

Apoptosis y necroptosis en las enfermedades oftalmológicas

Apoptosis and necroptosis in ocular diseases

Raisa Ivis Beltrán Saínez, Raisa Hernández Baguer

Hospital Docente Clínico-Quirúrgico "Dr. Salvador Allende". Municipio Cerro, La Habana, Cuba.

RESUMEN

La apoptosis es un término relativamente reciente mediante el cual se denomina a un tipo de muerte celular programada, que se encuentra ligada a diferentes procesos patológicos (cáncer, enfermedades inflamatorias y degenerativas). Actualmente se considera otro tipo de muerte celular no programada, que es la necrosis, la cual ocurre por mecanismos no modulados y se menciona una variedad de esta última: la necroptosis. Ambos procesos (apoptosis y necroptosis) se encuentran presentes en la fisiopatología de algunas enfermedades oftalmológicas, lo que nos motivó a realizar una revisión bibliográfica renovada acerca del tema, con el objetivo de acrecentar el conocimiento sobre el tema y su relación con algunas enfermedades oftalmológicas en las que participan. Se revisaron textos básicos de Oftalmología y se localizaron artículos sobre el tema de los últimos 5 años a través Google como motor de búsqueda, el directorio LILACS y la consulta de las bases de datos PubMed y Hinari. Aún queda mucho por recorrer en el estudio de estos procesos que ocurren a nivel celular y que en ocasiones solo se han podido constatar a través de estudios de laboratorio y con modelos de animales. Su mayor comprensión puede constituir una vía para el surgimiento de nuevas terapéuticas antiapoptóticas y antinecroptóticas.

Palabras clave: apoptosis; necroptosis; enfermedades oftalmológicas.

ABSTRACT

Apoptosis is a relatively recent term to define a process of programmed cellular death related to different pathological processes (cancer, inflammatory and degenerative diseases). There is currently another process of non-programmed cellular death named necrosis, which occurs through non-modulated mechanisms and a variety is called necroptosis. Both processes (apoptosis and necroptosis) can be found in the

physiopathology of some ophthalmological disorders, which prompted us to carry out an updated literature review on this topic. The objective was to increase the amount of knowledge on the topic and its relation to some of the ophthalmological disorders in which it is involved. Basic texts of ophthalmology were reviewed and articles published in the last five years were tracked down using Google as search engine, the LILACS directory and the consultation of the PubMed and Hinari databases. There is still much to be studied on these processes that take place at the cell level and that have only been verified through lab studies and with animal models. Better understanding of this process may pave the way for the emergence of new anti-apoptosis and anti-necroptosis therapies.

Key words: apoptosis; necroptosis; apoptosis and ocular diseases.

INTRODUCCIÓN

La apoptosis, de acuerdo con *Majno y Joris*, es un tipo de muerte celular que difiere de la necrosis por ser genéticamente regulado, caracterizado por la activación de proteasas específicas (caspasas), que le confieren a la célula una morfología especial y que finaliza en la fagocitosis de esta sin infiltrado inflamatorio.¹ La primera bibliografía hallada sobre el tema para nuestro trabajo data de hace casi 20 años. En el campo de la Oftalmología, también en esa fecha, se comenzó a tener en cuenta principalmente el proceso de apoptosis para explicar algunas enfermedades.

Castagnino plantea que esta muerte celular está sometida a un proceso que abarca tres etapas: en la fase inicial la célula recibe un estímulo que dispara el mecanismo de la apoptosis; en la fase ejecutoria, el mecanismo molecular se hace activo y la célula está en camino a morir aunque morfológicamente aparece intacta; y en la última fase, denominada degradativa, el proceso se hace irreversible, y tanto la degradación del ADN como los cambios morfológicos se hacen visibles por dos rutas en las que están implicados dos tipos de moléculas ligando receptor:

1. La ruta extrínseca se dispara por la unión de ligandos a los receptores de la muerte pertenecientes a la superfamilia del receptor de TNF (factor de necrosis tumoral, en español) y deriva en un complejo intracelular que produce la activación de proteínas llamadas caspasas.
2. La denominada ruta intrínseca responde a la mayoría de las señales moduladas por la interrelación entre los miembros de la familia Bcl-2 e implica la participación de las mitocondrias.²

Sin embargo, *Golstein y Kroemer* plantean en su estudio evidencias que indican que también la muerte celular por necrosis puede ser programada. Estas evidencias son:

- La muerte celular con apariencia necrótica puede contribuir al desarrollo embriogénico y a la homeostasis del adulto.
- Las células necróticas pueden ser inducidas por ligandos que influyen en receptores específicos de membrana.

