex TS. Galantamine protects against synaptic, axonal, and vision deficits in experimental neurotrauma. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104695.
132. Rokem A, Silver M. The benefits of cholinergic enhancement during perceptual learning are long-lasting. *Front Comput Neurosci.* 2013;7:66.
133. Boucart M, Bubico G, Szaffarczyk S, Defoort S, Ponchel A, Waucquier N, et al. Donepezil increases contrast sensitivity for the detection of objects in scenes. *Behav Brain Res.* 2015;292:443-7.
134. Nashine S, Kenney MC. Role of citicoline in an in vitro AMD model. *Aging (Albany NY).* 2020;12:9031-40.
135. Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5'-diphosphocholine (citicoline): evidence for a neuroprotective role in glaucoma. *Nutrients.* 2020;12:793.
136. Laspas P, Zhutdieva MB, Brochhausen C, Musayeva A, Zadeh JK, Pfeiffer N, et al. The M1 muscarinic acetylcholine receptor subtype is important for retinal neuron survival in aging mice. *Sci Rep.* 2019;9:5222.
137. Hwang JS, Shin YJ. Role of choline in ocular diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4733.
138. Choi JJ, Hwang JS, Shin YJ. Effect of oral choline alfoscerate on patients with keratoconjunctivitis sicca. *Nutrients.* 2020;12:1526.