- a necrosis puede estar regulada por factores genéticos, epigenéticos y farmacológicos, muy coincidentemente con la apoptosis.³

Degterev, Huang, Hotchkiss y otros señalan que cuando se ha inhibido la apoptosis, con sustancias antiapoptóticas, se ha demostrado que se produce otro tipo de muerte celular mediada por las RIP-Kinasas-1 y 3, a las que se les llama necroptosis.^{4,5} A partir de este señalamiento, nuevos retos e interrogantes se plantearon a la comunidad médica mundial para tratar de comprender mejor estos procesos, principalmente de qué forma estos se involucran con importantes enfermedades oftalmológicas que comprometen la función visual y llevan hasta ahora irremediablemente a la ceguera. Con esta motivación se realiza esta revisión.

ENFERMEDADES OFTALMOLÓGICAS QUE COMPROMETEN LA FUNCIÓN VISUAL

APOPTOSIS

Se revisaron textos básicos de Oftalmología y se localizaron artículos sobre el tema de los últimos 5 años a través Google como motor de búsqueda, el directorio LILACS y la consulta de las bases de datos PubMed y Hinari. Teniendo en cuenta que la apoptosis es un proceso dinámico, la aparición de los eventos relacionados y su detección van a depender de múltiples factores. Dentro de los procesos comúnmente utilizados para detectar apoptosis están la detección de degradación de ADN, los cambios en la simetría de la membrana celular y la activación de proteínas específicas. *Pérez Machado, Lie y Lopategui* plantean que la apoptosis se ha relacionado con importantes procesos, como el desarrollo embrionario y el órgano-génesis, el mantenimiento del número adecuado de células y la eliminación de aquellas dañadas, envejecidas o potencialmente peligrosas.^{6,7} Es un hecho que en diferentes enfermedades oftalmológicas se ha demostrado la participación de estos procesos de muerte celular, aspecto que trataremos en este artículo.

GLAUCOMA Y OTRAS NEUROPATÍAS

Sistémicamente, la apoptosis es desencadenada por diferentes procesos crónicos incluyendo la radiación, el trauma químico, la isquemia crónica y el trauma mecánico crónico. En el glaucoma, el daño a la célula ganglionar y su muerte eventual pueden ser causados por diversos factores incluyendo el trauma mecánico, el bloqueo del transporte axoplásmico, la isquemia crónica, las toxinas metabólicas, las influencias genéticas y los fenómenos inmunes.

En el glaucoma, nos refiere Stamper que se produce colapso del plato de la lámina cribosa el cual, por otro lado, causa enrizado de los axones de las células ganglionares a medida que atraviesan dicho plato. Este enrizado de los axones interfiere con el transporte axoplásmico en ambas direcciones, y como las neurotrofinas y otras proteínas de apoyo del cerebro no pueden alcanzar el cuerpo celular, se activa el proceso de la apoptosis. Otra consecuencia del enrizado de los axones es la depresión del gen de la célula sobreviviente, que aumenta la sensibilidad de la célula a las excitotoxinas en la matriz extracelular adyacente y produce también un aumento en las especies reactivas oxidativas (radicales libres). Se ha implicado en el glaucoma una deficiencia en la autorregulación en los vasos del nervio óptico. Esto podría resultar en episodios de isquemia o bajos niveles de isquemia crónica y cualquiera de ellos llevar a la apoptosis.

Las membranas celulares tienen receptores que son sensitivos a ciertas excitotoxinas, como el nmetil-aspartato y el glutamato. Estos receptores abren los canales de calcio de la membrana celular y permiten que el calcio inunde la célula. El calcio estimula algunos de los oncogenes celulares (BAD y BAX) para empezar la secuencia de la apoptosis. También interfiere con las funciones mitocondriales y otras funciones celulares y altera la señal de la función de transporte de la célula ganglionar.⁸ El daño al nervio óptico causa típicamente una potencial pérdida de visión permanente.

Como en la mayoría de las vías del sistema nervioso central se piensa que el nervio óptico no puede regenerarse si es dañado, autores como *Cramer, Sur y Dobkin*, se refieren al término de neuroplasticidad, que es la habilidad del sistema nervioso y del cerebro de modificar su estructura y su función en todos los niveles, y consideran que esta es variable en el curso de la vida. No obstante, es más pronunciado durante el desarrollo temprano y existe un enorme consenso de que un importante grado de flexibilidad es mantenido incluso en los adultos, en quienes se evidencia pérdida de la visión y posteriormente ocurren cambios compensatorios neuroplásticos, relacionados con las funciones cognitivas y las habilidades observadas en pacientes ciegos, lo que ha contribuido en gran medida a su rehabilitación.⁹

Cuando ocurre daño a nivel de la capa de células ganglionares, que puede ser causado por glaucoma, trauma, toxicidad, inflamación, isquemia y enfermedades congénitas o compresión por lesiones tumorales, así como aneurismas, ocurre pérdida visual importante por apoptosis y necroptosis. No obstante, encontramos referencias de autores, como *Klocker y Watanabe*, de sustancias neuroprotectoras que han sido utilizadas en modelos de animales como la neurotrofina, la cual reduce la apoptosis de las células ganglionares de la retina tras la axotomía llamada BDNF. El efecto protector del BDNF se produce mediante la reducción de la actividad de caspasa 9 y de caspasa 3, implicadas en la apoptosis.^{10,11}

Con el uso de la axotomía en ratas, como modelo de daño a las células ganglionares de la retina, *Manabe* ha demostrado que -además de los factores tróficos- otras sustancias pueden tener un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina. Así la administración de antibióticos como cicloheximida o actinomicina D reduce la muerte de células ganglionares de la retina inducida mediante axotomía.¹²

Kroemer se refiere a que se conoce que la apoptosis es un proceso altamente regulado, e involucra a la familia de las cisteína proteinasas llamadas Caspasas, caracterizadas por condensación de la cromatina, así como degradación del DNA. En contraste, la necrosis se caracteriza por hinchazón de la célula y sus organelas y la ruptura de la membrana plasmática con liberación de contenido intracelular y la inflamación secundaria, lo que se considera un proceso pasivo y no regulado de muerte celular.¹³

Golstein, al igual que *Li y Yang*, se refieren a que algunas necrosis pueden ser reguladas por vías de transducción, como las mediadas por las proteínas interactuantes con receptores (RIP) Kinasas 1 y 3, especialmente cuando las caspasas están inhibidas o no pueden ser activadas eficientemente.^{3,14} *Vavvas, Miller y Kayama*, en su estudio a través de pruebas de laboratorio, descubrieron que un inhibidor de la necroptosis, un RIP-Kinasa inhibidor, como el Necrostatin-1 podría ser usado para reducir o prevenir la pérdida de la viabilidad de las células ganglionares, sobre todo si fuera combinado con un inhibidor apoptótico como la Z-VAD o IDN-6556. Debe ser conocido previamente que la muerte de las células ganglionares en el glaucoma u otras neuropatías ocurre primariamente por apoptosis. Sin embargo, estudios con administración de Z-VAD, han fallado en inhibir la apoptosis y prevenir la pérdida de células ganglionares porque no se conocía el hecho de que, al inhibir la apoptosis, ocurría la necroptosis. En todo caso, se propuso utilizar un inhibidor de la

apoptosis y un inhibidor de la necroptosis en conjunto, y se logró preservar, e incluso mejorar relativamente, la función visual de estos ojos. Entre las enfermedades oculares que podrían ser incluidas estarían el glaucoma, el trauma que involucre el nervio óptico, la neuritis óptica, las neuropatías ópticas, la oclusión de la arteria central de la retina, la oclusión de la vena central de la retina y la retinopatía diabética.¹⁵

La Fuente y Villegas se refieren a que otra sustancia, como la brimonidina -un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos que reduce la presión intraocular a través de la disminución de la secreción de humor acuoso- ha sido probada y observaron que reduce la muerte de las células ganglionares de la retina en un modelo experimental de isquemia, tras daño mecánico en el nervio óptico o en un modelo de hipertensión ocular crónica en rata. El efecto neuroprotector de la brimonidina se observa, tanto cuando se administra por vía intraperitoneal como cuando se administra por vía tópica, y es dependiente de la dosis.¹⁶ Pensamos que este estudio contribuirá en gran medida a que en enfermedades tan devastadoras para la visión del paciente se eviten cambios anatómicos destructivos de la retina, mediados por estos dos procesos, para lograr un mejor pronóstico.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Es conocido por todos el papel de la hiperglicemia y las diferentes vías por las cuales da al traste con la visión del paciente, pero también es importante conocer que, según autores como *Kern y Mizutani*, se han encontrado evidencias de que las células endoteliales de los capilares y los pericitos mueren también por muerte celular programada, lo que ha sido demostrado en humanos y en ratas galactosémicas. Se especula además del posible rol de la apoptosis y/o necroptosis en la muerte de las neuronas retinales, dado los hallazgos de caspasas efectoras en retinas de animales de laboratorio.¹⁷⁻¹⁹

Recientemente, con respecto a una proteína pro-oxidante y pro-apoptótica llamada proteína interactuante con la thioredoxina (TXNIP), ha sido demostrado que está desregulada en la retinopatía diabética y en la hiperglicemia, provoca sobreexpresión de esta y como consecuencia estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación y muerte celular prematura. Sobre este aspecto se pronuncian *Devi* y otros, quienes indican una serie de interrogantes para todos los oftalmólogos acerca de esta sustancia y la posibilidad de futura regulación farmacológica de esta.²⁰

DESPRENDIMIENTO DE RETINA

El desprendimiento de retina (DR) es otra causa común de pérdida visual en el humano; este trae como consecuencia que los fotorreceptores se separen del epitelio pigmentario de la retina y estos, a su vez, mueran. Secundariamente se deteriora la visión. La muerte celular se produce por apoptosis y en su defecto por necroptosis, en la que juegan un importantísimo papel los receptores inductores de esta, que la activan en las células fotorreceptoras, y su muerte celular programada es el mecanismo fundamental por el cual se pierde la visión en esta entidad.

La familia de receptores de la muerte interviene en la regulación del número celular en condiciones fisiológicas, ya que eliminan células dañinas o infectadas por virus. *Hitomi y Christofferson* mencionaron en su estudio que a estos receptores se unen los llamados ligandos, como son TNF α (factor tumoral de necrosis), FasL y TRAIL; estos son los mismos que actúan y activan en la necroptosis y la apoptosis.²⁵

Las caspasas son proteasas que juegan un papel clave en el proceso de apoptosis. La familia de las caspasas está constituida por más de doce proteasas caracterizadas por la presencia de residuos de cisteína en su sitio activo. Estas proteínas están ampliamente conservadas en el proceso evolutivo y comparten secuencias estructurales comunes. Las caspasas se sintetizan como precursores inactivos que se convierten en la forma activa por rotura proteolítica. Una vez activas, las caspasas producen la hidrólisis a partir de residuos de ácido aspártico en la proteína sustrato. Así, la activación inicial de una caspasa provoca una reacción en cadena que conduce a la activación de otras caspasas y a la muerte de la célula. Por lo tanto, la regulación de la activación de las caspasas es fundamental para determinar la supervivencia celular.

Aunque la familia de las caspasas comparte una estructura común, los análisis filogenéticos han demostrado la existencia de subfamilias que presentan diferentes características y que por lo tanto pueden tener distinto papel en el proceso de apoptosis. Así, las caspasas iniciadoras (caspasas -2, -8, -9, -10) presentan prodominios funcionales que permiten la asociación de estas moléculas con complejos de señalización; las caspasas ejecutoras (caspasas -3, -6, -7) son activadas por las caspasas iniciadoras y son las responsables de la interacción con otras moléculas que desencadenan la apoptosis. La tercera subfamilia de caspasas es la de las caspasas procesadoras de citoquinas (caspasas-1, -4, -5, -12, -13, -14). De ahí que jueguen un importante papel en la muerte celular programada por apoptosis, y sean similar al papel que juegan las RIP-Kinasas en la necroptosis.

Actualmente se conoce un inhibidor de las caspasas que es conocido como z-vad-fmk, el cual inhibe la apoptosis, pero promueve la vía de la necroptosis como una muerte celular alternativa, que puede ser inhibida por Nec-1, según mencionan en su trabajo *Rosembaum y Degterev*.^{26,4}

García y Vecino plantean que los datos encontrados en la bibliografía citada sobre los mecanismos que determinan la muerte por apoptosis de los fotorreceptores son a veces contradictorios. Parece que la activación de un tipo u otro de caspasas, o incluso la activación de distintas vías, depende del modelo experimental utilizado.²⁷ Sin embargo, a pesar de que la apoptosis en modelos de animales ha sido demostrada, poco es conocido sobre su ocurrencia en humanos con DR. *Arroyo, Yang y Bula*, en su estudio, descubrieron fotorreceptores con signos de muerte mediada por apoptosis y aumento de los ligandos como Fas y FasL en respuesta al DR.²⁸ Consideramos que se debe seguir investigando al respecto, ya que inhibir la necroptosis y la apoptosis pudiera convertirse en una futura terapéutica para evitar el daño a los fotorreceptores que ocurre luego del desprendimiento de retina.

DISTROFIAS RETINIANAS

Existen varias distrofias retinianas; la más frecuente es la retinosis pigmentaria (RP). Al menos 50 genes y loci han sido encontrados como causantes de retinosis pigmentaria, pero en el 50 % de los casos la mutación no ha sido identificada aún. Como consecuencia de la mutación se producen cambios en el fotorreceptor bastón. El primer cambio histológico encontrado en este fotorreceptor es el acortamiento del segmento externo de estos. Este acortamiento progresivo es seguido por la pérdida de la célula por un mecanismo de apoptosis (muerte celular programada) y recientemente también se menciona la necroptosis como proceso implicado que actúa de forma sinérgica a través de la acción de las rip-kinasas.²⁹

Alrededor de los años 90, *Geller y Sieving* demostraron que la pérdida del 90 % de los fotorreceptores conos foveales permanecía compatible con una correcta orientación y discriminación, a pesar de los cambios en la agudeza visual.³⁰ Es por

esto que la comunidad científica se esfuerza en conocer y entender las bases de la pérdida de los conos por apoptosis y necroptosis en esta distrofia y tratan de identificar aspectos que la prevengan. *Sahel* y otros identificaron una proteína que es capaz de rescatar conos en retina de ratones rd1, *in vivo* e *in vitro*. Lo llamaron *rod-derived cone viability factor* (RdCVF) o factor derivado de los bastones viabilizador de los conos. Este descubrimiento provee una interacción básica bioquímica entre conos y bastones y mantiene un rol clave en la conservación de la viabilidad de los conos, que los protege de la muerte celular programada. Se trata de una proteína tipo thioredoxina truncada específicamente expresada por los fotorreceptores.^{31,32} Acerca del proceso de muerte celular programada (apoptosis y necroptosis) y su papel en las enfermedades oftalmológicas falta mucho camino por recorrer en cuanto a la profundización en las bases fisiopatológicas de lo que ocurre en estos padecimientos y en la experimentación *in vitro* e *in vivo*.

La bibliografía revisada señala que los estudios han sido realizados fundamentalmente en modelos animales; pero consideramos que, aun así, son extraordinarios los hallazgos hasta el momento reflejados en los diferentes estudios. Indudablemente este tema ha quedado abierto a la comunidad científica para continuar las investigaciones y descubrir nuevas sustancias antiapoptóticas y antinecroptóticas, así como neuroprotectoras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis: an overview of cell death. *Am J Pathol.* 1995;146:3-15.
2. Castagnino JM. Modelado molecular y apoptosis (editorial). *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2004;38(1):1.
3. Golstein P, Kroemer G. Death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci Cell.* 2007;32:37-43.
4. Degterev A, Huang Z, Boyce M. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol.* 2005;1(2):112-5.
5. Hotchkiss RS, Strasser A, Mc Dunn JE. Cell death. *N Engl J Med.* 2009;361(16):1570-83.
6. Pérez-Machado J, Lie-Concepción A. Apoptosis, mecanismo de acción. *Rev Cienc Méd La Habana [revista en Internet].* 2012 [citado 22 de enero de 2016];18(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/572>
7. Lopategui Cabezas I, Herrera Batista A. Papel crucial de la mitocondria en la muerte celular. *Rev Cubana Invest BioMed.* 2010;29(2):39-42.
8. Stamper R. Mecanismos de daño del nervio óptico en glaucoma. Últimas innovaciones en los glaucomas, etiología, diagnóstico y tratamiento. *Highl Ophthalmol Intern.* 2002(12):107-9.
9. Cramer SC, Sur M, Dobkin B, O'Brien Ch, Sanger TD, Trojanowsky J, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain.* 2011;134(6):1591-1609.

10. Klocker N, Kermer P, Weishaupt JH, Labes M, Ankerhold R, Bahr M. Brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection of adult rat retinal ganglion cells in vivo does not exclusively depend on phosphatidylinositol-3'-kinase/protein kinase B signalling. *J Neurosci*. 2000;20:6962-7.
11. Watanabe M, Fukuda Y. Survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells in adult cats. *Progr Retin Eye Res*. 2002;21:529-53.
12. Manabe S, Kashii S, Honda Y, Yamamoto R, Katsuki H, Akaike A. Quantification of axotomized ganglion cell death by explant culture of the rat retina. *Neurosci Lett*. 2002;334:33-6.
13. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, Hengartner M. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death & Differentiation*. 2009;16(1):3-11.
14. Li Y, Yang X, Ma C, Qiao J, Zhang C. Necroptosis contributes to the NMDA-induced excitotoxicity in rat's cultured cortical neurons. *Neurosci Lett*. 2008;447(2-3):120-3.
15. Vavvas D, Miller JW, Kayama M. Methods and compositions for preserving Retinal Ganglion Cells. MEDLINE; 2014:123-34.
16. Lafuente MP, Villegas-Pérez MP, Mayor S, Aguilera ME, Miralles de Imperial J, Vidal-Sanz M. Neuroprotective effects of brimonidine against transient ischemia-induced retinal ganglion cell death: a dose response in vivo study. *Exp Eye Res*. 2002;74:181-9.
17. Kern TS, Tang J, Mizutani M, Kowluru RA, Nagaraj RH, Romeo G, Podesta FL. Response of capillary cell death to aminoguanidine predicts the development of retinopathy: comparison of diabetes and galactosemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;41:3972-8.
18. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetes retinopathy. *J Clin Invest*. 1996;97:2883-90.
19. Mohr S, Tang J, Kern TS. Caspase activation in retinas of diabetic and galactosemic mice and diabetic patients. *Diabetes*. 2002;51:1172-9.
20. Devi TS, Lee I, Huttemann M, Kumar A, Nantwi KD. TXNIP links innate host defense mechanisms to oxidative stress and inflammation in retinal Muller glia under chronic hyperglycemia: implications for diabetic retinopathy. *Exp Diab Res*. 2012:438-40.
21. Devi TS, Hosoya K, Terasaki T, Singh LP. Critical role of TXNIP in oxidative stress, DNA damage and retinal pericyte apoptosis under high glucose: implications for diabetic retinopathy. *Exp Cell Res*. 2013;319:1001-12.
22. Barot M, Gokulgandhi MR, Mitra AK. Mitochondrial dysfunction in retinal diseases. *Curr Eye Res*. 2011;36:1069-77.
23. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 in inflammation activation. *Nature*. 2011;469:221-5.
24. Lalit PS. Thioredoxine Interacting Protein (TXNIP) and Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2013;5(4):10.

25. Hitomi J, Christofferson DE, Ng A. Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway. *Cell*. 2008;135(7):1311-23.
26. Rosenbaum DM, Degterev A, David J, et al. Necroptosis, a novel form of caspase-independent cell death, contributes to neuronal damage in a retinal ischemia-reperfusion injury model. *J Neurosci Res*. 2010; 88(7):1569-76.
27. García M, Vecino E. Vías de señalización intracelular que conducen a la apoptosis de las células de la retina. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2003;78:351-64.
28. Arroyo JG, Yang L, Bula D. Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(4):605-10.
29. Murakami Y, Miller JW. Rip Kinase mediated necrosis as an alternative mechanism of photoreceptor death. *Oncotarget*. 2011;2:497-509.
30. Geller AM, Sieving PA. Assessment of foveal cone photoreceptors in Stargardt's macular dystrophy using a small dot detection task. *Vis Res*. 1993;33:1509-24.
31. Sahel JA, Léveillard T, Picaud S, Dalkara D. Functional rescue of cone photoreceptors in retinitis pigmentosa. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013;13:2314-7.
32. Léveillard T, Mohand-Said S, Lorentz O, Hicks D, Fintz AC, Clerin E, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet*. 2004;36:755-9.

Recibido: 14 de abril de 2014.

Aprobado: 14 de diciembre de 2015.

Raisa Ivis Beltrán Saínz. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Dr. Salvador Allende".
Municipio Cerro, La Habana, Cuba. Correo electrónico: raiza.beltran@infomed.sld.cu